



APRESENTAÇÃO

YERVOY é apresentado na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 5 mg/mL. É apresentado em frasco para uso único de 10 mL (50 mg).

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém 5 mg de ipilimumabe e os seguintes ingredientes inativos: ácido pentético, manitol, polissorbato 80, cloreto de sódio, cloridrato de trometamol, hidróxido de sódio (para ajuste de pH), ácido clorídrico (para ajuste de pH) e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

YERVOY (ipilimumabe) é indicado para o tratamento de melanoma metastático ou inoperável¹.

YERVOY (ipilimumabe) em combinação com nivolumabe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado ou metastático que possuem risco intermediário ou alto (desfavorável)².

YERVOY (ipilimumabe) em combinação com nivolumabe é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) que foram tratados anteriormente com sorafenibe e que não são elegíveis ao tratamento com regorafenibe ou ramucirumabe³.

YERVOY (ipilimumabe) em combinação com nivolumabe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com mesotelioma pleural maligno irresssecável⁴.

¹ CID C43 - Melanoma maligno da pele

² CID C64 - Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

³ CID C22 - Carcinoma hepatocelular

⁴ CID C45 – Mesotelioma pleural maligno

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 prenhes 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.

- MDX010-20

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 possuísem 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 (BORR) 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 reindução: 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	gp100 ^a n = 136
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	Pacientes anteriormente tratados^b
	Agrupamento n = 78	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 Renais (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).

- CA209-214

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 incluiu 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

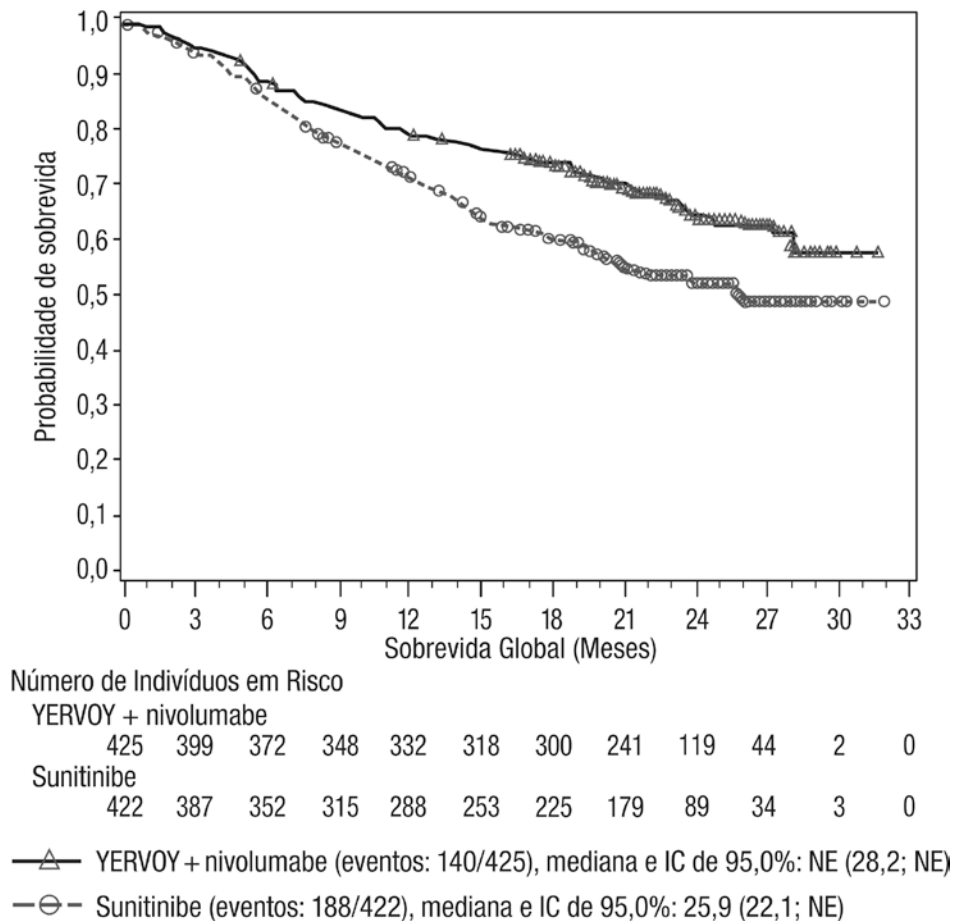
corrigido superior a 10 mg/dL, contagem de plaquetas superior ao limite superior de normalidade e contagem absoluta de neutrófilos superior ao limite superior de normalidade). Este estudo incluiu pacientes independentemente do status tumoral de PD-L1. Pacientes com qualquer história clínica de metástases cerebrais concomitantes, doença autoimune ativa ou condições médicas com necessidade de imunossupressão sistêmica foram excluídos do estudo. Os pacientes foram estratificados por pontuação prognóstica (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 $p^{b,c}$	< 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 $p^{b,h}$	0,0331	
Mediana (IC de 95%)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Resposta objetiva confirmada (BICR)	177 (41,6%)	112 (26,5%)
(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 $p^{e,f}$	< 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-040

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) ≥ 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+
Porcentagem com duração ≥ 6 meses	88%
Porcentagem com duração ≥ 12 meses	56%
Porcentagem com duração ≥ 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)**

- CA209-743

CA209-743 foi um estudo randomizado e aberto realizado em pacientes com mesotelioma pleural maligno irrissecável. O estudo incluiu pacientes (de 18 anos de idade ou mais) com mesotelioma pleural maligno confirmado histologicamente e não tratado anteriormente, de histologia epitelióide ou não epitelióide, 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 epitelióide vs. sarcomatóide 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 epitelióide e 25% não epitelióide.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa 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

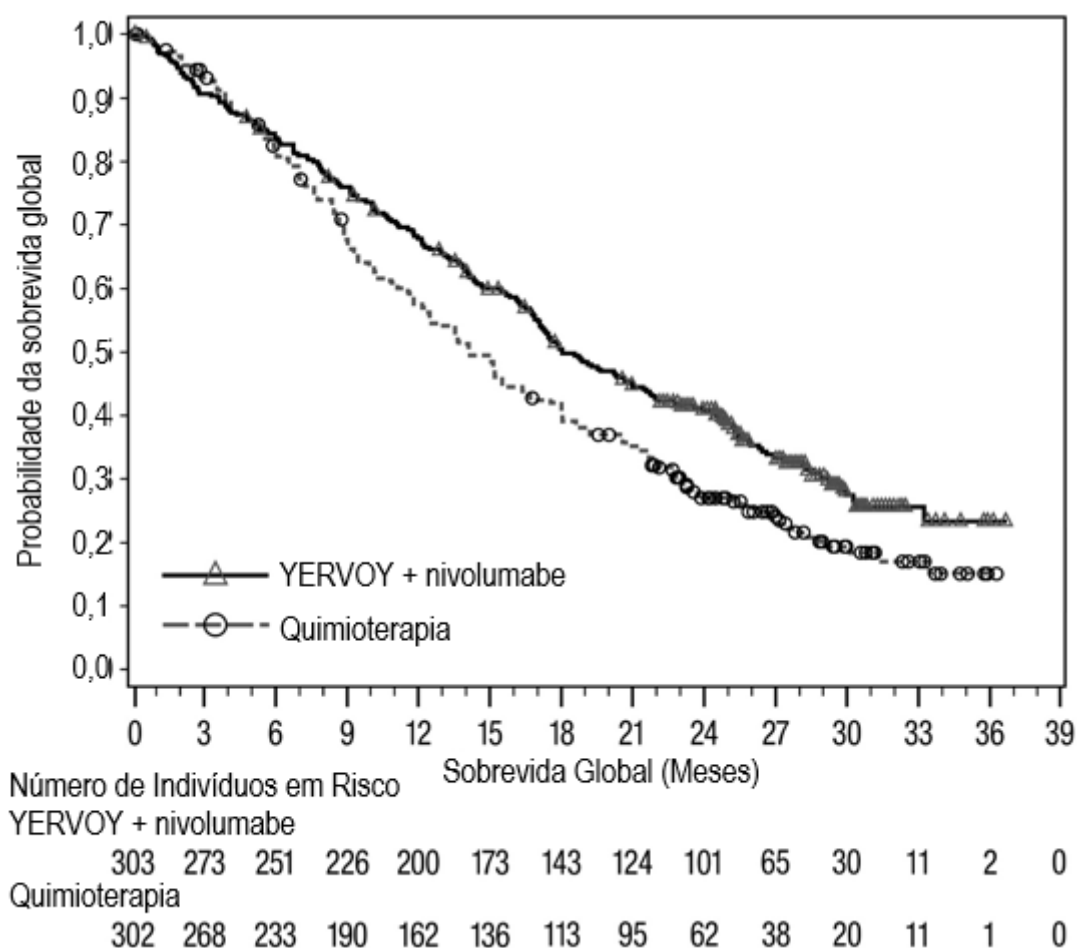
	YERVOY e Nivolumabe (n=303)	Quimioterapia (n=302)
Sobrevida Global		
Eventos (%)	200 (66)	219 (73)
Mediana (meses) ^a (IC de 95%)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Razão de risco (96,6%)	0,74 (0,60; 0,91)	

Tabela 5: Resultados de Eficácia - CA209-743

	YERVOY e Nivolumabe (n=303)	Quimioterapia (n=302)
CI) ^b		
Valor p - <i>log-rank</i> 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)
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 ≥ 6 meses	69%	53%
% com duração ≥ 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 (epiteloide versus não epiteloide) demonstraram uma melhora da SG em comparação à quimioterapia nos dois grupos histológicos (epiteloide e não epiteloide). O efeito do tratamento com nivolumabe em combinação com ipilimumabe sobre a quimioterapia foi mais pronunciado no subgrupo não epiteloide (HR: 0,46), que incluiu sarcomatoide, misto e outros subtipos, do que no subgrupo epiteloide (HR: 0,85). Em indivíduos com MPM não epiteloide, 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 epiteloide) 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Ipilimumabe é um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 totalmente humano (IgG1k) produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante.

