

PROYECTO FICHA TÉCNICA

YERVOY[®] 5 mg/mL Solución Inyectable para Perfusión (Ipilimumab)

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

YERVOY (ipilimumab) se suministra en viales de un solo uso de 50 mg/10 mL. Cada vial de 10 mL contiene 50 mg de ipilimumab. Cada mililitro contiene 5 mg de ipilimumab y los siguientes excipientes: tris clorhidrato, cloruro de sodio, manitol, ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), polisorbato 80, agua para inyección, hidróxido de sodio (ajuste pH), ácido clorhídrico (ajuste pH) .

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une al antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). Inmunoglobulina IgG1 K. Código ATC: L01XC11.

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Melanoma Metastásico o Irresecable

YERVOY está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o irresecable en pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad o más.

1.2 Tratamiento Adyuvante del Melanoma

YERVOY está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo con afectación patológica de los ganglios linfáticos regionales de más de 1 mm que han sido sometidos a resección completa, incluyendo linfadenectomía total.

1.3 Carcinoma de Células Renales Avanzado

YERVOY, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (RCC) avanzado con riesgo intermedio o alto que no ha sido tratado previamente.

1.4 Cáncer Colorrectal Metastásico con Inestabilidad Microsatelital Alta (MSI-H) o Déficit de los Genes de Reparación del ADN (dMMR)

YERVOY, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H, por sus siglas en inglés) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR, por sus siglas en inglés) que ha progresado después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

Esta indicación ha sido autorizada a través de una aprobación acelerada sobre la base de la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta [véase *Estudios Clínicos (14.4)*]. La aprobación continuada para esta indicación podrá depender de la verificación y la descripción de un beneficio clínico en ensayos confirmatorios.

1.5 Carcinoma Hepatocelular

YERVOY, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) que han sido previamente tratados con sorafenib. Esta indicación ha sido autorizada a través de una aprobación acelerada sobre la base de la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta [véase *Estudios Clínicos (14.5)*]. La aprobación continuada para esta indicación podrá depender de la verificación y la descripción de un beneficio clínico en ensayos confirmatorios.

1.6 Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas (NSCLC) Metastásico

YERVOY, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 ($\geq 1\%$) según se determina mediante una prueba aprobada por la FDA [véase *Posología y Administración (2.1)*], sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

YERVOY, en combinación con nivolumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

1.7 Mesotelioma Pleural Maligno

YERVOY, en combinación con nivolumab, está indicado para la primera línea de tratamiento de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irreseccable.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de Pacientes

Selección de pacientes con NSCLC metastásico para el tratamiento con YERVOY en combinación con nivolumab en función de la expresión de PD-L1 [véase Estudios Clínicos (14.6)].

La información sobre pruebas aprobadas por la FDA para la determinación de la expresión de PD-L1 en el NSCLC se encuentra disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

2.2 Dosis Recomendada

Las dosis recomendadas de YERVOY como monoterapia se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis recomendadas de YERVOY como monoterapia

Indicación	Dosis recomendada de YERVOY	Duración de la terapia
Melanoma irresecable o metastásico	3 mg/kg cada 3 semanas (perfusión intravenosa de 90 minutos)	Máximo de 4 dosis
Tratamiento adyuvante del melanoma	10 mg/kg cada 3 semanas, seguida de 10 mg/kg cada 12 semanas (perfusión intravenosa de 90 minutos)	Cada 3 semanas hasta un máximo de 4 dosis Cada 12 semanas hasta un máximo de 3 años

Las dosis recomendadas de YERVOY en combinación con otros agentes terapéuticos se presentan en la Tabla 2. Remítase a la respectiva Información de Prescripción para cada agente terapéutico administrado en combinación con YERVOY para obtener información de la dosis recomendada, según corresponda.

Tabla 2: Dosis recomendadas de YERVOY en combinación con otros agentes terapéuticos

Indicación	Dosis recomendada de YERVOY	Duración de la terapia
Carcinoma de células renales avanzado	1 mg/kg cada 3 semanas con nivolumab 3 mg/kg (perfusión intravenosa de 30 minutos el mismo día)	En combinación con nivolumab por 4 dosis. Luego de completar 4 dosis de la terapia de combinación, administrar nivolumab como monoterapia hasta la aparición de una toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

Tabla 2: Dosis recomendadas de YERVOY en combinación con otros agentes terapéuticos

Indicación	Dosis recomendada de YERVOY	Duración de la terapia
Cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR)	1 mg/kg cada 3 semanas con nivolumab 3 mg/kg (perfusión intravenosa de <u>30</u> minutos el mismo día)	Luego de completar 4 dosis de la terapia de combinación, administrar nivolumab como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.
Carcinoma hepatocelular	3 mg/kg cada 3 semanas con nivolumab 1 mg/kg (perfusión intravenosa de <u>30</u> minutos el mismo día)	En combinación con nivolumab por 4 dosis. Luego de completar 4 dosis de la terapia de combinación, administrar nivolumab como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico que expresa PD-L1	1 mg/kg cada 6 semanas con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas (perfusión intravenosa de <u>30</u> minutos)	En combinación con nivolumab hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente	1 mg/kg cada 6 semanas con nivolumab 360 mg cada 3 semanas (perfusión intravenosa de <u>30</u> minutos) y quimioterapia con doblete de platino, según la histología, cada 3 semanas	En combinación con nivolumab hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.
		2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino según la histología
Mesotelioma pleural maligno	1 mg/kg cada 6 semanas con nivolumab 360 mg cada 3 semanas (perfusión intravenosa de 30 minutos)	En combinación con nivolumab hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta 2 años de tratamiento en pacientes sin progresión de la enfermedad

2.3 Modificaciones de Dosis Recomendadas para Reacciones Adversas

No se recomiendan reducciones de dosis para YERVOY. En general, se debe suspender YERVOY en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune severas (Grado 3). Discontinuar permanentemente YERVOY por reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune potencialmente mortales (Grado 4), reacciones mediadas por la respuesta inmune recurrentes severas (Grado 3) que requieren tratamiento con inmunosupresores sistémicos, reacciones persistentes

moderadas (Grado 2) o severas (Grado 3) que duran 12 semanas o más después de la última dosis de YERVOY (excluyendo las endocrinopatías), o incapacidad de reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides. Las modificaciones de dosis de YERVOY o YERVOY en combinación con nivolumab por reacciones adversas que requieren un manejo distinto del indicado en estas guías generales se sintetizan en la Tabla 3.

Cuando YERVOY se administra en combinación con nivolumab, suspender o discontinuar permanentemente tanto YERVOY como nivolumab en caso de toxicidad.

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad*	Modificaciones de la dosis
Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]		
Colitis/diarrea	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado o hepatitis con compromiso tumoral del hígado/no HCC	Aumentos de AST o ALT más de 3 veces y hasta 5 veces el LSN o aumentos de bilirrubina total más de 1.5 veces y hasta 3 veces el LSN	Suspender ^a
	AST o ALT más de 5 veces el LSN o bilirrubina total más de 3 veces el LSN	Discontinuar permanentemente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b /HCC ^c	El nivel basal de AST/ALT es más de 1 y hasta 3 veces el LSN y aumenta a más de 5 y hasta 10 veces el LSN o el nivel basal de AST/ALT es más de 3 y hasta 5 veces el LSN y aumenta a más de 8 y hasta 10 veces el LSN.	Suspender ^a
	Aumentos de AST/ALT a más de 10 veces el LSN	Discontinuar permanentemente

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad*	Modificaciones de la dosis
	o aumentos de bilirrubina total a más de 3 veces el LSN.	
Afecciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN o DRESS	Suspender
	Confirmación de SJS, TEN o DRESS	Discontinuar permanentemente
Endocrinopatías ^d	Grados, 3 o 4	Suspender hasta que el paciente esté clínicamente estable o discontinuar permanentemente según la gravedad
Neumonitis	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Nefritis y disfunción renal	Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Aumento de creatinina en sangre de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Afecciones oftalmológicas	De Grado 2, 3 o 4 que no mejoren a Grado 1 dentro de las 2 semanas de recibir tratamiento tópico o que requieran tratamiento sistémico	Discontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la perfusión [véase Advertencias y Precauciones (5.2)]	Grado 1 o 2	Interrumpir o retrasar la velocidad de perfusión
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, SJS = síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, LSN = límite superior del rango normal.

* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), versión 4.03.

^a Reiniciar en pacientes con resolución completa o parcial (Grado 0 o 1) luego de la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se alcanza la resolución completa o parcial dentro de las 12 semanas

de la última dosis o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o una dosis menor dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

- b Si los niveles de AST/ALT son menores o iguales al LSN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente YERVOY en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.
- c Esta guía solo se aplica a los pacientes con HCC que están siendo tratados con YERVOY en combinación con nivolumab.
- d Dependiendo de la gravedad clínica, considerar suspender por endocrinopatía de Grado 2 hasta que los síntomas mejoren con reemplazo hormonal. Reiniciar una vez que se hayan resuelto los síntomas agudos.

2.4 Preparación y Administración

- No agitar el producto.
- Verificar visualmente que no haya partículas ni decoloración en el producto antes de su administración. Desechar el vial si la solución está turbia, presenta una decoloración pronunciada (el color de la solución puede ser amarillo pálido) o si presenta partículas extrañas que no sean partículas amorfas translúcidas o blancas.

Preparación de la solución

- Dejar reposar el vial a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos antes de preparar la perfusión.
- Extraer el volumen necesario de YERVOY y colocarlo en una bolsa para perfusión intravenosa.
- Diluir con cloruro de sodio al 0.9% para inyección, USP, o dextrosa al 5% para inyección, USP, hasta alcanzar una concentración final que oscile entre 1 mg/mL y 2 mg/mL. Mezclar la solución diluida por inversión suave.
- Luego de la preparación, almacenar la solución diluida en condiciones de refrigeración a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F), o a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F) durante no más de 24 horas desde el momento de preparación hasta el momento de la perfusión.
- Eliminar los viales parcialmente usados o vacíos de YERVOY.

Administración

- No coadministrar junto con otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.
- Enjuagar la vía intravenosa con cloruro de sodio al 0.9% para inyección, USP, o dextrosa al 5% para inyección, USP, luego de cada dosis.
- Administrar la solución diluida a través de una vía intravenosa que tenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas.
- Cuando se administra en combinación con nivolumab, perfundir nivolumab primero, seguido por YERVOY el mismo día. Cuando se administra con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino, perfundir nivolumab primero, seguido por YERVOY y luego la quimioterapia con doblete de platino el mismo día. Usar bolsas para perfusión y filtros separados para cada perfusión.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Solución Inyectable: 50 mg/10 mL (5 mg/mL) en forma de solución de transparente a levemente opalescente, entre incolora y color amarillo pálido, en un vial de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune Severas y Mortales

YERVOY es un anticuerpo monoclonal completamente humano que bloquea las señales inhibitoras de las células T inducidas por la vía CTLA-4, eliminando así la inhibición de la respuesta inmune con el potencial de inducción de reacciones adversas inmunomediadas. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune aquí enumeradas pueden no incluir todas las posibles reacciones mediadas por la respuesta inmune severas y mortales.

Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, que pueden ser severas o mortales, pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejido. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar YERVOY. Si bien las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune generalmente se manifiestan durante el tratamiento, las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune también pueden manifestarse después de la interrupción de YERVOY.

La identificación y el manejo tempranos son esenciales para garantizar un uso seguro de YERVOY. Monitorear los signos y síntomas que pueden ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune subyacentes. Evaluar la química clínica, incluidas las enzimas hepáticas, la creatinina, el nivel de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y la función tiroidea en condición basal y antes de cada dosis. Instituir tratamiento médico de inmediato, incluida la consulta especializada, según corresponda.

Suspender o discontinuar permanentemente YERVOY según la gravedad [*véase Posología y Administración (2.3)*]. En general, si YERVOY requiere la interrupción o discontinuación, administrar tratamiento con corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que el cuadro mejore a Grado 1 o menos. Cuando mejore a Grado 1 o menos, iniciar la reducción gradual de los corticosteroides y continuar disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune no sean controladas con la terapia con corticosteroides.

Instituir terapia de reemplazo hormonal para las endocrinopatías, según corresponda.

Colitis mediada por la respuesta inmune

YERVOY puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, que puede ser mortal. Se ha reportado infección / reactivación de citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis mediada por la respuesta inmune refractaria a los corticosteroides. En casos de colitis refractaria a los corticosteroides, considerar una repetición de las pruebas de detección de infecciones para descartar etiologías alternativas.

YERVOY 3 mg/kg como monoterapia

Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 12% (62/511) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg como agente único, incluidos eventos de Grado 3-5 (7%) y Grado 2 (5%). La colitis provocó la discontinuación permanente de YERVOY en el 4.3% y a la suspensión de al menos una dosis de YERVOY en el 0.2% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 74% (46/62) de los pacientes con colitis mediada por la respuesta inmune. Cinco pacientes requirieron la coadministración de otro inmunosupresor con corticosteroides. La colitis se resolvió en el 76% de los 62 pacientes. A un paciente se le suspendió una o más dosis de YERVOY por colitis, y ningún paciente recibió tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas.

YERVOY 10 mg/kg como agente único

Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 31% (144/471) de los pacientes que recibieron YERVOY 10 mg/kg como agente único, incluyendo eventos mortales (0.2%), de Grado 4 (1.5%), Grado 3 (14%) y Grado 2 (14%). La colitis provocó la discontinuación permanente de YERVOY en el 61% de los pacientes, y el 3.8% de los pacientes omitieron al menos una dosis de YERVOY debido a colitis.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 85% (123/144) de los pacientes con colitis mediada por la respuesta inmune. Aproximadamente el 26% de los 144 pacientes requirieron la coadministración de otro inmunosupresor con corticosteroides. La colitis se resolvió en el 90% de los 144 pacientes. De los 18 pacientes que omitieron una o más dosis de YERVOY por colitis, 17 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 14 tuvieron recurrencia de la colitis.

YERVOY 1 mg/kg con nivolumab

Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 9% (60/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 3 (4.4%) y Grado 2 (3.7%). La colitis provocó la discontinuación permanente de YERVOY y nivolumab en el 3.2%, y la suspensión de YERVOY y nivolumab en el 2.7% de los pacientes.

En pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab, el uso de corticosteroides sistémicos fue uno de los criterios de diagnóstico necesarios para identificar la colitis mediada por la respuesta inmune. Por lo tanto, se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (60/60) de los pacientes con colitis mediada por la respuesta inmune. Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la coadministración de otro inmunosupresor con corticosteroides. La colitis se resolvió en el 95% de los 60 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por colitis, 16 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 tuvieron recurrencia de la colitis.

YERVOY 3 mg/kg con nivolumab

Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 10% (5/49) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del HCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2 meses (rango: 1.1 a 19 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o suspensión del tratamiento en 4.1% y 4.1% de los pacientes, respectivamente. El 60% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día) por una mediana de duración de 15 días (rango: 9 días a 1.1 meses). Se produjo la resolución completa en el 80% de los pacientes. De los 2 pacientes que habían suspendido YERVOY o nivolumab por colitis, 2 recibieron tratamiento adicional luego de que mejoraran los síntomas, y 2 tuvieron recurrencia de la colitis.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune

YERVOY 3 mg/kg como monoterapia

Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 4.1% (21/511) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg como agente único, incluidos eventos de Grado 3-5 (1.6%) y Grado 2 (2.5%). La hepatitis provocó la discontinuación permanente de YERVOY en el 0.4% de los pacientes, y la suspensión de al menos una dosis de YERVOY en ninguno de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 29% (6/21) de los pacientes con hepatitis mediada por la respuesta inmune. Ningún paciente requirió la coadministración de otro inmunosupresor con corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 86% de los 21 pacientes.

YERVOY 10 mg/kg como monoterapia

Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 15% (73/471) de los pacientes que recibieron YERVOY 10 mg/kg como agente único, incluidos eventos de Grado 4 (2.8%), Grado 3 (8%) y Grado 2 (5%). La hepatitis provocó la discontinuación permanente de YERVOY en el 56% de los pacientes, y el 1.1% de los pacientes omitió al menos una dosis de YERVOY debido a la hepatitis.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 85% (62/73) de los pacientes con hepatitis mediada por la respuesta inmune. Aproximadamente el 15% de los 73 pacientes requirió la coadministración

de otro inmunosupresor con corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 93% de 73 pacientes. De los 5 pacientes que omitieron una o más dosis de YERVOY por hepatitis, 5 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, uno tuvo recurrencia de la hepatitis.

YERVOY 3 mg/kg con vemurafenib

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de YERVOY en combinación con vemurafenib [véase *Indicaciones y Uso (1)*]. En un ensayo de búsqueda de dosis, se produjeron aumentos de Grado 3 en las transaminasas, con o sin aumentos concomitantes de la bilirrubina total, en 6 de 10 pacientes que recibieron YERVOY (3 mg/kg) y vemurafenib (960 mg o 720 mg dos veces al día) concomitantemente.

