

YERVOY®
(ipilimumabe)

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.
Solução injetável
5 mg/mL

Informações adicionais da Bula para o Profissional
de Saúde

(disponível apenas eletronicamente)



INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Este documento contém informações adicionais referentes às seções “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA” e “9. REAÇÕES ADVERSAS” presentes na bula do medicamento para o profissional de saúde.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados pré-clínicos

Em estudos toxicológicos de doses intravenosas repetidas em macacos, ipilimumabe foi geralmente bem tolerado. Reações adversas relacionadas ao sistema imunológico foram observadas com pouca frequência (~3%) e incluíram colite (que resultou em uma única fatalidade), dermatite e reação infusional (possivelmente decorrente da liberação aguda de citocina resultante de uma injeção rápida). Uma redução no peso da tireoide e testículos foi observada em um estudo sem acompanhamento dos achados histopatológicos; a relevância clínica desse achado é desconhecida.

Os efeitos de ipilimumabe sobre o desenvolvimento pré-natal e pós-natal foram investigados em macacos cinomólogos. Macacas prenhas receberam ipilimumabe a cada 3 semanas a partir do início da organogênese no primeiro trimestre até o parto, com níveis de exposição (por área sob a curva - AUC) de 2,6 ou 7,2 vezes mais altos que os associados ao estudo clínico de 3 mg/kg de ipilimumabe. Nenhum efeito adverso na reprodução relacionado ao tratamento foi detectado durante os primeiros dois trimestres da gestação. Quando o tratamento foi iniciado no terceiro trimestre, os grupos de ipilimumabe apresentaram maiores incidências de aborto, morte fetal intrauterina, parto prematuro (acompanhado de menor peso ao nascimento) e maiores incidências de mortalidade dos filhotes primatas não-humanos, de forma relacionada à dose em comparação aos controles.

Adicionalmente, desenvolvimento de anormalidades externas ou viscerais foi identificado no sistema urogenital de dois macacos infantes expostos no útero a 30 mg/kg de ipilimumabe (7,2 vezes a AUC em humanos na dose clínica). Uma macaca infante apresentou agenesia renal unilateral no rim esquerdo e ureter, e um macaco infante apresentou uretra imperfurada associada com obstrução urinária e edema subcutâneo escrotal. A relação destas malformações com o tratamento não é clara.

Dados clínicos

• MELANOMA METASTÁTICO OU INOPERÁVEL

A vantagem na sobrevida global (OS) de YERVOY na dose recomendada de 3 mg/kg em pacientes com melanoma avançado (inoperável ou metastático) tratado previamente foi demonstrada em um estudo de Fase 3 (MDX010-20). Pacientes com melanoma ocular, melanoma primário do sistema nervoso central (SNC), metástases cerebrais em atividade que não foram tratadas com radioterapia, vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite B e hepatite C não foram incluídos no ensaio clínico pivotal. Os estudos clínicos excluíram os pacientes com status de desempenho (Performance Status) ECOG > 1 e melanoma de mucosa. Pacientes sem metástase no fígado com aspartato aminotransferase (AST) basal > 2,5 × o limite superior da normalidade (LSN), pacientes com metástase no fígado com AST basal > 5 × LSN e pacientes com bilirrubina total basal ≥ 3 × LSN também foram excluídos.

- MDX010-20¹

Um estudo de Fase 3, duplo-cego incluiu pacientes com melanoma avançado (inoperável ou metastático) que haviam sido tratados previamente com regimes contendo um ou mais dos seguintes medicamentos: interleucina-2 (IL-2), dacarbazina, temozolomida, fotemustina ou carboplatina. Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 3:1:1 para receber YERVOY 3 mg/kg em combinação com uma vacina peptídica em investigação (gp100), monoterapia de YERVOY 3 mg/kg ou gp100 isolado. Todos os pacientes eram do tipo HLA-A2*0201; esse tipo de HLA garante a apresentação imunológica de gp100. Os pacientes foram incluídos independentemente da presença de mutação de BRAF. Os pacientes receberam YERVOY a cada 3 semanas em 4 doses, conforme tolerado (terapia de indução). Os pacientes que apresentaram aumento da carga tumoral antes do final do período de indução continuaram a terapia de indução conforme tolerado se possuíssem status de desempenho (Performance Status) adequado. A avaliação da resposta tumoral ao YERVOY foi realizada aproximadamente na semana 12, após a conclusão da terapia de indução.

Tratamento adicional com YERVOY (terapia de reindução) foi oferecido a pacientes que desenvolveram progressão da doença (PD) após terem apresentado resposta clínica (resposta parcial-PR ou resposta completa-CR) ou doença estável inicial (SD) conforme critério modificado da OMS com duração > 3 meses da primeira avaliação tumoral. O desfecho primário foi sobrevida global (OS) no grupo de YERVOY + gp100 vs. grupo do gp100. Os desfechos secundários principais foram OS (sobrevida global) no grupo de YERVOY + gp100 vs. grupo de monoterapia com YERVOY e no grupo de monoterapia com YERVOY vs. grupo do gp100.

Os outros desfechos secundários incluíram taxa de melhor resposta global (BORG) até a Semana 24 e duração de resposta.

Foram randomizados 676 pacientes no total: 137 para o grupo de monoterapia com YERVOY, 403 para o grupo de YERVOY + gp100 e 136 para o grupo de gp100 isolado. A maioria recebeu todas as 4 doses durante a indução.

Trinta e dois pacientes receberam reintrodução: 8 no grupo de monoterapia de YERVOY, 23 no grupo de YERVOY + gp100 e 1 no grupo de gp100. A duração do acompanhamento variou até 55 meses. As características basais foram bem equilibradas entre os grupos. A idade mediana foi de 57 anos. A maioria (71% - 73%) dos pacientes tinha a doença no estágio M1c e 37% a 40% dos pacientes tinham lactato desidrogenase (LDH) basal elevado. Um total de 77 pacientes tinham histórico de metástase cerebral previamente tratada.

Os regimes contendo YERVOY demonstraram uma vantagem estatisticamente significativa sobre o grupo de controle gp100 na OS (sobrevida global). A razão de risco (HR) para comparação da OS entre a monoterapia com YERVOY e gp100 foi 0,66 (intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,51; 0,87, $p = 0,0026$). Esse resultado foi consistente com a HR para comparação entre YERVOY + gp100 e gp100 (HR 0,68 [IC de 95%: 0,55; 0,85], $p = 0,0004$).

Por análise de subgrupo, demonstrou-se que o benefício observado na OS (sobrevida global) foi consistente para a maioria dos subgrupos de pacientes (estágio M [metástases], uso de interleucina-2 anterior, LDH basal, idade, sexo e o número e tipo de tratamento prévio). No entanto, para as mulheres com mais de 50 anos de idade, os dados que corroboram um benefício na OS (sobrevida global) do tratamento com YERVOY foram limitados. A eficácia do YERVOY para as mulheres com mais de 50 anos de idade é, portanto, incerta. Uma vez que a análise de subgrupo inclui apenas um pequeno número de pacientes, nenhuma conclusão definitiva pode ser tirada a partir desses dados.

As taxas medianas e estimadas da OS (sobrevida global) em 1 ano e 2 anos são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Sobrevida Global (OS) no MDX010-20

	YERVOY 3 mg/kg n = 137	YERVOY 3 mg/kg + gp100^a n = 403	
Mediana Meses (IC de 95%)	10 meses (8,0; 13,8)	10 meses (8,5; 11,5)	6 meses (5,5; 8,7)
OS de 1 ano % (IC de 95%)	46% (37,0; 54,1)	44% (38,6; 48,5)	25% (18,1; 32,9)
OS de 2 anos % (IC de 95%)	24% (16,0; 31,5)	22% (17,2; 26,1)	14% (8,0; 20,0)

^a A combinação de YERVOY + gp100 não é um regime recomendado; a vacina peptídica gp100 é um controle experimental.

Vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** para obter a dose recomendada.

No grupo de monoterapia de YERVOY 3 mg/kg, a OS (sobrevida global) mediana foi de 22 meses e 8 meses para

pacientes com doença estável (SD) e progressão de doença (PD), respectivamente. No momento desta análise, as medianas não foram atingidas pelos pacientes com resposta completa (CR) ou resposta parcial (PR).

A eficácia foi demonstrada através dos desfechos primários e secundários. A taxa de melhor resposta global (BORR) foi de 10,9% (IC de 95%: 6,3; 17,4) no grupo de monoterapia de YERVOY, 5,7% (IC de 95%: 3,7; 8,4) no grupo de YERVOY + gp100 e 1,5% (IC de 95%: 0,2; 5,2) no grupo de gp100. A taxa de controle da doença (DCR, definida como CR + PR + SD) foi 28,5% (IC de 95%: 21,1; 36,8) no grupo de monoterapia de YERVOY, 20,1% (IC de 95%: 16,3; 24,3) no grupo de YERVOY + gp100 e 11,0% (IC de 95%: 6,3; 17,5) no grupo de gp100. Respostas tumorais foram observadas em até 5,5 meses a partir do início da terapia com YERVOY.

Para os pacientes que precisaram de terapia de reindução, a taxa de melhor resposta global (BORR) foi de 38% (3/8 pacientes) no grupo de monoterapia de YERVOY, 13% (3/23 pacientes) no grupo de YERVOY + gp100 e 0% no grupo de gp100. A taxa de controle de doença (DCR) foi de 75% (6/8 pacientes), 65% (15/23 pacientes) e 0%, respectivamente. Devido ao número limitado de pacientes nessas análises, nenhuma conclusão definitiva pode ser tirada em relação à eficácia da re-indução de YERVOY.

Outros estudos que suportam o uso de YERVOY 3 mg/kg em pacientes sem terapia prévia

A sobrevida global (OS) de ipilimumabe 3 mg/kg em monoterapia em pacientes sem quimioterapia prévia agrupados nos estudos clínicos de Fase 2 e 3 (n = 78, randomizados) e em pacientes sem terapia prévia em dois estudos observacionais retrospectivos (n = 273 e n = 157) foi geralmente consistente. Nos dois estudos observacionais, 12,1% e 33,1% dos pacientes tiveram metástases cerebrais no momento do diagnóstico de melanoma avançado. Nestes estudos, as taxas de sobrevida estimadas em 1 ano foram 59,2% (IC de 95%: 53,0; 64,8) e 46,7% (IC de 95%: 38,1; 54,9).

As taxas de sobrevida de pacientes sem quimioterapia prévia estimadas em 1 ano, 2 anos e 3 anos (n = 78) agrupados nos estudos clínicos de Fase 2 e 3 foram 54,1% (IC de 95%: 42,5; 65,6), 31,6% (IC de 95%: 20,7; 42,9) e 23,7% (IC de 95%: 14,3; 34,4) respectivamente.