Mecanismo de ação

O CTLA-4 (antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico) é um regulador chave da atividade de células T. O ipilimumabe é um inibidor do ponto de verificação imune do CTLA-4 que bloqueia os sinais inibitórios das células T induzidos por esta via, aumentando o número de células T efetoras reativas ao tumor, que se mobilizam para montar um ataque imunológico direto contra as células tumorais.

Este bloqueio pode também reduzir a função da célula T reguladora, o que possibilita um aumento da resposta imune anti-tumor. O ipilimumabe é capaz de esgotar seletivamente as células T reguladoras no local do tumor, permitindo um aumento da razão celular intratumoral T efetoras/T reguladoras, favorecendo a morte celular tumoral.

Efeitos farmacodinâmicos

Em pacientes com melanoma que receberam YERVOY, a média da contagem absoluta de linfócitos (ALC) do sangue periférico aumentou durante o período de indução. Em estudos de Fase 2, esse aumento foi dose-dependente. No estudo MDX010-20, YERVOY a 3 mg/kg, com ou sem gp100, aumentou a ALC durante o período de indução, mas nenhuma alteração significativa na ALC foi observada no grupo controle de pacientes que receberam a vacina peptídica gp100 em investigação isolada.

No sangue periférico dos pacientes com melanoma, um aumento médio no percentual de células T HLA-DR⁺ CD4⁺ e CD8⁺ ativadas foi observado após o tratamento com YERVOY, consistente com seu mecanismo de ação. Um aumento médio no percentual de células T centrais de memória CD4⁺ e CD8⁺ (CCR7⁺ CD45RA⁻) e um menor, mas significativo, aumento médio no percentual de células T de memória efetora CD8⁺ (CCR7⁻ CD45RA⁻) também foram observados após o tratamento com YERVOY.

Imunogenicidade

Menos de 2% dos pacientes com melanoma avançado que receberam YERVOY em estudos clínicos de Fase 2 e 3 desenvolveram anticorpos contra ipilimumabe. Nenhum paciente apresentou qualquer hipersensibilidade relacionada à infusão ou peri-infusional ou reações anafiláticas. Não foram detectados anticorpos neutralizantes contra ipilimumabe. Em geral, nenhuma associação aparente foi observada entre o desenvolvimento de anticorpos e reações adversas.

Dos pacientes que foram tratados com YERVOY em combinação com nivolumabe e avaliados quanto à presença de anticorpos anti-ipilimumabe, a incidência de anticorpos anti-ipilimumabe variou de 6,3% a 8,3% e de

anticorpos neutralizantes contra ipilimumabe variou de 0 a 0,3%. Dos pacientes que foram avaliados quanto à presença de anticorpos anti-nivolumabe, a incidência de anticorpos anti-nivolumabe foi de 26,0% para o tratamento com ipilimumabe 1 mg/kg a cada 3 semanas e 37,8% com ipilimumabe 3 mg/kg a cada 3 semanas. A incidência de anticorpos neutralizantes contra nivolumabe foi de 0,5% com ipilimumabe 1 mg/kg a cada 3 semanas e 4,6% com ipilimumabe 3 mg/kg a cada 3 semanas.

Dos 271 pacientes avaliáveis quanto a anticorpos anti-ipilimumabe no CA209-743, 13,7% apresentaram resultado positivo para anticorpos anti-ipilimumabe e 0,4% apresentou resultado positivo para anticorpos neutralizantes anti-ipilimumabe. Dos 269 pacientes avaliáveis quanto a anticorpos anti-nivolumabe no CA209-743, 25,7% apresentaram resultado positivo para anticorpos anti-nivolumabe e 0,7% apresentou anticorpos neutralizantes contra nivolumabe.

Propriedades farmacocinéticas

YERVOY monoterapia

A farmacocinética de ipilimumabe foi estudada em 785 pacientes com melanoma avançado que receberam doses de indução variando de 0,3 a 10 mg/kg administradas uma vez a cada 3 semanas em 4 doses. C_{max} , C_{min} e AUC de ipilimumabe foram identificados como sendo proporcionais à dose dentro da faixa de doses examinada. Mediante a administração repetida de YERVOY a cada 3 semanas, observou-se que o *clearance* não variava com o tempo, e um acúmulo sistêmico mínimo foi observado por um índice de acúmulo de 1,5 vezes ou menos. O estado de equilíbrio de ipilimumabe foi alcançado com a terceira dose. Com base na análise farmacocinética populacional, os seguintes parâmetros médios (percentagem do coeficiente de variação) de ipilimumabe foram obtidos: uma meia-vida terminal de 15,4 dias (34,4%); um *clearance* sistêmico de 16,8 mL/h (38,1%); e um volume de distribuição em estado de equilíbrio de 7,47 L (10,1%). A C_{min} média (percentagem do coeficiente de variação) de ipilimumabe atingida em estado de equilíbrio com um regime de indução de 3 mg/kg foi de 19,4 µg/mL (74,6%).

YERVOY em combinação com nivolumabe

Quando ipilimumabe 1 mg/kg foi administrado em combinação com nivolumabe 3 mg/kg, análises de sensibilidade constataram que o *clearance* de nivolumabe foi maior em indivíduos com maior LDH na linha basal (até 44%) e menor albumina na linha basal (< 20%), e maior (~20%) na presença de ADA para nivolumabe. Quando administrado em combinação com nivolumabe, o *clearance* de ipilimumabe não foi alterado na presença de anticorpos anti-ipilimumabe e o *clearance* de nivolumabe aumentou 20% na presença de anticorpos anti-nivolumabe.

- Populações especiais

O *clearance* de ipilimumabe aumentou com o aumento no peso corporal e com o aumento de lactato desidrogenase (LDH) basal; entretanto, nenhum ajuste de dose é necessário para LDH ou peso corporal elevados após a administração em mg/kg. O *clearance* de ipilimumabe não foi afetado pela idade (faixa de 23 - 88 anos),

sexo, uso concomitante de budesonida, status de desempenho (Performance Status), status de HLA-A2*0201, insuficiência hepática leve, insuficiência renal leve a moderada, imunogenicidade e terapia prévia sistêmica para o câncer. O efeito da raça não foi examinado, uma vez que não havia dados suficientes sobre grupos étnicos não caucasianos. Nenhum estudo controlado foi realizado para avaliar a farmacocinética de ipilimumabe na população pediátrica ou em pacientes com comprometimento hepático ou renal.

Com base na análise de exposição-resposta em 497 pacientes com melanoma avançado, a sobrevida global (OS) foi independente da terapia anticâncer sistêmica prévia.

Comprometimento renal

O efeito do comprometimento renal sobre o clearance de ipilimumabe foi avaliado em pacientes com comprometimento renal leve ($\text{TFG} < 90$ e ≥ 60 mL/min/1,73 m²; n = 349), moderado ($\text{TFG} < 60$ e ≥ 30 mL/min/1,73 m²; n = 82) ou grave ($\text{TFG} < 30$ e ≥ 15 mL/min/1,73 m²; n = 4) em comparação com pacientes com função renal normal ($\text{TFG} \geq 90$ mL/min/1,73 m²; n = 350) em análise farmacocinética da população. Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes no *clearance* de ipilimumabe entre pacientes com comprometimento renal leve a moderado e pacientes com função renal normal (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Comprometimento renal**).

Comprometimento hepático

O efeito do comprometimento hepático sobre o *clearance* do ipilimumabe foi avaliado em pacientes com comprometimento hepático leve (bilirrubina total $1,0 \times$ a $1,5 \times$ LSN ou AST > LSN, conforme definido usando os critérios do National Cancer Institute de disfunção hepática, n = 76) em comparação com pacientes com função hepática normal (bilirrubina total e AST \leq LSN, n = 708) em análise farmacocinética da população. Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes no *clearance* de ipilimumabe entre os pacientes com insuficiência hepática leve e função hepática normal. O ipilimumabe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada (bilirrubina total $> 1,5 \times$ a $3 \times$ LSN e qualquer AST) ou grave (bilirrubina total $> 3 \times$ LSN e qualquer AST) (ver **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Comprometimento hepático**).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando YERVOY é administrado em combinação com nivolumabe, deve-se verificar a informação de nivolumabe antes do início do tratamento. Os dois agentes estão associados com reações adversas imunorrelacionadas (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Nos estudos clínicos, reações adversas imunorrelacionadas ocorreram em maior frequência quando nivolumabe foi administrado em combinação com ipilimumabe comparado com ipilimumabe em monoterapia. A maioria das reações adversas imunorrelacionadas melhoram ou foram resolvidas com uma gestão adequada, incluindo a administração de corticosteroides e

modificação no tratamento. Foram notificados eventos adversos cardíacos e pulmonares incluindo embolismo pulmonar com a terapêutica de associação. Os pacientes devem ser monitorados continuamente para reações adversas cardíacas e pulmonares, assim como para sinais clínicos, sintomas, e alterações laboratoriais indicativas de distúrbios de eletrólitos e desidratação prévia e periódica durante o tratamento. YERVOY em associação com nivolumabe deve ser descontinuado em situações potencialmente fatais ou em situações de reações adversas cardíacas e pulmonares graves recorrentes (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**) . Os pacientes devem ser monitorados continuamente (pelo menos até 5 meses depois da última dose), pois uma reação adversa com YERVOY em associação com nivolumabe pode ocorrer em qualquer altura durante ou após descontinuação do tratamento.

YERVOY está associado a reações adversas inflamatórias resultantes de atividade imunológica elevada ou excessiva (reações adversas relacionadas ao sistema imunológico) provavelmente devido a seu mecanismo de ação. As reações adversas relacionadas ao sistema imunológico, que podem ser graves ou fatais, podem envolver os sistemas gastrointestinal, hepático, cutâneo, nervoso, endócrino ou outros órgãos e sistemas. Embora a maioria das reações adversas relacionadas ao sistema imunológico tenham ocorrido durante o período de indução, reações que iniciaram meses após a última dose de YERVOY também foram relatadas. Salvo se uma etiologia alternativa tiver sido identificada, a ocorrência de diarreia, aumento na frequência de evacuações, fezes com sangue, elevações nos testes de função hepática (LFT), erupções cutâneas (*rash*) e endocrinopatia deve ser considerada inflamatória e relacionada a YERVOY. O diagnóstico precoce e o tratamento apropriado são essenciais para minimizar as complicações de ameaça à vida.