YERVOY 1 mg/kg con nivolumab

Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 7% (48/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 4 (1.2%), Grado 3 (4.9%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis provocó la discontinuación permanente de YERVOY y nivolumab en el 3.6%, y la suspensión de YERVOY y nivolumab en el 2.6% de los pacientes.

En los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab, el uso de corticosteroides sistémicos fue uno de los criterios de diagnóstico necesarios para identificar la hepatitis mediada por la respuesta inmune. Por lo tanto, se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (48/48) de los pacientes con hepatitis mediada por la respuesta inmune. Aproximadamente el 19% de los pacientes requirió la coadministración de otro inmunosupresor con corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 88% de los 48 pacientes. De los 17 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por hepatitis, 14 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 tuvieron recurrencia de la hepatitis.

YERVOY 3 mg/kg con nivolumab

Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 20% (10/49) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del HCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1.3 meses (rango: 22 días a 4.1 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o suspensión del tratamiento en el 6.1% y 12% de los pacientes, respectivamente. El 70% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) por una mediana de duración de 14 días (rango: 3 días a 34 meses). Se produjo la resolución completa en el 70% de los pacientes. De los 6 pacientes que habían suspendido YERVOY o nivolumab por hepatitis, 4 recibieron tratamiento adicional luego de que mejoraran los síntomas, y 3 tuvieron recurrencia de la hepatitis.

Reacciones adversas dermatológicas mediadas por la respuesta inmune

YERVOY puede causar erupción o dermatitis mediada por la respuesta inmune, incluyendo dermatitis ampollosa y exfoliativa, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN), y DRESS (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos). Los emolientes tópicos y/o corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar erupciones no exfoliativas o ampollosas leves a moderadas. Suspender o discontinuar permanentemente YERVOY según la gravedad [véase *Posología y Administración (2.3)*].

YERVOY 3 mg/kg como monoterapia

Se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 15% (76/511) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg como agente único, incluidos casos de Grado 3-5 (2.5%) y Grado 2 (12%). La erupción provocó la discontinuación permanente de YERVOY en el 0.2%, y la suspensión de al menos una dosis de YERVOY en el 1.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 43% (33/76) de los pacientes con erupción mediada por la respuesta inmune. La erupción se resolvió en el 71% de los 76 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió YERVOY por erupción, 3 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, uno tuvo recurrencia de la erupción.

YERVOY 10 mg/kg como monoterapia

Se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 25% (118/471) de los pacientes que recibieron YERVOY 10 mg/kg como agente único, incluidos eventos de Grado 3 (4%) y Grado 2 (21%). La erupción provocó la discontinuación permanente en el 8% de los pacientes, y el 1.5% de los pacientes omitieron al menos una dosis de YERVOY debido a la erupción.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 70% (83/118) de los pacientes con erupción mediada por la respuesta inmune. La erupción se resolvió en el 81% de 118 pacientes. De los 7 pacientes que omitieron una o más dosis de YERVOY por erupción, 5 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 tuvieron recurrencia de la erupción.

YERVOY 1 mg/kg con nivolumab

Se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 16% (108/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.2%). La erupción provocó la discontinuación permanente de YERVOY y nivolumab en el 0.5% de los pacientes, y la suspensión de YERVOY y nivolumab en el 2.0% de los pacientes.

En los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab, el uso de corticosteroides sistémicos fue uno de los criterios de diagnóstico necesarios para identificar la erupción mediada por la respuesta inmune. Por lo tanto, se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (108/108) de los pacientes. La erupción se resolvió en el 75% de 108 pacientes. De los 13 pacientes

en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por erupción, 11 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 5 tuvieron recurrencia de la erupción.

YERVOY 3 mg/kg con nivolumab

Se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 35% (17/49) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del HCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 15 días (rango: 6 días a 3.1 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la suspensión del tratamiento en el 6% de los pacientes. El 12% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) por una mediana de duración de 8 días (rango: 1 día a 15 días). Se produjo la resolución completa en el 65% de los pacientes. De los 3 pacientes que habían suspendido YERVOY o nivolumab por erupción, 2 recibieron tratamiento adicional luego de que mejoraran los síntomas, y ninguno tuvo recurrencia de la erupción.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune

YERVOY 3 mg/kg como monoterapia

Se produjeron endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune de Grado 2-5 en el 4% (21/511) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg como agente único.

Se produjeron endocrinopatías de graves a potencialmente mortales (Grado 3-4) en 9 pacientes (1.8%). Estos 9 pacientes tuvieron hipopituitarismo, y algunos pacientes tuvieron endocrinopatías concomitantes adicionales, como insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo e hipotiroidismo. Seis de los 9 pacientes fueron hospitalizados por endocrinopatías graves.

Se produjo endocrinopatía moderada (Grado 2) en 12 pacientes (2.3%), incluyendo hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipertiroidismo y síndrome de Cushing.

De los 21 pacientes con endocrinopatía de moderada a potencialmente mortal, 17 requirieron terapia de reemplazo hormonal a largo plazo, incluidas hormonas suprarrenales (n=10) y hormonas tiroideas (n=13).

YERVOY 10 mg/kg como monoterapia

Se produjeron endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune en el 28% de los pacientes (132/471), incluidos eventos de Grado 4 (0.6%), Grado 3 (8%) y Grado 2 (20%).

De los 39 pacientes con endocrinopatías de Grado 3 a 4, 35 tuvieron hipopituitarismo (asociado con una o más endocrinopatías secundarias, por ejemplo, insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo e hipotiroidismo), 3 pacientes tuvieron hipertiroidismo, y 1 tuvo hipotiroidismo primario. Veintisiete de los 39 pacientes (69%) fueron hospitalizados por endocrinopatías. De los 39 pacientes, se informó que el 10% tuvo resolución.

De los 93 pacientes con endocrinopatía de Grado 2, 74 tuvieron hipopituitarismo primario asociado con una o más endocrinopatías secundarias, por ejemplo, insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo e hipotiroidismo, 9 tuvieron hipotiroidismo primario, 3 tuvieron hipertiroidismo, 3 tuvieron tiroiditis con hipotiroidismo o hipertiroidismo, 2 tuvieron hipogonadismo, 1 tuvo tanto hipertiroidismo como hipopituitarismo, y 1 paciente desarrolló oftalmopatía de Graves. De los 93 pacientes, se informó que el 20% tuvo resolución.

Ciento veinticuatro pacientes recibieron corticosteroides sistémicos como inmunosupresión y/o reemplazo hormonal suprarrenal para endocrinopatías de Grado 2 a 4. De estos, 42 (34%) pudieron suspender los corticosteroides. Setenta y tres pacientes recibieron hormonas tiroideas para el tratamiento del hipotiroidismo de Grado 2 a 4. De estos, 14 pacientes (19%) pudieron interrumpir la terapia de reemplazo tiroideo.

YERVOY 1 mg/kg con nivolumab

Hipofisitis:

YERVOY puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con efecto de masa, como cefalea, fotofobia o recortes del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente YERVOY según la gravedad [véase Posología y Administración (2.3)].

Se produjo hipofisitis en el 4.4% (29/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (0.9%). La hipofisitis provocó la discontinuación permanente de YERVOY y nivolumab en el 1.2%, y la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 2.1% de los pacientes. Aproximadamente el 72% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 72% (21/29) de los pacientes con hipofisitis mediada por la respuesta inmune. La hipofisitis se resolvió en el 59% de los 29 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por hipofisitis, 11 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 tuvieron recurrencia de la hipofisitis.

Insuficiencia suprarrenal:

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 7% (48/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.5%) y Grado 2 (4.1%). La insuficiencia suprarrenal provocó la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 1.2%, y la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 2.1% de los pacientes. Aproximadamente el 94% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 94% (45/48) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el

29% de los 48 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por insuficiencia suprarrenal, 11 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

Hipertiroidismo:

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (80/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (4.5%). Ningún paciente discontinuó el tratamiento con YERVOY por hipertiroidismo. El hipertiroidismo provocó la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 2.3% de los pacientes. Aproximadamente el 19% recibió un inhibidor de la síntesis tiroidea. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (16/80) de los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo se resolvió en el 85% de los 80 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por hipertiroidismo, 11 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 tuvieron recurrencia del hipertiroidismo.

Hipotiroidismo:

Se produjo hipotiroidismo en el 18% (122/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo provocó la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 0.2%, y la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 1.4% de los pacientes. Aproximadamente el 82% recibió reemplazo de hormona tiroidea. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 7% (9/122) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 27% de los 122 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por hipotiroidismo, 5 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, un paciente tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Tiroiditis:

Se produjo tiroiditis en el 2.7% (22/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 3 (4.5%) y Grado 2 (2.2%). La tiroiditis provocó la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 0.2%, y la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 0.8% de los pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 18% (4/22) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 64% de los 22 pacientes. De los 5 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por tiroiditis, 5 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, ningún paciente tuvo recurrencia de la tiroiditis.

Diabetes mellitus Tipo 1

Se produjo diabetes en el 2.7% (15/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 4 (0.6%), Grado 3

(0.3%) y Grado 2 (0.9%). La diabetes provocó la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 0.5%, y la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 0.5% de los pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 7% (1/15) de los pacientes con diabetes. La diabetes se resolvió en el 27% de los 15 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por diabetes, 2 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la diabetes.

YERVOY 3 mg/kg con nivolumab

Hipofisitis:

Se produjo hipofisitis en el 4% (2/49) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del HCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue 3.7 meses (rango: 3 meses a 4.3 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación del tratamiento en 2% de los pacientes. Un paciente con hipofisitis recibió altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante 6 días.

Insuficiencia suprarrenal:

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 18% (9/49) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del HCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2.8 meses (rango: 1.4 meses a 8 meses). La insuficiencia suprarrenal condujo a la suspensión del tratamiento en el 4.1% de los pacientes. Un paciente con insuficiencia suprarrenal recibió altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante 1.2 meses. Se produjo la resolución completa en el 22% de los pacientes.

Hipotiroidismo:

Se produjo hipotiroidismo o tiroiditis causante de hipotiroidismo en el 22% (11/49) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del HCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3.3 meses (rango: 1.4 a 16.2 meses). Se produjo la resolución completa en el 46% de los pacientes.

Hipertiroidismo:

Se produjo hipertiroidismo en el 10% (5/49) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del HCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue 1.4 meses (rango: 1.4 a 2.8 meses). Se produjo la resolución completa en el 80% de los pacientes.

Neumonitis mediada por la respuesta inmune

YERVOY 1 mg/kg con nivolumab

Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3.9% (26/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos casos de Grado 3 (1.4%) y Grado 2 (2.6%). La neumonitis provocó la discontinuación permanente de

YERVOY y nivolumab en el 1.8%, y la suspensión de YERVOY y nivolumab en el 1.5% de los pacientes.

En los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab, el uso de corticosteroides sistémicos fue uno de los criterios de diagnóstico necesarios para identificar la neumonitis mediada por la respuesta inmune. Por lo tanto, se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (26/26) de los pacientes con neumonitis mediada por la respuesta inmune. Aproximadamente el 8% requirió la coadministración de otro inmunosupresor con corticosteroides. La neumonitis se resolvió en el 92% de los 26 pacientes. De los 10 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por neumonitis, 10 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 4 tuvieron recurrencia de la neumonitis.

En el NSCLC, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 9% (50/576) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas, incluyendo neumonitis mediada por la respuesta inmune de Grado 4 (0.5%), Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.0%). Cuatro pacientes (0.7%) fallecieron debido a neumonitis. La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango: 5 días a más de 25 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 5% de los pacientes, y a la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 3.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% de los pacientes con neumonitis, a lo cual le siguió una disminución gradual de los corticosteroides. La neumonitis se resolvió en el 72% de los pacientes. Aproximadamente el 13% (2/16) de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis después de reiniciar YERVOY con nivolumab.

YERVOY 3 mg/kg con nivolumab

Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 10% (5/49) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del HCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 8.3 meses (rango: 1.2 a 17.5 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o suspensión del tratamiento en el 6.1% y 4.1% de los pacientes, respectivamente. Todos los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) por una mediana de duración de 23 días (rango: 12 días a 1.4 meses). Se produjo la resolución completa en el 60% de los pacientes. De los 2 pacientes que habían suspendido YERVOY o nivolumab por neumonitis, 2 recibieron tratamiento adicional luego de que mejoraran los síntomas, y 1 tuvo recurrencia de la neumonitis.

Nefritis con disfunción renal mediada por la respuesta inmune

YERVOY 1 mg/kg con nivolumab

Se produjo nefritis con disfunción renal mediada por la respuesta inmune en el 4.1% (27/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 4 (0.6%), Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (2.2%). La nefritis con disfunción renal provocó la discontinuación permanente de YERVOY y nivolumab en el 1.2%, y la suspensión de nivolumab y YERVOY en el 1.8% de los pacientes.

En los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab, el uso de corticosteroides sistémicos fue uno de los criterios de diagnóstico necesarios para identificar la nefritis con disfunción renal mediada por la respuesta inmune. Por lo tanto, se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (27/27) de los pacientes con nefritis con disfunción renal mediada por la respuesta inmune. La nefritis con disfunción renal se resolvió en el 67% de los 27 pacientes. De los 12 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por nefritis, 10 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 4 tuvieron recurrencia de la nefritis.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

En los ensayos clínicos de YERVOY administrado como monoterapia o en combinación con nivolumab, las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas, algunas con desenlace mortal, ocurrieron en < 1% de los pacientes, a menos que se especifique lo contrario, tal como se muestra a continuación:

Sistema nervioso: Neuropatía autoinmune (2%), meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico / miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, disfunción motora

Cardiovasculares: Angiopatía, miocarditis, pericarditis, arteritis temporal, vasculitis

Oculares: Blefaritis, epiescleritis, iritis, miositis orbitaria, escleritis, uveítis. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Si la uveítis ocurre en combinación con otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, considerar un síndrome tipo Vogt-Koyanagi-Harada, que se ha observado en pacientes que recibieron YERVOY y puede requerir tratamiento con corticosteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinales: Duodenitis, gastritis, pancreatitis (1.3%)

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Artritis, miositis, polimialgia reumática, polimiositis, rabdomiólisis

Otras (hematológicas / inmunes): Anemia aplásica, conjuntivitis, citopenias (2.5%), eosinofilia (2.1%), eritema multiforme, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), vasculitis por hipersensibilidad, meningitis, hipoacusia neurosensorial, psoriasis, sarcoidosis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y rechazo de trasplante de órgano sólido.

5.2 Reacciones Relacionadas con la Perfusión

Se pueden producir reacciones graves a la perfusión con YERVOY. Discontinuar YERVOY en pacientes con reacciones a la perfusión graves o potencialmente mortales. Interrumpir o reducir la velocidad de perfusión en pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas [véase *Dosis y Administración (2.3)*]. Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 2.9% (28/982) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg o 10 mg/kg como agente único para el tratamiento del melanoma. Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 5% (33/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o CRC. Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 8% (4/49) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del HCC. Las reacciones adversas relacionadas con la perfusión se produjeron en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas.

5.3 Complicaciones del Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas Después de YERVOY

Se puede producir enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) mortal o grave en pacientes que reciben YERVOY antes o después del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT). Estas complicaciones pueden ocurrir a pesar de la terapia intermedia entre el anticuerpo bloqueador del receptor CTLA-4 y el HSCT alogénico.

Seguir de cerca a los pacientes en busca de evidencia de GVHD e intervenir de inmediato [véase *Reacciones Adversas (6.3)*]. Considerar el beneficio versus los riesgos del tratamiento con YERVOY después de un HSCT alogénico.

5.4 Toxicidad Embrío-Fetal

En función de su mecanismo de acción y de los datos obtenidos en estudios en animales, YERVOY puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de ipilimumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto causó una mayor incidencia de abortos, mortinatos, partos prematuros (con un correspondiente menor peso al nacer), y mayor incidencia de mortalidad infantil de manera relacionada con la dosis. Es probable que los efectos de ipilimumab sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con YERVOY y durante 3 meses después de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)*].

5.5 Riesgos Asociados a la Administración Combinada con Nivolumab

YERVOY está indicado para usar en combinación con nivolumab en pacientes con RCC avanzado, MSI-H o dMMR mCRC, HCC y NSCLC. Remítase a la Información de Prescripción completa para nivolumab a fin de obtener información adicional sobre riesgos que se aplica al uso combinado.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto.

- Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune graves y mortales [*véase Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Reacciones relacionadas con la perfusión [*véase Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Para mayor información, reporte de evento adverso, sírvase contactar a:

Departamento de Información Médica de Bristol Myers Squibb

Correo electrónico: infomedicalatam@bms.com

Línea Telefónica Gratuita: 0800-77-139

6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diferentes, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse en forma directa con los índices de los estudios clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Los datos que se describen en la sección Advertencias y Precauciones reflejan la exposición a YERVOY 3 mg/kg como monoterapia (o en combinación con una vacuna peptídica gp100 experimental) en 511 pacientes del estudio MDX010-20; YERVOY 10 mg/kg como monoterapia en 471 pacientes del estudio CA184-029; YERVOY 1 mg/kg administrado en combinación con nivolumab 3 mg/kg en 1.362 pacientes de los estudios CHECKMATE-214, CHECKMATE-142, CHECKMATE-227 y en el CHECKMATE-743; YERVOY 3 mg/kg administrado con nivolumab 1 mg/kg en 49 pacientes en el CHECKMATE-040; y YERVOY 1 mg/kg administrado en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA, un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico en pacientes adultos que no hayan recibido tratamiento previo para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Melanoma irresecable o metastásico

La seguridad de YERVOY se evaluó en 643 pacientes con melanoma irresecable o metastásico previamente tratados en el estudio MDX010-20 [véase Estudios Clínicos (14.1)]. El estudio MDX010-20 excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune activa o a los que recibieron inmunosupresión sistémica para el trasplante de órganos. Los pacientes recibieron YERVOY 3 mg/kg por 4 dosis administradas por perfusión intravenosa como agente único (n=131), YERVOY con una vacuna peptídica gp100 experimental (n=380) o una vacuna peptídica gp100 como agente único (n=132). Los pacientes del ensayo recibieron una mediana de 4 dosis (rango: 1 a 4 dosis).

Las características de la población de estudio fueron las siguientes: mediana de edad 57 años (rango: 19 a 90), 59% varones, 94% de raza blanca, y estado funcional ECOG basal 0 (56%).

Se discontinuó la administración de YERVOY a causa de las reacciones adversas en el 10% de los pacientes. La Tabla 4 presenta las reacciones adversas observadas en el estudio MDX010-20.

Tabla 4: Reacciones adversas seleccionadas ($\geq 5\%$) en pacientes que recibieron YERVOY con una diferencia entre brazos $>5\%$ para todos los grados y $>1\%$ para los Grados 3 a 5 en comparación con la vacuna peptídica gp100 en el estudio MDX010-20

Reacciones adversas	YERVOY 3 mg/kg n=131		YERVOY 3 mg/kg y gp100 n=380		gp100 n=132	
	Cualquier grado (%)	Grados 3 a 5 (%)	Cualquier grado (%)	Grados 3 a 5 (%)	Cualquier grado (%)	Grados 3 a 5 (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración						
Fatiga	41	7	34	5	31	3
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	5	37	4	20	1
Colitis	8	5	5	3	2	0
Dermatológicas						
Prurito	31	0	21	<1	11	0
Erupción cutánea	29	2	25	2	8	0

Tratamiento adyuvante del melanoma

La seguridad de YERVOY se evaluó en 945 pacientes con melanoma cutáneo resecaado en Estadio IIIA (>1 mm de afectación ganglionar), IIIB y IIIC (sin metástasis en tránsito) en el estudio CA184-029 [véase Estudios Clínicos (14.2)]. El estudio CA184-029 excluyó a los pacientes con tratamiento sistémico previo para el melanoma, enfermedad autoinmune, una enfermedad que requiera inmunosupresión sistémica, o un resultado positivo para hepatitis B, hepatitis C o VIH. Los pacientes recibieron YERVOY 10 mg/kg (n=471) o placebo (n=474) administrado como perfusión intravenosa en 4 dosis cada 3 semanas, seguido de 10 mg/kg cada 12 semanas a partir de la Semana 24 por un máximo de 3 años. En este ensayo, el 36% de los pacientes recibieron YERVOY durante más de 6 meses, y el 26% de los pacientes recibieron YERVOY durante más de 1 año. Los pacientes tratados con YERVOY en el ensayo recibieron una mediana de 4 dosis (rango: 1 a 16).

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad 51 años (rango: 18 a 84 años), 62% varones, 99% blancos, y estado funcional ECOG basal 0 (94%).

YERVOY se interrumpió por reacciones adversas en el 52% de los pacientes. La Tabla 5 presenta reacciones adversas seleccionadas del estudio CA184-029.

Tabla 5: Reacciones adversas ($\geq 5\%$) en pacientes que recibieron YERVOY con una diferencia entre brazos $>5\%$ en comparación con el placebo en el estudio CA184-029

Reacción adversa	YERVOY 10 mg/kg n=471		Placebo n=474	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 a 5 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 a 5 (%)
Dermatológicas				
Erupción	50	2.1	20	0
Prurito	45	2.3	15	0
Gastrointestinales				
Diarrea	49	10	30	2.1
Náuseas	25	0.2	18	0
Colitis	16	8	1.5	0.4
Vómitos	13	0.4	6	0.2
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fatiga	46	2.3	38	1.5
Disminución de peso	32	0.2	9	0.4
Pirexia	18	1.1	4.9	0.2
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	33	0.8	18	0.2
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Pérdida de apetito	14	0.2	3.4	0.2
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	10	0	4.4	0

La Tabla 6 presenta anomalías de laboratorio seleccionadas del estudio CA184-029.

Tabla 6: Anormalidades de laboratorio (>5%) que empeoraron desde la condición basal en pacientes que recibieron YERVOY con una diferencia entre brazos >5% en comparación con el placebo en el estudio CA184-029^a

Anormalidad de laboratorio	YERVOY 10 mg/kg ^a		Placebo ^a	
	Cualquier grado (%)	Grado 3 a 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 a 4 (%)
Química				
Incremento de ALT	46	10	16	0
Incremento de AST	38	9	14	0.2
Incremento de lipasa	26	9	17	4.5
Incremento de amilasa	17	2.0	7	0.6
Incremento de fosfatasa alcalina	17	0.6	6	0.2
Incremento de bilirrubina	11	1.5	9	0
Incremento de creatinina	10	0.2	6	0
Hematología				
Disminución de hemoglobina	25	0.2	14	0

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio. Excluyendo lipasa y amilasa, el grupo de YERVOY (rango: 466 a 470 pacientes) y el grupo de placebo (rango: 472 a 474 pacientes). Para lipasa y amilasa, el grupo de YERVOY (rango: 447 a 448 pacientes) y el grupo de placebo (rango: 462 a 464 pacientes).

Otra experiencia clínica

En los estudios clínicos en los que los pacientes recibieron YERVOY como monoterapia en dosis que oscilaron entre 0.3 y 10 mg/kg, también se informaron las siguientes reacciones adversas (incidencia menor al 1%, a menos que se especifique lo contrario): urticaria (2%), úlcera de intestino grueso, esofagitis, síndrome disneico agudo, insuficiencia renal y reacción a la perfusión.

Carcinoma de células renales avanzado

La seguridad de YERVOY en combinación con nivolumab se evaluó en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente en el CHECKMATE-214 [véase Estudios Clínicos (14.3)]. Los pacientes recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab 3 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de nivolumab como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas (n=547) o sunitinib administrado por vía oral a razón de 50 mg por día durante las primeras 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas (n=535). La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.9 meses (rango: 1 día a 21.4+ meses) en el brazo de YERVOY y nivolumab. En este ensayo, el 57% de los pacientes del brazo de YERVOY y nivolumab estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con YERVOY y nivolumab fueron diarrea, pirexia, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis.

En pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab, el tratamiento del estudio se discontinuó por reacciones adversas en el 31% y se retrasó por reacciones adversas en el 54%.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en el brazo de YERVOY y nivolumab fueron fatiga, erupción, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia, vómitos, disnea y disminución del apetito. La Tabla 7 resume las reacciones adversas que ocurrieron en el CHECKMATE-214.

Tabla 7: Reacciones adversas (>15%) en pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab en el CHECKMATE-214

Reacción adversa	YERVOY 1 mg/kg y nivolumab n=547		Sunitinib n=535	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fatiga ^a	58	8	69	13
Pirexia	25	0.7	17	0.6
Edema ^b	16	0.5	17	0.6
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^c	39	3.7	25	1.1
Prurito/prurito generalizado	33	0.5	11	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	38	4.6	58	6
Náuseas	30	2.0	43	1.5
Vómitos	20	0.9	28	2.1
Dolor abdominal	19	1.6	24	1.9
Constipación	17	0.4	18	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	37	4.0	40	2.6
Artralgia	23	1.3	16	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos / tos productiva	28	0.2	25	0.4
Disnea / disnea de esfuerzo	20	2.4	21	2.1
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	21	1.8	29	0.9
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	19	0.9	23	0.9
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo	18	0.4	27	0.2

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, bullosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, máculopapular, papular, prurítica y pustular, y erupción fija por medicamento.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

La Tabla 8 resume las anomalías de laboratorio que ocurrieron en el CHECKMATE-214.

Tabla 8: Anormalidades de laboratorio (>15%) que empeoraron desde el valor basal en pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab en el CHECKMATE-214

Anormalidad de laboratorio	YERVOY 1 mg/kg y nivolumab ^a		Sunitinib ^a	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de lipasa	48	20	51	20
Aumento de creatinina	42	2.1	46	1.7
Aumento de ALT	41	7	44	2.7
Aumento de AST	40	4.8	60	2.1
Aumento de amilasa	39	12	33	7
Hiponatremia	39	10	36	7
Aumento de fosfatasa alcalina	29	2.0	32	1.0
Hiperpotasemia	29	2.4	28	2.9
Hipocalcemia	21	0.4	35	0.6
Hipomagnesemia	16	0.4	26	1.6
Hematología				
Anemia	43	3.0	64	9
Linfopenia	36	5	63	14

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de nivolumab y YERVOY (rango: 490 a 538 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 485 a 523 pacientes).

Además, entre los pacientes con TSH inferior o igual al límite superior del rango normal (LSN) en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento mayor que el LSN en el grupo de YERVOY con nivolumab en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

Cáncer colorrectal metastásico MSI-H o dMMR

La seguridad de YERVOY con nivolumab se evaluó en 119 pacientes con mCRC MSI-H o dMMR previamente tratados en una cohorte de brazo único del CHECKMATE-142 [véase *Estudios Clínicos (14.4)*]. Todos los pacientes habían recibido quimioterapia previa basada en fluorouracilo para la enfermedad metastásica; el 69% había recibido tratamiento previo con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, y el 29% había recibido un anticuerpo anti-EGFR. Los pacientes recibieron YERVOY 1 mg/kg y nivolumab 3 mg/kg el Día 1 de cada ciclo de 21 días por 4 dosis, y luego nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración de la exposición a YERVOY fue de 2.1 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes tratados con YERVOY y nivolumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron colitis / diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) de la cohorte de YERVOY y nivolumab fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos. La Tabla 9 resume las reacciones adversas que ocurrieron en el CHECKMATE-142.

Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes (CHECKMATE-142)

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab, Cohorte MSI-H/dMMR (n=119)	
	Cualquier grado (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		
Fatiga ^a	49	6
Pirexia	36	0
Edema ^b	7	0
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	45	3.4
Dolor abdominal ^c	30	5
Náuseas	26	0.8
Vómitos	20	1.7
Constipación	15	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético ^d	36	3.4
Artralgia	14	0.8
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Prurito	28	1.7
Erupción ^e	25	4.2
Piel seca	11	0
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^f	9	0
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	20	1.7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	19	0.8
Disnea	13	1.7
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	17	1.7
Mareos	11	0
Trastornos endocrinos		

Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes (CHECKMATE-142)

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab, Cohorte MSI-H/dMMR (n=119)	
	Cualquier grado (%)	Grados 3-4 (%)
Hiperglucemia	6	1
Hipotiroidismo	14	0.8
Hipertiroidismo	12	0
Investigaciones		
Disminución de peso	10	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	13	0.8

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

^d Incluye dolor de espalda, dolor en extremidades, mialgia, dolor de cuello y dolor óseo.

^e Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, y erupción descrita como máculopapular, eritematosa y generalizada.

^f Incluye nasofaringitis y rinitis.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en menos del 10% de los pacientes que recibieron YERVOY en el CHECKMATE-142 fueron encefalitis (0.8%), miositis necrotizante (0.8%) y uveítis (0.8%). La Tabla 10 resume las anomalías de laboratorio que ocurrieron en el CHECKMATE-142.

Tabla 10: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes (CHECKMATE-142)

Anormalidades de laboratorio	YERVOY y nivolumab, Cohorte MSI-H/dMMR (n=119)	
	Cualquier grado (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología		
Anemia	42	9
Trombocitopenia	26	0.9
Linfopenia	25	6
Neutropenia	18	0
Química		
Aumento de AST	40	12
Aumento de lipasa	39	12
Aumento de amilasa	36	3.4
Aumento de ALT	33	12

Tabla 10: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes (CHECKMATE-142)

Anormalidades de laboratorio	YERVOY y nivolumab, Cohorte MSI-H/dMMR (n=119)	
	Cualquier grado (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de fosfatasa alcalina	28	5
Hiponatremia	26	5
Aumento de creatinina	25	3.6
Hiperpotasemia	23	0.9
Aumento de bilirrubina	21	5
Hipomagnesemia	18	0
Hipocalcemia	16	0
Hipopotasemia	15	1.8

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio. El número de pacientes evaluables oscila entre 87 y 114 para nivolumab con YERVOY, y entre 62 y 71 para nivolumab.

Carcinoma hepatocelular

La seguridad de YERVOY 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg se evaluó en un subgrupo que comprendía a 49 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A enrolados en la Cohorte 4 del ensayo CHECKMATE-040, que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. YERVOY y nivolumab se administraron cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de nivolumab 240 mg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Durante el período de combinación de YERVOY y nivolumab, 33 de 49 (67%) pacientes recibieron las 4 dosis planificadas de YERVOY y nivolumab. Durante todo el período de tratamiento, la mediana de la duración de exposición a YERVOY fue de 2.1 meses (rango: de 0 a 4.5 meses) y a nivolumab fue de 5.1 meses (rango: de 0 a 35+ meses). El 47% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante > 6 meses, y el 35% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante > 1 año. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 29% de los pacientes y demorado en el 65% de los pacientes por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias reportadas en $\geq 4\%$ de los pacientes fueron pirexia, diarrea, anemia, aumento de AST, insuficiencia suprarrenal, ascitis, hemorragia de várices esofágicas, hiponatremia, aumento de bilirrubina en sangre y neumonitis.

La Tabla 11 resume las reacciones adversas, y la Tabla 12 resume las anormalidades de laboratorio de YERVOY en combinación con nivolumab en el CHECKMATE-040.

Tabla 11: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron YERVOY en combinación con nivolumab en la Cohorte 4 del CHECKMATE-040

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=49)	
	Cualquier grado (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Erupción	53	8
Prurito	53	4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético	41	2
Artralgia	10	0
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	39	4
Dolor abdominal	22	6
Náuseas	20	0
Ascitis	14	6
Constipación	14	0
Boca seca	12	0
Dispepsia	12	2
Vómitos	12	2
Estomatitis	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	37	0
Disnea	14	0
Neumonitis	10	2
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	35	2
Trastornos generales		
Fatiga	27	2
Pirexia	27	0
Malestar	18	2
Edema	16	2
Enfermedad tipo influenza	14	0
Escalofríos	10	0
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	22	0
Mareos	20	0
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo	20	0
Insuficiencia suprarrenal	18	4
Investigaciones		
Disminución de peso	20	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	18	0
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		
Anemia	10	4
Infecciones		
Influenza	10	2
Trastornos vasculares		

Tabla 11: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron YERVOY en combinación con nivolumab en la Cohorte 4 del CHECKMATE-040

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=49)	
	Cualquier grado (%)	Grados 3-4 (%)
Hipotensión	10	0

Las reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab fueron hiperglucemia (8%), colitis (4%) y aumento de creatina fosfoquinasa en sangre (2%).

Tabla 12: Anormalidades de laboratorio seleccionadas ($\geq 10\%$) que empeoraron desde el nivel basal en pacientes que recibieron YERVOY en combinación con nivolumab en la Cohorte 4 del CHECKMATE-040

Anormalidad de laboratorio	YERVOY y nivolumab (n=47)	
	Cualquier grado (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología		
Linfopenia	53	13
Anemia	43	4.3
Neutropenia	43	9
Leucopenia	40	2.1
Trombocitopenia	34	4.3
Química		
Aumento de AST	66	40
Aumento de ALT	66	21
Aumento de bilirrubina	55	11
Aumento de lipasa	51	26
Hiponatremia	49	32
Hipocalcemia	47	0
Aumento de fosfatasa alcalina	40	4.3
Aumento de amilasa	38	15
Hipopotasemia	26	2.1
Hiperpotasemia	23	4.3
Aumento de creatinina	21	0
Hipomagnesemia	11	0

En los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab, se produjo rebrote virológico en 4 de 28 (14%) pacientes y en 2 de 4 (50%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. El rebrote virológico del VHB se definió como un aumento de al menos 1 log en el ADN del VHB para aquellos pacientes con ADN del VHB detectable en condición basal. El rebrote virológico del VHC se definió como un aumento de 1 log en el ARN del VHC desde la condición basal.

