

Folleto de Información al Profesional

YERVOY®

IPILIMUMAB

Solución Inyectable para Perfusión Intravenosa

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

YERVOY (ipilimumab) se suministra en frascos ampolla/viales de un solo uso de 50 mg/10 mL. Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 50 mg de ipilimumab. Cada mililitro contiene 5 mg de ipilimumab y los siguientes excipientes: tris clorhidrato (3,15 mg), cloruro de sodio (5,85 mg), manitol (10 mg), ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) (0,04 mg), polisorbato 80 (de origen vegetal) (0,1 mg), y agua para inyección, USP con pH 7,0.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une al antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). Inmunoglobulina IgG1 K. Código ATC: L01FX04.

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Melanoma metastásico o no extirpable

YERVOY está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o no extirpable en pacientes adultos y pediátricos (de 12 años de edad o más).

YERVOY, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irresecable o metastásico.

1.2 Carcinoma de células renales avanzado

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

1.3 Cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad microsatelital alta o déficit de los genes de reparación del ADN

YERVOY, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con cáncer colorrectal (mCRC, por sus siglas en inglés) metastásico con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H, por sus siglas en inglés) o déficit de los genes de reparación del

ADN (dMMR, por sus siglas en inglés) que ha progresado después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

1.4 Carcinoma hepatocelular

YERVOY, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés) que han sido previamente tratados con sorafenib. Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada sobre la base de la tasa de respuesta general y la duración de la respuesta [véase Estudios Clínicos (14.5)]. La aprobación continua de esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos de confirmación.

1.5 Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico

YERVOY, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (≥1%) según lo determinado por un test específico, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

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

1.6 Mesotelioma pleural maligno

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

2 POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes

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

2.2 Dosis recomendada

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

Tabla 1: Dosis recomendadas de YERVOY como monoterapia

Indicación	Dosis recomendada de YERVOY	Duración de la terapia
Melanoma irresecable o metastásico	3 mg/kg cada 3 semanas (perfusión intravenosa de 90 minutos)	Máximo de 4 dosis

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

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

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

- * Consulte la Información de Prescripción de los agentes administrados en combinación con YERVOY para obtener información sobre las dosis recomendadas, según corresponda.
- † Consulte la Información de Prescripción de nivolumab para obtener información sobre la dosis después de completar su uso en combinación con YERVOY.

2.3 Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas

No se recomiendan reducciones de dosis para YERVOY. En general, se debe suspender YERVOY en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune severas (Grado 3). Discontinuar permanentemente YERVOY por reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune potencialmente mortales (Grado 4), reacciones mediadas por la respuesta inmune recurrentes severas (Grado 3) que requieren tratamiento con inmunosupresores sistémicos, reacciones persistentes moderadas (Grado 2) o severas (Grado 3) que duran 12 semanas o más después de la última dosis de YERVOY (excluyendo las endocrinopatías), o incapacidad de reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides. Las modificaciones de dosis de YERVOY o YERVOY en combinación con nivolumab por reacciones adversas que requieren un manejo distinto del indicado en estas guías generales se sintetizan en la Tabla 3.

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

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas

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

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad*	Modificaciones de la dosis
	más de 3 y hasta 5 veces el ULN y aumenta a más de 8 y hasta 10 veces el ULN.	Discontinuar permanentemente
	Aumentos de AST/ALT a más de 10 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a más de 3 veces el ULN.	
Afecciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN o DRESS	Suspender
	Confirmación de SJS, TEN o DRESS	Discontinuar permanentemente
Endocrinopatías ^d	Grados 3 o 4	Suspender hasta que el paciente esté clínicamente estable o discontinuar permanentemente según la gravedad
Neumonitis	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Nefritis y disfunción renal	Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Aumento de creatinina en sangre de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Afecciones oftalmológicas	De Grado 2, 3 o 4 que no mejoren a Grado 1 dentro de las 2 semanas de recibir tratamiento tópico o que requieran tratamiento sistémico	Discontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la perfusión [véase Advertencias y Precauciones (5.2)]	Grado 1 o 2	Interrumpir o retrasar la velocidad de perfusión
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente

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

* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.03 (NCI CTCAE v4.03).

^a Reiniciar en pacientes con resolución completa o parcial (Grado 0 o 1) después de la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se alcanza la resolución completa o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o una dosis menor dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los niveles de AST/ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente YERVOY en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

^c Esta guía solo se aplica a los pacientes con HCC que están siendo tratados con YERVOY en combinación con nivolumab.

^d Dependiendo de la gravedad clínica, considerar suspender por endocrinopatía de Grado 2 hasta que los síntomas mejoren con reemplazo hormonal. Reiniciar una vez que se hayan resuelto los síntomas agudos.

2.4 Preparación y administración

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

Preparación de la solución

- Dejar reposar los viales a temperatura ambiente durante, aproximadamente, 5 minutos antes de preparar la perfusión.
- Extraer el volumen necesario de YERVOY y colocarlo en una bolsa para perfusión intravenosa.
- Diluir con cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 5% para inyección, a fin de preparar una concentración final que oscile entre 1 mg/mL a 2 mg/mL. Mezclar la solución diluida por inversión suave.
- Luego de la preparación, almacenar la solución diluida en condiciones de refrigeración entre 2°C y 8°C, o a una temperatura ambiente entre 20°C y 25°C durante no más de 24 horas desde el momento de preparación hasta el momento de perfusión.
- Descartar la porción de solución no utilizada. Descartar los viales parcialmente usados o vacíos de YERVOY.

Administración

- No co-administrar junto con otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.
- Enjuagar la vía intravenosa con cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa para inyección al 5%, después de cada dosis.
- Administrar la solución diluida a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, con baja unión a proteínas.
- Cuando se administra en combinación con nivolumab, primero perfundir nivolumab seguido de YERVOY el mismo día. Cuando se administra con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino, perfundir nivolumab primero, seguido por YERVOY y luego la quimioterapia con doblete de platino el mismo día. Usar bolsas de perfusión y filtros separados para cada perfusión.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- YERVOY (ipilimumab) Solución Inyectable para perfusión Intravenosa:
 - En frasco ampolla/vial de 50 mg/10 mL (5 mg/mL)

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune severas y mortales

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

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

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

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

Colitis Mediada por la Respuesta Inmune

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

YERVOY 3 mg/kg como monoterapia

Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 12% (62/511) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg como monoterapia, incluidos eventos de Grado 3-5 (7%) y Grado 2 (5%). La colitis provocó la discontinuación permanente de YERVOY en el 4,3% y la suspensión de al menos una dosis de YERVOY en el

0,2% de los pacientes.

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

YERVOY 1 mg/kg con 3 mg/kg nivolumab

Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 9% (60/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 3 (4,4%) y Grado 2 (3,7%). La colitis provocó la discontinuación permanente de YERVOY y nivolumab en el 3,2%, y la suspensión de YERVOY y nivolumab en el 2,7% de los pacientes.