A análise do agrupamento das taxas médias estimadas para o OS (sobrevida global) de 1 ano e 2 anos para ipilimumabe 3 mg/kg em pacientes sem quimioterapia prévia (n = 78) comparado com pacientes anteriormente tratados (n = 211) são apresentados na Tabela 2:

Tabela 2: OS com quimioterapia anterior - sujeitos randomizados - (monoterapia de agrupamento 3 mg/kg)

	Pacientes sem tratamento anterior ^a Agrupamento n = 78	Pacientes anteriormente tratados ^b Agrupamento n = 211
Média Meses (IC de 95%)	13,47 meses (11,20; 19,58)	9,07 meses (7,56; 10,94)
OS de 1 ano % (IC de 95%)	54,14% (42,49; 65,64)	41,59% (34,80; 48,46)
OS de 2 anos % (IC de 95%)	31,58% (20,74; 42,88)	22,10% (16,28; 28,25)

^a Inclui 13 pacientes do MDX010-20; 40 pacientes do MDX010-08 e 25 pacientes do CA184004/CA184022.

^b Inclui 124 pacientes do MDX010-20 e 87 pacientes do CA184004/CA184022.

O desenvolvimento ou manutenção da atividade clínica após o tratamento com YERVOY foi semelhante com ou sem o uso de corticosteroides sistêmicos.

• CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIAS (CCR)

A segurança e eficácia de YERVOY 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg para o tratamento de CCR avançado foi avaliada em um estudo Fase 3, randomizado, aberto (CA209-214).

- CA209-214²

O estudo incluiu pacientes (18 anos de idade ou mais) com carcinoma de células renais metastático ou avançado sem tratamento prévio. A população de eficácia primária inclui os pacientes de risco intermediário/desfavorável com no mínimo 1 ou mais dos 6 fatores de risco prognóstico conforme os critérios do *International Metastatic RCC Database Consortium* (Consórcio Internacional de Banco de Dados em CCR Metastático) (IMDC) (menos de um ano desde o momento do diagnóstico inicial de carcinoma de células renais até a randomização, capacidade funcional de Karnofsky (KPS) < 80%, hemoglobina inferior ao limite inferior de normalidade, cálcio corrigido superior a 10 mg/dL, contagem de plaquetas superior ao limite superior de normalidade e contagem absoluta de neutrófilos superior ao limite superior de normalidade). Este estudo incluiu pacientes independentemente do status tumoral de PD-L1. Pacientes com qualquer história clínica de metástases cerebrais concomitantes, doença autoimune ativa ou condições médicas com necessidade de imunossupressão sistêmica foram excluídos do estudo.

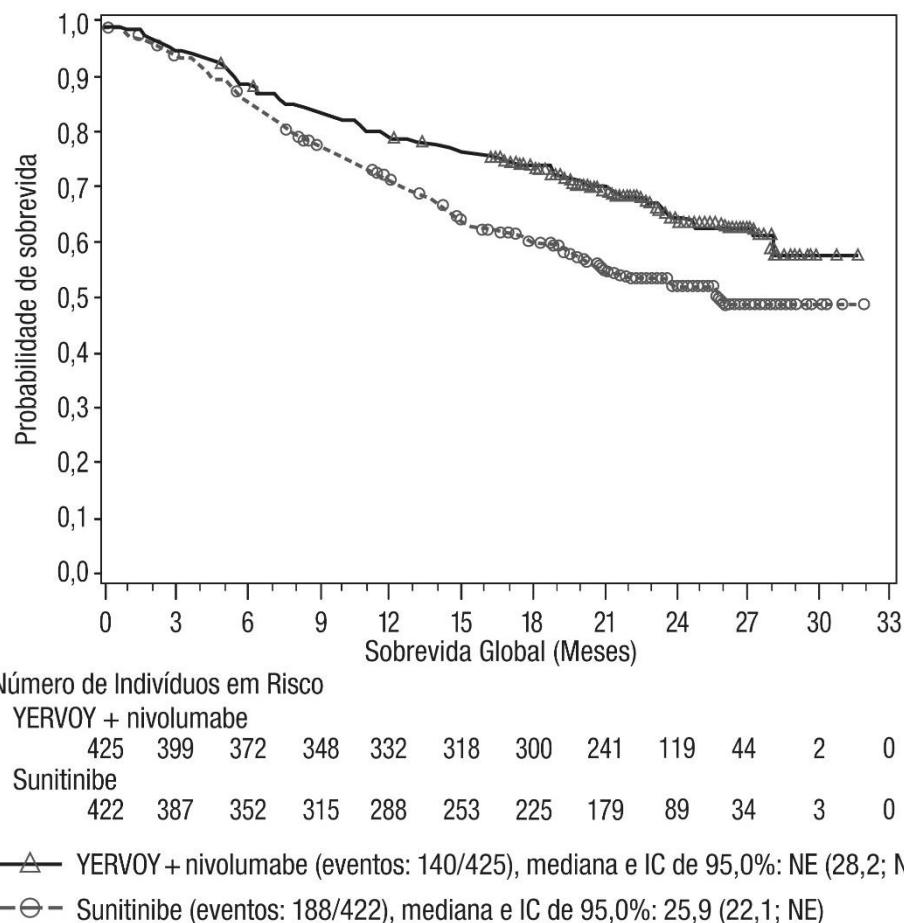
Os pacientes foram estratificados por pontuação prognostica (IMDC) e por região.

No total, 1096 pacientes foram randomizados no estudo, dos quais 847 pacientes apresentavam CCR de risco intermediário/desfavorável e receberam nivolumabe 3 mg/kg (n = 425) administrado por via intravenosa durante 60 minutos em combinação com YERVOY 1 mg/kg administrado por via intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas durante 4 doses, seguidos por nivolumabe em monoterapia 3 mg/kg a cada 2 semanas, ou sunitinibe (n = 422) 50 mg ao dia, administrado por via oral durante 4 semanas, seguido por 2 semanas sem tratamento, a cada ciclo. O tratamento era mantido enquanto fosse observado benefício clínico ou até que o tratamento não fosse mais tolerado. As primeiras avaliações tumorais foram realizadas 12 semanas após a randomização e continuaram a cada 6 semanas a partir de então no primeiro ano e posteriormente a cada 12 semanas até a progressão ou descontinuação do tratamento, o que ocorresse mais tarde. O tratamento após a progressão inicial definida pelos RECIST versão 1.1 avaliada pelo investigador era permitido caso o paciente apresentasse benefício clínico e estivesse tolerando o medicamento em estudo, conforme determinado pelo investigador. As medidas primárias de resultado de eficácia foram OS, ORR (taxa de resposta objetiva) e PFS (sobrevida livre de progressão), conforme determinado por uma Revisão Central Independente em Caráter Cego (BICR) em pacientes de risco intermediário/desfavorável.

As características de linha basal foram, em geral, equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana foi de 61 anos (variação: 21 - 85), com 38% \geq 65 anos de idade e 8% \geq 75 anos de idade. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (73%) e caucasiana (87%), e 31% e 69% dos pacientes apresentaram KPS na linha basal de 70% a 80% e de 90% a 100%, respectivamente. A duração mediana do tempo desde o diagnóstico inicial até a randomização foi de 0,4 anos nos grupos de nivolumabe 3 mg/kg em combinação com YERVOY 1 mg/kg e de sunitinibe. A duração mediana do tratamento foi de 7,9 meses (variação: 1 dia - 21,4⁺ meses) em pacientes tratados com nivolumabe mais YERVOY e de 7,8 meses (variação: 1 dia - 20,2⁺ meses) em pacientes tratados com sunitinibe. Nivolumabe mais YERVOY foi mantido após a progressão em 29% dos pacientes.

As curvas de Kaplan-Meier para OS em pacientes de risco intermediário/desfavorável são apresentadas na Figura 1.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier da OS em pacientes de risco intermediário/desfavorável (CA209-214)



Para pacientes com risco intermediário ou alto, o estudo demonstrou OS e ORR superiores e uma melhora na PFS (não estatisticamente significativa) para os pacientes randomizados para nivolumabe + YERVOY em comparação com sunitinibe (Tabela 3). O benefício da OS foi observado independentemente do nível de expressão tumoral do PD-L1.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados de eficácia (CA209-214)

	YERVOY + nivolumabe (n = 425)	sunitinibe (n = 422)
Sobrevida global		
Eventos	140 (33%)	188 (45%)
Razão de risco ^a	0,63	
IC de 99,8%	(0,44; 0,89)	
valor <i>p</i> ^{b,c}	< 0,0001	
Mediana (IC de 95%)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Taxa (IC de 95%)		
Em 6 meses	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
Em 12 meses	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
Sobrevida livre de progressão		
Eventos	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Razão de risco ^a	0,82	
IC de 99,1%	(0,64; 1,05)	
valor <i>p</i> ^{b,h}	0,0331	
Mediana (IC de 95%)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Resposta objetiva confirmada	177 (41,6%)	112 (26,5%)
(BICR)		
(IC de 95%)	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
Diferença em ORR (IC de 95%) ^d	16,0 (9,8; 22,2)	
valor <i>p</i> ^{e,f}	< 0,0001	
Resposta completa (CR)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Resposta parcial (PR)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Doença estável (SD)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
Duração mediana da resposta^g		
Meses (variação)	NE (1,4 ⁺ - 25,5 ⁺)	18,17 (11,3 ⁺ - 23,6 ⁺)
Tempo mediano até a resposta		
Meses (variação)	2,8 (0,9 - 11,3)	3,0 (0,6 - 15,0)

^a Com base em um modelo estratificado de riscos proporcionais.^b Com base em um teste de *log-rank* estratificado.^c O valor *p* é comparado a um alfa de 0,002 a fim de alcançar a significância estatística.^d Diferença ajustada por estratos.

e Com base no teste estratificado de DerSimonian-Laird.

f O valor p é comparado a um alfa de 0,001 a fim de alcançar a significância estatística.

g Computada pelo método de Kaplan-Meier.

h O valor p é comparado a um alfa de 0,009 a fim de alcançar a significância estatística.

“+” indica uma observação censurada.

NE = não estimável

O tempo mediano até o início da resposta objetiva foi de 2,79 meses (variação: 0,9 - 11,3 meses) após o início do tratamento com nivolumabe mais YERVOY. Entre 177 respondedores, 128 (72,3%) apresentaram uma resposta em andamento, com uma duração que variou de 1,4⁺ - 25,5⁺ meses. No grupo do sunitinibe, o tempo mediano para resposta foi de 3,04 meses. Entre 112 respondedores, 71 (63,4%) tiveram uma resposta em andamento, com uma duração variando de 1,3⁺ - 23,6⁺ meses.

Uma maior proporção de indivíduos tratados com nivolumabe + YERVOY (24,5%) interromperam o estudo devido à toxicidade do medicamento quando comparado ao grupo sunitinibe (11,8%). Foram permitidas reduções de dose devido a toxicidades no braço de sunitinibe do estudo, embora elas não fossem permitidas no braço nivolumabe + YERVOY. No grupo de sunitinibe, 52,9% dos indivíduos necessitaram de pelo menos uma redução de dose devido à toxicidade.