Tratamiento de primera línea del NSCLC metastásico: En combinación con nivolumab

La seguridad de YERVOY en combinación con nivolumab se evaluó en el CHECKMATE-227, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, multicohorte, de diseño abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente no tratado previamente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK [véase Estudios Clínicos (14.6)]. El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes recibieron YERVOY 1 mg/kg por perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y nivolumab 3 mg/kg por perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas o quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con YERVOY y nivolumab fue de 4.2 meses (rango: de 1 día a 255 meses): el 39% de los pacientes recibieron YERVOY y nivolumab durante más de 6 meses, y el 23% de los pacientes recibieron YERVOY y nivolumab durante más de 1 año. Las características de la población fueron las siguientes: mediana de edad 64 años (rango: de 26 a 87); el 48% tenían ≥ 65 años de edad, el 76% eran de raza blanca, y el 67% eran de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal era 0 (35%) o 1 (65%), el 85% eran exfumadores o fumadores actuales, el 11% tenían metástasis cerebrales, el 28% tenían histología escamosa, y el 72% tenían histología no escamosa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 58% de los pacientes. YERVOY y nivolumab fueron discontinuados por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 53% tuvieron al menos una dosis suspendida por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, diarrea/colitis, neumonitis, hepatitis, embolia pulmonar, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1.7% de los pacientes; estas incluyeron eventos de neumonitis (4 pacientes), miocarditis, lesión renal aguda, shock, hiperglucemia, falla orgánica multisistémica e insuficiencia renal. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, diarrea/colitis, disnea, tos, hepatitis, náuseas y prurito.

Las Tablas 13 y 14 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el estudio CHECKMATE-227.

Tabla 13: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab - CHECKMATE-227

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=576)		Quimioterapia con doblete de platino (n=570)	
	Cualquier grado (%)	Grados 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	44	6	42	4.4

Tabla 13: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab - CHECKMATE-227

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=576)		Quimioterapia con doblete de platino (n=570)	
	Cualquier grado (%)	Grados 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grados 3-4 (%)
Pirexia	18	0.5	11	0.4
Edema ^b	14	0.2	12	0.5
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^c	34	4.7	10	0.4
Prurito ^d	21	0.5	3.3	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	31	2.3	26	1.4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^e	27	1.9	16	0.7
Artralgia	13	0.9	2.5	0.2
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea/colitis ^f	26	3.6	16	0.9
Náuseas	21	1.0	42	2.5
Constipación	18	0.3	27	0.5
Vómitos	13	1.0	18	2.3
Dolor abdominal ^g	10	0.2	9	0.7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea ^h	26	4.3	16	2.1
Tos ⁱ	23	0.2	13	0
Trastornos hepatobiliares				
Hepatitis ^j	21	9	10	1.2
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo ^k	16	0.5	1.2	0
Hipertiroidismo ^l	10	0	0.5	0
Infecciones e infestaciones				
Neumonía ^m	13	7	8	4.0
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	11	0.5	6	0

^a Incluye fatiga y astenia.

- b Incluye edema de párpado, edema de rostro, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico y edema periorbital.
- c Incluye dermatitis autoinmune, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, dermatitis granulomatosa, erupción generalizada, erupción medicamentosa, eczema dishidrótico, eczema, erupción exfoliativa, erupción nodular, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, erupción tóxica.
- d Incluye prurito y prurito generalizado.
- e Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia y dolor de extremidades.
- f Incluye colitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa y enterocolitis viral.
- g Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.
- h Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
- i Incluye tos y tos productiva.
- j Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis E, daño hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis mediada por la respuesta inmune, pruebas anormales de la función hepática, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas.
- k Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, hipotiroidismo primario, tiroiditis, y disminución de triiodotironina libre.
- l Comprende disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipertiroidismo y aumento de triiodotironina libre.
- m Incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección bacteriana del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía por *klebsiella*, neumonía por influenza, neumonía viral, neumonía atípica, neumonía organizada.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el estudio CHECKMATE-227 fueron:

Piel y tejido subcutáneo: urticaria, alopecia, eritema multiforme, vitíligo

Gastrointestinales: estomatitis, pancreatitis, gastritis

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: artritis, polimialgia reumática, rabdomiólisis

Sistema nervioso: neuropatía periférica, encefalitis autoinmune

Sangre y sistema linfático: eosinofilia

Trastornos oculares: visión borrosa, uveítis

Cardíacas: fibrilación auricular, miocarditis

Tabla 14: Valores de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal^a en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab - CHECKMATE-227

Anormalidad de laboratorio	YERVOY y nivolumab		Quimioterapia con doblete de platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				

Tabla 14: Valores de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal^a en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab - CHECKMATE-227

Anormalidad de laboratorio	YERVOY y nivolumab		Quimioterapia con doblete de platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Anemia	46	3.6	78	14
Linfopenia	46	5	60	15
Química				
Hiponatremia	41	12	26	4.9
Aumento de AST	39	5	26	0.4
Aumento de ALT	36	7	27	0.7
Aumento de lipasa	35	14	14	3.4
Aumento de fosfatasa alcalina	34	3.8	20	0.2
Aumento de amilasa	28	9	18	1.9
Hipocalcemia	28	1.7	17	1.3
Hiperpotasemia	27	3.4	22	0.4
Aumento de creatinina	22	0.9	17	0.2

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de YERVOY y nivolumab (rango: de 494 a 556 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: de 469 a 542 pacientes).

Tratamiento de primera línea del NSCLC metastásico o recurrente: En combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino

La seguridad de YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino fue evaluada en el estudio CHECKMATE-9LA [véase Estudios Clínicos (14.6)]. Los pacientes recibieron YERVOY 1 mg/kg administrado cada 6 semanas en combinación con nivolumab 360 mg administrado cada 3 semanas y quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 2 ciclos; o quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en el brazo de YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino fue de 6 meses (rango: de 1 día a 19 meses); el 50% de los pacientes recibieron YERVOY y nivolumab durante > 6 meses, y el 13% de los pacientes recibieron YERVOY y nivolumab durante > 1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 57% de los pacientes tratados con YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino. Las reacciones adversas serias más frecuentes (>2%) fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales en 7 (2%) pacientes, que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda,

septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia.

La terapia del estudio con YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino se discontinuó permanentemente por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 56% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las Tablas 15 y 16 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-9LA.

Tabla 15: Reacciones adversas en >10% de los pacientes que recibieron YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Reacción adversa	YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Cualquier grado (%)	Grados 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	49	5	40	4.9
Pirexia	14	0.6	10	0.6
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^b	39	4.5	27	2.0
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	32	1.7	41	0.9
Diarrea ^c	31	6	18	1.7
Constipación	21	0.6	23	0.6
Vómitos	18	2.0	17	1.4
Dolor abdominal ^d	12	0.6	11	0.9
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^e	30	4.7	10	0.3
Prurito ^f	21	0.8	2.9	0
Alopecia	11	0.8	10	0.6
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	28	2.0	22	1.7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^g	19	0.6	15	0.9
Disnea ^h	18	4.7	14	3.2
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo ⁱ	19	0.3	3.4	0
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	11	0.6	7	0
Mareos ^j	11	0.6	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

- a Incluye fatiga y astenia.
- b Incluye mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor en el flanco, espasmos musculares, dolor de pecho musculoesquelético, trastorno musculoesquelético, osteítis, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho no cardíaco, artralgia, artritis, artropatía, derrame articular, artropatía psoriásica, sinovitis.
- c Incluye colitis, colitis ulcerosa, diarrea y enterocolitis.
- d Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal.
- e Incluye acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, queratoderma blenorragica, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapilar, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica, exfoliación de la piel, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.
- f Incluye prurito y prurito generalizado.
- g Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
- h Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
- i Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, tiroiditis y disminución de triyodotironina libre.
- j Incluye mareos, vértigo y vértigo posicional.

Tabla 16: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en >20% de los pacientes tratados con YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Anormalidad de laboratorio	YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino		Quimioterapia con doblete de platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	70	9	74	16
Linfopenia	41	6	40	11
Neutropenia	40	15	42	15
Leucopenia	36	10	40	9
Trombocitopenia	23	4.3	24	5
Química				
Hiperglucemia	45	7	42	2.6
Hiponatremia	37	10	27	7
Aumento de ALT	34	4.3	24	1.2
Aumento de lipasa	31	12	10	2.2
Aumento de fosfatasa alcalina	31	1.2	26	0.3
Aumento de amilasa	30	7	19	1.3
Aumento de AST	30	3.5	22	0.3
Hipomagnesemia	29	1.2	33	0.6
Hipocalcemia	26	1.4	22	1.8

Tabla 16: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en >20% de los pacientes tratados con YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Anormalidad de laboratorio	YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino		Quimioterapia con doblete de platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de creatinina	26	1.2	23	0.6
Hiperpotasemia	22	1.7	21	2.1

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de YERVOY y nivolumab y quimioterapia con doblete de platino (rango: de 197 a 347 pacientes) y grupo de quimioterapia con doblete de platino (rango: de 191 a 335 pacientes).

Tratamiento de primera línea del mesotelioma pleural maligno irreseccable: en combinación con nivolumab

La seguridad de YERVOY en combinación con nivolumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, abierto, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irreseccable no tratado previamente [véase *Estudios Clínicos (14.7)*]. Los pacientes recibieron YERVOY 1 mg/kg durante 30 minutos en perfusión intravenosa cada 6 semanas y nivolumab 3 mg/kg durante 30 minutos en perfusión intravenosa cada 2 semanas durante un lapso de hasta 2 años; o quimioterapia con doblete de platino por hasta 6 ciclos. La mediana de duración del tratamiento en los pacientes tratados con YERVOY y nivolumab fue de 5.6 meses (rango: 0 a 26.2 meses); el 48% de los pacientes recibieron YERVOY y nivolumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron YERVOY y nivolumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes que fueron tratados con YERVOY en combinación con nivolumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, pirexia, diarrea, neumonitis, derrame pleural, disnea, lesión renal aguda, reacciones relacionadas con la perfusión, dolor musculoesquelético y embolia pulmonar. Se produjeron reacciones adversas fatales en 4 (1.3%) pacientes, que incluyeron neumonitis, insuficiencia cardíaca aguda, sepsis y encefalitis.

Tanto YERVOY como nivolumab se discontinuaron permanentemente debido a reacciones adversas en el 23% de los pacientes, y el 52% tuvo al menos una dosis suspendida debido a una reacción adversa. Un 4.7% adicional de los pacientes discontinuaron permanentemente solo YERVOY debido a reacciones adversas.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción dérmica, diarrea, disnea, náuseas, disminución del apetito, tos y prurito.

Las Tablas 17 y 18 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-743.

Tabla 17: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab - CHECKMATE-743

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=300)		Quimioterapia (n=284)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	43	4.3	45	6
Pirexia ^b	18	1.3	4.6	0.7
Edema ^c	17	0	8	0
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	38	3.3	17	1.1
Artralgia	13	1.0	1.1	0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción dérmica ^e	34	2.7	11	0.4
Prurito ^f	21	1.0	1.4	0
Gastrointestinales				
Diarrea ^g	32	6	12	1.1
Náuseas	24	0.7	43	2.5
Constipación	19	0.3	30	0.7
Dolor abdominal ^h	15	1	10	0.7
Vómitos	14	0	18	2.1
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Disnea ⁱ	27	2.3	16	3.2
Tos ^j	23	0.7	9	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	24	1.0	25	1.4
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	15	0	1.4	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^l	12	0.3	7	0
Neumonía ^m	10	4.0	4.2	2.1

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.

^c Incluye edema, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el flanco, contracciones musculares involuntarias, espasmos musculares, temblores musculares, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, polimialgia reumática y dolor espinal.

^e Incluye erupción dérmica, acné, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, dermatitis ampollosa, dermatitis por contacto, dermatitis, erupción por fármacos, eccema dishidrótico, eccema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción generalizada, dermatitis granulomatosa, queratodermia blenorragica, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción nodular, erupción papular, dermatitis psoriasiforme, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, exfoliación cutánea, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea tóxica y urticaria.

^f Incluye prurito, prurito alérgico y prurito generalizado.

^g Incluye diarrea, colitis, enteritis, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa, colitis microscópica, colitis ulcerosa y enterocolitis viral.

- ^h Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.
- ⁱ Incluye disnea, disnea de reposo y disnea de esfuerzo.
- ^j Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
- ^k Incluye hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, disminución de triiodotironina libre, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre (TSH), hipotiroidismo primario, tiroiditis, e hipotiroidismo autoinmune.
- ^l Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.
- ^m Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por aspiración y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Tabla 18: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con YERVOY y nivolumab - CHECKMATE-743

Anormalidad de laboratorio	YERVOY y nivolumab		Quimioterapia	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiperglucemia	53	3.7	34	1.1
Aumento de AST	38	7	17	0
Aumento de ALT	37	7	15	0.4
Aumento de lipasa	34	13	9	0.8
Hiponatremia	32	8	21	2.9
Aumento de fosfatasa alcalina	31	3.1	12	0
Hiperpotasemia	30	4.1	16	0.7
Hipocalcemia	28	0	16	0
Aumento de amilasa	26	5	13	0.9
Aumento de creatinina	20	0.3	20	0.4
Hematología				
Linfopenia	43	8	57	14
Anemia	43	2.4	75	15

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal disponible y al menos una durante el estudio: grupo de YERVOY y nivolumab (rango: 109 a 297 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 90 a 276 pacientes).

6.2 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos puede ser engañosa.

Once (1.1%) de 1024 pacientes evaluables con melanoma irresecable o metastásico tuvieron un resultado positivo en un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para anticuerpos de unión

emergentes del tratamiento contra ipilimumab. Este ensayo presentó limitaciones sustanciales para detectar anticuerpos contra ipilimumab en presencia de ipilimumab. Siete (4.9%) de 144 pacientes que recibieron ipilimumab desarrollaron anticuerpos contra ipilimumab, y 7 (4.5%) de 156 pacientes que recibieron placebo para el tratamiento adyuvante del melanoma dieron un resultado positivo para anticuerpos contra ipilimumab usando un ensayo de ECL con mejor tolerancia al fármaco. Ninguno de los pacientes dio positivo para anticuerpos neutralizantes. No se presentaron reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes que dieron positivo para anticuerpos contra ipilimumab.

De los 499 pacientes evaluables para anticuerpos contra ipilimumab en el CHECKMATE-214 y el CHECKMATE-142, 27 (5.4%) fueron positivos para anticuerpos contra ipilimumab; no hubo pacientes con anticuerpos neutralizantes contra ipilimumab. No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones a la perfusión de YERVOY en pacientes con anticuerpos contra ipilimumab.

De los 483 pacientes evaluables para anticuerpos contra ipilimumab en el CHECKMATE-227 Parte 1, el 8.5% fueron positivos para anticuerpos contra ipilimumab emergentes del tratamiento. Ningún paciente tuvo anticuerpos neutralizantes contra ipilimumab. En la Parte 1 del mismo estudio, de 491 pacientes evaluables para anticuerpos contra nivolumab, el 36.7% fueron positivos para anticuerpos contra nivolumab y el 1.4% tuvieron anticuerpos neutralizantes contra nivolumab.

De los 305 pacientes evaluables para anticuerpos contra ipilimumab en el CHECKMATE-9LA, el 8% fueron positivos para anticuerpos contra ipilimumab, y el 1.6% fueron positivos para anticuerpos neutralizantes contra ipilimumab. No hubo evidencia de aumento de incidencia de las reacciones a la perfusión de YERVOY en pacientes con anticuerpos contra ipilimumab. De 308 pacientes evaluables para anticuerpos contra nivolumab en el CHECKMATE-9LA, el 34% fueron positivos para anticuerpos contra nivolumab, y el 2.6% tuvieron anticuerpos neutralizantes contra nivolumab.

De 271 pacientes evaluables para anticuerpos anti-ipilimumab en el CHECKMATE-743, el 13.7% fueron positivos para anticuerpos anti-ipilimumab y el 0.4% fueron positivos para anticuerpos neutralizantes anti-ipilimumab. De 269 pacientes evaluables para anticuerpos anti-nivolumab en el CHECKMATE-743, el 25.7% fueron positivos para anticuerpos anti-nivolumab y el 0.7% tenían anticuerpos neutralizantes contra nivolumab.