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

YERVOY 3 mg/kg con 1 mg/kg nivolumab

Se produjo colitis inmunomediada en el 25% (115/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas Grado 4 (0,4%), Grado 3 (14%) y Grado 2 (8%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 14% y a la suspensión del tratamiento en el 4,4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (115/115) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 93% de los 115 pacientes. De los 20 pacientes en los que se suspendió YERVOY con nivolumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y 9 tuvieron recurrencia de la colitis.

Hepatitis Mediada por la Respuesta Inmune

YERVOY 3 mg/kg como monoterapia

Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 4,1% (21/511) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg como monoterapia, incluidos eventos de Grado 3-5 (1,6%) y Grado 2 (2,5%). La hepatitis provocó la discontinuación permanente de YERVOY en el 0,4% de los pacientes, y la suspensión de al menos una dosis de YERVOY en ninguno de los pacientes.

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

YERVOY 3 mg/kg con vemurafenib

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

YERVOY 1 mg/kg con 3 mg/kg nivolumab

Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 7% (48/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 4 (1,2%), Grado 3 (4,9%) y Grado 2 (0,4%). La hepatitis provocó la discontinuación permanente de YERVOY y nivolumab en el 3,6%, y la suspensión de YERVOY y nivolumab en el 2,6% de los pacientes.

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

YERVOY 3 mg/kg con 1 mg/kg nivolumab

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 15% (70/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas Grado 4 (2,4%), Grado 3 (11%) y Grado 2 (1,8%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 8% y a la suspensión del tratamiento en el 3,5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (70/70) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 9% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 70 pacientes. De los 16 pacientes en los que se suspendió YERVOY con nivolumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y 8 tuvieron recurrencia de la hepatitis.

Reacciones Adversas Dermatológicas Mediadas por la Respuesta Inmune

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

YERVOY 3 mg/kg como monoterapia

Se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 15% (76/511) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg como monoterapia, incluidos casos de Grado 3-5 (2,5%) y Grado 2 (12%). La erupción provocó la discontinuación permanente de YERVOY en el 0,2%, y la suspensión de al menos una dosis de YERVOY en el 1,4% de los pacientes.

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

YERVOY 1 mg/kg con 3 mg/kg nivolumab

Se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 16% (108/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 3 (3,5%) y Grado 2 (4,2%). La erupción provocó la discontinuación permanente de YERVOY y nivolumab en el 0,5% de los pacientes, y la suspensión de YERVOY y nivolumab en el 2,0% de los pacientes.

En los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab, el uso de corticosteroides sistémicos fue uno de los criterios de diagnóstico necesarios para identificar la erupción mediada por la respuesta inmune. Por lo tanto, se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (108/108) de los pacientes. La erupción se resolvió en el 75% de 108 pacientes. De los 13 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por erupción, 11 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 5 tuvieron recurrencia de la erupción.

YERVOY 3 mg/kg con 1 mg/kg nivolumab

Se produjo erupción cutánea inmunomediada en el 28% (127/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (4,8%) y Grado 2 (10%). La erupción cutánea inmunomediada provocó la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 0,4% y la suspensión del tratamiento en el 3,9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (127/127) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 84% de los 127 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió YERVOY con nivolumab por erupción, 15 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y 8 tuvieron recurrencia de la erupción.

Endocrinopatías Mediadas por la Respuesta Inmune

YERVOY 3 mg/kg como monoterapia

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

Se produjeron endocrinopatías de graves a potencialmente mortales (Grado 3-4) en 9 pacientes (1,8%). Estos 9 pacientes tuvieron hipopituitarismo, y algunos pacientes tuvieron endocrinopatías concomitantes adicionales, como insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo e hipotiroidismo. Seis de los 9 pacientes fueron hospitalizados por endocrinopatías graves.

Se produjo endocrinopatía moderada (Grado 2) en 12 pacientes (2,3%), incluyendo hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipertiroidismo y síndrome de Cushing.

De los 21 pacientes con endocrinopatía de moderada a potencialmente mortal, 17 requirieron terapia de

reemplazo hormonal a largo plazo, incluidas hormonas suprarrenales (n = 10) y hormonas tiroideas (n = 13).

YERVOY 1 mg/kg con 3 mg/kg nivolumab

Hipofisitis:

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

Se produjo hipofisitis en el 4,4% (29/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 4 (0,3%), Grado 3 (2,4%) y Grado 2 (0,9%). La hipofisitis provocó la discontinuación permanente de YERVOY y nivolumab en el 1,2%, y la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 2.1% de los pacientes. Aproximadamente el 72% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 72% (21/29) de los pacientes con hipofisitis mediada por la respuesta inmune. La hipofisitis se resolvió en el 59% de los 29 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por hipofisitis, 11 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 tuvieron recurrencia de la hipofisitis.

Insuficiencia suprarrenal:

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 7% (48/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 4 (0,3%), Grado 3 (2,5%) y Grado 2 (4,1%). La insuficiencia suprarrenal provocó la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 1,2%, y la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 2,1% de los pacientes. Aproximadamente el 94% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 94% (45/48) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 29% de los 48 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por insuficiencia suprarrenal, 11 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

Hipertiroidismo:

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (80/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 3 (0,6%) y Grado 2 (4,5%). Ningún paciente discontinuó el tratamiento con YERVOY por hipertiroidismo. El hipertiroidismo provocó la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 2,3% de los pacientes. Aproximadamente el 19% recibió un inhibidor de la síntesis tiroidea. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (16/80) de los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo se resolvió en el 85% de los 80 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por hipertiroidismo, 11 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 tuvieron recurrencia del

hipertiroidismo.

Hipotiroidismo:

Se produjo hipotiroidismo en el 18% (122/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 3 (0,6%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo provocó la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 0,2%, y la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 1,4% de los pacientes. Aproximadamente el 82% recibió reemplazo de hormona tiroidea. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 7% (9/122) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 27% de los 122 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por hipotiroidismo, 5 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, un paciente tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Tiroiditis:

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

Diabetes mellitus Tipo 1:

Se produjo diabetes en el 2,7% (15/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 4 (0,6%), Grado 3 (0,3%) y Grado 2 (0,9%). La diabetes provocó la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 0,5%, y la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 0,5% de los pacientes. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 7% (1/15) de los pacientes con diabetes. La diabetes se resolvió en el 27% de los 15 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por diabetes, 2 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la diabetes.

YERVOY 3 mg/kg con 1 mg/kg nivolumab

Hipofisitis:

Se produjo hipofisitis en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (2,4%) y Grado 2 (6%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 0,9% y a la suspensión del tratamiento en el 4,2% de los pacientes.