A sobrevida global foi acompanhada por uma melhora ao longo do tempo nos sintomas relacionados à doença, sintomas de câncer e Qualidade de Vida (QoL) não específica da doença, conforme avaliado por escalas válidas e confiáveis em FKSI-19, FACT-G e EQ-5D. Um número significativamente menor de pacientes no braço de nivolumabe em combinação com YERVOY apresentou deterioração dos sintomas em relação aos pacientes no braço de sunitinibe ($p < 0,0001$). A alteração em relação à pontuação da linha basal para o grupo de nivolumabe em combinação com YERVOY foi positiva ao longo do tempo, indicando melhora nos sintomas renais específicos de câncer conforme a FKSI-19, enquanto que, no grupo de sunitinibe, as pontuações médias indicaram uma redução nos sintomas renais do câncer ($p < 0,0001$). Embora os dois braços do estudo tenham recebido terapia ativa, os dados de QoL devem ser interpretados no contexto do desenho do estudo em caráter aberto e, portanto, com cautela.

• CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)

A segurança e a eficácia de YERVOY 3 mg/kg em combinação com nivolumabe 1 mg/kg foram avaliadas no CHECKMATE-040, um estudo aberto, multicêntrico, realizado em pacientes com carcinoma hepatocelular que

apresentaram progressão ou intolerância durante o tratamento com sorafenibe.

- CHECKMATE-040³

O estudo incluiu pacientes com confirmação histológica de CHC e Child-Pugh Classe A, e excluiu pacientes com doença autoimune ativa, metástase cerebral, uma história clínica de encefalopatia hepática, ascite clinicamente significativa, infecção por HIV ou coinfeção ativa pelo vírus da hepatite B (HBV) e pelo vírus da hepatite C (HCV) ou pelo HBV e pelo vírus da hepatite D (HDV); no entanto, pacientes somente com HBV ou HCV ativa eram elegíveis. No total, 50 pacientes foram randomizados para o regime de combinação, que foi administrado a cada 3 semanas por quatro doses, seguido por nivolumabe como agente único a uma dose de 240 mg a cada 2 semanas, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A idade mediana foi de 61 anos (variação: 18 a 80); 86% eram do sexo masculino; 74% eram asiáticos e 24% eram caucasianos. Em toda a população, 56% apresentaram infecção ativa pelo HBV, 14% apresentaram infecção ativa pelo HCV e 26% não apresentaram nenhuma evidência de HBV ou HCV ativo. A etiologia do CHC era de doença hepática alcoólica em 16% e doença hepática não alcoólica em 6% dos pacientes. A capacidade funcional pelo ECOG na linha basal era de 0 (62%) ou 1 (38%). A classe e a pontuação de Child-Pugh foram A5 para 82% e A6 para 18%; 80% dos pacientes apresentaram disseminação extrahepática; 36% apresentaram invasão vascular e 50% apresentaram níveis de alfa-fetoproteína (AFP) $\geq 400 \mu\text{g/L}$. A história clínica de tratamento anterior incluiu cirurgia (72%), radioterapia (28%) ou tratamento local (58%). Todos os pacientes haviam recebido sorafenibe anteriormente, dos quais 5 (10%) foram incapazes de tolerar sorafenibe; 30% dos pacientes haviam recebido duas ou mais terapias sistêmicas anteriores.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Resultados de Eficácia - CHECKMATE-040 (YERVOY e Nivolumabe)

	YERVOY 3 mg/kg e nivolumabe 1 mg/kg (n=50)
Taxa de Resposta Global conforme BICR, a n (%) RECIST v1.1	16 (32%)
(IC de 95%) ^b	(19,5, 46,7)
Resposta completa	4 (8%)
Resposta parcial	12 (24%)
Duração da Resposta conforme BICR, a RECIST v1.1	
Variação (meses)	4,6, 30,5+

Tabela 4: Resultados de Eficácia - CHECKMATE-040 (YERVOY e Nivolumabe)

Porcentagem com duração \geq 6 meses	88%
Porcentagem com duração \geq 12 meses	56%
Porcentagem com duração \geq 24 meses ^c	31%
Taxa de Resposta Global conforme BICR, ^a n (%), mRECIST	17 (34%)
(IC de 95%) ^b	(21,2, 48,8)
Resposta completa	6 (12%)
Resposta parcial	11 (22%)

^a Confirmado por Revisão Central Independente Cega (BICR).

^b O intervalo de confiança é fundamentado no método de Clopper e Pearson.

^c No momento da análise, 31% dos pacientes tinham resposta em andamento.

- **MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO (MPM)**

- CA209-743⁴

CA209-743 foi um estudo randomizado e aberto realizado em pacientes com mesotelioma pleural maligno irressecável. O estudo incluiu pacientes (de 18 anos de idade ou mais) com mesotelioma pleural maligno confirmado histologicamente e não tratado anteriormente, de histologia epitelioide ou não epitelioide, com capacidade funcional ECOG 0 ou 1, e sem radioterapia paliativa no período de 14 dias antes da primeira terapia do estudo. Os pacientes com mesotelioma primitivo peritoneal, pericárdico, testicular ou da túnica vaginal, doença pulmonar intersticial, doença autoimune ativa, condições médicas que exijam imunossupressão sistêmica e metástase cerebral (a menos que tenha sido submetida a ressecção cirúrgica ou tratada com radioterapia estereotáxica e sem evolução no período de 3 meses antes da inclusão no estudo) foram excluídos do estudo. Os pacientes receberam YERVOY 1 mg/kg durante 30 minutos por infusão intravenosa a cada 6 semanas e nivolumabe 3 mg/kg durante 30 minutos por infusão intravenosa a cada 2 semanas por até 2 anos, ou quimioterapia que consiste em cisplatina 75 mg/m² e pemetrexede 500 mg/m² ou carboplatina AUC 5 e pemetrexede 500 mg/m² por até 6 ciclos (cada ciclo dura 21 dias). Os fatores de estratificação para randomização foram a histologia do tumor (subtipos epitelioide *vs.* sarcomatoide ou de histologia mista) e o sexo (masculino *vs.* feminino). O tratamento do estudo continuou até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 24 meses. Foi permitido que os pacientes que descontinuaram uma terapia de combinação devido a uma reação adversa atribuída ao YERVOY continuassem recebendo nivolumabe como agente único como parte do estudo. O tratamento

continuava após a progressão da doença se um paciente estivesse clinicamente estável e se o investigador considerasse que ele estava obtendo benefício clínico. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas a partir da primeira dose do tratamento do estudo durante os primeiros 12 meses e, depois, a cada 12 semanas até a progressão da doença ou até que o tratamento do estudo fosse descontinuado. A medida de resultado de eficácia primária foi a sobrevida global (SG). As medidas adicionais de eficácia incluíam sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta global (TRG), duração da resposta e taxa de controle da doença (TCD) conforme avaliado pela BICR utilizando os critérios RECIST modificados.

No total, 605 pacientes foram randomizados para receber YERVOY em combinação com nivolumabe (n=303) ou quimioterapia (n=302). A idade mediana era de 69 anos (faixa: 25 a 89), com 72% dos pacientes ≥ 65 anos e 26% ≥ 75 anos, 85% caucasianos e 77% do sexo masculino. A capacidade funcional ECOG basal foi 0 (40%) ou 1 (60%), 75% eram de histologia epitelioid e 25% não epitelioid.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significante na SG para os pacientes randomizados para YERVOY em combinação com nivolumabe em comparação à quimioterapia com um acompanhamento mínimo de 22 meses. Os resultados de eficácia da análise interina pré-especificada realizada quando pelo menos 403 eventos foram observados (85% do número planejado de eventos para a análise final) são apresentados na Tabela 5 e na Figura 2.

Tabela 5: Resultados de Eficácia - CA209-743

	YERVOY e Nivolumabe (n=303)	Quimioterapia (n=302)
Sobrevida Global		
Eventos (%)	200 (66)	219 (73)
Mediana (meses) ^a (IC de 95%)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Razão de risco (96,6% CI) ^b	0,74 (0,60; 0,91)	
Valor p - log-rank estratificado ^c	0,002	
Taxa (IC de 95%) aos 24 meses ^a	41% (35,1; 46,5)	27% (21,9; 32,4)
Sobrevida Livre de Progressão		
Eventos (%)	218 (72)	209 (69)
Razão de risco (IC de 95%) ^b	1,0 (0,82; 1,21)	
Mediana (meses) ^a (IC de 95%)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)

Tabela 5: Resultados de Eficácia - CA209-743

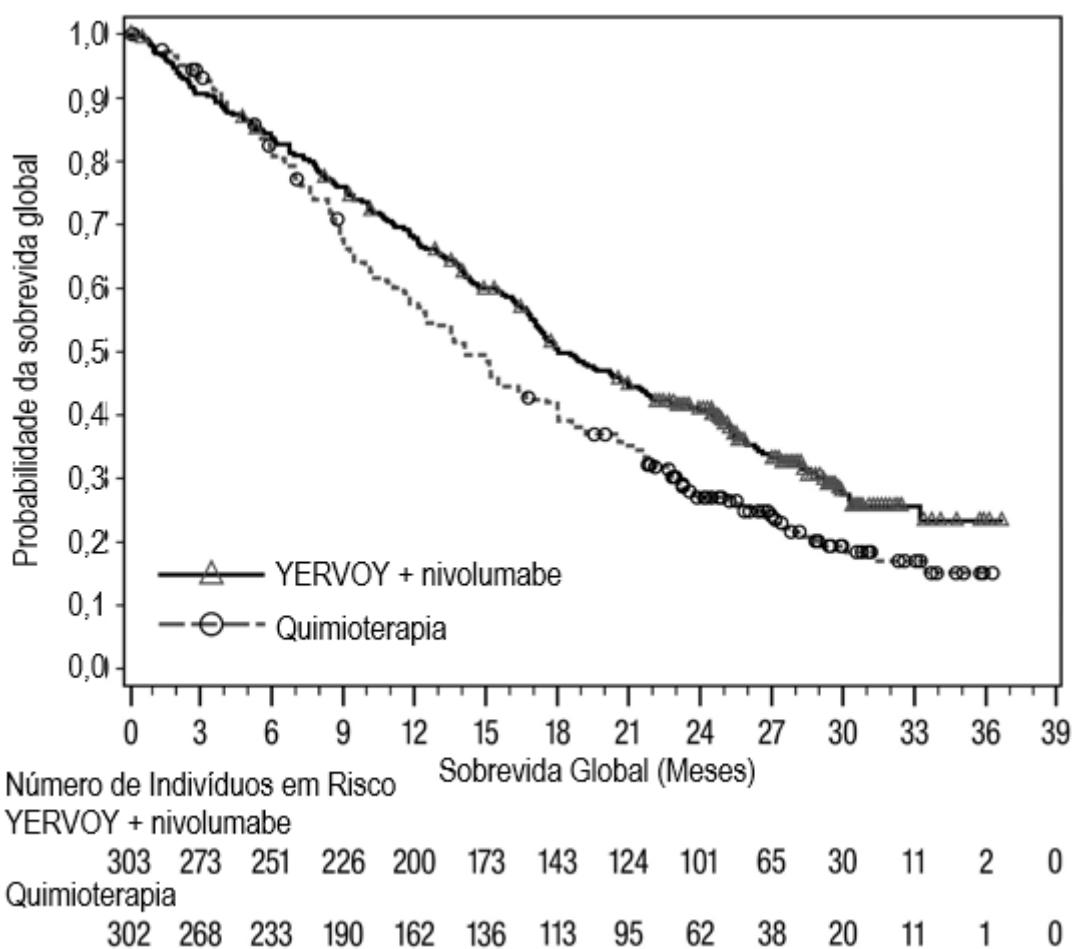
	YERVOY e Nivolumabe (n=303)	Quimioterapia (n=302)
Taxa de Resposta Global	40%	43%
(IC de 95%)	(34,1; 45,4)	(37,1; 48,5)
Resposta completa	1,7%	0
Resposta parcial	38%	43%
Duração da Resposta		
Mediana (meses) ^a (IC de 95%)	11,0 (8,1; 16,5)	6,7 (5,3; 7,1)
% com duração \geq 6 meses	69%	53%
% com duração \geq 24 meses	32%	8%
Taxa de Controle da Doença (IC de 95%)	77% (71,4; 81,2)	85% (80,6; 88,9)

^a Estimativa de Kaplan-Meier.