Corticosteroides sistêmicos em altas doses com ou sem terapia imunossupressora adicional podem ser necessários para o tratamento de reações adversas graves relacionadas ao sistema imunológico.

Os pacientes devem ser monitorados continuamente uma vez que uma reação adversa com YERVOY em combinação com nivolumabe pode ocorrer a qualquer momento durante ou após a descontinuação da terapia. Se imunossupressão com corticosteroides for utilizada para tratar uma reação adversa, uma redução gradual da imunossupressão de pelo menos 1 mês de duração deve ser iniciada quando observada melhora da reação adversa. A redução rápida da imunossupressão pode levar ao agravamento ou recorrência da reação adversa. Terapia imunossupressora não-corticosteroide deve ser adicionada caso haja agravamento ou não haja melhora apesar do uso de corticosteroides. Ipilimumabe em combinação com nivolumabe não deve ser reiniciado enquanto o paciente receber doses imunossupressoras de corticosteroides ou outra terapia imunossupressora. Antibióticos profiláticos devem ser utilizados para prevenir infecções oportunistas em pacientes que recebem terapia imunossupressora.

As orientações para o manejo de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico ligadas ao YERVOY monoterapia ou YERVOY em combinação com nivolumabe são descritas abaixo.

Reações gastrointestinais relacionadas ao sistema imunológico

YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe está associado a reações gastrointestinais graves relacionadas ao sistema imunológico. Fatalidades decorrentes de perfuração gastrointestinal foram relatadas em estudos clínicos (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Em pacientes que receberam monoterapia com YERVOY 3 mg/kg em um estudo de Fase 3 de melanoma avançado (inoperável ou metastático) (MDX010-20, vide seção **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**), a mediana de tempo para o início de reações gastrointestinais graves ou fatais (Grau 3 - 5) relacionadas ao sistema imunológico foi de 8 semanas (variando de 5 - 13 semanas) a partir do início do tratamento. Com as diretrizes de tratamento especificadas por protocolo, a resolução (definida como melhora da severidade para leve [Grau 1] ou menor ou basal) ocorreu na maioria dos casos (90%), com uma mediana de tempo, do início até a resolução, de 4 semanas (variando de 0,6 - 22 semanas).

Em pacientes tratados com YERVOY 3mg/kg em combinação com nivolumabe 1mg/kg em CHC, colite mediada pelo sistema imunológico ocorreu em 10% (5/49) dos pacientes. O tempo mediano até o início foi de 2 meses (variação: 1,1 a 19 meses). A colite mediada pelo sistema imunológico levou à descontinuação permanente ou à suspensão do tratamento em 4,1% e 6,1% dos pacientes, respectivamente. Sessenta por cento (60%) dos pacientes com colite receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) por uma duração mediana de 15 dias (variação: 9 dias a 1,1 mês). A resolução completa ocorreu em 80% dos pacientes, e nenhum paciente apresentou recorrência da colite após o reinício do tratamento.

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas gastrointestinais que possam ser indicativos de colite ou perfuração gastrointestinal relacionada ao sistema imunológico. A apresentação clínica pode incluir diarreia, aumento da frequência de evacuações, dor abdominal ou hematoquezia, com ou sem febre. Em estudos clínicos, colite relacionada ao sistema imunológico foi associada à evidência de inflamação na mucosa, com ou sem ulcerações, e à infiltração linfocítica e neutrofílica. Infecção/reativação de Citomegalovírus (CMV) tem sido relatada em pacientes com colite relacionada ao sistema imunológico refratária a corticosteroides. Exames laboratoriais (incluindo CMV, outras etiologias virais, cultura, *Clostridium difficile*, óvulos e parasitas) devem ser realizados mediante apresentação de diarreia ou colite para excluir etiologias infecciosas ou outras formas alternativas.

As recomendações de tratamento de diarreia ou colite são baseadas na gravidade dos sintomas (pela classificação de gravidade NCI-CTCAE v4). Os pacientes com diarreia leve a moderada (Grau 1 ou 2) (aumento no número de evacuações em até 6 evacuações ao dia) ou suspeita de colite leve a moderada (por exemplo, dor abdominal ou sangue nas fezes) podem permanecer com YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe. Aconselha-se o tratamento sintomático (por exemplo, loperamida, reposição de líquido) e monitoramento cuidadoso. Se sintomas leves a moderados voltarem a ocorrer ou persistirem por 5 - 7 dias, a dose programada de YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser suspensa e terapia com corticosteroides (por exemplo, prednisona 1 mg/kg por via oral uma vez ao dia ou equivalente) deve ser iniciada. Se ocorrer resolução aos Graus 0 - 1 ou retorno ao basal, YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe pode ser reiniciado (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser permanentemente descontinuado nos pacientes com diarreia ou colite grave (Grau 3 ou 4) (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**) e a terapia com corticosteroide intravenoso em altas doses deve ser iniciada imediatamente (em estudos clínicos, foi usada metilprednisolona 2 mg/kg/dia). Uma vez que a diarreia e os outros sintomas estejam controlados, a redução de corticosteroide deve ocorrer durante um período de pelo menos 1 mês. Em estudos clínicos, a redução rápida (em períodos < 1 mês) resultou em recorrência da diarreia ou colite em alguns pacientes. Os pacientes devem ser avaliados quanto a evidências de perfuração gastrointestinal ou peritonite.

A adição de um agente imunossupressor alternativo à terapia com corticosteróides ou a substituição da terapia com corticosteróides deve ser considerada na colite relacionada ao sistema imunológico refratária a corticosteróides se outras causas forem excluídas (incluindo infecção/reativação de CMV avaliada com PCR viral na biópsia e outras etiologias bacterianas, virais ou parasíticas). Em estudos clínicos, uma dose única de infliximabe 5 mg/kg foi adicionada, a não ser que fosse contraindicada. Infliximabe não deve ser usado se houver suspeita de perfuração gastrointestinal ou sepse (vide bula de infliximabe).

Hepatotoxicidade relacionada ao sistema imunológico

YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe está associado a hepatotoxicidade grave relacionada ao sistema imunológico. Insuficiência hepática fatal foi relatada em estudos clínicos (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Em pacientes que receberam monoterapia de YERVOY 3 mg/kg no estudo MDX010-20, o tempo até o início de hepatotoxicidade relacionada ao sistema imunológico moderada a grave ou fatal (Grau 2 - 5) variou entre 3 e 9 semanas desde o início do tratamento. Com as orientações do tratamento especificadas por protocolo, o tempo até a resolução variou entre 0,7 e 2 semanas.

Em pacientes tratados com YERVOY 3mg/kg em combinação com nivolumabe 1mg/kg em CHC, hepatite mediada pelo sistema imunológico ocorreu em 20% (10/49) dos pacientes. O tempo mediano até o início foi de 1,3 mês (variação: 22 dias a 4,1 meses). A hepatite mediada pelo sistema imunológico levou à descontinuação permanente ou à suspensão do tratamento em 6,1% e em 14,3% dos pacientes, respectivamente. Setenta por cento (70%) dos pacientes com hepatite receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) por uma duração mediana de 14 dias (variação: 3 dias a 34 meses). A resolução completa ocorreu em 70% dos pacientes, e nenhum paciente apresentou recorrência da hepatite após o reinício do tratamento.

As transaminases e a bilirrubina hepáticas devem ser avaliadas antes de cada dose de YERVOY, uma vez que alterações laboratoriais iniciais podem ser indicativas de surgimento de hepatite relacionada ao sistema imunológico (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Elevações nos testes de função hepática (TFHs) podem se desenvolver na ausência de sintomas clínicos.

Aumentos na aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) ou bilirrubina total devem ser avaliados para excluir outras causas de lesão hepática, incluindo infecções, progressão do tumor ou medicação concomitante, e monitorados até a resolução. Biópsias hepáticas dos pacientes que tiveram hepatotoxicidade

relacionada ao sistema imunológico revelaram evidências de inflamação aguda (neutrófilos, linfócitos e macrófagos).

Para pacientes com elevação de transaminase Grau 2 ou bilirrubina total, a dose programada de YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser suspensa e os TFHs devem ser monitorados até a resolução. Após a melhora, YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe pode ser reiniciado (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Caso haja agravamento ou não ocorra melhora apesar do início do tratamento com corticosteroide, a dose de corticosteroide deve ser aumentada e o tratamento de YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente.

Para os pacientes com elevações de transaminase Grau 3 ou 4 ou bilirrubina, o tratamento deve ser permanentemente descontinuado (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**) e a terapia com corticosteroide intravenoso sistêmico em altas doses (por exemplo, metilprednisolona 2 mg/kg diariamente ou equivalente) deve ser iniciada imediatamente. Nesses pacientes, os TFHs devem ser monitorados até a normalização. Uma vez que esses sintomas forem resolvidos e os TFHs mostrarem melhora sustentada ou retornarem ao basal, a redução de corticosteroide deve ocorrer durante um período de pelo menos 1 mês. Elevações nos TFHs durante a redução podem ser manejadas com um aumento na dose de corticosteroide e uma redução mais lenta.

Para os pacientes com elevações significativas nos TFHs que são refratárias à terapia com corticosteroide, a adição de um agente imunossupressor alternativo ao regime de corticosteroide pode ser considerada. Em estudos clínicos, micofenolato mofetil foi usado em pacientes sem resposta à terapia com corticosteroide ou que tiveram elevação no TFHs durante a redução do corticosteroide que não foi responsiva a um aumento na dose de corticosteroides (vide bula de micofenolato mofetil).