Aproximadamente el 86% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 88% (37/42) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 38% de los 42 pacientes. De los 19 pacientes en los que se suspendió YERVOY con nivolumab por hipofisitis, 9 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y 1 tuvo

recurrencia de la hipofisitis.

Insuficiencia suprarrenal:

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 8% (35/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas Grado 4 (0,2%), Grado 3 (2,4%) y Grado 2 (4,2%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 0,4% y a la suspensión del tratamiento en el 2,0% de los pacientes.

Aproximadamente el 71% (25/35) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 37% de los 35 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió YERVOY con nivolumab por insuficiencia suprarrenal, 7 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

Hipotiroidismo:

Se produjo hipotiroidismo en el 20% (91/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (0,4%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 0,9% de los pacientes y a la suspensión del tratamiento en el 0,9% de los pacientes.

Aproximadamente el 89% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 2,2% (2/91) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 41% de los 91 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió YERVOY con nivolumab por hipotiroidismo, 2 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y ninguno tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Hipertiroidismo:

Se produjo hipertiroidismo en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas Grado 3 (0,9%) y Grado 2 (4,2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en ningún paciente, y provocó la suspensión del tratamiento en el 2,4% de los pacientes.

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol y el 21% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 17% (7/42) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 91% de los 42 pacientes. De los 11 pacientes en los que se suspendió YERVOY con nivolumab por hipertiroidismo, 8 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y 1 tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

Neumonitis Mediada por la Respuesta Inmune

YERVOY 1 mg/kg con 3 mg/kg nivolumab

Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,9% (26/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos casos de Grado 3 (1,4%) y Grado 2 (2,6%). La neumonitis provocó la discontinuación permanente de YERVOY y

nivolumab en el 1,8%, y la suspensión de YERVOY y nivolumab en el 1,5% de los pacientes.

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

En el NSCLC, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 9% (50/576) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas, incluyendo neumonitis mediada por la respuesta inmune de Grado 4 (0,5%), Grado 3 (3,5%) y Grado 2 (4,0%). Cuatro pacientes (0,7%) fallecieron por neumonitis. La mediana de duración fue de 1,5 meses (rango: 5 días a más de 25 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 5% de los pacientes y a la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 3,6% de los pacientes.

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

YERVOY 3 mg/kg con 1 mg/kg nivolumab

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 7% (31/456) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del HCC o melanoma, incluyendo reacciones adversas Grado 4 (0,2%), Grado 3 (2,0%) y Grado 2 (4,4%). La neumonitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión del tratamiento en el 2,9% y 3,9% de los pacientes, respectivamente.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 94% de los pacientes. De los 13 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por neumonitis, 13 recibieron tratamiento adicional después de la mejoría de los síntomas, y 4 tuvieron recurrencia de la neumonitis.

Nefritis con Disfunción Renal Mediadas por la Respuesta Inmune

YERVOY 1 mg/kg con 3 mg/kg nivolumab

Se produjo nefritis con disfunción renal mediada por la respuesta inmune en el 4.1% (27/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o mCRC, incluidos eventos de Grado 4 (0,6%), Grado 3 (1,1%) y Grado 2 (2,2%). La nefritis con disfunción renal provocó la discontinuación permanente de YERVOY y nivolumab en el 1,2%, y la suspensión de nivolumab y YERVOY en el 1,8% de los pacientes.

En los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab, el uso de corticosteroides sistémicos fue uno de los criterios de diagnóstico necesarios para identificar la nefritis con disfunción renal mediada

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

Otras Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune

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

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

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

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

Gastrointestinales: Duodenitis, gastritis, pancreatitis (1,3%)

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

Otras (hematológicas / inmunes): Anemia aplásica, conjuntivitis, citopenias (2,5%), eosinofilia (2,1%), eritema multiforme, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), vasculitis por hipersensibilidad, meningitis, hipoacusia neurosensorial, psoriasis, sarcoidosis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y rechazo de trasplante de órgano sólido.

5.2 Reacciones relacionadas con la perfusión

Se pueden producir reacciones graves a la perfusión con YERVOY. Discontinuar YERVOY en pacientes con reacciones a la perfusión graves o potencialmente mortales. Interrumpir o reducir la velocidad de perfusión en pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas [véase *Posología/Dosis y Administración* (2.3)]. Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 2,9% (28/982) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg o 10 mg/kg como monoterapia para el tratamiento del melanoma. Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 5% (33/666) de los pacientes que recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del RCC o CRC. Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 8% (4/49) de los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg con nivolumab para el tratamiento del HCC. Las reacciones adversas relacionadas con la perfusión se produjeron en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron

YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas.

5.3 Complicaciones del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas después de YERVOY

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

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

5.4 Toxicidad Embrío-Fetal

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

5.5 Riesgos asociados a la administración combinada con nivolumab

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

6 REACCIONES ADVERSAS

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

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

6.1 Experiencia en estudios clínicos

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

Los datos que se describen en la sección Advertencias y Precauciones reflejan la exposición a YERVOY 3 mg/kg como monoterapia (o en combinación con una vacuna peptídica gp100 experimental) en 511 pacientes del estudio MDX010-20; YERVOY 10 mg/kg como monoterapia en 471 pacientes del estudio CA184-029; YERVOY 1 mg/kg administrado en combinación con nivolumab 3 mg/kg en 1.362 pacientes de los estudios CHECKMATE-214, CHECKMATE-142, CHECKMATE-227 y en el CHECKMATE-743; YERVOY 3 mg/kg administrado con nivolumab 1 mg/kg en 456 pacientes enrolados en el CHECKMATE-067, CHECKMATE-040 y otro ensayo aleatorizado; y a YERVOY 1 mg/kg, administrado en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA.

Melanoma irresecable o metastásico

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

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

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

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

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

Melanoma irresecable o metastásico: En combinación con nivolumab

La seguridad de YERVOY, administrado con nivolumab o como monoterapia, fue evaluada en el

CHECKMATE-067, un ensayo aleatorizado (1:1:1), doble ciego, en 937 pacientes con melanoma irresecable o metastásico no tratado anteriormente [véase Estudios Clínicos (14.1)]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, una afección médica que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (más de 10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otra medicación inmunosupresora dentro de los 14 días del inicio de la terapia del estudio, un resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, o antecedentes de VIH.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir:

- YERVOY 3 mg/kg por perfusión intravenosa durante 90 minutos con nivolumab 1 mg/kg por perfusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido de nivolumab como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por perfusión intravenosa cada 2 semanas (brazo de YERVOY y nivolumab; n = 313), o
- Nivolumab 3 mg/kg por perfusión intravenosa cada 2 semanas (brazo de nivolumab; n = 313), o
- YERVOY 3 mg/kg por perfusión intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas por hasta 4 dosis (brazo de YERVOY; n = 311).