^b Modelo de riscos proporcionais estratificado Cox.

^c O valor p é comparado ao alfa alocado de 0,0345 para essa análise interina.

Figura 2: Sobrevida Global - CA209-743



No estudo CA209743, os resultados estratificados de acordo com a histologia tumoral (epitelioide versus não epithelioide) demonstraram uma melhora da SG em comparação à quimioterapia nos dois grupos histológicos (epitelioide e não epithelioide). O efeito do tratamento com nivolumabe em combinação com ipilimumabe sobre a quimioterapia foi mais pronunciado no subgrupo não epithelioide (HR: 0,46), que incluiu sarcomatoide, misto e outros subtipos, do que no subgrupo epithelioide (HR: 0,85). Em indivíduos com MPM não epithelioide, a SG média foi de 16,89 meses vs. 8,80 meses nos grupos de tratamento com nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia, respectivamente, mostrando benefício de sobrevida clinicamente relevante com nivolumabe em combinação com ipilimumabe em relação à quimioterapia. A diferença de magnitude foi em grande parte impulsionada pelo desempenho (resultado ruim em não epithelioide) no braço da quimioterapia. O estudo avaliou a expressão de PD-L1 como um biomarcador preditivo para eficácia como um objetivo secundário. Embora não seja usado como um fator de estratificação na randomização, a distribuição da expressão de PD-L1 foi semelhante entre os grupos de tratamento. O benefício de SG com nivolumabe em combinação com ipilimumabe vs

quimioterapia foi maior em indivíduos com tumores PD-L1 positivos ($\geq 1\%$ de expressão de PD-L1) (HR: 0,69; IC de 95%: 0,55, 0,87) do que em indivíduos com tumores PD-L1 negativos ($<1\%$ de expressão de PD-L1) (HR: 0,94; IC de 95%: 0,62, 1,40). Dentro do grupo de tratamento, benefício de SG semelhante foi observado com nivolumabe em combinação com ipilimumabe, independentemente da expressão de PD-L1 (SG mediana de 17,3 meses em PD-L1 $<1\%$ e 18,0 meses em PD-L1 $\geq 1\%$). No entanto, devido ao pequeno tamanho da amostra e contagens de eventos no subgrupo negativo PD-L1, os resultados são difíceis de interpretar.

- **CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DO ESÔFAGO (CCEE)**

- CA209-648⁶

CHECKMATE-648 (NCT03143153) foi um estudo randomizado, ativamente controlado, aberto, realizado em pacientes com CCEE irssecável avançado, recorrente ou metastático, não tratado previamente. O estudo incluiu pacientes com status de PD-L1 de células tumorais avaliável e espécimes de tumor foram avaliadas prospectivamente usando PD-L1 IHC 28-8 pharmDx no aboratório central. Era requerido que os pacientes tivessem carcinoma de células escamosas ou adenoescamosas do esôfago não passível de cirurgia e/ou quimiorradiação. Tratamento prévio adjuvante, neoadjuvante ou definitivo com quimioterapia, radioterapia ou quimioradioterapia eram permitidos, se fornecidos como parte do regime de intenção curativa anteriormente à inclusão do paciente no estudo. Foram excluídos do estudo pacientes com metástase cerebral sintomática, pacientes com doença autoimune ativa, pacientes com uso de coritcosteroides sistêmicos ou imunossupressores, ou pacientes com alto risco de sangramento ou fístula devido à aparente invasão do tumor a órgãos adjacentes ao tumor esofágico.

A randomização foi estratificada por status de PD-L1 de células tumorais ($\geq 1\%$ vs. $<1\%$ ou indeterminado), região (leste da Ásia vs. restante da Ásia vs. restante do mundo), status de performance ECOG (0 vs. 1) e número de órgãos com metástases (≤ 1 vs. ≥ 2). As principais medidas de desfecho de eficácia, avaliadas em pacientes com expressão tumoral PD-L1 $\geq 1\%$, foram Sobrevida Livre de Progressão (SLP) avaliado por BICR e Sobrevida Global (SG). Desfechos adicionais de eficácia incluíram SG em todos os pacientes randomizados, SLP avaliado por BICR em todos os pacientes randomizados e Taxa de Resposta Global (ORR) avaliado por BICR em células tumorais PD-L1 e todos os pacientes randomizados. As avaliações do tumor por RECIST v1.1 foram conduzidas a cada 6 semanas até a semana 48 (inclusive) e, em seguida, a cada 12 semanas.

Os pacientes foram randomizados para receber um dos seguintes tratamentos:

- YERVOY 1 mg/kg a cada 6 semanas em combinação com nivolumabe 3 mg/kg a cada 2 semanas;
- Fluorouracil 800 mg/m²/dia intravenosa nos dias 1 a 5 (por 5 dias) e cisplatina 80 mg/m² intravenosa no

dia 1 (ciclo de 4 semanas);

Os pacientes foram tratados até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou por até 2 anos. Pacientes que descontinuaram o tratamento com a combinação devido a alguma reação adversa atribuída ao YERVOY poderiam continuar o tratamento com nivolumabe como agente único.

As características da população do estudo foram: idade mediana de 64 anos (de 26 a 81 anos), 45,9% tinham ≥ 65 anos de idade, 83,8% eram do sexo masculino, 70,5% asiáticos, 25,1% brancos e 1,5% negros. Os pacientes tinham a confirmação histológica de carcinoma de células escamosas (98,6%) ou carcinoma de células adenoescamosas (1,4%) do esôfago. O status de células tumorais de PD-L1 na linha de base foi positivo para 48,5% dos pacientes, definido como $\geq 1\%$ das células tumorais expressando PD-L1, e negativo para 50,7%, ou indeterminado para 0,8% dos pacientes. O status de performance ECOG na linha de base foi 0 (46,2%) ou 1 (53,6%).

O estudo CHECKMATE-648 demonstrou melhora estatisticamente significativa na SG para todos os pacientes randomizados. O acompanhamento mínimo foi de 13,1 meses. Resultados de eficácia são apresentados na Tabela 6 e na Figura 3.

Tabela 6: Resultados de Eficácia – CA209-648

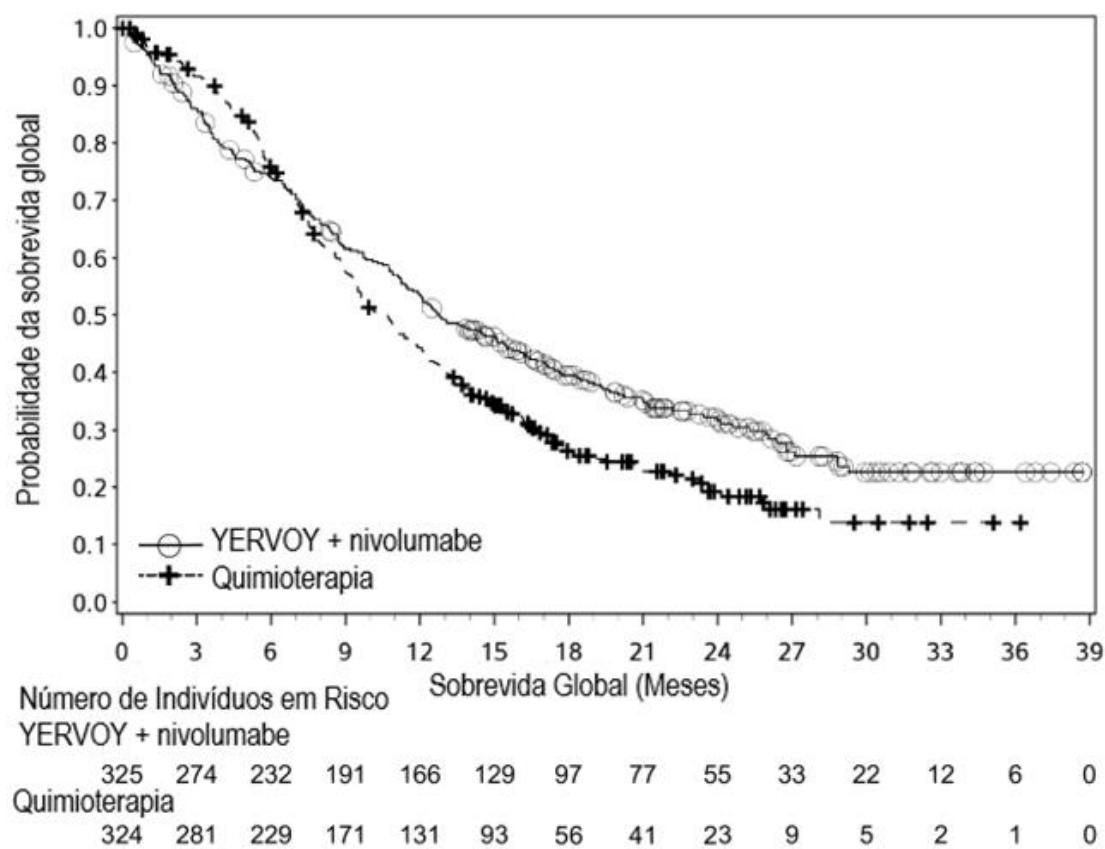
	YERVOY e nivolumabe (n=325)	Cisplatina e Fluorouracila (n=324)
	Todos os pacientes	
Sobrevida Global		
Mortes (%)	216 (67)	232 (72)
Mediana (meses) (95% IC)	12,8 (11,3, 15,5)	10,7 (9,4, 11,9)
Razão de Risco (95% IC) ^b	0,78 (0,65, 0,95)	
p-valor ^c	0,0110	
Sobrevida Livre de Progressão^a		
Progressão da doença ou morte (%)	258 (79)	210 (65)
Mediana (meses) (95% IC)	2,9 (2,7, 4,2)	5,6 (4,3, 5,9)
Razão de Risco (IC) ^b	1,26 (1,04, 1,52)	
p-valor ^c	-	
Taxa de Resposta Global, n (%) ^a	90 (28)	87 (27)
(95% IC)	(23, 33)	(22, 32)
Resposta completa (%)	36 (11)	20 (6)
Resposta parcial (%)	54 (17)	67 (21)
Duração da Resposta (meses)^a		
Mediana (95% IC)	11,1 (8,3, 14,0)	7,1 (5,7, 8,2)
Intervalo	1,4+, 34,5+	1,4+, 31,8+

^a Avaliado por revisão central independente cega (BICR).