Reações adversas cutâneas relacionadas ao sistema imunológico

YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe está associado a reações adversas cutâneas graves que podem ser relacionadas ao sistema imunológico. Síndrome de Stevens Johnson (SJS) ou necrólise epidérmica tóxica fatal (TEN) foram relatadas em estudos clínicos (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Erupção cutânea e prurido induzidos por YERVOY foram predominantemente leves ou moderados (Grau 1 ou 2) e responsivos à terapia sintomática. Em pacientes que receberam monoterapia de YERVOY 3 mg/kg no estudo MDX010-20, a mediana de tempo até o início das reações adversas cutâneas moderadas a graves ou fatais (Grau 2 - 5) foi de 3 semanas (variando entre 0,9 e 16 semanas) a partir do início do tratamento. 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 (variando entre 0,6 - 29 semanas).

Em pacientes tratados com YERVOY 3mg/kg em combinação com nivolumabe 1mg/kg em CHC, erupção cutânea mediada pelo sistema imunológico ocorreu em 35% (17/49) dos pacientes. O tempo mediano até o início foi de 15 dias (variação: 6 dias a 3,1 meses). A erupção cutânea mediada pelo sistema imunológico levou à suspensão do tratamento em 6,1% dos pacientes. Doze por cento (12%) dos pacientes com erupção cutânea receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) por uma

duração mediana de 8 dias (variação: 1 a 15 dias). A resolução completa ocorreu em 65% dos pacientes, e nenhum paciente apresentou recorrência da erupção cutânea após o reinício do tratamento.

A erupção cutânea e prurido induzidos por YERVOY devem ser tratados com base na gravidade. Os pacientes com reação adversa leve a moderada (Grau 1 ou 2) podem continuar com a terapia com YERVOY e com tratamento sintomático (por exemplo, anti-histamínicos). Para erupção cutânea ou prurido leve a moderado que persiste por 1 a 2 semanas e não melhora com corticosteroides tópicos, a terapia com corticosteroide via oral deve ser iniciada (exemplo prednisona 1 mg/kg uma vez ao dia ou equivalente).

Para pacientes com reação adversa cutânea grave (Grau 3), a dose programada de YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser suspensa. Se os sintomas iniciais melhorarem para leve (Grau 1) ou se resolverem, YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe pode ser reiniciado (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser permanentemente descontinuado em pacientes com erupção cutânea muito grave (Grau 4) (incluindo SJS e TEN) ou prurido grave (Grau 3) (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**) e a terapia com corticosteroide intravenoso sistêmico em altas doses (por exemplo, metilprednisolona 2 mg/kg/dia) deve ser iniciada imediatamente. Uma vez que a erupção cutânea ou prurido estiver controlado, a redução de corticosteroide deve ocorrer durante um período de pelo menos 1 mês.

YERVOY deve ser usado com cautela em pacientes que já tiveram anteriormente uma reação adversa grave de pele ou sofreram risco de vida em uma terapia anterior de estímulo imune de câncer.

Reações adversas neurológicas relacionadas ao sistema imunológico

YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe está associado a reações adversas neurológicas graves relacionadas ao sistema imunológico. Síndrome de Guillain-Barré fatal foi relatada em estudos clínicos. Sintomas semelhantes a miastenia grave também foram relatados (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Os pacientes podem apresentar fraqueza muscular. Também pode ocorrer neuropatia sensorial.

Neuropatia motora inexplicável, fraqueza muscular ou neuropatia sensorial com duração > 4 dias devem ser avaliadas e causas não inflamatórias, como progressão da doença, infecções, síndromes metabólicas e uso de medicação concomitante devem ser excluídas. Para os pacientes com neuropatia motora moderada (Grau 2) (com ou sem comprometimento sensorial) possivelmente relacionada a YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe, a dose programada deve ser suspensa. Se os sintomas neurológicos foram resolvidos a níveis basais, YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe pode ser reiniciado (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser permanentemente descontinuado nos pacientes com neuropatia sensorial grave (Grau 3 ou 4) com suspeita de relação com YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Os pacientes devem ser tratados de acordo com diretrizes institucionais para tratamento de neuropatia sensorial e corticosteroides intravenosos (por exemplo, metilprednisolona 2 mg/kg/dia) devem ser iniciados imediatamente.

Sinais progressivos de neuropatia motora devem ser considerados como relacionados ao sistema imunológico e tratados de acordo. YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser permanentemente descontinuado nos pacientes com neuropatia motora grave (Grau 3 ou 4), independentemente da causalidade (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Endocrinopatia relacionada ao sistema imunológico

YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe pode causar inflamação dos órgãos do sistema endócrino, manifestada como hipofisite, hipopituitarismo, insuficiência adrenal e hipotireoidismo (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**), e os pacientes podem apresentar sintomas não específicos, que podem ser semelhantes com outras causas, como metástase cerebral ou doença subjacente. A apresentação clínica mais comum inclui cefaleia e fadiga. Os sintomas também podem incluir defeitos no campo visual, mudanças de comportamento, distúrbios eletrolíticos e hipotensão. Crise adrenal como causa dos sintomas do paciente deve ser excluída. A menos que uma etiologia alternativa tenha sido identificada, sinais ou sintomas de endocrinopatias devem ser considerados imunorrelacionados.

Em pacientes tratados com YERVOY 3mg/kg em combinação com nivolumabe 1mg/kg em CHC, hipofisite ocorreu em 4% (2/49) dos pacientes com CHC. O tempo mediano até o início foi de 3,7 meses (variação: 3 a 4,3 meses). A hipofisite levou à suspensão do tratamento em 2% dos pacientes. Um paciente com hipofisite recebeu corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) durante 6 dias.

Insuficiência adrenal ocorreu em 18% (9/49) dos pacientes com CHC. O tempo mediano até o início foi de 2,8 meses (variação: 1,4 a 8 meses). A insuficiência adrenal levou à suspensão do tratamento em 4% dos pacientes. Um paciente com insuficiência adrenal recebeu corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) durante 1,2 mês. A resolução completa ocorreu em 22% dos pacientes.

Hipotireoidismo ou a tireoidite resultante em hipotireoidismo ocorreu em 22% (11/49) dos pacientes com CHC. O tempo mediano até o início foi de 3,3 meses (variação: 1,4 a 16,2 meses). A resolução completa ocorreu em 46% dos pacientes.

Hipertireoidismo ocorreu em 10% (5/49) dos pacientes com CHC. O tempo mediano até o início foi de 1,4 mês (variação: 1,4 a 2,8 meses). A resolução completa ocorreu em 80% dos pacientes.

Em pacientes que receberam monoterapia de YERVOY 3 mg/kg no estudo MDX010-20, o tempo até o início de endocrinopatia relacionada ao sistema imunológico moderada a muito grave (Grau 2 - 4) variou entre 7 e quase 20 semanas a partir do início do tratamento. A endocrinopatia relacionada ao sistema imunológico observada em estudos clínicos foi geralmente controlada com terapia imunossupressora e terapia de reposição hormonal.

Se houver algum sinal de crise adrenal como desidratação grave, hipotensão ou choque, é recomendada a administração imediata de corticosteroides intravenosos com atividade mineralocorticoide, e o paciente deve ser avaliado quanto à presença de sepse ou infecções. Se houver sinal de insuficiência adrenal, mas o paciente não

estiver em crise adrenal, investigações adicionais devem ser consideradas, incluindo avaliação laboratorial e por imagem. A avaliação dos resultados laboratoriais quanto à função endócrina pode ser realizada antes de a terapia com corticosteroide ser iniciada. Se em exames de imagem a hipófise ou os testes laboratoriais de função endócrina estiverem anormais, é recomendado um curso curto de terapia com corticosteroide em altas doses (por exemplo, dexametasona 4 mg a cada 6h ou equivalente) para tratar a inflamação da glândula afetada, e a dose programada de YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser suspensa (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Atualmente não se sabe se o tratamento com corticosteroide reverte a disfunção da glândula. Reposição hormonal apropriada também deve ser iniciada. Pode ser necessária terapia de reposição hormonal a longo prazo.

Uma vez que os sintomas ou anormalidades laboratoriais estejam controlados e a melhora geral do paciente for evidente, o tratamento com YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe pode ser reiniciado e a redução de corticosteroides deve ocorrer durante um período de pelo menos 1 mês.

Outras reações adversas relacionadas ao sistema imunológico

As reações adversas adicionais a seguir, suspeitas de serem relacionadas ao sistema imunológico, foram relatadas em pacientes tratados com monoterapia de YERVOY 3 mg/kg no estudo MDX010-20: uveíte, eosinofilia, elevação da lipase e glomerulonefrite. Além disso, irite, anemia hemolítica, elevações da amilase, insuficiência múltipla de órgãos e pneumonite foram relatadas em pacientes tratados com YERVOY 3 mg/kg + vacina peptídica gp100 no estudo MDX010-20. Casos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada foram reportados no período pós-comercialização. Casos fatais ou graves da doença do enxerto contra hospedeiro (GVHD) podem acontecer em pacientes que receberam anticorpos inibidores de receptores CTLA-4 tanto antes ou após transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCT). Os pacientes devem ser acompanhados cuidadosamente para evidências da doença do enxerto contra hospedeiro (GVHD) para intervenção imediata, se necessária. Considere o risco *versus* benefício do tratamento com anticorpos inibidores de receptores CTLA-4 após transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCT). Se forem graves (Grau 3 ou 4), essas reações podem exigir terapia imediata com corticosteroide em altas doses e descontinuação de YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Para a uveíte, irite ou episclerite relacionadas a YERVOY, colírio de corticosteroide deve ser considerado conforme indicado clinicamente.

Rejeição de órgãos sólidos transplantados foi reportada em uso pós-comercialização em pacientes tratados com anticorpos bloqueadores do receptor CTLA-4. O tratamento com ipilimumabe pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplantes de órgãos sólidos (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS, Experiência pós-comercialização**).

Em pacientes tratados com YERVOY 3mg/kg em combinação com nivolumabe 1mg/kg em CHC, pneumonite mediada pelo sistema imunológico ocorreu em 10% (5/49) dos pacientes. O tempo mediano até o início foi de 8,3 meses (variação: 1,2 a 17,5 meses). A pneumonite mediada pelo sistema imunológico levou à descontinuação permanente ou à suspensão do tratamento em 6,1% e em 4,1% dos pacientes, respectivamente. Todos os pacientes com pneumonite

receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) por uma duração mediana de 23 dias (variação: 12 dias a 1,4 mês). A resolução completa ocorreu em 60% dos pacientes, e nenhum paciente apresentou recorrência da pneumonite após o reinício do tratamento.