La mediana de la duración de la exposición a nivolumab fue de 2.8 meses (rango: 1 día a 36.4 meses) para el brazo de YERVOY y nivolumab. En el brazo de YERVOY y nivolumab, el 39% estuvo expuesto a nivolumab durante ≥ 6 meses y el 30% durante > 1 año.

En pacientes tratados con YERVOY y nivolumab se produjeron reacciones adversas serias (74%), reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente (47%) o retrasos en la dosificación (58%), y reacciones adversas Grado 3 o 4 (72%).

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 10\%$) en el brazo de YERVOY y nivolumab fueron diarrea (13%), colitis (10%) y pirexia (10%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en el brazo de YERVOY y nivolumab fueron colitis (10%), diarrea (8%), aumento de ALT (4.8%), aumento de AST (4.5%) y neumonitis (1.9%).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en el brazo de YERVOY y nivolumab fueron fatiga, diarrea, erupción cutánea, náuseas, pirexia, prurito, dolor musculoesquelético, vómitos, disminución del apetito, tos, cefalea, disnea, infección del tracto respiratorio superior, artralgia, y aumento de transaminasas.

Las Tablas 5 y 6 resumen la incidencia de reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-067.

Tabla 5: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes del brazo de YERVOY y nivolumab o en el brazo de nivolumab y con mayor incidencia que en el brazo de YERVOY (diferencia entre brazos $\geq 5\%$ para todos los grados o $\geq 2\%$ para los Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=313)		Nivolumab (n=313)		YERVOY (n=311)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales						
Fatiga ^a	62	7	59	1,6	51	4,2
Pirexia	40	1,6	16	0	18	0,6

Tabla 5: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes del brazo de YERVOY y nivolumab o en el brazo de nivolumab y con mayor incidencia que en el brazo de YERVOY (diferencia entre brazos $\geq 5\%$ para todos los grados o $\geq 2\%$ para los Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=313)		Nivolumab (n=313)		YERVOY (n=311)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales						
Diarrea	54	11	36	5	47	7
Náuseas	44	3,8	30	0,6	31	1,9
Vómitos	31	3,8	20	1,0	17	1,6
Piel y tejido subcutáneo						
Erupción cutánea ^b	53	6	40	1,9	42	3,5
Vitiligo	9	0	10	0,3	5	0
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo						
Dolor musculoesquelético ^c	32	2,6	42	3,8	36	1,9
Artralgia	21	0,3	21	1,0	16	0,3
Metabolismo y nutrición						
Disminución del apetito	29	1,9	22	0	24	1,3
Respiratorias, torácicas y mediastínicas						
Tos/tos productiva	27	0,3	28	0,6	22	0
Disnea/disnea de esfuerzo	24	2,9	18	1,3	17	0,6
Infecciones						
Infección de las vías respiratorias superiores ^d	23	0	22	0,3	17	0
Endocrinas						
Hipotiroidismo	19	0,6	11	0	5	0
Hipertiroidismo	11	1,3	6	0	1	0
Investigaciones						
Disminución de peso	12	0	7	0	7	0,3
Vasculares						
Hipertensión ^e	7	2,2	11	5	9	2,3

La toxicidad se calificó según los criterios de NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia y fatiga.

^b Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis ampollosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa y erupción prurítica.

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

^d Incluye infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

^e Incluye hipertensión y aumento de la presión arterial.

Reacciones adversas clínicamente importantes en $<10\%$ de los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab:

Trastornos gastrointestinales: estomatitis, perforación intestinal

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: vitiligo

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: miopatía, síndrome de Sjögren, espondiloartropatía, miositis (incluida polimiositis)

Trastornos del sistema nervioso: neuritis, parálisis del nervio peroneo

Tabla 6: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basala en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con YERVOY con nivolumab o con nivolumab como monoterapia y con mayor incidencia que en el brazo de YERVOY (diferencia entre brazos $\geq 5\%$ para todos los grados o $\geq 2\%$ para los Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Anormalidad de laboratorio	YERVOY y nivolumab		Nivolumab		YERVOY	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química						
Aumento de ALT	55	16	25	3,0	29	2,7
Hiperglucemia	53	5	46	7	26	0
Aumento de AST	52	13	29	3,7	29	1,7
Hiponatremia	45	10	22	3,3	26	7
Aumento de lipasa	43	22	32	12	24	7
Aumento de fosfatasa alcalina	41	6	27	2,0	23	2,0
Hipocalcemia	31	1,1	15	0,7	20	0,7
Aumento de amilasa	27	10	19	2,7	15	1,6
Aumento de creatinina	26	2,7	19	0,7	17	1,3
Hematología						
Anemia	52	2,7	41	2,6	41	6
Linfopenia	39	5	41	4,9	29	4,0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: YERVOY y nivolumab (rango: 75 a 297); nivolumab (rango: 81 a 306); YERVOY (rango: 61 a 301)

Otra experiencia clínica

En los estudios clínicos en los que los pacientes recibieron YERVOY como monoterapia en dosis que oscilaron entre 0,3 a 10 mg/kg, también se informaron las siguientes reacciones adversas (incidencia $<1\%$, a menos que se especifique lo contrario): urticaria (2%), úlcera del intestino grueso, esofagitis, síndrome disneico agudo, insuficiencia renal y reacción a la perfusión.

Carcinoma de células renales avanzado: En combinación con nivolumab

La seguridad de YERVOY en combinación con nivolumab se evaluó en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente en el CHECKMATE-214 [véase *Estudios Clínicos (14.3)*]. Los pacientes recibieron YERVOY 1 mg/kg con nivolumab 3 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de nivolumab como monoterapia en la dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas (n=547) o sunitinib administrado por vía oral a razón de 50 mg por día durante las primeras 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas (n=535). La mediana de la duración del tratamiento fue de 7,9 meses (rango: 1 día a 21,4+ meses) en el brazo de YERVOY y nivolumab. En este estudio, el 57% de los pacientes de la rama de YERVOY y nivolumab estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 1 año.