^b Baseado no modelo estratificado de risco proporcional de Cox.

^c Baseado em um teste de log-rank estratificado bicaudal.

Figura 3: Sobrevida Global (todos os pacientes randomizados) – CA209-648



Dentre os 315 pacientes com status positivo de tumor PD-L1, a razão de riscos (HR) para SG foi 0,64 (95% IC: 0,49,0,84) com SG mediana de 13,7 (95% IC: 11,2, 17,0) e 9,1 (95% IC: 7,7, 10,0) meses para YERVOY em combinação com nivolumabe e quimioterapia isolada, respectivamente. O HR para SLP foi 1,02 (95% IC: 0,78, 1,34) com SLP mediana de 4,0 (95% IC: 2,4, 4,9) e 4,4 (95% IC: 2,9, 5,8) meses para YERVOY em combinação com nivolumabe e quimioterapia isolada, respectivamente.

Em pacientes com status positivo de tumor PD-L1, as taxas de resposta global foram 35% e 20% com duração mediana de resposta de 11,8 (95% IC:7,1, 27,4) e 5,7 (95% IC: 4,4, 8,7) meses para YERVOY em combinação com nivolumabe e quimioterapia isolada, respectivamente.

- **CÂNCER DE PULMÃO AVANÇADO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS (CPCNP)**

Estudo para tratamento de CPCNP de primeira linha, de fase 3, randomizado, aberto de nivolumabe em combinação com ipilimumabe e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina vs. 4 ciclos de quimioterapia à base de platina (CA2099LA)⁵

A segurança e a eficácia de ipilimumabe a 1 mg/kg a cada 6 semanas em combinação com nivolumabe a 360 mg a cada 3 semanas e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado e aberto (CA2099LA). O estudo incluiu pacientes (18 anos de idade ou mais) com CPCNP estágio IV confirmado histologicamente ou recorrente (de acordo com a 7^a classificação da Associação Internacional para o Estudo de Câncer de Pulmão), status de desempenho ECOG 0 ou 1 e sem terapia anticâncer anterior (incluindo inibidores de EGFR e ALK). Os pacientes foram incluídos independentemente do status PD-L1 de seu tumor.

Pacientes com mutações de sensibilização de EGFR ou translocações de ALK, metástases cerebrais ativas (não tratadas), meningite carcinomatosa, doença autoimune ativa ou condições clínicas que necessitam de imunossupressão sistêmica foram excluídos do estudo. Pacientes com metastases cerebrais tratadas foram elegíveis se neurologicamente retornadas à linha basal no mínimo 2 semanas antes da inclusão, e sem corticosteroides, ou em uma dose estável ou decrescente de < 10 mg equivalentes de prednisona ao dia. A randomização foi estratificada por histologia (escamoso vs não escamoso), nível de expressão tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ vs < 1%) e sexo (masculino vs feminino).

Um total de 719 pacientes foi randomizado para receber ipilimumabe em combinação com nivolumabe e quimioterapia à base de platina ($n = 361$) ou quimioterapia à base de platina ($n = 358$). Pacientes no braço de ipilimumabe em combinação com nivolumabe e quimioterapia à base de platina receberam nivolumabe a 360 mg administrado por via intravenosa por 30 minutos a cada 3 semanas em combinação com ipilimumabe a 1 mg/kg administrado por via intravenosa por 30 minutos a cada 6 semanas e quimioterapia à base de platina administrada a cada 3 semanas por 2 ciclos. Pacientes no braço de quimioterapia receberam quimioterapia à base de platina administrada a cada 3 semanas por 4 ciclos; pacientes com câncer não escamoso poderiam receber terapia opcional de manutenção com pemetrexede.

A quimioterapia à base de platina foi composta por carboplatina (AUC 5 ou 6) e pemetrexede a 500 mg/m²; ou cisplatina a 75 mg/m² e pemetrexede a 500 mg/m² para CPCNP não escamoso ou carboplatina (AUC 6) e paclitaxel a 200 mg/m² para CPCNP escamoso.

O tratamento continuou até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 24 meses. O tratamento poderia continuar após progressão da doença se o paciente estivesse clinicamente estável e fosse considerado como tendo benefício clínico pelo investigador. Pacientes que descontinuaram a terapia de combinação devido a um evento adverso atribuído a ipilimumabe puderam continuar a monoterapia com nivolumabe. As avaliações tumorais foram

realizadas a cada 6 semanas após a primeira dose do tratamento em estudo pelos primeiros 12 meses, então a cada 12 semanas até progressão da doença ou até descontinuação do tratamento em estudo.

As características basais do estudo CA2099LA foram geralmente bem equilibradas entre todos os grupos de tratamento. A idade mediana foi de 65 anos (variação: 26-86), com 51% de ≥ 65 anos de idade e 10% com ≥ 75 anos de idade. A maior parte dos pacientes foi caucasiana (89%) e do sexo masculino (70%). O status de desempenho ECOG basal foi 0 (31%) ou 1 (68%), 57% dos pacientes com PD-L1 $\geq 1\%$ e 37% com PD-L1 $< 1\%$, 31% apresentaram histologia escamoso e 69% apresentaram histologia não escamoso, 17% apresentaram metástases cerebrais e 86% eram ex-fumantes /fumantes atuais.

A medida de resultado de eficácia primária do estudo CA2099LA foi OS. Os desfechos adicionais de eficácia foram PFS, ORR e duração da resposta, conforme avaliada por BICR.

O estudo demonstrou um benefício estatisticamente significativo em OS, PFS e ORR, e um benefício clinicamente significativo na duração de resposta para pacientes randomizados a nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia à base de platina em comparação à quimioterapia à base de platina isoladamente. O acompanhamento mínimo quanto à OS foi de 8,1 meses. Os resultados de eficácia são ilustrados na Figura 4 e Tabela 7.

Tabela 7: Resultados de eficácia - CA2099LA

	Nivolumabe + ipilimumabe + quimioterapia (n=361)	Quimioterapia (n=358)
OS		
Eventos (%)	156 (43,2)	195 (54,5)
Mediana (meses) (IC de 95%)	14,1 (13,24, 16,16)	10,7 (9,46, 12,45)
Razão de risco (IC de 96,71%) ^a	0,69 (0,55, 0,87)	
Valor p de log-rank estratificado ^b	0,0006	
Taxa (IC de 95%) aos 6 meses	80,9 (76,4, 84,6)	72,3 (67,4, 76,7)
PFS		
Eventos (%)	232 (64,3)	249 (69,6)
Razão de risco (IC de 97,48%) ^a	0,70 (0,57, 0,86)	
Valor p de log-rank estratificado ^c	0,0001	

Tabela 7: Resultados de eficácia - CA2099LA

	Nivolumabe + ipilimumabe + quimioterapia (n=361)	Quimioterapia (n=358)
Mediana (meses) ^d (IC de 95%)	6,83 (5,55, 7,66)	4,96 (4,27, 5,55)
Taxa (IC de 95%) aos 6 meses	51,7 (46,2, 56,8)	35,9 (30,5, 41,3)
ORR (%) ^e (IC de 95%)	136 (37,7) (32,7, 42,9)	90 (25,1) (20,7, 30,0)
Valor p do teste estratificado de CMH ^f		0,0003
Resposta completa (%)	7 (1,9)	3 (0,8)
Resposta parcial (%)	129 (36)	87 (24)
Duração da resposta		
Mediana (meses) (IC de 95%) ^d	10,02 (8,21, 13,01)	5,09 (4,34, 7,00)

^a Com base em um modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado.

^b Valor p é comparado com o alfa alocado de 0,0329 para esta análise parcial.

^c O valor p é comparado com o alfa alocado de 0,0252 para esta análise parcial.

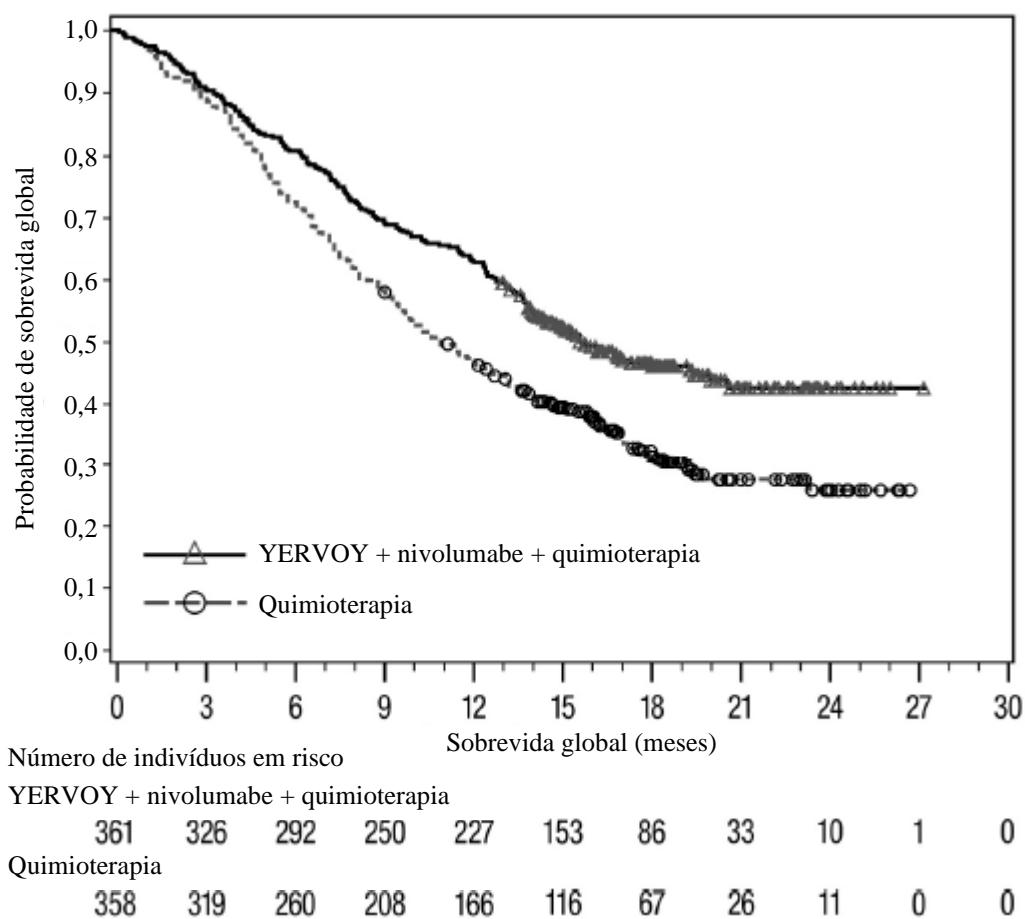
^d Cálculo de Kaplan-Meier.

^e Proporção com resposta completa ou parcial; intervalo de confiança com base no Método de Clopper e Pearson.

^f O valor p é comparado com o alfa alocado de 0,025 para esta análise parcial.