Populações especiais

Pacientes com melanoma ocular, melanoma primário no SNC e metástases cerebrais ativas não foram incluídos no estudo clínico principal MDX010-20 (vide seção **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Pacientes com metástases cerebrais ativas ou histórica também foram excluídos do estudo CA209-214. 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 CA209-743.

Reação infusional

Houve relatos isolados de reações infusionais graves nos estudos clínicos. No caso de uma reação infusional grave, a infusão de YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser descontinuada e a terapia clínica apropriada deve ser administrada. Os pacientes com reação infusional leve ou moderada podem receber YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe com monitoramento cuidadoso. Pré-medicação com antipirético e anti-histamínico pode ser considerada.

Pacientes com doença autoimune

Os pacientes com histórico de doença autoimune (exceto vitiligo e deficiências endócrinas adequadamente controladas, tais como hipotireoidismo), incluindo aqueles que necessitam de terapia imunossupressora sistêmica para doença autoimune pré-existente ou para manutenção de transplante de órgãos, não foram avaliados em estudos clínicos. O ipilimumabe é um potencializador de célula T que permite a ocorrência de resposta imunológica (vide seção **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Mecanismo de ação**) e pode interferir com a terapia imunossupressora, resultando em uma exacerbação da doença subjacente ou risco elevado de rejeição ao transplante. YERVOY deve ser evitado em pacientes com doença autoimune grave ativa, nos quais ativação imunológica adicional pode ser um potencial risco à vida, YERVOY deve ser usado com cautela em outros pacientes com histórico de doença autoimune, após consideração cuidadosa a respeito dos potenciais riscos e benefícios de maneira individual.

Administração concomitante com vemurafenibe

Em um estudo de fase 1, elevações em teste de função do fígado grau 3 assintomáticas (ALT/AST com ou sem bilirrubina total) foram relatadas em 6 dos 10 pacientes tratados com a combinação de YERVOY (3 mg/kg) e vemurafenibe (960 mg ou 720 mg duas vezes ao dia), administrados simultaneamente. Com base nesses dados, a administração concomitante de YERVOY e vemurafenibe não é recomendada fora de um estudo clínico. Estes

resultados não afetam o uso atualmente aprovado de YERVOY em monoterapia (vide seção **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre a carcinogenicidade ou mutagenicidade de ipilimumabe em animais ou humanos. Estudos de fertilidade não foram realizados para o ipilimumabe. Assim, o efeito de YERVOY na fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

Gravidez

Não existem dados sobre o uso de ipilimumabe em mulheres grávidas. Estudos de reprodução animal mostraram toxicidade reprodutiva (vide seção **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA - Dados pré-clínicos**). O IgG1 humano cruza a barreira placentária. O risco potencial do tratamento no desenvolvimento do feto é desconhecido. YERVOY não é recomendado durante a gestação ou em mulheres com potencial para engravidar que não usam contracepção eficaz, salvo se o benefício clínico superar o risco potencial.

Categoria de risco na gravidez: C

Esse medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

O ipilimumabe mostrou estar presente em níveis muito baixos no leite de macacos cinomólogos fêmeas tratados durante a gestação. Não se sabe se o ipilimumabe é excretado no leite humano. A secreção de IgGs no leite humano é geralmente limitada e IgGs têm baixa biodisponibilidade oral. A exposição sistêmica significativa do lactente não é esperada e nenhum efeito sobre recém-nascidos/lactentes é previsto. Entretanto, devido ao potencial para reações adversas em recém-nascidos/lactentes, deve-se decidir sobre descontinuar a amamentação ou a terapia com YERVOY, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Em razão do potencial de reações adversas, como fadiga (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**), os pacientes devem ser orientados a ter cautela ao dirigir ou operar máquinas até que estejam certos de que YERVOY não os afeta de forma adversa.

Pacientes em dieta controlada de sódio

Cada mL de YERVOY contém 0,1 mmol (ou 2,30 mg) de sódio. Esta informação deve ser considerada quando YERVOY for usado no tratamento de pacientes com dieta controlada em sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O ipilimumabe é um anticorpo monoclonal humano que não é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 (CYPs) ou outras enzimas metabolizadoras de medicamentos. Em um estudo de interações medicamentosas, ipilimumabe não teve um efeito significativo sobre a farmacocinética de substratos do CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 e CYP3A4, quando co-administrado com substratos destas isoenzimas CYP (dacarbazina ou paclitaxel/carboplatina).

Outras formas de interação:

- **Corticosteroides**

O uso basal de corticosteroides sistêmicos, antes do início de YERVOY, deve ser evitado em razão de sua possível interferência com a atividade farmacodinâmica e eficácia de YERVOY. Entretanto, corticosteroides sistêmicos ou outros imunossupressores podem ser usados após o início do uso de YERVOY para tratar as reações adversas relacionadas ao sistema imunológico. O uso de corticosteroides sistêmicos após o início do tratamento com YERVOY não parece comprometer a eficácia de YERVOY.

- **Anticoagulantes**

Sabe-se que o uso de anticoagulantes aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal. Uma vez que a hemorragia gastrointestinal é uma reação adversa ao YERVOY (vide seção **9. REAÇÕES ADVERSAS**), os pacientes que necessitarem de terapia anticoagulante concomitante devem ser monitorados cuidadosamente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto sob refrigeração entre 2°C a 8°C. Não congelar. Proteger os frascos da luz.

Solução para infusão: do ponto de vista microbiológico, uma vez aberto, o produto deve ser infundido ou diluído e infundido imediatamente. A estabilidade química e física em uso do concentrado não diluído ou diluído (entre 1 e 4 mg/mL) foi demonstrada em 24 horas entre 2°C a 8°C. Se não for usada imediatamente, a solução para infusão (não diluída ou diluída) pode ser armazenada por até 24 horas em um refrigerador (2°C a 8°C).

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, manter sob refrigeração (2°C a 8°C) por não mais que 24 horas.

Características físicas e organolépticas

YERVOY é um líquido claro a levemente opalescente, incolor a amarelo claro. Poucas partículas podem estar presentes.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser realizado sob supervisão de médicos experientes no tratamento de câncer.

Posologia

- **Melanoma Metastático ou Inoperável**

O regime de indução recomendado de YERVOY é 3 mg/kg administrado por via intravenosa durante um período de 90 minutos a cada 3 semanas em um total de 4 doses. Os pacientes devem receber todo o regime de indução (4 doses) conforme tolerado, independentemente do aparecimento de novas lesões ou crescimento das lesões existentes. A avaliação da resposta tumoral ao YERVOY deve ser realizada somente após à conclusão da terapia de indução.

No estudo MDX010-20, tratamento adicional com YERVOY (terapia de reindução com 4 doses) foi oferecido àqueles pacientes que desenvolveram progressão da doença (PD) após resposta completa ou parcial (CR ou PR) anterior ou após doença estável (SD) com duração superior a 3 meses a partir da primeira avaliação tumoral. O regime de reindução recomendado foi de 3 mg/kg administrado por via intravenosa durante um período de 90 minutos a cada 3 semanas em um total de 4 doses, conforme tolerado, independentemente do aparecimento de novas lesões ou crescimento de lesões existentes. Devido ao número limitado de pacientes que receberam terapia de re-indução, nenhuma conclusão definitiva pode ser tirada em relação à eficácia da re-indução de YERVOY (vide seção **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Testes de função hepática (TFHs) e função da tireoide devem ser avaliados no início do tratamento e antes de cada dose de YERVOY. Além disso, quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico, incluindo diarreia e colite, devem ser avaliados durante o tratamento com YERVOY (vide Tabelas 5A, 5B e seção **5. ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES**).

- **Carcinoma de Células Renais**

A dose recomendada é de YERVOY 1 mg/kg administrado como uma infusão intravenosa por 30 minutos em combinação com nivolumabe 3 mg/kg administrado como uma infusão intravenosa por 30 minutos a cada 3 semanas para as primeiras 4 doses.

Esta fase é seguida por uma segunda fase na qual 240mg de nivolumabe são administrados como uma infusão intravenosa por 30 minutos a cada duas semanas ou 480mg de nivolumabe são administrados como uma infusão intravenosa por 30 minutos a cada 4 semanas. A primeira dose de nivolumabe como monoterapia deve ser administrada após três semanas da administração da última dose da combinação de YERVOY com nivolumabe. O tratamento deve continuar enquanto um benefício clínico for observado ou até que o tratamento não seja mais

tolerado pelo paciente.

Foram observadas respostas atípicas (isto é, um aumento transitório inicial no tamanho do tumor ou pequenas novas lesões nos primeiros meses, seguido por diminuição do tamanho do tumor). É recomendado continuar o tratamento de YERVOY em combinação com nivolumabe ou nivolumabe monoterapia para pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença até que a progressão da doença seja confirmada.

- **Mesotelioma Pleural Maligno**

A dose recomendada é de YERVOY 1 mg/kg administrado na forma de infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 6 semanas em combinação com nivolumabe 360 mg administrado na forma de infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 2 anos em pacientes sem progressão da doença (vide seção **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Verifique a Bula de nivolumabe para obter as informações sobre a posologia recomendada.

- **Carcinoma Hepatocelular**

A dose recomendada de YERVOY é de 3 mg/kg, administrada na forma de uma infusão intravenosa durante 30 minutos, após nivolumabe, administrados no mesmo dia, a cada 3 semanas por até 4 doses ou até toxicidade intolerável ou progressão da doença. Após a conclusão de 4 doses da combinação, administrar nivolumabe na forma de agente único. Consulte a bula de nivolumabe para informações completas sobre administração e cronograma.

Quando administrado em combinação com nivolumabe, nivolumabe deverá ser administrado primeiro seguido de YERVOY no mesmo dia.

- **Descontinuação permanente do tratamento ou suspensão das doses**

O tratamento de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico pode exigir a suspensão de uma dose ou descontinuação permanente da terapia com YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe e instituição de corticosteroide sistêmico em altas doses. Em alguns casos, a adição de outra terapia imunossupressora pode ser considerada (vide seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Redução da dose não é recomendada.