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

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

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

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

Reacción adversa	YERVOY 1 mg/kg y Nivolumab (n=547)		Sunitinib (n=535)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fatiga ^a	58	8	69	13
Pirexia	25	0,7	17	0,6
Edema ^b	16	0,5	17	0,6
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^c	39	3,7	25	1,1
Prurito / prurito generalizado	33	0,5	11	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	38	4,6	58	6
Náuseas	30	2,0	43	1,5
Vómitos	20	0,9	28	2,1
Dolor abdominal	19	1,6	24	1,9
Constipación	17	0,4	18	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	37	4,0	40	2,6
Artralgia	23	1,3	16	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos / tos productiva	28	0,2	25	0,4
Disnea / disnea de esfuerzo	20	2,4	21	2,1
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	21	1,8	29	0,9
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	19	0,9	23	0,9
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo	18	0,4	27	0,2

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

- ^a Incluye astenia.
- ^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.
- ^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, bullosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, máculopapular, papular, prurítica y pustular, y erupción fija por medicamento.
- ^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

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

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

Anormalidad de laboratorio	YERVOY 1 mg/kg y nivolumab ^a		Sunitinib ^a	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de lipasa	48	20	51	20
Aumento de creatinina	42	2,1	46	1,7
Aumento de ALT	41	7	44	2,7
Aumento de AST	40	4,8	60	2,1
Aumento de amilasa	39	12	33	7
Hiponatremia	39	10	36	7
Aumento de fosfatasa alcalina	29	2,0	32	1,0
Hiperpotasemia	29	2,4	28	2,9
Hipocalcemia	21	0,4	35	0,6
Hipomagnesemia	16	0,4	26	1,6
Hematología				
Anemia	43	3,0	64	9
Linfopenia	36	5	63	14

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

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

Cáncer colorrectal metastásico MSI-H o dMMR: En combinación con nivolumab

La seguridad de YERVOY con nivolumab se evaluó en 119 pacientes con mCRC MSI-H o dMMR en una cohorte de rama única del CHECKMATE-142 [véase Estudios Clínicos (14.4)]. Todos los pacientes habían recibido quimioterapia previa basada en fluorouracilo para la enfermedad metastásica; el 69% había recibido tratamiento previo con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán; y el 29% había recibido un anticuerpo anti-EGFR.

Los pacientes recibieron YERVOY 1 mg/kg y nivolumab 3 mg/kg el Día 1 de cada ciclo de 21 días por 4

dosis, y luego nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración de la exposición a YERVOY fue de 2,1 meses.

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

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

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

Reacción adversa	Cohorte de YERVOY y nivolumab MSI-H/dMMR (n=119)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		
Fatiga ^a	49	6
Pirexia	36	0
Edema ^b	7	0
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	45	3,4
Dolor abdominal ^c	30	5
Náuseas	26	0,8
Vómitos	20	1,7
Constipación	15	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético ^d	36	3,4
Artralgia	14	0,8
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Prurito	28	1,7
Erupción ^e	25	4,2
Piel seca	11	0
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^f	9	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	20	1,7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	19	0,8
Disnea	13	1,7
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	17	1,7
Mareos	11	0
Trastornos endocrinos		

Hiperglucemia	6	1
Hipotiroidismo	14	0,8
Hipertiroidismo	12	0
Investigaciones		
Descenso de peso	10	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	13	0,8

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

- ^a Incluye astenia.
- ^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.
- ^c Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.
- ^d Incluye dolor de espalda, dolor en extremidades, mialgia, dolor de cuello y dolor óseo.
- ^e Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, y erupción descrita como máculopapular, eritematosa y generalizada.
- ^f Incluye nasofaringitis y rinitis.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en menos del 10% de los pacientes que recibieron YERVOY en el CHECKMATE-142 fueron encefalitis (0,8%), miositis necrotizante (0,8%) y uveítis (0,8%).

La Tabla 10 resume las anormalidades de laboratorio que ocurrieron en el CHECKMATE-142.

Tabla 10: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en ≥10% de los pacientes (CHECKMATE-142)

Anormalidad de laboratorio	Cohorte de YERVOY y nivolumab MSI-H/dMMR (n=119)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología		
Anemia	42	9
Trombocitopenia	26	0,9
Linfopenia	25	6
Neutropenia	18	0
Química		
Aumento de AST	40	12
Aumento de lipasa	39	12
Aumento de amilasa	36	3,4
Aumento de ALT	33	12
Aumento de fosfatasa alcalina	28	5
Hiponatremia	26	5
Aumento de creatinina	25	3,6
Hiperpotasemia	23	0,9
Aumento de bilirrubina	21	5
Hipomagnesemia	18	0
Hipocalcemia	16	0
Hipopotasemia	15	1,8

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

Carcinoma hepatocelular: En combinación con nivolumab

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

Durante el período de combinación de YERVOY y nivolumab, 33 de 49 (67%) pacientes recibieron las cuatro dosis planificadas de YERVOY y nivolumab. Durante todo el período de tratamiento, la mediana de duración de la exposición a YERVOY fue de 2,1 meses (rango: 0 a 4,5 meses) y a nivolumab fue de 5,1 meses (rango: 0 a 35+ meses). El 47% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 35% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes. El tratamiento se discontinuó en el 29% de los pacientes y se retrasó en el 65% de los pacientes debido a una reacción adversa.

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

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

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

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=49)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo		
Erupción	53	8
Prurito	53	4
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético	41	2
Artralgia	10	0
Gastrointestinales		
Diarrea	39	4
Dolor abdominal	22	6
Náuseas	20	0
Ascitis	14	6
Constipación	14	0
Boca seca	12	0
Dispepsia	12	2
Vómitos	12	2
Estomatitis	10	0
Respiratorias, torácicas y mediastínicas		
Tos	37	0
Disnea	14	0
Neumonitis	10	2
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	35	2
Generales		
Fatiga	27	2
Pirexia	27	0
Malestar	18	2
Edema	16	2
Enfermedad tipo influenza	14	0
Escalofríos	10	0
Sistema nervioso		
Cefalea	22	0
Mareos	20	0
Endocrinas		
Hipotiroidismo	20	0
Insuficiencia suprarrenal	18	4
Investigaciones		
Descenso de peso	20	0
Psiquiátricas		
Insomnio	18	0
Sangre y sistema linfático		

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

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=49)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Anemia	10	4
Infecciones		
Influenza	10	2
Vasculares		
Hipotensión	10	0

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

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

Anormalidad de laboratorio	YERVOY y nivolumab (n=47)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología		
Linfopenia	53	13
Anemia	43	4,3
Neutropenia	43	9
Leucopenia	40	2,1
Trombocitopenia	34	4,3
Química		
Aumento de AST	66	40
Aumento de ALT	66	21
Aumento de bilirrubina	55	11
Aumento de lipasa	51	26
Hiponatremia	49	32
Hipocalcemia	47	0
Aumento de fosfatasa alcalina	40	4,3
Aumento de amilasa	38	15
Hipopotasemia	26	2,1
Hiperpotasemia	23	4,3
Aumento de creatinina	21	0
Hipomagnesemia	11	0

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

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

La seguridad de YERVOY en combinación con nivolumab se evaluó en el CHECKMATE-227, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, multicohorte, de diseño abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente no tratado previamente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK [véase Estudios Clínicos (14.6)]. El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes recibieron YERVOY 1 mg/kg por perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y nivolumab 3 mg/kg por perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas o quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con YERVOY y nivolumab fue de 4,2 meses (rango: de 1 día a 25,5 meses): el 39% de los pacientes recibieron YERVOY y nivolumab durante más de 6 meses, y el 23% de los pacientes recibieron YERVOY y nivolumab durante más de 1 año. Las características de la población fueron las siguientes: mediana de edad 64 años (rango: de 26 a 87); el 48% tenían ≥ 65 años de edad, el 76% eran de raza blanca, y el 67% eran de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal era 0 (35%) ó 1 (65%), el 85% eran exfumadores o fumadores actuales, el 11% tenían metástasis cerebrales, el 28% tenían histología escamosa, y el 72% tenían histología no escamosa.