6.3 Experiencia Posterior a la Comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de YERVOY posterior a su aprobación. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: linfocitosis hemofagocítica (HLH)

Trastornos del sistema inmune: enfermedad de injerto versus huésped, rechazo de trasplante de órgano sólido

Trastornos dérmicos y del tejido subcutáneo: Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)

7 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

7.1 Embarazo

Síntesis del riesgo

Sobre la base de los datos obtenidos en estudios en animales y su mecanismo de acción [véase *Farmacología Clínica (12.1)*], YERVOY puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay suficientes datos en humanos sobre la exposición a YERVOY en mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción animal, la administración de ipilimumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto causó mayores incidencias de abortos, mortinatos, partos prematuros (con un correspondiente menor peso al nacer), y mayor incidencia de mortalidad infantil de manera relacionada con la dosis (véase *Datos*). Es probable que los efectos de ipilimumab sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. Se sabe que la IgG1 humana atraviesa la barrera placentaria, e ipilimumab es una IgG1; por lo tanto, ipilimumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

En la población general de Estados Unidos, el riesgo de referencia estimado de defectos de nacimiento graves y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio combinado sobre desarrollo embriofetal, peri- y post-natal, se administró ipilimumab a ejemplares preñadas de mono cynomolgus cada 3 semanas a partir del inicio de la organogénesis en el primer trimestre hasta el parto. No se detectaron efectos adversos relacionados con el tratamiento en la reproducción durante los dos primeros trimestres del embarazo. A partir del tercer trimestre, la administración de ipilimumab en dosis que causaron exposiciones de aproximadamente 2.6 a 7.2 veces la exposición humana con una dosis de 3 mg/kg dio lugar a aumentos relacionados con la dosis de los abortos, mortinatos, partos prematuros (con un correspondiente menor peso al nacer), y una mayor incidencia de mortalidad infantil. Además, se identificaron anomalías del desarrollo en el sistema urogenital de 2 monos lactantes expuestos en el útero a 30 mg/kg de ipilimumab (7.2 veces la exposición en humanos basada en el área bajo la curva a una dosis de 3 mg/kg). Un mono lactante hembra tuvo agenesia renal unilateral del riñón izquierdo y del uréter, y

1 mono lactante macho tuvo uretra imperforada con obstrucción urinaria y edema escrotal subcutáneo asociados.

Los ratones genéticamente modificados heterocigóticos para CTLA-4 (CTLA-4+/-), el objetivo de ipilimumab, parecieron saludables y tuvieron crías heterocigóticas CTLA-4+/- sanas. Los ratones heterocigóticos CTLA-4+/- apareados también tuvieron crías deficientes en CTLA-4 (homocigóticas negativas, CTLA-4-/-). Las crías homocigóticas negativas CTLA-4-/- parecieron sanas al nacer, mostraron signos de enfermedad linfoproliferativa multiorgánica a las 2 semanas de vida, y todas murieron a las 3 o 4 semanas de vida, con linfoproliferación masiva y destrucción de tejidos multiorgánicos.

7.2 Lactancia

Síntesis del riesgo

No hay datos sobre la presencia de YERVOY en la leche materna humana ni sobre sus efectos en el lactante o la producción de leche. Ipilimumab estuvo presente en la leche de monas preñadas (*véase Datos*). Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en el lactante, aconsejar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con YERVOY ni durante 3 meses luego de la última dosis.

Datos

En las monas tratadas a niveles de dosis que dan como resultado exposiciones 2.6 y 7.2 veces mayores que aquellas alcanzadas en humanos con una dosis de 3 mg/kg, ipilimumab estuvo presente en la leche en concentraciones de 0.1 y 0.4 mcg/mL, lo cual representa una proporción de hasta 0.3% de la concentración sérica del fármaco en estado estacionario.

7.3 Hombres y Mujeres en Edad Fértil

Prueba de embarazo

Verificar el estado de embarazo en mujeres en edad fértil antes de iniciar YERVOY [*véase Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].

Anticoncepción

YERVOY puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [*véase Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*]. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con YERVOY y durante 3 meses luego de la última dosis.

7.4 Uso Pediátrico

La seguridad y la eficacia de YERVOY se han establecido en pacientes pediátricos mayores de 12 años para el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico o para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR) que ha progresado después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán. El uso de YERVOY en este grupo etario es respaldado por la evidencia proveniente de estudios adecuados y bien controlados de YERVOY en adultos y por datos de farmacocinética poblacional que demuestran que la exposición a dosis de 3 mg/kg y 1 mg/kg en las poblaciones pediátricas y adultas son comparables. Además, la biología del tumor y el curso del melanoma avanzado y el cáncer colorrectal metastásico MSI-H o dMMR son suficientemente similares en pacientes adultos y pediátricos mayores de 12 años para permitir la extrapolación de los datos de los pacientes adultos a los pediátricos.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia para pacientes pediátricos de 12 años en adelante para el tratamiento adyuvante del melanoma o para el tratamiento del carcinoma de células renales. Además, no se ha establecido la seguridad y la eficacia con YERVOY para ninguna indicación en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad.

YERVOY se evaluó en un total de 45 pacientes pediátricos en dos ensayos clínicos. En un ensayo de determinación de dosis, se evaluaron 33 pacientes pediátricos con tumores sólidos recidivantes o refractarios. La mediana de la edad fue de 13 años (rango: 2 a 21 años), y 20 pacientes eran mayores de 12 años. YERVOY también fue evaluado en un ensayo abierto, de un solo brazo, en 12 pacientes pediátricos mayores de 12 años (rango: 12 a 16 años) con melanoma maligno irreseccable en Estadio 3 o 4, con o sin tratamiento previo. De los 17 pacientes mayores de 12 años con melanoma tratados con YERVOY en ambos estudios, 2 pacientes experimentaron respuestas objetivas, incluida una respuesta parcial que se mantuvo durante 16 meses. No hubo respuestas en pacientes con tumores sólidos no melanómicos. No hubo nuevas señales de seguridad en pacientes pediátricos en estos dos estudios.

7.5 Uso Geriátrico

De los 511 pacientes que recibieron tratamiento con YERVOY en el estudio MDX010-20 (melanoma irreseccable o metastásico), el 28% tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia ni en la seguridad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

El CA184-029 (tratamiento adyuvante del melanoma) y el CHECKMATE-142 (cáncer colorrectal metastásico) no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o mayores para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

De los 550 pacientes aleatorizados para recibir YERVOY 1 mg/kg con nivolumab en el estudio CHECKMATE-214 (carcinoma de células renales), el 38% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75

años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes. En pacientes geriátricos con riesgo intermedio o alto, no se reportaron diferencias generales en la efectividad.

De los 49 pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab en la Cohorte 4 del CHECKMATE-040 (carcinoma hepatocelular), el 29% tenían entre 65 y 74 años de edad, y el 8% tenían 75 años o más. Los estudios clínicos de YERVOY en combinación con nivolumab no incluyeron suficiente cantidad de pacientes con carcinoma hepatocelular de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

De los 576 pacientes aleatorizados a YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas en el estudio CHECKMATE-227 (NSCLC), el 48% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informó una diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad más avanzada y los más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (29%) en relación con todos los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab (18%). De los 396 pacientes en la población de eficacia primaria (PD-L1 \geq 1%) aleatorizados a YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas en el estudio CHECKMATE-227, el cociente de riesgo para la supervivencia global fue de 0.70 (IC del 95%: 0.55, 0.89) en los 199 pacientes de menos de 65 años en comparación con 0.91 (IC del 95%: 0.72, 1.15) en los 197 pacientes de 65 años o más [véase *Estudios Clínicos (14.6)*].

De los 361 pacientes aleatorizados a YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 360 mg cada 3 semanas y quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas (durante 2 ciclos) en el CHECKMATE-9LA (NSCLC), el 51% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (43%) en relación con todos los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab y quimioterapia (24%). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia solamente, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16% en relación con todos los pacientes que tuvieron una tasa de discontinuación del 13%. Según un análisis actualizado para la supervivencia global, de los 361 pacientes aleatorizados a YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA, el cociente de riesgo para la supervivencia global fue de 0.61 (IC del 95%: 0.47, 0.80) en 176 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.73 (IC del 95%: 0.56, 0.95) en los 185 pacientes de 65 años o más.

De los 303 pacientes aleatorizados a YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se reportó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de

75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en relación a todos los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a YERVOY en combinación con nivolumab.

8 DESCRIPCIÓN

Ipilimumab es un anticuerpo humano que bloquea el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). Ipilimumab es una inmunoglobulina IgG1 kappa recombinante con un peso molecular aproximado de 148 kDa. Ipilimumab se produce en cultivos celulares de mamíferos (ovario de hámster chino).

YERVOY (ipilimumab) inyectable para uso intravenoso es una solución estéril, sin conservantes, transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarilla pálida, que puede contener una pequeña cantidad de partículas de ipilimumab amorfas visibles entre translúcidas y blancas. Se presenta en viales monodosis de 50 mg/10 mL o 200 mg/40 mL. Cada mililitro contiene 5 mg de ipilimumab y los siguientes ingredientes inactivos: ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) (0.04 mg), manitol (10 mg), polisorbato 80 (de origen vegetal) (0.1 mg), cloruro de sodio (5.85 mg), tris clorhidrato (3.15 mg) y agua para uso inyectable, USP, a un pH de 7.

9 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

9.1 Mecanismo de Acción

CTLA-4 es un regulador negativo de la actividad de las células T. Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal que se une a CTLA-4 y bloquea la interacción de CTLA-4 con sus ligandos, CD80/CD86. Se ha demostrado que el bloqueo de CTLA-4 incrementa la activación y proliferación de las células T, incluida la activación y la proliferación de células T efectoras infiltrantes del tumor. La inhibición de la señalización de CTLA-4 también puede reducir la función de las células T regulatorias, lo cual puede contribuir a un aumento general de la capacidad de respuesta de las células T, incluida la respuesta inmunitaria antitumoral.

9.2 Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de ipilimumab se estudió en 785 pacientes con melanoma irresecable o metastásico que recibieron dosis de 0.3, 3 o 10 mg/kg una vez cada 3 semanas por 4 dosis. La PK de ipilimumab es lineal en el rango de dosis de 0.3 a 10 mg/kg. Luego de la administración de YERVOY cada 3 semanas, la acumulación sistémica fue de 1.5 veces o menos. Las concentraciones

de ipilimumab en estado estacionario se alcanzaron a la tercera dosis; la concentración mínima ($C_{\text{mín}}$) media en estado estacionario fue de 19.4 mcg/mL con 3 mg/kg y de 58.1 mcg/mL con 10 mg/kg cada 3 semanas.

Eliminación

La semivida ($t_{1/2}$) terminal media (coeficiente de variación porcentual) fue de 15.4 días (34%), y la depuración media (coeficiente de variación porcentual) fue de 16.8 mL/h (38%).

La depuración (CL) de ipilimumab no se vio alterada en presencia de anticuerpos contra ipilimumab.

Poblaciones específicas

La depuración de ipilimumab aumentó junto con el incremento del peso corporal, lo cual respalda la dosificación recomendada basada en el peso corporal (mg/kg). Los siguientes factores no tuvieron efectos clínicamente importantes sobre la depuración de ipilimumab: edad (rango de 23 a 88 años), sexo, estado funcional, insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular ≥ 15 mL/min/1.73 m²), insuficiencia hepática leve (bilirrubina total [TB] > 1 a 1.5 veces el límite superior del rango normal [LSN] o AST > LSN), terapia antineoplásica previa y niveles basales de lactato deshidrogenasa (LDH). El efecto de la raza no se examinó debido a una cantidad limitada de datos disponibles en grupos étnicos no caucásicos. YERVOY no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático moderado (TB > 1.5 a 3 veces x LSN y cualquier valor de AST) o grave (TB > 3 veces x LSN y cualquier valor de AST).

Pacientes pediátricos: Sobre la base de un análisis de PK poblacional utilizando datos combinados disponibles de 565 pacientes de cuatro estudios en adultos (N=521) y dos estudios pediátricos (N=44), la eliminación de ipilimumab normalizada en función del peso corporal es comparable entre pacientes adultos y pediátricos. En los pacientes pediátricos con un régimen posológico de 3 mg/kg cada 3 semanas, las concentraciones séricas máximas y mínimas de ipilimumab en estado estacionario por media geométrica (CV%) simuladas por modelo fueron 65.8 (17.6%) y 20.7 (33.1%) mcg/mL (para pacientes de 2 a 6 años), 70.1 (19.6%) y 19.6 (42.9%) mcg/mL (para pacientes de 6 a < 12 años), y 73.3 (20.6%) y 17.8 (50.8%) mcg/mL (para pacientes de 12 años o más), que son comparables con las de pacientes adultos.

Estudios de interacción medicamentosa

Ipilimumab con nivolumab

Cuando YERVOY 1 mg/kg se administró con nivolumab 3 mg/kg cada 3 semanas, la depuración (CL) de ipilimumab no se vio alterada en comparación con la administración de YERVOY solo.

Cuando se administró YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas, la CL de ipilimumab aumentó un 30% en comparación con YERVOY administrado solo, y la CL de nivolumab no se vio alterada en comparación con nivolumab administrado solo.

Cuando se administró YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 360 mg cada 3 semanas y quimioterapia, la CL de ipilimumab aumentó en un 22% en comparación con YERVOY administrado solo, y la CL de nivolumab no se vio alterada en comparación con nivolumab administrado solo.

10 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

10.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

El potencial carcinogénico de ipilimumab no se ha evaluado en estudios en animales a largo plazo, y el potencial genotóxico de ipilimumab no se ha evaluado.

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con ipilimumab.

11 ESTUDIOS CLÍNICOS

11.1 Melanoma Irresecable o Metastásico

La eficacia de YERVOY se investigó en el MDX010-20, un estudio aleatorizado (3:1:1), a doble ciego, de doble simulación que incluyó pacientes con melanoma irresecable o metastásico tratados previamente con uno o más de los siguientes fármacos: aldesleukina, dacarbazina, temozolomida, fotemustina o carboplatino. El ensayo enroló únicamente a pacientes con genotipo HLA-A2*0201; este genotipo HLA facilita la presentación inmune de la vacuna péptida en investigación. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa o a pacientes que recibían inmunosupresión sistémica por trasplante de órganos. Los pacientes fueron aleatorizados a YERVOY administrado en una dosis de 3 mg/kg como perfusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis con una vacuna peptídica experimental con adyuvante incompleto de Freund –gp100– administrada en una dosis de 2 mg de péptido por inyección subcutánea profunda cada 3 semanas por 4 dosis; gp100 administrada en una dosis de 2 mg por inyección subcutánea profunda cada 3 semanas por 4 dosis como agente único con un placebo: o YERVOY administrado en una dosis de 3 mg/kg por perfusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis con un placebo. La medida principal de resultado de eficacia fue la supervivencia global (OS) en el brazo de YERVOY y gp100 en comparación con el brazo de gp100 como agente único. Las medidas secundarias de resultado de eficacia fueron la OS en el brazo de YERVOY y gp100 en comparación con el brazo de YERVOY, la OS en el brazo de YERVOY en comparación con el brazo de gp100, la tasa de mejor respuesta global (BORR) evaluada por el investigador en la semana 24 entre cada brazo del ensayo, y la duración de la respuesta. La evaluación de la respuesta tumoral se llevó a cabo en las semanas 12 y 24, y posteriormente cada 3 meses. Los pacientes con evidencia de respuesta tumoral objetiva a las 12 o 24 semanas fueron evaluados para confirmar la duración de la respuesta a las 16 o 28 semanas, respectivamente.

Se aleatorizó un total de 676 pacientes, 403 al brazo de YERVOY y gp100, 137 al brazo de YERVOY como agente único, y 136 al brazo de gp100 como agente único. De los pacientes aleatorizados, el 61%, 59% y 54% en los brazos de YERVOY y gp100, YERVOY, y gp100, respectivamente, eran hombres. El 29% tenía ≥ 65 años, la mediana de la edad fue de 57 años, el 71% se encontraba en estadio M1c, el 12% tenía antecedentes de metástasis cerebral previamente tratada, el 98% tenía un estado funcional ECOG de 0 y 1, el 23% había recibido aldesleukina, y el 38% presentaba un nivel elevado de LDH. El 61% de los pacientes aleatorizados a cualquiera de los brazos que contenían YERVOY recibió las 4 dosis programadas. La mediana de duración del seguimiento fue de 8.9 meses.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 19 y la Figura 1.