Orientações para descontinuação permanente ou suspensão das doses programadas são descritas nas Tabelas 5A e 5B. Orientações detalhadas sobre o tratamento de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico são descritas na seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

Tabela 5A: Quando descontinuar permanentemente YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe	
<p>Descontinue permanentemente YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe nos pacientes com as reações adversas descritas a seguir.</p> <p>O tratamento dessas reações adversas também pode exigir terapia sistêmica de corticosteroides em altas doses se houver comprovação/demonstração ou suspeita de que estão relacionadas ao sistema imunológico (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES para orientações de tratamento detalhadas).</p>	
<u>Reações adversas graves ou de ameaça à vida.</u>	Grau NCI-CTCAE v4^a
Gastrointestinais: Sintomas graves (dor abdominal, diarreia grave ou alteração significativa no número de evacuações, sangue nas fezes, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal)	<ul style="list-style-type: none"> • diarreia ou colite de Grau 3 ou 4
Hepáticas: Elevações graves em aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) ou bilirrubina total ou sintomas de hepatotoxicidade	<ul style="list-style-type: none"> • Elevações em AST, ALT ou bilirrubina total Grau 3 ou 4
Cutâneas: Erupção cutânea de ameaça à vida (incluindo síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica) ou prurido disseminado grave interferindo nas atividades diárias ou exigindo intervenção médica	<ul style="list-style-type: none"> • Erupção cutânea Grau 4 ou prurido Grau 3
Neurológicas: Novo início ou piora da neuropatia motora ou sensorial grave	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatia motora ou sensorial Grau 3 ou 4
Outros sistemas orgânicos^b: (exemplo. nefrite, disfunção renal, pneumonite, pancreatite, miocardite não infecciosa)	<ul style="list-style-type: none"> • Reações relacionadas ao sistema imunológico \geq Grau 3^c • Distúrbios nos olhos relacionados ao sistema imunológico \geq Grau 2 NÃO respondendo à terapia imunossupressora tópica

^a Os graus de toxicidade estão de acordo com os Critérios de Terminologia Comum de Eventos Adversos do Instituto Nacional de Câncer. Versão 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^b Qualquer outra reação adversa em sistemas orgânicos demonstrada ou suspeita de estar relacionada ao sistema imunológico deve ser classificada de acordo com o CTCAE. A decisão de descontinuar YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser baseada na gravidade.

^c Os pacientes com endocrinopatia grave (Grau 3 ou 4) controlada com terapia de reposição hormonal podem

continuar com a terapia.

Tabela 5B: Quando suspender a dose de YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe	
Suspenda a dose de YERVOY monoterapia ou em combinação com nivolumabe^a em pacientes com as reações adversas descritas a seguir relacionadas ao sistema imunológico. Vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES para obter diretrizes de tratamento detalhadas.	
<u>Reações adversas leves a moderadas</u>	Ação
Gastrointestinais: Diarreia ou colite moderadas que não sejam controladas com tratamento clínico ou que persista (5 - 7 dias) ou ocorra novamente	1. Suspenda a dose até que a reação adversa se resolva para Grau 1 ou Grau 0 (ou volte ao valor basal) e o manejo com corticosteroides esteja completo. 2. Se ocorrer resolução, retome a terapia ^d . 3. Se a resolução não ocorrer, continue a suspender as doses até a resolução e, então, retome o tratamento ^d . 4. Descontinue YERVOY se a resolução para Grau 1 ou Grau 0 ou o retorno ao valor basal não ocorrer.
Hepáticas: Elevações em AST, ALT ou bilirrubina total Grau 2 ^b	
Cutâneas: Erupção cutânea moderada a grave (Grau 3) ^b ou prurido disseminado/intenso independente de etiologia	
Endócrinas: Reações adversas graves nas glândulas endócrinas, como hipofisite e tireoidite não adequadamente controladas com terapia de reposição hormonal ou terapia imunossupressora de alta dose	
Neurológicas: Neuropatia motora inexplicável, fraqueza muscular ou neuropatia sensorial moderadas (Grau 2) ^b (com duração superior a 4 dias)	
Outras reações adversas moderadas^c	

^a Não é recomendada qualquer redução na dose de YERVOY.

^b Os graus de toxicidade estão de acordo com os Critérios de Terminologia Comum de Eventos Adversos do Instituto Nacional de Câncer. Versão 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^c Qualquer outra reação adversa em sistema orgânico que for considerada relacionada ao sistema imunológico deve ser classificada de acordo com o CTCAE. A decisão de suspender uma dose deve ser baseada na gravidade.

^d Até a administração de todas as 4 doses ou 16 semanas a partir da primeira dose, o que ocorrer antes.

- População pediátrica

A segurança e eficácia do YERVOY em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis. YERVOY não deve ser usado em crianças com menos de 18 anos de idade.

- Populações especiais

Pacientes idosos

Nenhuma diferença geral na segurança e eficácia foi relatada entre pacientes idosos (≥ 65 anos) e jovens (< 65 anos). Nenhum ajuste de dose específico é necessário nessa população.

Comprometimento renal

A segurança e a eficácia de YERVOY não foram estudadas nos pacientes com comprometimento renal. Na análise dos dados de farmacocinética populacional de estudos clínicos em pacientes com melanoma metastático, comprometimento renal leve e moderado pré-existente não influencia o *clearance* do ipilimumabe. Não é necessário ajuste posológico específico em pacientes com comprometimento renal leve a moderado (vide seção 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacocinéticas**).

Comprometimento hepático

A segurança e a eficácia de YERVOY não foram estudadas nos pacientes com comprometimento hepático. Na análise farmacocinética populacional dos dados de estudos clínicos em pacientes com melanoma metastático, comprometimento hepático leve pré-existente não influencia o *clearance* do ipilimumabe. Não é necessário ajuste posológico específico em pacientes com comprometimento hepático moderado (vide seção 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacocinéticas**). YERVOY deve ser administrado com cautela em pacientes com níveis de transaminase ≥ 5 vezes LSN ou níveis de bilirrubina maiores que 3 vezes LSN dos níveis basais (vide seção 2. **RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Modo de usar:

O período de infusão recomendado é de 30 minutos para CCR e MPM(1 mg/kg) e para CHC (3 mg/kg) ou 90 minutos para Melanoma (3 mg/kg).

YERVOY pode ser usado para a administração intravenosa sem diluição ou pode ser diluído em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose 50 mg/mL (5%) em concentrações entre 1 e 4 mg/mL.

YERVOY não deve ser administrado como injeção intravenosa rápida ou por bolus.

Precauções especiais para descarte e outro tipo de manuseio

A preparação deve ser realizada por pessoas treinadas de acordo com as regras das boas práticas, especialmente em relação a assepsia.

- Cálculo da dose:

A dose prescrita para o paciente é dada em mg/kg. Com base na dose prescrita, calcule a dose total a ser administrada. Pode ser necessário mais de um frasco de YERVOY concentrado para gerar a dose total para o paciente.

- Cada frasco de 10 mL de YERVOY concentrado fornece 50 mg de ipilimumabe;
- A dose de ipilimumabe total em mg = o peso do paciente em kg \times a dose prescrita em mg/kg.

- O volume de YERVOY concentrado para preparar a dose (mL) = dose total em mg, dividido por 5 (a concentração de YERVOY concentrado é 5 mg/mL).

- Preparando a infusão:

Tome cuidado para garantir o manuseio asséptico quando preparar a infusão. A infusão deve ser preparada em capela de fluxo laminar ou capela segura usando precauções padrões para o manuseio seguro de agentes intravenosos.

YERVOY pode ser usado para administração intravenosa:

- Sem diluição, após transferência para um recipiente de infusão usando uma seringa estéril apropriada; ou
- Após diluição em até 5 vezes o volume original do concentrado (até 4 partes de diluentes para 1 parte de concentrado). A concentração final deve variar de 1 a 4 mg/mL. Para diluir o YERVOY concentrado, você pode usar:
 - Solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%); ou
 - Solução injetável de glicose de 50 mg/mL (5%)

ETAPA 1:

- Deixe que o número apropriado de frascos de YERVOY permaneça em temperatura ambiente por aproximadamente 5 minutos.
- Inspeção visualmente YERVOY concentrado quanto a materiais particulados ou descoloração. YERVOY concentrado é um líquido claro a levemente opalescente, incolor a amarelo claro que pode conter uma pequena quantidade de materiais particulados claros. O frasco deve ser descartado se a solução estiver turva, com descoloração pronunciada (a solução deve ser amarelo claro) ou tiver material particulado estranho, além do material particulado claro.
- Retire o volume necessário de YERVOY concentrado (5 mg/mL) usando uma seringa estéril apropriada.

ETAPA 2:

- Transfira o concentrado para um frasco de vidro estéril vazio ou bolsa IV (PVC ou não PVC).
- Se aplicável, dilua com o volume exigido de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose de 50 mg/mL (5%). Misture cuidadosamente a infusão por rotação manual.

Administração:

A infusão de YERVOY não deve ser administrada como injeção rápida ou por bolus.

Administre a infusão de YERVOY por via intravenosa durante um período de 30 minutos (CRC, CHC e MPM) ou 90 minutos (Melanoma).

Quando administrado em combinação com nivolumabe, nivolumabe deverá ser administrado primeiro seguido de

YERVOY no mesmo dia.

A infusão de YERVOY não deve ser administrada ao mesmo tempo e no mesmo acesso venoso que outros agentes. Utilize um acesso venoso separado para a infusão.

Utilize um equipo de infusão e um filtro estéril, não pirogênico, de baixa ligação proteica (tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm).

A infusão de YERVOY é compatível com:

- Equipo de infusão de PVC
- Filtros em linha de polietersulfona (0,2 µm a 1,2 µm) e náilon (0,2 µm)

Lave o equipo com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose 50 mg/mL (5%) no final da infusão.

Qualquer resíduo de medicamento não utilizado deve ser descartado de acordo com as diretrizes locais.