Com 4,6 meses adicionais de acompanhamento, a razão de risco para sobrevida global foi de 0,66 (IC de 95%: 0,55, 0,80) e a sobrevida mediana foi de 15,6 meses (IC de 95%: 13,9, 20,0) e 10,9 meses (IC de 95%: 9,5, 12,5) para pacientes que recebem YERVOY e nivolumabe e quimioterapia à base de platina ou quimioterapia com platina dupla, respectivamente (Figura 4). A taxa de sobrevida de 12 meses foi 63% (IC de 95%: 57,7, 67,6) para pacientes que recebem YERVOY e nivolumabe e quimioterapia com platina dupla e 47% (IC de 95%: 41,6, 51,9) para pacientes que recebem quimioterapia com platina dupla.

Figura 4: Plotagem de Kaplan-Meier de OS - CA2099LA



A terapia sistêmica subsequente foi recebida por 28,8% e 41,1% dos pacientes nos braços de combinação e quimioterapia, respectivamente. A imunoterapia subsequente (incluindo anti-PD-1, anti-PD-L1 e anti-CTLA4) foi recebida por 3,9% e 27,9% dos pacientes nos braços de combinação e quimioterapia, respectivamente.

Na análise descritiva de subgrupo em relação à quimioterapia do estudo CA2099LA, foi demonstrado benefício de SG em pacientes tratados com ipilimumabe em combinação com nivolumabe e quimioterapia com histologia escamoso (RR (IC de 95%) 0,65 (0,46, 0,93), n = 227) e em pacientes com histologia não escamoso (RR (IC de 95%) 0,72 (0,55, 0,93), n = 492).

A Tabela 8 resume os resultados de eficácia de SG por expressão tumoral de PD-L1 em análises de subgrupos pré-especificados.

Tabela 8: Resultados de eficácia por expressão tumoral de PD-L1 (CA2099LA)

	N + I + QT	QT	N + I + QT	QT	N + I + QT	QT	N + I + QT	QT
	PD-L1 <1% (n=264)		PD-L1 ≥1% (n=406)		PD-L1 ≥1% a 49% (n=233)		PD-L1 ≥50% (n=173)	
Razão de risco de OS (IC de 95%)^a	0,65 (0,46, 0,92)		0,67 (0,51, 0,89)		0,69 (0,48, 0,98)		0,64 (0,41, 1,02)	
Razão de risco de PFS (95% IC)^a	0,77 (0,57; 1,03)		0,67 (0,53; 0,85)		0,71 (0,52; 0,97)		0,59 (0,40; 0,86)	
ORR%	31,1	20,9	41,9	27,9	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Razão de risco com base em modelo não estratificado de riscos proporcionais de Cox. N+I+QT= nivolumabe + ipilimumabe + quimioterapia; QT= quimioterapia

Um total de 70 pacientes com CPCNP de idade ≥ 75 anos foram incluídos no estudo CA2099LA (37 pacientes no braço de nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia e 33 pacientes no braço de quimioterapia). Foi observada uma HR de 1,36 (IC 95%: 0,74; 2,52) na OS e uma HR de 1,12 (IC 95%: 0,64; 1,96) na PFS para o nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia vs. quimioterapia dentro deste subgrupo de estudo. A ORR foi de 27,0% no braço de nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia e de 15,2% no braço de quimioterapia. Quarenta e três por cento dos pacientes de idade ≥ 75 anos descontinuaram o tratamento com nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia. Os dados de eficácia e segurança de nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia são limitados nesta população de pacientes. Numa análise de subgrupo foi observado, nos pacientes que nunca foram fumantes, um benefício reduzido na sobrevida para o nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia e comparação com quimioterapia. No entanto, devido ao reduzido número de pacientes, não se podem tirar conclusões definitivas destes dados.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Descrição de reações adversas selecionadas YERVOY em monoterapia

Exceto onde houver observações, os dados das reações adversas selecionadas a seguir são baseados nos pacientes que receberam monoterapia com YERVOY 3 mg/kg (n = 131) ou YERVOY 3 mg/kg em combinação com gp100 (n = 380) em um estudo de Fase 3 de melanoma avançado (inoperável ou metastático) (MDX010-20, vide seção **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). As diretrizes de tratamento dessas reações adversas são descritas na seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

- Reações gastrointestinais relacionadas ao sistema imunológico

YERVOY está associado a reações gastrointestinais graves relacionadas ao sistema imunológico. Fatalidades decorrentes de perfuração gastrointestinal foram relatadas em < 1% dos pacientes que receberam YERVOY 3 mg/kg em combinação com gp100.

No grupo de monoterapia de YERVOY 3 mg/kg, diarreia e colite de qualquer gravidade foram relatadas em 27% e 8%, respectivamente. A frequência de diarreia grave (Grau 3 ou 4) e colite grave (Grau 3 ou 4) foi de 5% cada. A mediana de tempo para o início de reações gastrointestinais relacionadas ao sistema imunológico graves ou fatais (Grau 3 a 5) foi de 8 semanas (faixa de 5 - 13 semanas) a partir do início do tratamento. Com as diretrizes de tratamento especificadas por protocolo, a resolução (definida como melhoria para leve [Grau 1] ou inferior ou à gravidade basal) ocorreu na maioria dos casos (90%), com uma mediana de tempo do início até a resolução de 4 semanas (faixa de 0,6 - 22 semanas). Em estudos clínicos, colite relacionada ao sistema imunológico foi associada a evidência de inflamação na mucosa, com ou sem ulcerações e infiltração linfocítica e neutrofílica.

- Hepatotoxicidade relacionada ao sistema imunológico

YERVOY está associado a hepatotoxicidade grave relacionada ao sistema imunológico. Insuficiência hepática fatal foi relatada em < 1% dos pacientes que receberam monoterapia com YERVOY 3 mg/kg.

Aumentos na AST e ALT de qualquer gravidade foram relatados em 1% e 2% dos pacientes, respectivamente. Não houve relatos de elevação grave (Grau 3 ou 4) de AST ou ALT. O tempo até o início de hepatotoxicidade relacionada ao sistema imunológico moderada a grave ou fatal (Grau 2 a 5) variou entre 3 a 9 semanas desde o início do tratamento. Com as orientações do tratamento específicas por protocolo, o tempo até a resolução variou entre 0,7 e 2 semanas. Em estudos clínicos, as biópsias hepáticas dos pacientes que tiveram hepatotoxicidade relacionada ao sistema imunológico revelaram evidências de inflamação aguda (neutrófilos, linfócitos e macrófagos).

Em pacientes que receberam YERVOY em uma dosagem maior do que a recomendada em combinação com a dacarbazina, hepatotoxicidade imuno-relacionadas ocorreram com maior frequência do que em pacientes que receberam YERVOY 3 mg/kg em monoterapia.

- Reações adversas cutâneas relacionadas ao sistema imunológico

YERVOY está associado a reações adversas cutâneas graves que podem ser relacionadas ao sistema imunológico. Necrólise epidérmica tóxica fatal foi relatada em < 1% dos pacientes que receberam YERVOY em combinação com gp100 (vide seção **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

No grupo de monoterapia de YERVOY 3 mg/kg, erupção cutânea e prurido de qualquer gravidade foram relatados em 26% dos pacientes. A erupção cutânea e prurido induzidos por YERVOY foram predominantemente leves (Grau 1) ou moderados (Grau 2) e responsivos à terapia sintomática. A mediana de tempo para o início das reações adversas cutâneas moderadas a graves ou fatais (Grau 2 a 5) foi de 3 semanas desde o início do tratamento (faixa de 0,9 a 16 semanas). Com as diretrizes especificadas por protocolo, a resolução ocorreu na maioria dos casos (87%), com uma mediana de tempo a partir do início até resolução de 5 semanas (faixa de 0,6 a 29 semanas). Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) têm sido raramente relatados com YERVOY no uso pós-comercialização.

- Reações neurológicas relacionadas ao sistema imunológico

YERVOY está associado a reações neurológicas graves relacionadas ao sistema imunológico. Meningite severa (Grau 3) e síndrome de Guillain-Barré fatal foram relatadas em < 1% dos pacientes que receberam YERVOY 3 mg/kg em combinação com gp100. Sintomas semelhantes a miastenia grave também foram relatados em < 1% dos pacientes que receberam doses maiores de YERVOY em estudos clínicos.

- Endocrinopatia relacionada ao sistema imunológico

No grupo de monoterapia de YERVOY 3 mg/kg, hipopituitarismo de qualquer gravidade foi relatado em 4% dos pacientes. Insuficiência adrenal, hipertireoidismo e hipotireoidismo de qualquer gravidade foram relatados em 2% dos pacientes. A frequência de hipopituitarismo grave (Grau 3 ou 4) foi 3%. Não houve relatos de insuficiência adrenal, hipertireoidismo ou hipotireoidismo grave ou muito grave (Grau 3 ou 4). O tempo até o início de endocrinopatia relacionada ao sistema imunológico moderada a muito grave (Grau 2 a 4) variou entre 7 e quase 20 semanas desde o início do tratamento. A endocrinopatia relacionada ao sistema imunológico observada em estudos clínicos foi geralmente controlada com terapia de reposição hormonal.

- Outras reações adversas relacionadas ao sistema imunológico

As reações adversas adicionais a seguir suspeitas de serem relacionadas ao sistema imunológico foram relatadas em < 2% dos pacientes tratados com monoterapia de YERVOY 3 mg/kg: uveíte, eosinofilia, elevação da lipase e glomerulonefrite. Além disso, irite, anemia hemolítica, elevações da amilase, falência múltipla de órgãos e pneumonite foram relatadas em pacientes tratados com YERVOY 3 mg/kg em combinação com vacina peptídica gp100.

- Experiência pós-comercialização

Os seguintes eventos foram identificados durante o uso pós-comercialização de YERVOY. Como os relatos são

voluntários de uma população de tamanho desconhecido, uma estimativa de frequência não pode ser feita.

Doenças do sangue e do sistema linfático: linfohistiocitose hemofagocítica (HLH).

Doenças do sistema imune: doença do enxerto contra o hospedeiro e rejeição de transplante de órgãos sólidos.

Descrição de reações adversas selecionadas de YERVOY em combinação com nivolumabe

- Pneumonite relacionada ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com YERVOY 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em CCR, a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial, correspondeu a 6,2% (34/547). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 3,1% (17/547) e 1,1% (6/547) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou Grau 5 foi reportado neste estudo. A mediana para aparecimento foi de 2,6 meses (variação: 0,25 - 20,6). A resolução ocorreu em 31 pacientes (91,2%) com um tempo mediano até a resolução de 6,1 semanas (variação: 0,7 - 85,9⁺).

Em pacientes tratados com ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em MPM e CCEE, a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial, foi de 7,4% (46/622). Foram relatados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 3,7% (23/622), 1,1% (7/622) e 0,6% (4/622) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 2,7 meses (faixa: 0,3-20,8). A resolução ocorreu em 33 pacientes (71,7%) com um tempo mediano até a resolução de 7,1 semanas (faixa: 0,1+ -119,3+).

- Colite relacionada ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com YERVOY 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em CCR, a incidência de diarreia ou colite foi de 28,2% (154/547). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 10,4% (57/547) e 4,9% (27/547) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação foi de 1,2 mês (variação: 0,0 - 24,7). A resolução ocorreu em 140 pacientes (91,5%) com um tempo mediano até a resolução de 2,4 semanas (variação: 0,1 - 103,1⁺).