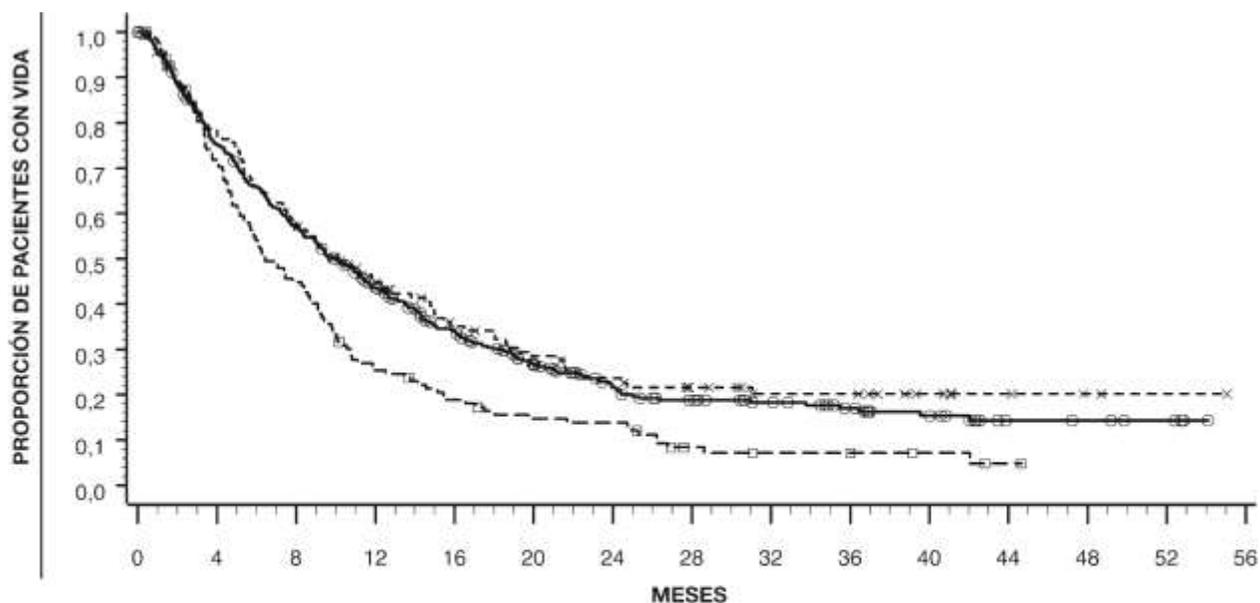
Tabla 19: Resultados de eficacia para el estudio MDX010-20

	YERVOY 3 mg/kg n=137	YERVOY 3 mg/kg y gp100 n=403	gp100 n=136
Supervivencia global			
Mediana en meses (IC del 95%)	10 (8.0, 13.8)	10 (8.5, 11.5)	6 (5.5, 8.7)
Cociente de riesgo (vs. gp100) (IC del 95%)	0.66 (0.51, 0.87)	0.68 (0.55, 0.85)	
Valor p	p=0.0026 ^a	p=0.0004	
Cociente de riesgo (vs. YERVOY) (IC del 95%)		1.04 (0.83, 1.30)	
Tasa de mejor respuesta global (BORR) (IC del 95%)	10.9% (6.3%, 17.4%)	5.7% (3.7%, 8.4%)	1.5% (0.2%, 5.2%)
Mediana de duración de la respuesta en meses	NR ^b	11.5	NR ^b

^a Valores no ajustados para múltiples comparaciones.

^b No alcanzado.

Figura 1: Curvas de Kaplan Meier para la supervivencia global en el estudio MDX010-20



SUJETOS EN RIESGO															
lpi+gp100	403	297	223	163	115	81	54	42	33	24	17	7	6	4	0
lpi	137	106	79	56	38	30	24	18	13	13	8	5	2	1	0
gp100	136	93	58	32	23	17	16	7	5	5	3	1	0	0	0

—●—●—●— lpi+gp100
 - - - x x x lpi CENSURADO
 - - - □ □ □ gp100 CENSURADO

11.2 Tratamiento Adyuvante del Melanoma

La eficacia de YERVOY para el tratamiento adyuvante del melanoma fue investigada en el CA184-029, un estudio aleatorizado (1:1), a doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con melanoma cutáneo histológicamente confirmado resecao en Estadio IIIA (>1 mm de afectación ganglionar), IIIB y IIIC (sin metástasis en tránsito). El enrolamiento requirió la resección completa del melanoma con linfadenectomía completa dentro de las 12 semanas previas a la aleatorización. Los pacientes con terapia previa para el melanoma, enfermedad autoinmune, y uso previo o concomitante de agentes inmunosupresores no fueron elegibles. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir YERVOY 10 mg/kg o placebo en forma de perfusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de YERVOY 10 mg/kg o placebo cada 12 semanas a partir de la Semana 24 hasta la Semana 156 (3 años) o hasta la recurrencia documentada de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por estadio de acuerdo con la clasificación 2002 del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC, por su sigla en inglés) (Estadio IIIA >1 mm de afectación ganglionar, Estadio IIIB, Estadio IIIC con 1 a 3 ganglios linfáticos involucrados, y Estadio IIIC con ≥ 4 ganglios linfáticos involucrados) y por región (América del Norte, Europa y Australia). Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la supervivencia libre de recurrencia (RFS) evaluada por el comité de revisión independiente (IRC), definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la primera recurrencia (metástasis local, regional

o distante) o la muerte, y la supervivencia global. La evaluación del tumor se realizó cada 12 semanas durante los 3 primeros años, y luego cada 24 semanas hasta la recurrencia a distancia.

De los 951 pacientes enrolados, 475 fueron aleatorizados para recibir YERVOY y 476 para recibir placebo. La mediana de edad fue de 51 años (rango: 18 a 84), el 62% eran hombres, el 99% eran blancos, el 94% tenían estado funcional ECOG de 0. En cuanto al estadio de la enfermedad, el 20% tenía Estadio IIIA con ganglios linfáticos >1 mm, el 44% tenía Estadio IIIB, y el 36% tenía Estadio IIIC (sin metástasis en tránsito). Otras características de la enfermedad de la población del estudio fueron: ganglios linfáticos clínicamente palpables (58%), 2 o más ganglios linfáticos positivos (54%), y lesiones primarias ulceradas (42%).

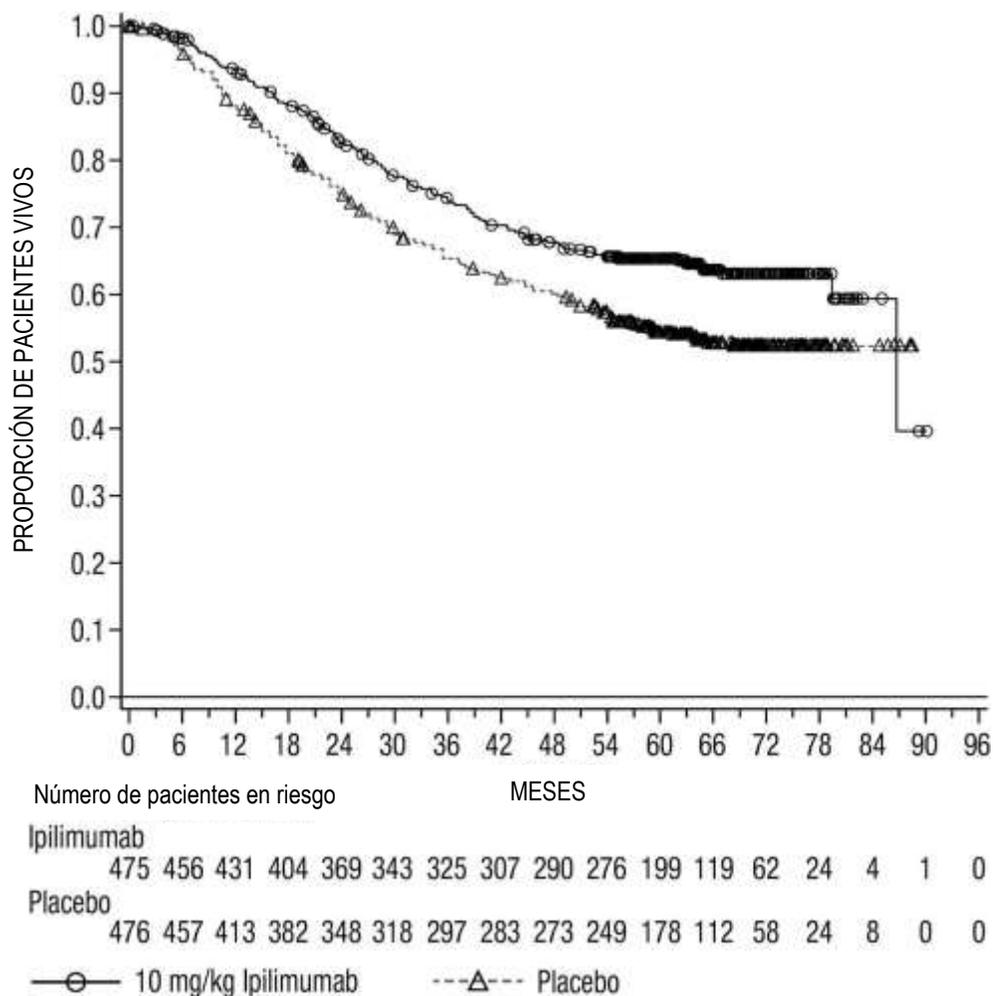
Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 20 y la Figura 2.

Tabla 20: Resultados de eficacia para el estudio CA184-029

	YERVOY 10 mg/kg n=475	Placebo n=476
Supervivencia libre de recurrencia		
Número de eventos	234 (49%)	294 (62%)
Recurrencia	220	289
Muerte	14	5
Mediana en meses (IC del 95%)	26 (19, 39)	17 (13, 22)
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0.75 (0.64, 0.90)	
Valor p (rango logarítmico estratificado ^a)	p<0.002	
Supervivencia global		
Número de muertes	162 (34%)	214 (45%)
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0.72 (0.58, 0.88)	
Valor p (rango logarítmico estratificado ^a)	p<0.002	

^a Estratificado por estadio de la enfermedad.

Figura 2: Curvas de Kaplan Meier para la supervivencia global en el estudio CA184-029



11.3 Carcinoma de Células Renales Avanzado

La eficacia de YERVOY con nivolumab fue evaluada en el CHECKMATE-214, un estudio aleatorizado (1:1), de etiqueta abierta, realizado en pacientes con RCC avanzado no tratado previamente. Los pacientes fueron incluidos independientemente de su estado de PD-L1. El CHECKMATE-214 excluyó a pacientes con cualquier antecedente o cuadro concurrente de metástasis cerebral, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab 3 mg/kg y YERVOY 1 mg/kg administrados por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas, o para recibir sunitinib administrado por vía oral a razón de 50 mg por día durante las primeras 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. Los pacientes fueron estratificados por el puntaje de pronóstico del *International Metastatic RCC Database*

Consortium (IMDC) y por región. Las principales medidas de resultados de eficacia fueron OS, PFS (evaluada por IRRC) y ORR confirmada (evaluada por IRRC) en pacientes con riesgo intermedio / alto. Los pacientes con riesgo intermedio / alto tenían al menos 1 o más de los 6 factores de pronóstico de riesgo según los criterios del IMDC: menos de un año desde el momento del diagnóstico inicial de RCC hasta la aleatorización, estado funcional de Karnofsky (KPS) < 80%, hemoglobina menor que el límite inferior del rango normal, calcio corregido de más de 10 mg/dl, recuento de plaquetas mayor que el límite superior del rango normal y recuento absoluto de neutrófilos mayor que el límite superior del rango normal.

Se aleatorizó un total de 847 pacientes: 425 a YERVOY con nivolumab y 422 a sunitinib. La mediana de edad fue de 61 años (rango: 21 a 85), con el 38% ≥ 65 años y el 8% ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes eran hombres (73%) y blancos (87%), y el 26% y el 74% de los pacientes tenían un KPS basal del 70% al 80% y del 90% al 100%, respectivamente.

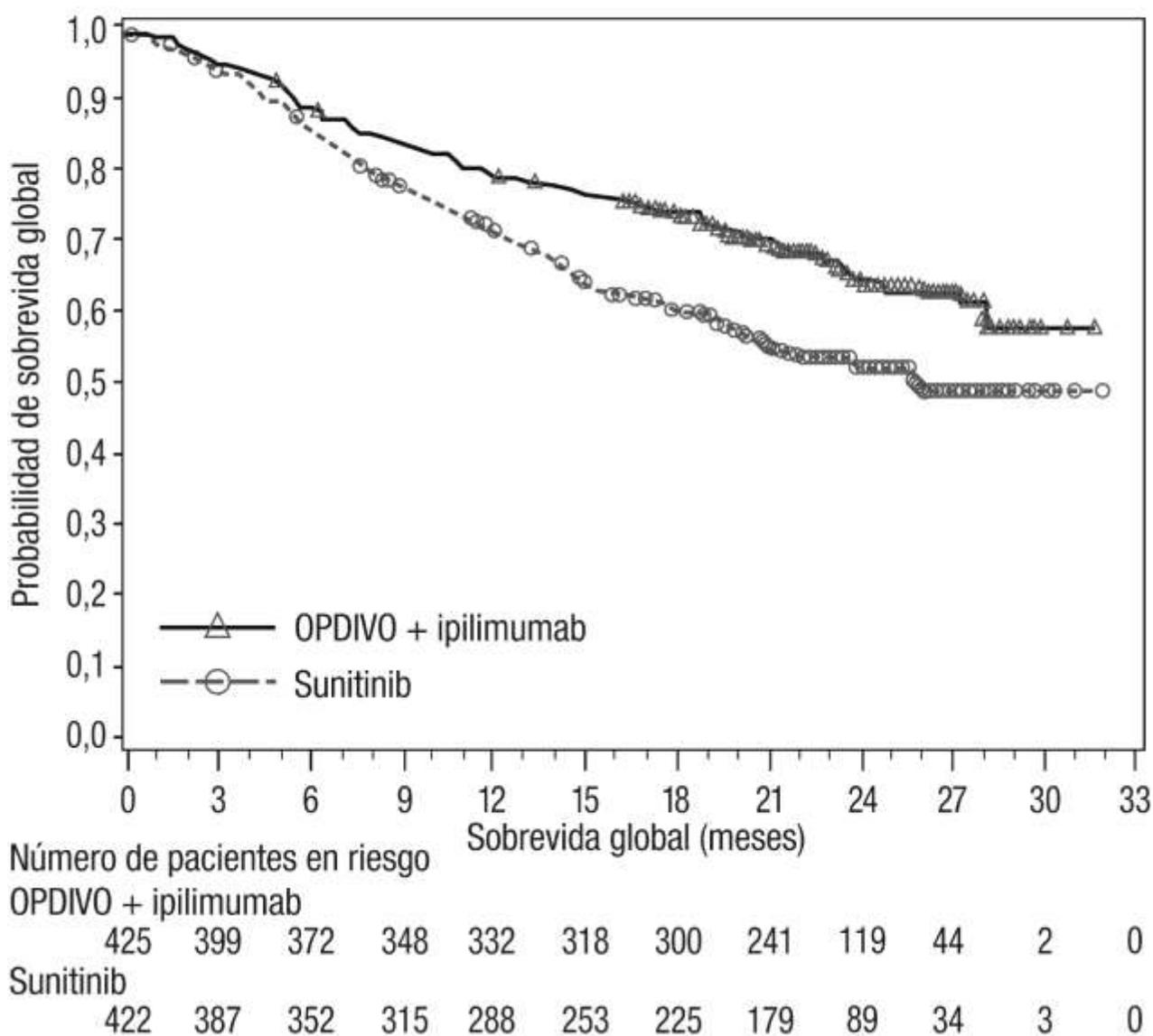
Los resultados de eficacia del CHECKMATE-214 se presentan en la Tabla 21 y la Figura 3. En pacientes de riesgo intermedio / alto, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS y la ORR para los pacientes aleatorizados al brazo de YERVOY y nivolumab en comparación con el brazo de sunitinib. Se observó un beneficio de OS independientemente del nivel de expresión de PD-L1. El ensayo no demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS.

Tabla 21: Resultados de eficacia para el CHECKMATE-214

Parámetro de eficacia	Riesgo intermedio / alto	
	YERVOY 1 mg/kg y nivolumab n=425	Sunitinib n=422
Supervivencia global		
Número de muertes	140 (32.9%)	188 (44.5%)
Mediana en meses	NE	25.9
Cociente de riesgo (IC del 99.8%) ^a	0.63 (0.44, 0.89)	
Valor p ^{b,c}	<0.0001	
Tasa de respuesta objetiva confirmada (IC del 95%)	41.6% (36.9%, 46.5%)	26.5% (22.4%, 31.0%)
Respuesta completa	40 (9.4%)	5 (1.2%)
Respuesta parcial	137 (32.2%)	107 (25.4%)
Mediana de la duración de la respuesta en meses (IC del 95%)	NE (21.8, NE)	18.2 (14.8, NE)
Valor p ^{d,e}	<0.0001	
Supervivencia libre de progresión		
Número de eventos (progresión o muerte)	228 (53.6%)	228 (54.0%)
Mediana en meses	11.6	8.4
Cociente de riesgo (IC del 99.1%) ^a	0.82 (0.64, 1.05)	
Valor p ^b	NS ^f	

- a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.
- b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.
- c El valor p se compara con un valor alfa de 0.002 a fin de alcanzar significación estadística.
- d Basado en la prueba de DerSimonian-Laird estratificada.
- e El valor p se compara con un valor alfa de 0.001 a fin de alcanzar significación estadística.
- f No significativo a un nivel alfa de 0.009.

Figura 3: Curvas de Kaplan Meier para la supervivencia global (población con riesgo intermedio/alto) en el CHECKMATE-214



El CHECKMATE-214 también aleatorizó a 249 pacientes con riesgo favorable según los criterios del IMDC para recibir nivolumab y YERVOY (n=125) o para recibir sunitinib (n=124). Estos pacientes no fueron evaluados como parte de la población del análisis de eficacia. La OS en pacientes con riesgo favorable que recibieron nivolumab y YERVOY comparado con sunitinib tiene un cociente de riesgo de 1.45 (IC del 95%: 0.75, 2.81). No se ha establecido la eficacia de nivolumab y YERVOY en el carcinoma de células renales no tratado previamente con riesgo favorable.