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

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, diarrea/colitis, neumonitis, hepatitis, embolia pulmonar, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1,7% de los pacientes; estas incluyeron eventos de neumonitis (4 pacientes), miocarditis, lesión renal aguda, shock, hiperglucemia, falla orgánica multisistémica e insuficiencia renal. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, diarrea/colitis, disnea, tos, hepatitis, náuseas y prurito.

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

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

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=576)		Quimioterapia con doblete de platino (n=570)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	44	6	42	4,4
Pirexia	18	0,5	11	0,4
Edema ^b	14	0,2	12	0,5
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				

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

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=576)		Quimioterapia con doblete de platino (n=570)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Erupción ^c	34	4,7	10	0,4
Prurito ^d	21	0,5	3,3	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	31	2,3	26	1,4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^e	27	1,9	16	0,7
Artralgia	13	0,9	2,5	0,2
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea/colitis ^f	26	3,6	16	0,9
Náuseas	21	1,0	42	2,5
Constipación	18	0,3	27	0,5
Vómitos	13	1,0	18	2,3
Dolor abdominal ^g	10	0,2	9	0,7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea ^h	26	4,3	16	2,1
Tos ⁱ	23	0,2	13	0
Trastornos hepatobiliares				
Hepatitis ^j	21	9	10	1,2
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo ^k	16	0,5	1,2	0
Hipertiroidismo ^l	10	0	0,5	0
Infecciones e infestaciones				
Neumonía ^m	13	7	8	4,0
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	11	0,5	6	0

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye edema de párpado, edema de rostro, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico y edema periorbital.

^c Incluye dermatitis autoinmune, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, dermatitis granulomatosa, erupción generalizada, erupción medicamentosa, eczema dishidrótico, eczema, erupción exfoliativa, erupción nodular, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustular, erupción tóxica.

- ^d Incluye prurito y prurito generalizado.
- ^e Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia y dolor de extremidades.
- ^f Incluye colitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa y enterocolitis viral.
- ^g Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.
- ^h Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
- ⁱ Incluye tos y tos productiva.
- ^j Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis E, daño hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis mediada por la respuesta inmune, pruebas anormales de la función hepática, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas.
- ^k Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, hipotiroidismo primario, tiroiditis, y disminución de triiodotironina libre.
- ^l Comprende disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipertiroidismo y aumento de triiodotironina libre.
- ^m Incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección bacteriana del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía por *klebsiella*, neumonía por influenza, neumonía viral, neumonía atípica, neumonía organizada.

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

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

Gastrointestinales: estomatitis, pancreatitis, gastritis

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

Sistema nervioso: neuropatía periférica, encefalitis autoinmune

Sangre y sistema linfático: eosinofilia

Trastornos oculares: visión borrosa, uveítis

Cardíacas: fibrilación auricular, miocarditis

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

Anormalidad de laboratorio	YERVOY y nivolumab		Quimioterapia con doblete de platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	46	3,6	78	14
Linfopenia	46	5	60	15
Química				
Hiponatremia	41	12	26	4,9
Aumento de AST	39	5	26	0,4
Aumento de ALT	36	7	27	0,7
Aumento de lipasa	35	14	14	3,4

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

Anormalidad de laboratorio	YERVOY y nivolumab		Quimioterapia con doblete de platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de fosfatasa alcalina	34	3,8	20	0,2
Aumento de amilasa	28	9	18	1,9
Hipocalcemia	28	1,7	17	1,3
Hiperpotasemia	27	3,4	22	0,4
Aumento de creatinina	22	0,9	17	0,2

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

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

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

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

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

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

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

Reacción adversa	YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	49	5	40	4,9
Pirexia	14	0,6	10	0,6
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^b	39	4,5	27	2,0
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	32	1,7	41	0,9
Diarrea ^c	31	6	18	1,7
Constipación	21	0,6	23	0,6
Vómitos	18	2,0	17	1,4
Dolor abdominal ^d	12	0,6	11	0,9
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^e	30	4,7	10	0,3
Prurito ^f	21	0,8	2,9	0
Alopecia	11	0,8	10	0,6
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	28	2,0	22	1,7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^g	19	0,6	15	0,9
Disnea ^h	18	4,7	14	3,2
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo ⁱ	19	0,3	3,4	0
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	11	0,6	7	0
Mareos ^j	11	0,6	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor en el flanco, espasmos musculares, dolor de pecho musculoesquelético, trastorno musculoesquelético, osteítis, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho no cardíaco, artralgia, artritis, artropatía, derrame articular, artropatía psoriásica, sinovitis.

^c Incluye colitis, colitis ulcerosa, diarrea y enterocolitis.

^d Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal.

^e Incluye acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, queratoderma blenorragica, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapilar, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica, exfoliación de la piel, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.

^f Incluye prurito y prurito generalizado.

^g Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

^h Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.

ⁱ Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, tiroiditis y disminución de triyodotironina libre.

j Incluye mareos, vértigo y vértigo posicional.

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

Anormalidad de laboratorio	YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino		Quimioterapia con doblete de platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	70	9	74	16
Linfopenia	41	6	40	11
Neutropenia	40	15	42	15
Leucopenia	36	10	40	9
Trombocitopenia	23	4,3	24	5
Química				
Hiperglucemia	45	7	42	2,6
Hiponatremia	37	10	27	7
Aumento de ALT	34	4,3	24	1,2
Aumento de lipasa	31	12	10	2,2
Aumento de fosfatasa alcalina	31	1,2	26	0,3
Aumento de amilasa	30	7	19	1,3
Aumento de AST	30	3,5	22	0,3
Hipomagnesemia	29	1,2	33	0,6
Hipocalcemia	26	1,4	22	1,8
Aumento de creatinina	26	1,2	23	0,6
Hiperpotasemia	22	1,7	21	2,1

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

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

La seguridad de YERVOY en combinación con nivolumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, abierto, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irresecable no tratado previamente [véase Estudios Clínicos (14.7)]. Los pacientes recibieron YERVOY 1 mg/kg durante 30 minutos en perfusión intravenosa cada 6 semanas y nivolumab 3 mg/kg durante 30 minutos en perfusión intravenosa cada 2 semanas durante un lapso de hasta 2 años; o quimioterapia con doblete de platino por hasta 6 ciclos. La mediana de duración del tratamiento en los pacientes tratados con YERVOY y nivolumab fue de 5,6 meses (rango: 0 a 26,2 meses); el 48% de los pacientes recibieron YERVOY y

nivolumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron YERVOY y nivolumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes que fueron tratados con YERVOY en combinación con nivolumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, pirexia, diarrea, neumonitis, derrame pleural, disnea, lesión renal aguda, reacciones relacionadas con la perfusión, dolor musculoesquelético y embolia pulmonar. Se produjeron reacciones adversas fatales en 4 (1,3%) pacientes, que incluyeron neumonitis, insuficiencia cardíaca aguda, sepsis y encefalitis.