Em pacientes tratados com ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em MPM e CCEE, a incidência de diarreia ou colite foi de 16,7% (104/622). Foram relatados casos de Grau 2 e Grau 3 em 5,5% (34/622) e 3,4% (21/622) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 3,3 meses (faixa: 0,0-21,7). A resolução ocorreu em 98 pacientes (94,2%) com um tempo mediano até a resolução de 3,1 semanas (faixa: 0,1-100,0+).

- Hepatite relacionada ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com YERVOY 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em CCR, a incidência

de anormalidades no teste de função hepática foi de 18,5% (101/547). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 4,8% (26/547), 6,6% (36/547) e 1,6% (9/547) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação foi de 2,0 meses (variação: 0,4 - 26,8). A resolução ocorreu em 86 pacientes (85,1%) com um tempo mediano até a resolução de 6,1 semanas (variação: 0,1⁺ - 82,9⁺).

Em pacientes tratados com ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em MPM e CCEE, a incidência de anormalidades em testes de função hepática foi de 12,5% (78/622). Foram relatados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 2,3% (14/622), 4,3% (27/622) e 0,5% (3/622) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 1,4 meses (faixa: 0,2-20,3). A resolução ocorreu em 68 pacientes (87,2%) com um tempo mediano até a resolução de 4,1 semanas (faixa: 1,0-78,3+).

- Nefrite ou disfunção renal relacionada ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com YERVOY 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em CCR, a incidência de nefrite ou disfunção renal foi de 8,8% (48/547). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 4,4% (24/547), 0,7% (4/547) e 0,5% (3/547) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação foi de 2,1 meses (variação: 1 dia - 16,1). A resolução ocorreu em 37 pacientes (77,1%) com um tempo mediano até a resolução de 13,2 semanas (variação: 0,1⁺ - 106,0⁺).

Em pacientes tratados com ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em MPM e CCEE, a incidência de disfunção renal foi de 3,7% (23/622). Foram relatados casos de Grau 2 e Grau 3 em 1,4% (9/622) e 1,0% (6/622) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 2,8 meses (faixa: 0,3-14,4). A resolução ocorreu em 17 pacientes (73,9%) com um tempo mediano até a resolução de 9,6 semanas (faixa: 0,7-142,3+).

- Endocrinopatias relacionadas ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com YERVOY 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em CCR, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 27,2% (149/547). Distúrbios da tireoide de Grau 2 ou Grau 3 foram relatados em 15,7% (86/547) e 1,3% (7/547) dos pacientes, respectivamente. Hipofisite ocorreu em 4,0% (22/547) dos pacientes. Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 0,5% (3/547), 2,4% (13/547) e 0,4% (2/547) dos pacientes, respectivamente. Hipopituitarismo de Grau 2 ocorreu em 0,4% (2/547) dos pacientes. Insuficiência adrenal de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 (incluindo insuficiência adrenocortical secundária) ocorreu em 2,9% (16/547), 2,2% (12/547) e 0,4% (2/547) dos pacientes, respectivamente. Diabetes mellitus, incluindo diabetes mellitus Tipo 1 (3 de Grau 2, 2 de Grau 3 e 3 de Grau 4) e cetoacidose diabética (1 de Grau 4) foram relatadas. Nenhum caso de endocrinopatia de Grau 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação dessas endocrinopatias foi de 1,9 mês (variação: 1 dia - 22,3). A resolução ocorreu em 76 pacientes (42,7%). O tempo até a resolução variou de 0,4 a

130,3⁺ semanas.

Em pacientes tratados com ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em MPM e CCEE, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 18,2% (113/622). Foram relatados distúrbios da tireoide de Grau 2 e Grau 3 em 7,9% (49/622) e 0,5% (3/622) dos pacientes, respectivamente. Ocorreu hipofisite em 2,4% (15/622) dos pacientes. Foram relatados casos de Grau 2 em 1,3% (8/622) dos pacientes. Ocorreu hipopituitarismo de Grau 2 e Grau 3 em 1,3% (8/622) e 1,3% (8/622) dos pacientes, respectivamente. Ocorreu insuficiência adrenal de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 (incluindo insuficiência adrenocortical secundária) em 2,3% (14/622), 1,3% (8/622) e 0,2% (1/622) dos pacientes, respectivamente. Foram relatados casos de diabetes mellitus, incluindo diabetes mellitus tipo 1 e diabetes mellitus tipo 1 fulminante (3 Grau 2 e 2 Grau 3). O tempo mediano até o início dessas endocrinopatias foi de 2,4 meses (faixa: 0,4-20,8). A resolução ocorreu em 42 pacientes (30%). O tempo até a resolução variou de 0,3 a 154,0+ semanas.

- Reações adversas cutâneas relacionadas ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com YERVOY 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em CCR, a incidência de erupção cutânea foi de 48,8% (267/547). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 13,7% (75/547) e 3,7% (20/547) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação foi de 0,9 mês (variação: 1 dia - 17,9). A resolução ocorreu em 192 pacientes (72,2%) com um tempo mediano até a resolução de 11,6 semanas (variação: 0,1 - 126,7⁺).

Em pacientes tratados com ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em MPM e CCEE, a incidência de erupção cutânea foi de 35,0% (218/622). Foram relatados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 11,3% (70/622), 3,4% (21/622) e 0,2% (1/622) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 1,1 meses (faixa: 0,0-22,3). A resolução ocorreu em 148 pacientes (68,2%) com um tempo mediano até a resolução de 11,9 semanas (faixa: 0,3-146,6+).

- Reações à infusão

Em pacientes tratados com YERVOY 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em CCR, a incidência de hipersensibilidade/reações à infusão foi de 4,0% (22/547); todas foram de Grau 1 ou 2 em intensidade. Casos de Grau 2 foram relatados em 2,4% (13/547) dos pacientes. Nenhum caso de Grau 3 - 5 foi relatado.

Em pacientes tratados com ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em MPM e CCEE, a incidência de hipersensibilidade/ reações à infusão foi de 7,2% (45/622); foram relatados casos de Grau 1, Grau 2 e Grau 3 em 3,4% (21/622), 3,2% (20/622) e 0,6% (4/622) dos pacientes, respectivamente.

- Experiência pós-comercialização

O seguinte evento foi identificado durante o uso após aprovação de YERVOY em combinação com nivolumabe. Em razão de relatos serem voluntários e o tamanho da população ser desconhecido, uma estimativa de frequência não pode ser feita.

Distúrbios oculares: síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada;

Sistema imune: rejeição de transplante de órgãos sólidos; doença do enxerto contra hospedeiro.

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático: linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH), anemia hemolítica autoimune

- Anormalidades laboratoriais

Um resumo de anormalidades laboratoriais que pioraram em relação à linha basal com YERVOY em combinação com nivolumabe é apresentado nas Tabelas 9, 10 e 11.

Tabela 9: Anormalidades laboratoriais no CA209-214

Teste	Número (%) de pacientes com piora do teste laboratorial em relação à linha basal		
	N ^a	YERVOY 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg	
		Graus 1 - 4	Graus 3 - 4
Anemia ^b	537	230 (42,8)	16 (3,0)
Trombocitopenia	537	83 (15,5)	4 (0,7)
Leucopenia	537	79 (14,7)	3 (0,6)
Linfopenia	534	191 (35,8)	27 (5,1)
Neutropenia	535	65 (12,1)	6 (1,1)
Fosfatase alcalina elevada	538	154 (28,6)	11 (2,0)
AST elevada	537	215 (40,0)	26 (4,8)
ALT elevada	538	223 (41,4)	35 (6,5)
Bilirrubina total elevada	535	66 (12,3)	6 (1,1)
Creatinina elevada	536	229 (42,7)	11 (2,1)
Amilase total elevada	490	190 (38,8)	60 (12,2)
Lipase total elevada	517	246 (47,6)	104 (20,1)
Hipercalcemia	529	72 (13,6)	7 (1,3)
Hipocalcemia	529	115 (21,7)	2 (0,4)

Tabela 9: Anormalidades laboratoriais no CA209-214

Hipercalemia	534	155 (29,0)	13 (2,4)
Hipocalemia	534	57 (10,7)	10 (1,9)
Hipermagnesemia	528	35 (6,6)	6 (1,1)
Hipomagnesemia	528	100 (18,9)	2 (0,4)
Hipernatremia	535	48 (9,0)	0
Hiponatremia	222	211 (39,4)	53 (9,9)
Hiperglicemia ^c	223	103 (46,4)	16 (7,2)
Hipoglicemia	537	34 (15,2)	4 (1,8)

Escala de Toxicidade: Critérios Comuns de Toxicidade (CTC Common Toxicity Criteria) versão 4.0 inclui resultados laboratoriais relatados após a primeira dose ou até 30 dias após a última dose da terapia do estudo. A frequência é independente da causalidade.

^a Número total de pacientes que tiveram ambas medidas laboratoriais de linha basal e durante estudos disponíveis.

^b Pelo critério de anemia no CTC versão 4.0, não houve caso de Grau 4 para hemoglobina.

^c Hiperglicemia com risco à vida foi relatada em estudos clínicos completados e em andamento.

Tabela 10: Agravamento de Anormalidades Laboratoriais desde a Linha Basal que Ocorreram em ≥ 10% dos Pacientes - CHECKMATE-040 (YERVOY e Nivolumabe)

Anormalidade Laboratorial	YERVOY 3 mg/kg e Nivolumabe 1 mg/kg (n=47)	
	Todos os Graus (%)	Graus 3 - 4 (%)
Hematologia		
Linfopenia	53	13
Anemia	43	0
Neutropenia	43	0
Leucopenia	40	0
Trombocitopenia	34	0
Bioquímica		
Elevação de AST	66	40
Elevação de ALT	66	21
Elevação de bilirrubina	55	
Elevação de lipase	51	26
Hiponatremia	49	32
Hipocalcemia	47	
Elevação de fosfatase alcalina	40	
Elevação de amilase	38	15
Hipocalemia	26	
Hipercalemia	23	
Elevação de creatinina	21	
Hipomagnesemia	11	

Escala de toxicidade: CTC Versão 4.0.

Inclui resultados laboratoriais relatados após a primeira dose e no período de 30 dias após a última dose da terapia do estudo.

As frequências são independentes da causalidade.

^a Número total de pacientes que apresentaram medições laboratoriais disponíveis na linha basal e durante o estudo.

^b Conforme os critérios para anemia nos CTC versão 4.0, não há Grau 4 para hemoglobina.