Para segurança e eficácia desta apresentação, YERVOY não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via intravenosa.

9. REAÇÕES ADVERSAS

YERVOY monoterapia – Resumo do perfil de segurança

YERVOY foi administrado a aproximadamente 10.000 pacientes em um programa clínico avaliando seu uso em várias doses e tipos de tumor. Salvo se especificado de outra forma, os dados abaixo refletem a exposição a YERVOY a 3 mg/kg em estudos clínicos de melanoma. No estudo de Fase 3 MDX010-20, (vide seção **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**), os pacientes receberam uma mediana de 4 doses (variando de 1 - 4).

YERVOY está mais comumente associado a reações adversas resultantes de atividade imunológica elevada ou excessiva. A maioria delas, incluindo as reações graves, foi resolvida após o início da terapia clínica apropriada ou da retirada de YERVOY (vide seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** para o tratamento de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico).

Em pacientes que receberam monoterapia de 3 mg/kg de YERVOY no estudo MDX010-20, as reações adversas relatadas em maior frequência ($\geq 10\%$) foram diarreia, erupção cutânea, prurido, fadiga, náusea, vômito, redução de apetite e dor abdominal. A maioria das reações adversas foi leve a moderada (Grau 1 ou Grau 2).

Em 10% dos pacientes a terapia com YERVOY foi descontinuada devido a reações adversas.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas relatadas em pacientes com melanoma avançado que foram tratados com YERVOY 3 mg/kg em estudos clínicos são apresentadas na Tabela 6.

Essas reações são apresentadas por sistema orgânico e por frequência. A frequência é definida como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) ou muito rara ($< 1/10.000$). Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas de forma decrescente de gravidade. As taxas de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico em pacientes HLA-A2*0201 positivos que receberam YERVOY no estudo MDX010-20 foram semelhantes às observadas no programa clínico geral.

O perfil de segurança de YERVOY 3 mg/kg em pacientes sem quimioterapia prévia agrupados em todos os estudos clínicos de Fase 2 e 3 (n = 75; tratado) e em pacientes sem terapia prévia em um estudo observacional retrospectivo (n = 120) foi semelhante ao daqueles pacientes com melanoma avançado previamente tratado.

Tabela 6: Reações adversas em pacientes com melanoma avançado tratados com YERVOY 3 mg/kg

Infecções e infestações	
Incomum	sepse ^a , choque séptico ^a , infecção no trato urinário, infecção no trato respiratório
Neoplasias benignas, malignas e não-especificadas (incluindo cistos e pólipos)	
Comum	dor tumoral
Incomum	síndrome paraneoplásica
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	
Comum	anemia, linfopenia
Incomum	anemia hemolítica ^b , trombocitopenia, eosinofilia, neutropenia
Distúrbios do sistema imunológico	
Incomum	hipersensibilidade, reações relacionadas à infusão
Muito rara	reação anafilática (choque)
Distúrbios endócrinos	
Comum	hipopituitarismo (incluindo hipofisite) ^b , hipotireoidismo ^b
Incomum	insuficiência adrenal ^b , hipertireoidismo ^b , hipogonadismo
Distúrbios do metabolismo e de nutrição	
Muito comum	apetite reduzido
Comum	desidratação, hipocalemia
Incomum	hiponatremia, alcalose, hipofosfatemia, síndrome de lise tumoral
Transtornos psiquiátricos	
Comum	estado confusional
Incomum	alterações no estado mental, depressão, redução de libido
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum	neuropatia sensorial periférica, tontura, cefaleia, letargia
Incomum	síndrome de Guillain-Barré ^{a,b} , meningite (asséptica), síncope, neuropatia craniana, edema

	cerebral, neuropatia periférica, ataxia, tremor, mioclonia, disartria
Distúrbios oculares	
Comum	visão turva, dor no olho
Incomum	uveíte ^b , hemorragia vítrea, irite ^b , acuidade visual reduzida, sensação de corpo estranho nos olhos, conjuntivite
Muito raro	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^c
Distúrbios cardíacos	
Incomum	arritmia, fibrilação atrial
Distúrbios vasculares	
Comum	hipotensão, rubor, fogacho
Incomum	vasculite, angiopatia ^a , isquemia periférica, hipotensão ortostática
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Comum	dispneia, tosse
Incomum	insuficiência respiratória, síndrome da angústia respiratória aguda ^a , infiltração pulmonar, edema pulmonar, pneumonite, rinite alérgica
Distúrbios gastrointestinais	
Muito comum	diarreia ^b , vômito, náusea
Comum	hemorragia gastrointestinal, colite ^{a,b} , constipação, doença de refluxo gastroesofágico, dor abdominal
Incomum	perfuração gastrointestinal ^{a,b} , perfuração no intestino grosso ^{a,b} , perfuração intestinal ^{a,b} , peritonite (infecciosa) ^a , gastroenterite, diverticulite, pancreatite (autoimune), enterocolite, úlcera gástrica, úlcera no intestino grosso, esofagite, inflamação na mucosa ileal, estomatite
Distúrbios hepatobiliares	
Comum	função hepática anormal
Incomum	insuficiência hepática ^{a,b} , hepatite, hepatomegalia, icterícia
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo	
Muito comum	erupção cutânea ^b , prurido ^b
Comum	dermatite, eritema, vitiligo, urticária, alopecia, sudorese noturna, pele seca
Incomum	necrólise epidérmica tóxica (incluindo síndrome de Stevens Johnson) ^{a,b,d} , vasculite leucocitoclástica, esfoliação cutânea, eczema, alterações da cor do cabelo
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Comum	artralgia, mialgia, dor musculoesquelética ^e , espasmos musculares
Incomum	polimialgia reumática, artrite
Distúrbios renais e urinários	
Incomum	insuficiência renal ^a , glomerulonefrite ^b , acidose tubular renal
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	

Incomum	amenorreia
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Muito comum	fadiga, reação no local da injeção, pirexia
Comum	calafrios, astenia, edema, dor, doenças semelhantes à gripe (sintomas)
Incomum	insuficiência múltipla de órgãos ^{a,b}
Rara	síndrome da resposta inflamatória sistêmica ^a
Investigações	
Comum	ALT elevada ^b , AST elevado ^b , bilirrubina sanguínea elevada, fosfatase alcalina sanguínea elevada, redução de peso
Incomum	gama-glutamil transferase elevada, creatinina sanguínea elevada, hormônio estimulante da tireoide sanguíneo elevado, cortisol sanguíneo reduzido, corticotrofina sanguínea reduzida, lipase elevada ^b , amilase sanguínea elevada ^b , testosterona sanguínea reduzida
Rara	prolactina anormal no sangue

^a Incluindo desfecho fatal

^b Informações adicionais sobre essas reações adversas potencialmente inflamatórias são fornecidas em “Descrição das reações adversas selecionadas” e na seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**. Os dados apresentados nessas seções refletem principalmente a experiência do estudo Fase 3, MDX010-20.

^c Reportada no período pós-comercialização.

^d Paciente desenvolveu Síndrome de Stevens-Johnson que evoluiu para necrólise epidérmica tóxica.

^e Dor musculoesquelética é um termo que inclui: dor nas costas, dor no osso, dor musculoesquelética do peito, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor no pescoço, dores nas extremidades e dor espinhal.

Reações adversas adicionais não relacionadas na Tabela 5 foram relatadas em pacientes que receberam outras doses (< ou > 3 mg/kg) de YERVOY em estudos clínicos de melanoma. Estas reações adicionais ocorreram em uma frequência < 1%: meningismo, miocardite, derrame no pericárdio (pericardite), cardiomiopatia, hepatite autoimune, eritema multiforme, nefrite autoimune, tireoidismo autoimune, hiperpituitarismo, insuficiência adrenocortical secundária, hipoparatiroidismo, tireoidite, episclerite, blefarite, edema no olho, esclerite, arterite temporal, fenômeno de Raynaud, proctite, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, psoríase, hematúria, proteinúria, hormônio estimulante da tireoide reduzido no sangue, gonadotrofina sanguínea reduzida, tiroxina reduzida, leucopenia, policitemia, sintomas semelhantes a miastenia grave, síndrome de liberação de citocinas, sarcoidose, hipoacusia neurossensorial, neuropatia central autoimune (encefalite), miosite, polimiosite e miosite ocular.

Descrição de reações adversas selecionadas

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: linfhistiocitose hemofagocítica (HLH).

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

YERVOY em combinação com nivolumabe – Resumo do perfil de segurança

CCR

No conjunto de dados de nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR (n = 547), as reações adversas mais frequentes foram fadiga (48%), erupção cutânea (34%), prurido (28%), diarreia (27%), náusea (20%), hipotireoidismo (16%), dor musculoesquelética (15%), artralgia (14%), apetite reduzido (14%), pirexia (14%), vômitos (11%), hipertireoidismo (11%). A maior parte das reações adversas foi de grau leve a moderado (Grau 1 ou 2).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg no CA209-214, 169/547 (31%) tiveram o primeiro aparecimento de reações adversas de Grau 3 ou 4 durante a fase inicial de combinação. Entre os 382 pacientes neste grupo, que continuaram o tratamento na fase de agente único, 144 (38%) apresentaram ao menos uma reação adversa de Grau 3 ou Grau 4 na fase de agente único.

CHC

Durante o período de combinação de YERVOY e nivolumabe, o número mediano de doses foi de 4,0 para YERVOY e de 4,0 para nivolumabe; 33 dos 49 (67%) pacientes receberam todas as quatro doses planejadas de YERVOY e nivolumabe. Durante todo o período de tratamento, a duração mediana da exposição a YERVOY foi de 2,10 meses, e de 5,09 meses para nivolumabe. Reações adversas sérias ocorreram em 59% dos pacientes. O tratamento foi descontinuado em 35% dos pacientes, e foi adiado em 65% dos pacientes em decorrência de uma reação adversa.

As reações adversas sérias relatadas em > 4% dos pacientes foram pirexia, anemia, diarreia, elevação de AST, insuficiência adrenal, ascite, hemorragia por varizes esofágicas, hiponatremia, elevação de bilirrubina sérica e pneumonite.