Tanto YERVOY como nivolumab se discontinuaron permanentemente debido a reacciones adversas en el 23% de los pacientes, y el 52% tuvo al menos una dosis suspendida debido a una reacción adversa. Un 4,7% adicional de los pacientes discontinuaron permanentemente solo YERVOY debido a reacciones adversas.

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

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

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

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=300)		Quimioterapia (n=284)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	43	4,3	45	6
Pirexia ^b	18	1,3	4,6	0,7
Edema ^c	17	0	8	0
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	38	3,3	17	1,1
Artralgia	13	1,0	1,1	0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción dérmica ^e	34	2,7	11	0,4
Prurito ^f	21	1,0	1,4	0
Gastrointestinales				
Diarrea ^g	32	6	12	1,1
Náuseas	24	0,7	43	2,5
Constipación	19	0,3	30	0,7
Dolor abdominal ^h	15	1	10	0,7
Vómitos	14	0	18	2,1
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Disnea ⁱ	27	2,3	16	3,2
Tos ^j	23	0,7	9	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	24	1,0	25	1,4
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	15	0	1,4	0

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

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=300)		Quimioterapia (n=284)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^l	12	0,3	7	0
Neumonía ^m	10	4,0	4,2	2,1

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.

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

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

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

^f Incluye prurito, prurito alérgico y prurito generalizado.

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

^h Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

ⁱ Incluye disnea, disnea de reposo y disnea de esfuerzo.

^j Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

^k Incluye hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, disminución de triiodotironina libre, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre (TSH), hipotiroidismo primario, tiroiditis, e hipotiroidismo autoinmune.

^l Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

^m Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por aspiración y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

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

Anormalidad de laboratorio	YERVOY y nivolumab		Quimioterapia	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiperglucemia	53	3,7	34	1,1
Aumento de AST	38	7	17	0
Aumento de ALT	37	7	15	0,4
Aumento de lipasa	34	13	9	0,8
Hiponatremia	32	8	21	2,9
Aumento de fosfatasa alcalina	31	3,1	12	0
Hiperpotasemia	30	4,1	16	0,7
Hipocalcemia	28	0	16	0

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

Anormalidad de laboratorio	YERVOY y nivolumab		Quimioterapia	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de amilasa	26	5	13	0,9
Aumento de creatinina	20	0,3	20	0,4
Hematología				
Linfopenia	43	8	57	14
Anemia	43	2,4	75	15

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

6.2 Inmunogenicidad

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

Once (1,1%) de 1.024 pacientes evaluables con melanoma irresecable o metastásico tuvieron un resultado positivo en un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para anticuerpos de unión emergentes del tratamiento contra el ipilimumab. Este ensayo presentó limitaciones sustanciales para detectar los anticuerpos contra el ipilimumab en presencia del ipilimumab. Siete (4,9%) de 144 pacientes que recibieron ipilimumab desarrollaron anticuerpos anti-ipilimumab, y 7 (4,5%) de 156 pacientes que recibieron placebo para el tratamiento adyuvante del melanoma dieron un resultado positivo para anticuerpos contra ipilimumab usando un ensayo de ECL con mejor tolerancia al fármaco. Ningún paciente obtuvo un resultado positivo para anticuerpos neutralizantes. No se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes con resultado positivo para anticuerpos contra ipilimumab.

De los 499 pacientes evaluables para anticuerpos anti-ipilimumab en el CHECKMATE-214 y el CHECKMATE-142, 27 (5,4%) fueron positivos para anticuerpos anti-ipilimumab; no hubo pacientes con anticuerpos neutralizantes contra ipilimumab. No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones a la perfusión de YERVOY en pacientes con anticuerpos anti-ipilimumab.

De los 483 pacientes evaluables para anticuerpos anti-ipilimumab en el CHECKMATE-227 Parte 1, el 8,5% fueron positivos para anticuerpos contra ipilimumab emergentes del tratamiento. Ningún paciente tuvo anticuerpos neutralizantes contra ipilimumab. En la Parte 1 del mismo estudio, de 491 pacientes evaluables para anticuerpos contra nivolumab, el 36,7% fueron positivos para anticuerpos contra nivolumab y el 1,4% tuvieron anticuerpos neutralizantes contra nivolumab.

De los 305 pacientes evaluables para anticuerpos contra ipilimumab en el CHECKMATE-9LA, el 8% fueron positivos para anticuerpos contra ipilimumab, y el 1,6% fueron positivos para anticuerpos neutralizantes contra ipilimumab. No hubo evidencia de aumento de incidencia de las reacciones a la perfusión de YERVOY en pacientes con anticuerpos contra ipilimumab. De 308 pacientes evaluables para anticuerpos contra nivolumab en el CHECKMATE-9LA, el 34% fueron positivos para anticuerpos contra nivolumab, y el 2,6% tuvieron anticuerpos neutralizantes contra nivolumab.

De 271 pacientes evaluables para anticuerpos anti-ipilimumab en el CHECKMATE-743, el 13,7% fueron positivos para anticuerpos anti-ipilimumab y el 0,4% fueron positivos para anticuerpos neutralizantes anti-ipilimumab. De 269 pacientes evaluables para anticuerpos anti-nivolumab en el CHECKMATE-743, el 25,7% fueron positivos para anticuerpos anti-nivolumab y el 0,7% tenían anticuerpos neutralizantes contra nivolumab.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización del producto

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

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH, por sus siglas en inglés)

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

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

7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

7.1 Embarazo

Síntesis del riesgo

Sobre la base de los datos obtenidos en estudios en animales y su mecanismo de acción [véase *Farmacología Clínica (12.1)*], YERVOY puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay suficientes datos en humanos sobre la exposición a YERVOY en mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción animal, la administración de ipilimumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto causó mayores incidencias de abortos, mortinatos, partos prematuros (con un correspondiente menor peso al nacer), y mayor incidencia de mortalidad infantil de manera relacionada con la dosis (véase *Datos*). Es probable que los efectos de ipilimumab sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. Se sabe que la IgG1 humana atraviesa la barrera placentaria, e ipilimumab es una IgG1; por lo tanto, ipilimumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Reportar los embarazos a Bristol-Myers Squibb llamando al 123-0020-5542.