Tabela 11: Anormalidades laboratoriais no CA209-743

Teste	Número (%) de pacientes com piora do exame laboratorial em relação à linha basal		
	YERVOY 1 mg/kg em combinação com Nivolumabe 3mg/kg em MPM		
	Graus	Graus	

Tabela 11: Anormalidades laboratoriais no CA209-743

Número (%) de pacientes com piora do exame laboratorial em relação à linha basal			
	N ^a	1-4	3-4
Anemia	297	127 (42,8)	7 (2,4)
Trombocitopenia	296	26 (8,8)	3 (1,0)
Leucopenia	297	24 (8,1)	3 (1,0)
Linfopenia	296	128 (43,2)	25 (8,4)
Neutropenia	297	16 (5,4)	4 (1,3)
Fosfatase alcalina elevada	295	91 (30,8)	9 (3,1)
AST elevada	294	111 (37,8)	21 (7,1)
ALT elevada	295	108 (36,6)	21 (7,1)
Bilirrubina total elevada	295	29 (9,8)	5 (1,7)
Creatinina elevada	294	60 (20,4)	1 (0,3)
Amilase total elevada	259	68 (26,3)	14 (5,4)
Lipase total elevada	281	96 (34,2)	36 (12,8)
Hipernatremia	296	23 (7,8)	2 (0,7)
Hiponatremia	296	94 (31,8)	24 (8,1)
Hipercalemia	296	88 (29,7)	12 (4,1)
Hipocalcemia	296	30 (10,1)	6 (2,0)
Hipercalcemia	290	31 (10,7)	0
Hipocalcemia	290	83 (28,6)	1 (0,3)
Hipermagnesemia	287	14 (4,9)	0
Hipomagnesemia	287	52 (18,1)	0
Hiperglicemia	109	57 (52,3)	3 (2,8)
Hipoglicemia	109	10 (9,2)	0

Escala de toxicidade: CTC Versão 4.0.

Inclui resultados laboratoriais relatados após a primeira dose e no período de 30 dias da última dose da terapia do estudo. As frequências são independentes da causalidade.

^a O número total de pacientes que apresentaram medições laboratoriais tanto basais quanto durante o estudo disponível.

Tabela 12: Anormalidades Laboratoriais: YERVOY em combinação com nivolumabe

Número (%) de Pacientes com Agravamento do Teste Laboratorial desde a Linha Basal			
Teste	N^A	YERVOY 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em CCEE	
		Graus 1-4	Graus 3-4
Hemoglobina ^B	307	160 (52,1)	20 (6,5)
Contagem de plaquetas	307	36 (11,7)	3 (1,0)
Leucócitos	308	27 (8,8)	4 (1,3)
Linfócitos (absoluto)	308	155 (50,3)	39 (12,7)
Contagem absoluta de neutrófilos	308	41 (13,3)	4 (1,3)
Fosfatase Alcalina	305	96 (31,5)	10 (3,3)
Aminotransferase aspartato	306	120 (39,2)	17 (5,6)
Aminotransferase alanina	306	102 (33,3)	18 (5,9)
Bilirrubina, total	305	32 (10,5)	2 (0,7)
Creatinina	305	47 (15,4)	2 (0,7)
Hipernatremia	305	13 (4,3)	2 (0,7)
Hiponatremia	305	141 (46,2)	36 (11,8)
Hipercalemia	305	68 (22,3)	5 (1,6)
Hipocalcemia	305	62 (20,3)	16 (5,2)
Hipercalcemia	298	45 (15,1)	6 (2,0)
Hipocalcemia	298	97 (32,6)	0
Hipermagnesemia	59	5 (8,5)	1 (1,7)
Hipomagnesemia	59	11 (18,6)	0
Hiperglicemia	138	59 (42,8)	6 (4,3)
Hipoglicemia	243	38 (15,6)	3 (1,2)

Escala de toxicidade: CTC Versão 4.0.

Inclui resultados laboratoriais relatados após a primeira dose e no período de 30 dias após a última dose.

^A Número pacientes com resultado laboratorial com grau CTC para um determinado parâmetro, a partir da linha basal e em tratamento. As porcentagens são baseadas no N como denominador.

^B Conforme os critérios para anemia nos CTC versão 4.0, não há Grau 4 para hemoglobina.

Descrição de reações adversas selecionadas de YERVOY em combinação com nivolumabe e quimioterapia

As diretrizes de tratamento para essas reações adversas são descritas na seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

- Pneumonite relacionada ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 360 mg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP, a incidência de pneumonite, incluindo pneumopatia intersticial, foi de 5,3% (19/358). Casos de grau 2, 3 e 4 foram relatados em 2,2% (8/358), 1,1% (4/358) e 0,6% (2/358) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 18,1 semanas (variação: 0,6-52,4). Houve resolução em 14 pacientes (74%) com um tempo mediano até resolução de 4,3 semanas (variação: 0,7-27,9⁺).

- Colite relacionada ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 360 mg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP, a incidência de diarreia ou colite foi de 22,3% (80/358). Casos de grau 2, 3, 4 e 5 foram relatados em 7% (25/358), 5% (18/358), 0,3% (1/358) e 0,3% (1/358) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 5,1 semanas (variação: 0,1-53,6). Houve resolução em 70 pacientes (87,5%), com um tempo mediano até resolução de 1,4 semana (variação: 0,1-76,9⁺).

- Hepatite relacionada ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 360 mg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP, a incidência de anormalidades de teste de função hepática foi de 13,4% (48/358). Casos de grau 2, 3 e 4 foram relatados em 3,1% (11/358), 3,4% (12/358) e 1,1% (4/358) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até início foi de 10,6 semanas (variação: 1,1-68,3). Houve resolução em 37 pacientes (80,4%), com um tempo mediano até resolução de 5 semanas (variação: 0,3⁺-45,0⁺).

- Nefrite e disfunção renal relacionadas ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 360 mg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP, a incidência de nefrite ou disfunção renal foi de 7% (25/358). Casos de grau 2, 3 e 4 foram relatados em 2,2% (8/358), 1,7% (6/358) e 0,6 (2/358) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 10,6 semanas (variação: 0,1-51,3). Houve resolução em 14 pacientes (56%), com um tempo mediano até resolução de 6,3 semanas (variação: 0,1⁺-82,9⁺).

- Endocrinopatias relacionadas ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 360 mg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 24% (86/358). Casos de grau 2 e 3 de distúrbios da tireoide foram relatados em 12,3% (44/358) e 0,3% (1/358) dos pacientes, respectivamente. Houve hipofisite em 1,4% (5/358) dos pacientes. Casos de grau 2 e 3 foram relatados em 0,6% (2/358) e 0,8% (3/358) dos pacientes, respectivamente. Houve hipopituitarismo de grau 2 em 0,3% (1/358) dos pacientes. Houve insuficiência adrenal de grau 2 e 3 em 1,7% (6/358) e 1,4% (5/358) dos pacientes, respectivamente. Diabetes mellitus, incluindo diabetes mellitus tipo 1, não foi relatado. O tempo mediano até o início destas endocrinopatias foi de 12,1 semanas (variação: 1,9-58,3). Houve resolução em 30 pacientes (35,3%). O tempo até resolução variou de 1,4 a 72,4⁺ semanas.

- Reações adversas cutâneas relacionadas ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 360 mg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP, a incidência de erupção foi 37,7% (135/358). Casos de grau 2, 3 e 4 foram relatados em 11,5% (41/358), 4,2% (14/358) e 0,3% (1/358) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 3,3 semanas (variação: 0,1-83,1). Houve resolução em 96 pacientes (71,6%), com um tempo mediano até resolução de 9,4 semanas (variação: 0,1⁺-84,1⁺).

- Reações à infusão

Em pacientes tratados com ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 360 mg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP, a incidência de hipersensibilidade/reações à infusão foi de 4,7% (17/358). Casos de grau 2, 3 e 4 foram relatados em 2,2% (8/358), 0,3% (1/358) e 0,3% (1/358) dos pacientes, respectivamente.

- Anormalidades laboratoriais

Um resumo das anormalidades laboratoriais que pioraram desde a linha basal com YERVOY em combinação com nivolumabe é apresentado na Tabela 13.

Tabela 13: Anormalidades laboratoriais

Teste	Número (%) de pacientes com piora do teste laboratorial desde a linha basal		
	N^a	Graus 1-4	Graus 3-4
Nivolumabe a 360 mg em combinação com ipilimumabe a 1 mg/kg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP			

Tabela 13: Anormalidades laboratoriais

Número (%) de pacientes com piora do teste laboratorial desde a linha basal			
Anemia ^b	347	243 (70,0)	32 (9,2)
Trombocitopenia	347	80 (23,1)	15 (4,3)
Leucopenia	347	126 (36,3)	34 (9,8)
Linfopenia	257	105 (40,9)	15 (5,8)
Neutropenia	346	140 (40,5)	51 (14,7)
Aumento de fosfatase alcalina	342	106 (31,0)	4 (1,2)
Aumento de AST	345	102 (29,6)	12 (3,5)
Aumento de ALT	345	118 (34,2)	15 (4,3)
Aumento de bilirrubina total	344	26 (7,6)	0
Aumento de creatinina	346	91 (26,3)	4 (1,2)
Aumento de amilase total	312	95 (30,4)	21 (6,7)
Aumento de lipase total	337	105 (31,2)	40 (11,9)
Hipercalcemia	345	39 (11,3)	4 (1,2)
Hipocalcemia	345	95 (27,5)	5 (1,4)
Hipercalemia	345	77 (22,3)	6 (1,7)
Hipocalemia	345	53 (15,4)	12 (3,5)
Hipermagnesemia	334	35 (10,5)	1 (0,3)
Hipomagnesemia	334	107 (32,0)	4 (1,2)
Hipernatremia	345	15 (4,3)	0
Hiponatremia	345	128 (37,1)	37 (10,7)
Hiperglicemia	197	89 (45,2)	14 (7,1)
Hipoglicemia	273	35 (12,8)	0

Escala de toxicidade: CTC Versão 4.0.

Inclui resultados laboratoriais relatados após a primeira dose e no período de 30 dias da última dose da terapia em estudo. As frequências são independentes da causalidade.

^a Número total de pacientes com medições laboratoriais disponíveis na linha basal e durante o estudo.

^b De acordo com os critérios de anemia no CTC versão 4.0, não há grau 4 para hemoglobina.

11. REFERÊNCIAS

1. Hodi, F. Stephen; O'Day, Steven J.; McDermott, David F.; Weber, Robert W.; et al. Improved Survival with

- Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 2010 Aug; vol. 363: nº 8.
2. Motzer RJ, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018
3. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389:2492-502.
4. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Jahan T, Antonia S, Oulkhouir Y, Bautista Y, Cornelissen R, Greillier L, Grossi F, Kowalski D, Rodríguez-Cid J, Aanur P, Oukessou A, Baudelet C, Zalcman G. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):375-386. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32714-8. Epub 2021 Jan 21. Erratum in: *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):670.
5. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Lingua A, Salman P, Souquet PJ, De Marchi P, Martin C, Pérol M, Scherpereel A, Lu S, John T, Carbone DP, Meadows-Shropshire S, Agrawal S, Oukessou A, Yan J, Reck M. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):198-211.
6. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, Ogata T, Kawakami H, Hsu CH, Adenis A, El Hajbi F, Di Bartolomeo M, Braghieri MI, Holtved E, Ostoich SA, Kim HR, Ueno M, Mansoor W, Yang WC, Liu T, Bridgewater J, Makino T, Xynos I, Liu X, Lei M, Kondo K, Patel A, Gricar J, Chau I, Kitagawa Y; CheckMate 648 Trial Investigators. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2022 Feb 3;386(5):449-462. doi: 10.1056/NEJMoa2111380