As reações adversas mais comuns (relatadas em \geq 20% dos pacientes) foram erupção cutânea, prurido, dor musculoesquelética, diarreia, tosse, redução de apetite, fadiga, pirexia, dor abdominal, cefaleia, redução de peso, hipotireoidismo, tontura e náusea.

As reações adversas clinicamente importantes relatadas em < 10% dos pacientes que receberam YERVOY com nivolumabe foram hiperglicemia (8%), colite (4%) e elevação de creatina fosfoquinase sérica (2%).

MPM

No conjunto de dados de ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em MPM (n = 300), com um acompanhamento mínimo de 17,4 meses, as reações adversas mais frequentes (\geq 10%) foram erupção cutânea (25%), fadiga (22%), diarreia (21%), prurido (16%), hipotireoidismo (11%) e náusea (10%). A maioria das reações adversas foram leves a moderadas (Grau 1 ou 2).

Lista tabulada das reações adversas

As reações adversas relatadas no conjunto de dados agrupado para pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR (n = 547), para pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg

em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC (n = 49) e para pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em MPM (n = 300) são apresentadas na Tabela 7. Tais reações são apresentadas por classe de sistema orgânico e por frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 7: Reações adversas em estudo clínicos – YERVOY em combinação com nivolumabe

	YERVOY 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em CCR*	YERVOY 3 mg/kg em combinação com nivolumabe 1 mg/kg em CHC*	YERVOY 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em MPM
Infecções e infestações			
Comum	pneumonia, infecção do trato respiratório superior		
Incomum	bronquite, meningite asséptica		
Distúrbios do sistema linfático e do sangue			
Comum		eosinofilia	
Incomum	eosinofilia		
Distúrbios do sistema imunológico			
Comum	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	reação relacionada à infusão	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade
Distúrbios endócrinos			
Muito comum	hipotireoidismo, hipertireoidismo	hipotireoidismo, insuficiência adrenal	hipotireoidismo
Comum	insuficiência adrenal ^a , hipofisite ^a , tireoidite, diabetes mellitus ^a	hipertireoidismo, hipopituitarismo, tireoidite	hipertireoidismo, insuficiência adrenal, hipofisite, hipopituitarismo
Incomum	cetoacidose diabética ^a , hipopituitarismo		tireoidite
Distúrbios de metabolismo e de nutrição			
Muito comum	redução de apetite	redução de apetite	
Comum	desidratação		redução de apetite
Incomum	acidose metabólica		

Distúrbios do sistema nervoso			
Comum	cefaleia, neuropatia periférica, tontura	tontura, cefaleia, neuropatia autoimune (incluindo paralisia facial e do nervo abducente)	
Incomum	polineuropatia, neuropatia autoimune (incluindo paresia do nervo facial e do nervo abducente), miastenia grave ^a		encefalite
Distúrbios oculares			
Comum	visão turva		
Incomum	uveíte		
Distúrbios cardíacos			
Comum	taquicardia		
Incomum	arritmia (incluindo arritmia ventricular), miocardite ^a		miocardite
Distúrbios vasculares			
Comum	hipertensão	Hipertensão	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			
Comum	Pneumonite, dispneia, derrame pleural, tosse	pneumonite, tosse, dispneia, derrame pleural	pneumonite
Distúrbios gastrintestinais			
Muito comum	diarreia, vômito, náusea	diarreia, náusea	diarreia, náusea
Comum	colite, estomatite, pancreatite, dor abdominal, constipação, boca seca	boca seca, estomatite, colite, vômito, constipação	constipação, colite, pancreatite
Incomum	Gastrite		
Distúrbios hepatobiliares			
Comum	Hepatite	Hepatite	hepatite
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			
Muito comum	erupção cutânea ^b , prurido	erupção cutânea ^b , prurido	erupção cutânea ^b , prurido
Comum	pele seca, eritema, urticária	pele seca, urticária, eritema	
Incomum	síndrome de Stevens-Johnson, vitiligo, eritema multiforme, alopecia, psoríase		

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Muito comum	dor musculoesquelética ^c , artralgia		
Comum	artrite	dor musculoesquelética ^c , artralgia, miopatia	dor musculoesquelética ^c , artrite
Incomum	polimialgia reumática, miosite (incluindo polimiosite), rabdomiólise		miosite
Distúrbios renais e urinários			
Comum	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda) ^a		lesão renal aguda
Incomum	nefrite tubulointersticial		insuficiência renal
Distúrbios gerais e condições do local de administração			
Muito comum	fadiga, pirexia	fadiga, mal-estar	fadiga
Comum	edema (incluindo edema periférico), dor, dor torácica	doença semelhante à gripe, pirexia	
Investigações			
Comum	Redução de peso	redução de peso	

* ipilimumabe em combinação com nivolumabe para as primeiras 4 doses e, depois, seguidas de monoterapia com nivolumabe em CCR e CHC.

^a Casos fatais foram relatados em estudos clínicos concluídos ou em andamento.

^b Erupção cutânea é um termo composto, que inclui erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção prurítica, erupção folicular, erupção macular, erupção morbiliforme, erupção papular, erupção pustular, erupção papuloescamosa, erupção vesicular, erupção generalizada, erupção esfoliativa, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa, dermatite psoriasiforme, erupção medicamentosa e penfigoide.

^c Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor nos ossos, dor torácica musculoesquelética, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades e dor vertebral.

Descrição de reações adversas selecionadas

- 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, a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial, foi de 6,7% (20/300). Foram relatados casos de Grau 2 e Grau 3 em 5,3% (16/300) e 0,7% (2/300) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 1,8 meses (faixa: 0,3-20,8). A resolução ocorreu em 16 pacientes (80%) com um tempo mediano até a resolução de 6,1 semanas (faixa: 1,1-113,1+).

- 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, a incidência de diarreia ou colite foi de 22,0% (66/300). Foram relatados casos de Grau 2 e Grau 3 em 7,3% (22/300) e 5,3% (16/300) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 3,9 meses (faixa: 0,0-21,7). A resolução ocorreu em 66 pacientes (93,9%) 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, a incidência de anormalidades em testes de função hepática foi de 12,0% (36/300). Foram relatados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 1,7% (5/300), 4,3% (13/300) e 1,0% (3/300) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 1,8 meses (faixa: 0,5-20,3). A resolução ocorreu em 31 pacientes (86,1%) 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, a incidência de disfunção renal foi de 5,0% (15/300). Foram relatados casos de Grau 2 e Grau 3 em 2,0% (6/300) e 1,3% (4/300) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 3,6 meses (faixa: 0,5-14,4). A resolução ocorreu em 12 pacientes (80,0%) com um tempo mediano até a resolução de 6,1 semanas (faixa: 0,9-126,4+).

- 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, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 14% (43/300). Foram relatados distúrbios da tireoide de Grau 2 e Grau 3 em 9,3% (28/300) e 1,3% (4/300) dos pacientes, respectivamente. Ocorreu hipofisite em 2% (6/300) dos pacientes. Foram relatados casos de Grau 2 em 1,3% (4/300) dos pacientes. Ocorreu hipopituitarismo de Grau 2 e Grau 3 em 1,0% (3/300) e 1,0% (3/300) dos pacientes, respectivamente. Ocorreu insuficiência adrenal de Grau 2 e Grau 3 em 1,7% (5/300) e 0,3% (1/300) dos pacientes, respectivamente. Não foram relatados casos de diabetes mellitus relacionados ao sistema imunológico. O tempo mediano até o início dessas endocrinopatias foi de 2,8 meses (faixa: 0,5-20,8). A resolução ocorreu em 17 pacientes (32,7%). O tempo até a resolução variou de 0,3 a 144,1+ 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, a incidência de erupção cutânea foi de 36,0% (108/300). Foram relatados casos de Grau 2 e Grau 3 em 10,3% (31/300) e 3,0% (9/300) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 1,6 meses (faixa:

0,0-22,3). A resolução ocorreu em 71 pacientes (66,4%) com um tempo mediano até a resolução de 12,1 semanas (faixa: 0,4-146,4+).

- 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, a incidência de hipersensibilidade/ reações à infusão foi de 12% (36/300); foram relatados casos de Grau 2 e Grau 3 em 5,0% (15/300) e 1,3% (4/300) 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.

- Anormalidades laboratoriais

Um resumo de anormalidades laboratoriais que pioraram em relação à linha basal com YERVOY em combinação com nivolumabe é apresentado nas Tabelas 8, 9 e 10.

Tabela 8: Anormalidades laboratoriais no CA209-214			
Número (%) de pacientes com piora do teste laboratorial em relação à linha basal			
Teste	YERVOY 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg		
	N^a	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)
Hipercalcemia	534	155 (29,0)	13 (2,4)
Hipocalcemia	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 9: 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	
Hipomagneسيا	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 10: Anormalidades laboratoriais no CA209-743			
Número (%) de pacientes com piora do exame laboratorial em relação à linha basal			
Teste	YERVOY 1 mg/kg em combinação com Nivolumabe 3mg/kg em MPM		
	N^a	Graus 1-4	Graus 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)

Tabela 10: Anormalidades laboratoriais no CA209-743			
Número (%) de pacientes com piora do exame laboratorial em relação à linha basal			
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)
Hipercalcemia	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.

Atenção: Este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A dose máxima tolerada de YERVOY não foi determinada. Em estudos clínicos, os pacientes receberam até 20 mg/kg sem efeitos tóxicos aparentes.

Em caso de superdosagem, os pacientes devem ser atentamente monitorados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e o tratamento sintomático apropriado deve ser instituído.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

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.

Reg. MS – 1.0180.0402

Responsável Técnico:

Dra. Elizabeth M. Oliveira

CRF-SP nº 12.529

Fabricado por:

Baxter Pharmaceutical Solutions LLC

927 South Curry Pike

Bloomington, Indiana - EUA

Ou

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Road 686 Km 2,3 Bo. Tierras Nuevas

Manati, Porto Rico - EUA

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP

CNPJ 56.998.982/0001-07

Venda sob prescrição médica

Uso restrito a hospitais

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 30/11/2020.



YERVOY_VPS_v11_11022020