11.4 Cáncer Colorrectal Metastásico con Inestabilidad Microsatelital alta (MSI-H) o Déficit de los Genes de Reparación del ADN (dMMR)

La eficacia de YERVOY con nivolumab fue evaluada en el CHECKMATE-142, un estudio multicéntrico, no aleatorizado, de múltiples cohortes paralelas y diseño abierto, realizado en pacientes con CRC metastásico (mCRC) con dMMR o MSI-H localmente determinado que tuvieron progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento previo con quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino o irinotecán. Los criterios de elegibilidad clave fueron al menos una línea previa de tratamiento para la enfermedad metastásica, estado funcional ECOG 0 o 1, y ausencia de lo siguiente: metástasis cerebrales activas, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica.

Los pacientes enrolados en la cohorte de mCRC MSI-H o dMMR con YERVOY y nivolumab recibieron YERVOY 1 mg/kg y nivolumab 3 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de nivolumab 3 mg/kg por vía intravenosa como monoterapia cada 2 semanas. Las mediciones de resultados de eficacia fueron la tasa de respuesta global (ORR) evaluada por un Comité Independiente (BICR) usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1), y la duración de la respuesta (DOR). Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas y cada 12 semanas de allí en adelante.

Se enroló un total de 119 pacientes en la cohorte de YERVOY y nivolumab. La mediana de la edad fue de 58 años (rango: 21 a 88), con un 32% de pacientes \geq 65 años de edad y un 9% de pacientes \geq 75 años de edad; el 59% eran de sexo masculino y el 92% de raza blanca. El estado funcional ECOG basal fue 0 (45%) o 1 (55%), y el 29% reportó tener síndrome de Lynch. En toda la cohorte, el 69% recibió tratamiento previo con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán; el 10%, 40%, 24% y 15% recibieron 1, 2, 3 o \geq 4 líneas previas de terapia para la enfermedad metastásica, respectivamente, y el 29% había recibido un anticuerpo anti-EGFR.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22: Resultados de eficacia en la Cohorte MSI-H/dMMR del CHECKMATE-142

	YERVOY y Nivolumab^a Cohorte MSI-H/dMMR	
	Todos los pacientes (n=119)	Tratamiento previo (fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán) (n=82)
Tasa de respuesta global según por BICR; n (%)	71 (60%)	46 (56%)
(IC del 95%) ^b	(50, 69)	(45, 67)
Respuesta completa (%)	17 (14%)	11 (13%)
Respuesta parcial (%)	54 (45%)	35 (43%)
Duración de la respuesta		
Proporción de respondedores con ≥ 6 meses de duración de la respuesta	89%	87%
Proporción de respondedores con ≥ 12 meses de duración de la respuesta	77%	74%

^a Seguimiento mínimo de 27.5 meses para todos los pacientes tratados con YERVOY y nivolumab (n=119).

^b Estimado usando el método de Clopper-Pearson.

11.5 Carcinoma Hepatocelular

El CHECKMATE-040 fue un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples y etiqueta abierta realizado en pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Los criterios de elegibilidad adicionales incluyeron confirmación histológica de HCC y cirrosis Child Pugh Clase A. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, metástasis cerebral, antecedentes de encefalopatía hepática, ascitis clínicamente significativa, infección por VIH, o coinfección activa con el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) o VHB y el virus de la hepatitis D (VHD); sin embargo, los pacientes con solo VHB o VHC activo eran elegibles.

La eficacia de YERVOY 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg se evaluó en la Cohorte 4 del CHECKMATE-040. Un total de 49 pacientes recibieron el régimen de combinación, el cual fue administrado cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por nivolumab como monoterapia a razón de 240 mg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

La mediana de la edad fue de 60 años (rango: de 18 a 80), el 88% eran hombres, el 74% eran asiáticos, y el 25% eran de raza blanca. El estado funcional ECOG basal era 0 (61%) o 1 (39%). El 57% de los pacientes tenían infección activa por VHB, el 8% tenían infección activa por VHC, y el 35% no tenían evidencia de infección activa por VHB o VHC. La etiología del HCC fue enfermedad hepática alcohólica en el 16% y enfermedad hepática no alcohólica en el 6% de los pacientes. La

clase y el puntaje Child-Pugh fue A5 para el 82% y A6 para el 18%; el 80% de los pacientes tenían diseminación extrahepática; el 35% tenían invasión vascular; y el 51% tenían niveles de alfa-fetoproteína (AFP) ≥ 400 $\mu\text{g/L}$. Los antecedentes de tratamiento oncológico incluían cirugía (74%), radioterapia (29%) o tratamiento local (59%). Todos los pacientes habían recibido sorafenib previo, de los cuales el 10% eran incapaces de tolerar sorafenib; el 29% de los pacientes habían recibido 2 o más terapias sistémicas previas.

Los resultados de eficacia se muestra en la Tabla 23.

Tabla 23: Resultados de eficacia - Cohorte 4 del CHECKMATE-040

	YERVOY y nivolumab (Cohorte 4) (n=49)
Tasa de respuesta global por BICR,^a n (%), RECIST v1.1	16 (33%)
(IC del 95%) ^b	(20, 48)
Respuesta completa	4 (8%)
Respuesta parcial	12 (24%)
Duración de la respuesta por BICR,^a RECIST v1.1	n=16
Rango (meses)	4.6, 30.5+
Porcentaje con duración ≥ 6 meses	88%
Porcentaje con duración ≥ 12 meses	56%
Porcentaje con duración ≥ 24 meses	31%
Tasa de respuesta global por BICR,^a n (%), mRECIST	17 (35%)
(IC del 95%) ^b	(22, 50)
Respuesta completa	6 (12%)
Respuesta parcial	11 (22%)

^a Confirmada por BICR.

^b El intervalo de confianza se basa en el método de Clopper y Pearson.

11.6 Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas Metastásico

Tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico que expresa PD-L1 ($\geq 1\%$): En combinación con nivolumab

El CHECKMATE-227 fue un ensayo aleatorizado, de diseño abierto, de varias partes, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente. El estudio incluyó pacientes (de 18 años de edad o más) con NSCLC en Estadio IV o recurrente histológicamente confirmado (según la 7ma. clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón [ASLC]), estado funcional ECOG 0 o 1, y sin terapia antineoplásica previa. Los pacientes fueron enrolados independientemente de su estado de PD-L1 tumoral. Los pacientes con mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK conocidas sensibles a la terapia disponible con inhibidores dirigidos, metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que

requirieran inmunosupresión sistémica fueron excluidos del estudio. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas fueron elegibles si habían retornado a la condición neurológica basal al menos 2 semanas antes del enrolamiento, y habían suspendido el tratamiento con corticosteroides o se encontraban recibiendo una dosis estable o en disminución < 10 mg de equivalentes de prednisona por día.

Los resultados de eficacia primarios se basaron en la Parte 1a del estudio, que se limitó a pacientes con expresión tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$. Las muestras tumorales fueron evaluadas prospectivamente usando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en un laboratorio central. La aleatorización fue estratificada por histología tumoral (no escamoso versus escamoso). La evaluación de la eficacia se basó en la comparación entre:

- YERVOY 1 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas en combinación con nivolumab 3 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas; o
- Quimioterapia con doblete de platino

Los regímenes de quimioterapia consistieron en pemetrexed (500 mg/m²) y cisplatino (75 mg/m²) o pemetrexed (500 mg/m²) y carboplatino (AUC 5 o 6) para el NSCLC no escamoso, o gemcitabina (1000 o 1250 mg/m²) y cisplatino (75 mg/m²) o gemcitabina (1000 mg/m²) y carboplatino (AUC 5) (la gemcitabina se administró los Días 1 y 8 de cada ciclo) para el NSCLC escamoso.

El tratamiento del estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. El tratamiento continuó más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. Los pacientes que discontinuaron la terapia combinada debido a un evento adverso atribuido a YERVOY pudieron continuar con nivolumab como monoterapia. Se realizaron evaluaciones tumorales cada 6 semanas a partir de la primera dosis del tratamiento del estudio durante los primeros 12 meses, y luego cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la discontinuación del tratamiento del estudio. La medición de resultados de eficacia primaria fue la OS. Las mediciones adicionales de resultados de eficacia incluyeron PFS, ORR y la duración de la respuesta evaluada por BICR.

En la Parte 1a, un total de 793 pacientes fueron aleatorizados para recibir ya sea YERVOY en combinación con nivolumab (n=396) o quimioterapia con doblete de platino (n=397). La mediana de edad fue de 64 años (rango: de 26 a 87), con el 49% de los pacientes ≥ 65 años y el 10% de los pacientes ≥ 75 años, el 76% de raza blanca, y el 65% de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal era 0 (34%) o 1 (65%), el 50% con PD-L1 $\geq 50\%$, el 29% con histología escamosa y el 71% con histología no escamosa, el 10% tenían metástasis cerebrales, y el 85% eran exfumadores o fumadores actuales.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para pacientes con PD-L1 \geq 1% aleatorizados al brazo de YERVOY y nivolumab en comparación con el brazo de quimioterapia con doblete de platino. Los resultados de OS se presentan en la Tabla 24 y la Figura 4.

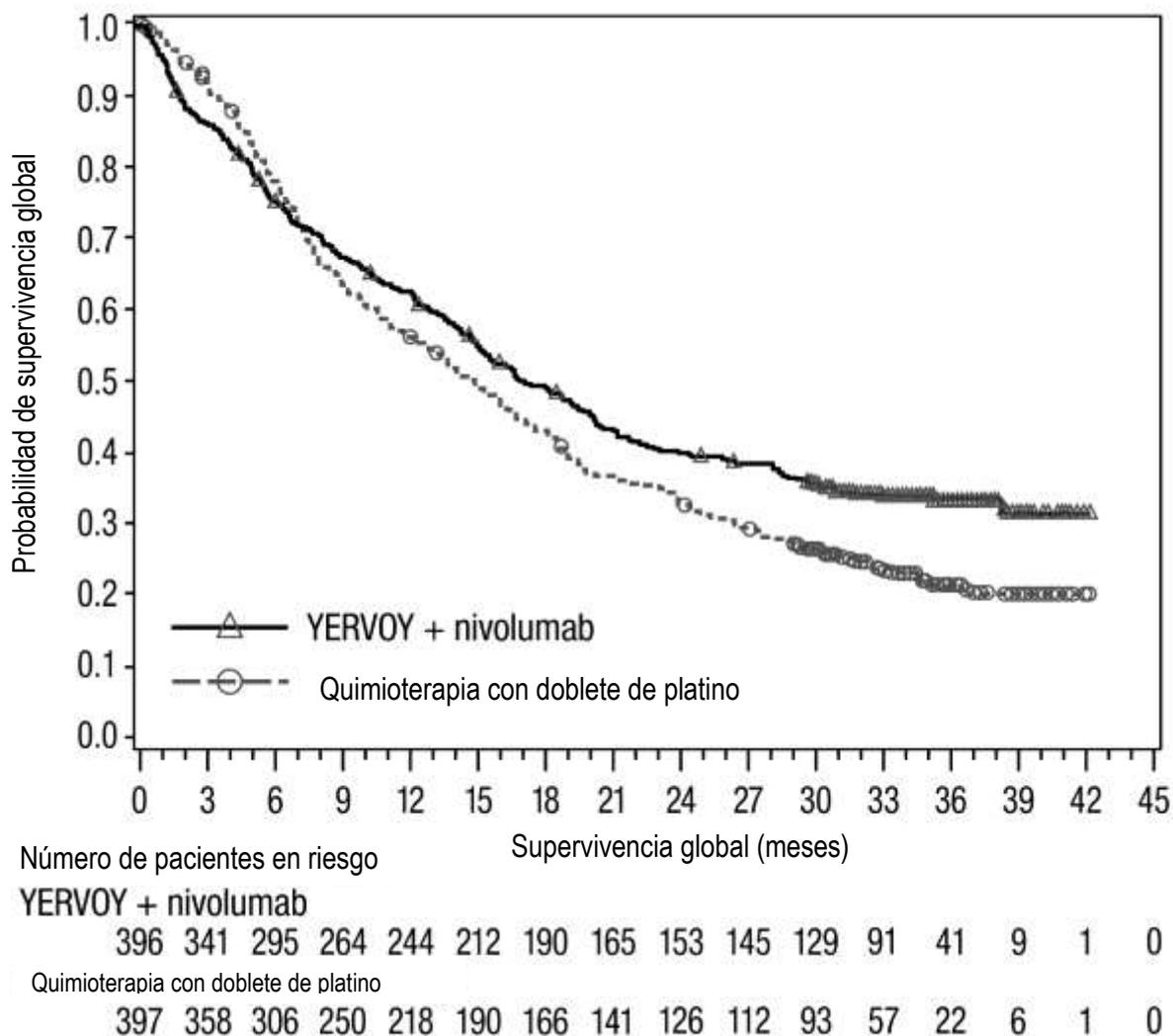
Tabla 24: Resultados de eficacia (PD-L1 \geq 1%) - CHECKMATE-227 Parte 1a

	YERVOY y nivolumab (n=396)	Quimioterapia con doblete de platino (n=397)
Supervivencia global		
Eventos (%)	258 (65%)	298 (75%)
Mediana (meses) ^a (IC del 95%)	17.1 (15, 20.1)	14.9 (12.7, 16.7)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^b	0.79 (0.67, 0.94)	
Valor p de rango logarítmico estratificado	0.0066	

^a Estimación por Kaplan-Meier.

^b Basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

Figura 4: Supervivencia global (PD-L1 ≥1%) - CHECKMATE-227



La PFS evaluada por BICR mostró un HR de 0.82 (IC del 95%: 0.69, 0.97), con una mediana de PFS de 5.1 meses (IC del 95%: 4.1, 6.3) en el brazo de YERVOY y nivolumab y de 5.6 meses (IC del 95%: 4.6, 5.8) en el brazo de quimioterapia con doblete de platino. La ORR confirmada evaluada por BICR fue del 36% (IC del 95%: 31, 41) en el brazo de YERVOY y nivolumab, y del 30% (IC del 95%: 26, 35) en el brazo de quimioterapia con doblete de platino. La mediana de la duración de la respuesta observada en el brazo de YERVOY y nivolumab fue de 23.2 meses y de 6.2 meses en el brazo de quimioterapia con doblete de platino.

Tratamiento de primera línea del NSCLC metastásico o recurrente: En combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino

El CHECKMATE-9LA fue un ensayo aleatorizado, abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente. El ensayo incluyó pacientes (de 18 años de edad o más) con NSCLC en Estadio IV o

recurrente histológicamente confirmado (según la 7ma. clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón [IASLC]), estado funcional ECOG 0 o 1, y sin terapia antineoplásica previa (incluyendo inhibidores de EGFR y ALK) para la enfermedad metastásica. Los pacientes fueron enrolados independientemente de su estado de PD-L1 tumoral. Los pacientes con mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK conocidas sensibles a las terapias con inhibidores dirigidos disponibles, metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa, o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica fueron excluidos del estudio. Los pacientes con metástasis cerebrales estables fueron elegibles para el enrolamiento.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir:

- YERVOY 1 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas, nivolumab 360 mg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, y quimioterapia con doblete de platino administrada por vía intravenosa cada 3 semanas por 2 ciclos, o
- quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 4 ciclos.

La quimioterapia con doblete de platino consistió en carboplatino (AUC 5 o 6) y pemetrexed 500 mg/m², o cisplatino 75 mg/m² y pemetrexed 500 mg/m² para el NSCLC no escamoso; o carboplatino (AUC 6) y paclitaxel 200 mg/m² para NSCLC escamoso. Los pacientes con NSCLC no escamoso del brazo de control podían recibir terapia de mantenimiento opcional con pemetrexed. Los factores de estratificación para la aleatorización fueron el nivel de expresión tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ o no cuantificable), la histología (escamosa versus no escamosa) y el sexo (masculino versus femenino). El tratamiento del estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años. El tratamiento podía continuar más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. A los pacientes que discontinuaron la terapia de combinación debido a una reacción adversa atribuida a YERVOY se les permitió continuar con nivolumab como monoterapia como parte del estudio. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas desde la primera dosis del tratamiento del estudio durante los primeros 12 meses, y luego cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la discontinuación del tratamiento del estudio. La medida de resultado de eficacia primaria fue la OS. Las medidas de resultado de eficacia adicionales incluyeron PFS, ORR y duración de la respuesta según lo evaluado por BICR.

Un total de 719 pacientes fueron aleatorizados para recibir YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino (n=361) o quimioterapia con doblete de platino (n=358). La mediana de edad fue de 65 años (rango: de 26 a 86), con un 51% de los pacientes ≥ 65 años y un 10% de los pacientes ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes eran blancos (89%) y de sexo masculino (70%). El estado funcional ECOG basal fue 0 (31%) o 1 (68%), el 57% tenía tumores con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, y el 37% tenía tumores con expresión de PD-L1 $< 1\%$, el 32% tenía

tumores con histología escamosa, y el 68% tenía tumores con histología no escamosa, el 17% tenía metástasis en el SNC, y el 86% eran exfumadores o fumadores actuales.

El estudio demostró un beneficio estadísticamente significativo en OS, PFS y ORR. Los resultados de eficacia del análisis preliminar preespecificado cuando se observaron 351 eventos (87% del número planeado de eventos para el análisis final) se presentan en la Tabla 25.

Tabla 25: Resultados de eficacia - CHECKMATE-9LA

	YERVOY con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino (n=361)	Quimioterapia con doblete de platino (n=358)
Supervivencia global		
Eventos (%)	156 (43.2)	195 (54.5)
Mediana (meses) (IC del 95%)	14.1 (13.2, 16.2)	10.7 (9.5, 12.5)
Cociente de riesgo (IC del 96.71%) ^a	0.69 (0.55, 0.87)	
Valor p de rango logarítmico estratificado ^b	0.0006	
Supervivencia libre de progresión por BICR		
Eventos (%)	232 (64.3)	249 (69.6)
Cociente de riesgo (IC del 97.48%) ^a	0.70 (0.57, 0.86)	
Valor p de rango logarítmico estratificado ^c	0.0001	
Mediana (meses) ^d (IC del 95%)	6.8 (5.6, 7.7)	5.0 (4.3, 5.6)
Tasa de respuesta global por BICR (%)	38	25
(IC del 95%) ^e	(33, 43)	(21, 30)
Valor p de prueba CMH estratificado ^f	0.0003	
Duración de la respuesta por BICR		
Mediana (meses) (IC del 95%) ^d	10.0 (8.2, 13.0)	5.1 (4.3, 7.0)

^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

^b El valor p se compara con el alfa asignado de 0.033 para este análisis preliminar.

^c El valor p se compara con el alfa asignado de 0.0252 para este análisis preliminar.

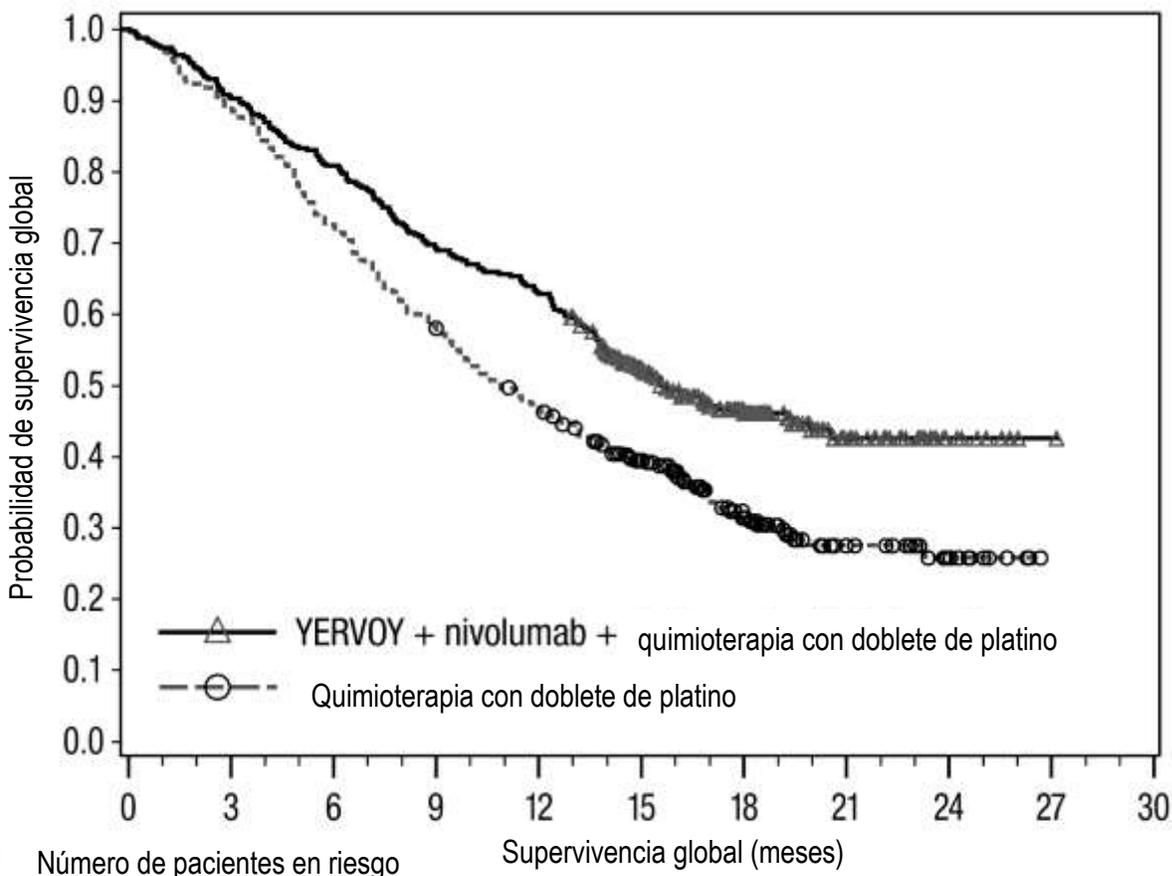
^d Estimación por Kaplan-Meier.

^e Intervalo de confianza basado en el método de Clopper y Pearson.

^f El valor p se compara con el alfa asignado de 0.025 para este análisis preliminar.

Con un seguimiento adicional de 4.6 meses, el cociente de riesgo para la supervivencia global fue de 0.66 (IC del 95%: 0.55, 0.80) y la mediana de supervivencia fue de 15.6 meses (IC del 95%: 13.9, 20.0) y 10.9 meses (IC del 95%: 9.5, 12.5) para los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino o quimioterapia con doblete de platino, respectivamente (Figura 5).

Figura 5: Supervivencia global - CHECKMATE-9LA



	Número de pacientes en riesgo										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
YERVOY + nivolumab + quimioterapia con doblete de platino	361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
Quimioterapia con doblete de platino	358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

11.7 Mesotelioma Pleural Maligno

El CHECKMATE-743 fue un ensayo aleatorizado, abierto, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irreseccable. El ensayo incluyó pacientes con mesotelioma pleural maligno histológicamente confirmado y no tratado previamente, que no habían recibido radioterapia paliativa dentro de los 14 días previos a iniciar la terapia. Los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica o metástasis cerebral activa fueron excluidos del ensayo. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir:

- YERVOY 1 mg/kg durante 30 minutos en perfusión intravenosa cada 6 semanas y nivolumab 3 mg/kg durante 30 minutos en perfusión intravenosa cada 2 semanas por un lapso de hasta 2 años, o

- cisplatino 75 mg/m² y pemetrexed 500 mg/m² o carboplatino 5 AUC y pemetrexed 500 mg/m² administrados cada 3 semanas por 6 ciclos.

Los factores de estratificación para la randomización fueron la histología del tumor (subtipos de histología epitelioide versus sarcomatoide o mixta) y el sexo (masculino versus femenino). El tratamiento del estudio continuó durante un máximo de 2 años, o hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. A los pacientes que discontinuaron la terapia combinada debido a una reacción adversa atribuida a YERVOY se les permitió continuar con nivolumab como agente único. El tratamiento podía continuar más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas desde la primera dosis del tratamiento del estudio durante los primeros 12 meses, y luego cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la discontinuación del tratamiento del estudio. El principal parámetro de eficacia evaluado fue la supervivencia global (SG). Los parámetros adicionales de eficacia incluyeron supervivencia libre de progresión (SLP), tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de respuesta según la evaluación de Comité de Revisión Independiente (BICR) utilizando los criterios RECIST modificados.

Un total de 605 pacientes fueron aleatorizados para recibir YERVOY en combinación con nivolumab (n=303) o quimioterapia (n=302). La mediana de edad fue de 69 años (rango: 25 a 89), con un 72% de pacientes ≥ 65 años y un 26% ≥ 75 años; el 85% eran blancos, el 11% asiáticos, y el 77% de sexo masculino. El estado funcional ECOG performance status basal era 0 (40%) o 1 (60%), el 35% tenía enfermedad en estadio III y el 51% tenía enfermedad en estadio IV, el 75% tenía histología epitelioide y el 25% no epitelioide, el 75% tenía tumores con expresión de PD-L1 ≥ 1% y el 22% tenía tumores con expresión de PD-L1 < 1%.

El ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SG para los pacientes aleatorizados a YERVOY en combinación con nivolumab, en comparación con la quimioterapia.

Los resultados de eficacia del análisis preliminar pre-especificado se presentan en la Tabla 26 y la Figura 6.

Tabla 26: Resultados de eficacia - CHECKMATE-743

	YERVOY y nivolumab (n=303)	Quimioterapia (n=302)
Sobrevida global^a		
Eventos (%)	200 (66)	219 (73)
Mediana (meses) ^b (IC del 95%)	18.1 (16.8, 21.5)	14.1 (12.5, 16.2)
Hazard Ratio (IC del 95%) ^c	0.74 (0.61, 0.89)	
Valor p de rango logarítmico estratificado ^d	0.002	
Sobrevida libre de progresión		
Eventos (%)	218 (72)	209 (69)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^c	1.0 (0.82, 1.21)	
Mediana (meses) ^b (IC del 95%)	6.8 (5.6, 7.4)	7.2 (6.9, 8.1)

Tabla 26: Resultados de eficacia - CHECKMATE-743

	YERVOY y nivolumab (n=303)	Quimioterapia (n=302)
Tasa de respuesta objetiva^e	40%	43%
(IC del 95%)	(34, 45)	(37, 49)
Duración de respuesta		
Mediana (meses) ^a (IC del 95%)	11.0 (8.1, 16.5)	6.7 (5.3, 7.1)

^a Al momento del análisis preliminar, se habían producido 419 muertes (89% de las muertes requeridas para el análisis final).

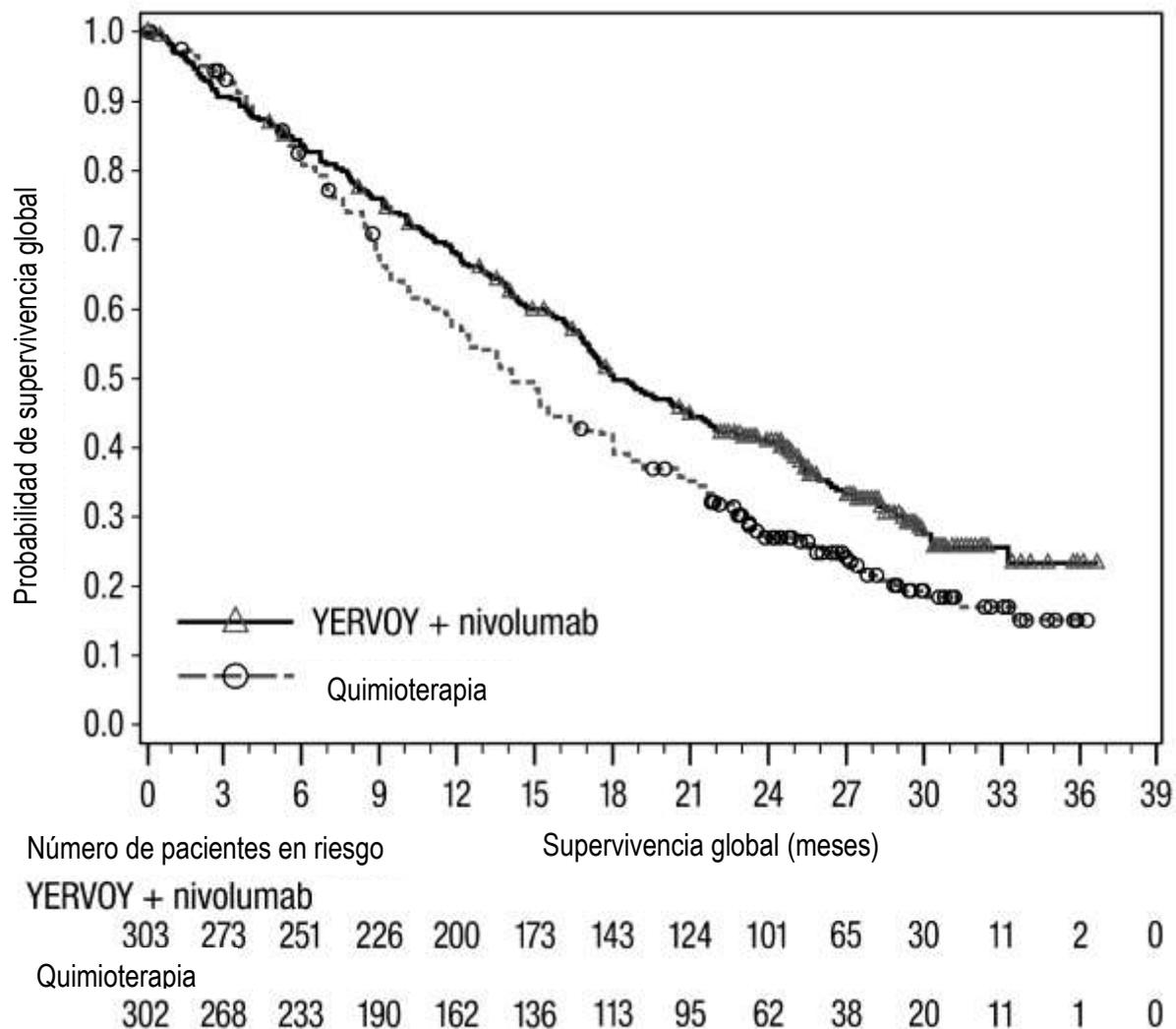
^b Estimación por Kaplan-Meier.

^c Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

^d El valor p se compara con el valor alfa asignado de 0.0345 para este análisis preliminar.

^e Basado en la respuesta confirmada por BICR.

Figura 6: Sobrevida global - CHECKMATE-743



En un análisis exploratorio pre-especificado basado en la histología, en el subgrupo de pacientes con histología epitelióide, el cociente de riesgo (HR) para la SG fue de 0.85 (IC del 95%: 0.68, 1.06), con una mediana de SG de 18.7 meses en el rama de YERVOY y nivolumab y de 16.2 meses en el rama de quimioterapia. En el subgrupo de pacientes con histología no epitelióide, el HR para la SG fue de 0.46 (IC del 95%: 0.31, 0.70), con una mediana de SG de 16.9 meses en el rama de YERVOY y nivolumab y de 8.8 meses en el rama de quimioterapia.

12 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

Informar a los pacientes que YERVOY puede causar reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, que incluyen las siguientes [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*]:

- Diarrea / colitis mediada por la respuesta inmune: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de signos o síntomas de diarrea o colitis.
- Hepatitis mediada por la respuesta inmune: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de signos o síntomas de hepatitis.
- Reacciones dérmicas adversas mediadas por la respuesta inmune: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato si desarrollan una nueva erupción.
- Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de signos o síntomas de hipofisitis, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, hipertiroidismo y diabetes mellitus.
- Neumonitis mediada por la respuesta inmune: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de cualquier empeoramiento o nuevo cuadro de neumonitis.
- Nefritis con disfunción renal mediada por la respuesta inmune: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de signos o síntomas de nefritis.

Reacciones relacionadas con la perfusión

- Advertir a los pacientes que reciben YERVOY acerca del potencial riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión [véase *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Toxicidad embriofetal

- Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que informen a su médico en caso de embarazo o sospecha de embarazo [véase *Advertencias y Precauciones (5.4)*, *Uso en Poblaciones Específicas (8.3)*].

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con YERVOY y durante 3 meses después de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.3)*].

Lactancia

- Aconsejar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con YERVOY y durante 3 meses después de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.2)*].

13 SOBREDOSIS

No se dispone de información.

14 CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se dispone de información.

15 DATOS FARMACÉUTICOS:

15.1 Lista de Excipientes

Ver sección Formula Cualicuantitativa.

15.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, YERVOY no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 2.4.

15.3 Tiempo de Vida Útil

Envase cerrado:

No utilizar el producto luego de la fecha de expira impresa en el envase.

El tiempo de vida útil es de 36 meses desde su fabricación.

Solución Diluida:

Luego de la preparación, almacenar la solución diluida en condiciones de refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C (36°F y 46°F), o a temperatura ambiente entre 20°C y 25°C (68°F y 77°F) durante no más de 24 horas desde el momento de preparación hasta el momento de perfusión.

Eliminar los viales parcialmente usados o vacíos de YERVOY.

15.4 Presentación /Almacenamiento y Manipulación

YERVOY® (Ipilimumab) Solución Inyectable es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a levemente opalescente, entre incolora y color amarillo pálido. YERVOY está disponible de la siguiente manera:

Forma de Presentación: Caja de carton con 01 vial de vidrio tipo I incoloro con solución inyectable x 10 mL

Almacenar YERVOY bajo refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C. Proteger YERVOY de la luz conservándolo en el envase original hasta el momento de usar. No congelar ni agitar.

Fecha de Revisión:

Noviembre 2020