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

Datos

Datos en animales

En un estudio combinado sobre el desarrollo embrio-fetal, perinatal y postnatal, se administró ipilimumab a ejemplares preñadas de mono cynomolgus cada 3 semanas a partir del inicio de la organogénesis en el primer trimestre hasta el parto. No se detectaron efectos adversos relacionados con el tratamiento en la reproducción durante los dos primeros trimestres del embarazo. A partir del tercer trimestre, la administración de ipilimumab en dosis que causaron exposiciones de aproximadamente 2,6 a 7,2 veces la exposición humana con una dosis de 3 mg/kg dio lugar a aumentos relacionados con la dosis de los abortos, mortinatos, partos prematuros (con un correspondiente menor peso al nacer), y una mayor incidencia de mortalidad infantil. Además, se identificaron anomalías del desarrollo en el sistema urogenital de 2 monos lactantes expuestos en el útero a 30 mg/kg de ipilimumab (7,2 veces la exposición en humanos basada en el área bajo la curva a una dosis de 3 mg/kg). Un mono lactante hembra tuvo agenesia renal unilateral del riñón izquierdo y del uréter, y 1 mono lactante macho tuvo uretra imperforada con obstrucción urinaria y edema escrotal subcutáneo asociados.

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

7.2 Lactancia

Síntesis del riesgo

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

Datos

En las monas tratadas a niveles de dosis que dan como resultado exposiciones 2,6 y 7,2 veces mayores que aquellas alcanzadas en humanos con la dosis de 3 mg/kg, el ipilimumab estuvo presente en la leche en concentraciones de 0,1 y 0,4 mcg/mL, lo cual representa una proporción de hasta 0,3% de la concentración sérica del fármaco en estado estacionario.

7.3 Mujeres y varones en edad fértil

Prueba de embarazo

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

Anticoncepción

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

7.4 Uso pediátrico

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

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

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

7.5 Uso geriátrico

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

De los 314 pacientes aleatorizados para recibir YERVOY con nivolumab en el estudio CHECKMATE-067, el 41% tenía 65 años o más y el 11% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en cuanto a seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

De los 550 pacientes randomizados para recibir YERVOY 1 mg/kg con nivolumab en el estudio CHECKMATE-214 (carcinoma de células renales), el 38% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes. En pacientes geriátricos con riesgo intermedio o alto, no se observaron diferencias generales en la efectividad.

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

De los 576 pacientes aleatorizados a YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas en el estudio CHECKMATE-227 (NSCLC), el 48% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informó una diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad más avanzada y los más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (29%) en relación con todos los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab (18%). De los 396 pacientes en la población de eficacia primaria (PD-L1 $\geq$ 1%) aleatorizados a YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas en el estudio CHECKMATE-227, el cociente de riesgo para la sobrevida global fue de 0,70 (IC del 95%: 0,55, 0,89) en los 199 pacientes de menos de 65 años en comparación con 0,91 (IC del 95%: 0,72, 1,15) en los 197 pacientes de 65 años o más [véase *Estudios Clínicos* (14.6)].

De los 361 pacientes aleatorizados a YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 360 mg cada 3 semanas y quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas (durante 2 ciclos) en el CHECKMATE-9LA (NSCLC), el 51% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (43%) en relación con todos los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab y quimioterapia (24%). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia solamente, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16% en relación con todos los pacientes que tuvieron una tasa de discontinuación del 13%. Según un análisis actualizado para la sobrevida global, de los 361 pacientes aleatorizados a YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA, el cociente de riesgo para la sobrevida global fue de 0,61 (IC del 95%: 0,47, 0,80) en 176 pacientes menores de 65 años en comparación con 0,73 (IC del 95%: 0,56, 0,95) en los 185 pacientes de 65 años o más.

De los 303 pacientes aleatorizados a YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se reportó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en relación a todos los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones

adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0,76 (IC del 95%: 0,52, 1,11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0,74 (IC del 95%: 0,59, 0,93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a YERVOY en combinación con nivolumab.

8. SOBREDOSIS

No se dispone de información acerca de la sobredosis con YERVOY.

9. DESCRIPCIÓN

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

YERVOY (ipilimumab) inyectable para uso intravenoso es una solución estéril, sin preservantes, transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarilla pálida, que puede contener una pequeña cantidad de partículas de ipilimumab amorfas visiblemente translúcidas a blancas.

10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

10.1 Mecanismo de acción

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

10.2 Farmacocinética

La farmacocinética (PK) del ipilimumab se estudió en 785 pacientes con melanoma no extirpable o metastásico que recibieron dosis de 0,3, 3 ó 10 mg/kg una vez cada 3 semanas con un total de 4 dosis. La PK de ipilimumab es lineal en el rango de dosis de 0,3 mg/kg a 10 mg/kg. Luego de la administración de YERVOY cada 3 semanas, la acumulación sistémica fue de 1,5 veces o menos. Las concentraciones en estado estacionario del ipilimumab se alcanzaron a la tercera dosis; la concentración mínima ($C_{\min}$) media en estado estacionario fue de 19,4 mcg/mL con 3 mg/kg y de 58,1 mcg/mL con 10 mg/kg cada 3 semanas.

Eliminación

La semivida ($t_{1/2}$) terminal media (coeficiente de variación porcentual) fue de 15,4 días (34%), y la depuración media (coeficiente de variación porcentual) fue de 16,8 ml/h (38%).

El clearance (CL) de ipilimumab no se vio alterada en presencia de anticuerpos contra ipilimumab.

Poblaciones específicas

El CL de ipilimumab aumentó junto con el incremento del peso corporal, lo cual respalda la dosificación recomendada basada en el peso corporal (mg/kg). Los siguientes factores no tuvieron efectos clínicamente importantes sobre el CL de ipilimumab: edad (rango de 23 a 88 años), sexo, estado funcional, insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular ≥ 15 ml/min/1,73 m²), insuficiencia hepática leve (bilirrubina total [TB] > 1 a 1,5 veces el límite superior del rango normal [ULN] o AST > ULN), terapia antineoplásica previa y niveles basales de lactato deshidrogenasa (LDH). El efecto de la raza no se examinó debido a una cantidad limitada de datos disponibles en grupos étnicos no caucásicos. YERVOY no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático moderado (TB > 1,5 a 3 veces x ULN y cualquier valor de AST) o grave (TB > 3 veces x ULN y cualquier valor de AST).

Pacientes pediátricos: Sobre la base de un análisis de PK poblacional utilizando datos combinados disponibles de 565 pacientes de cuatro estudios en adultos (N=521) y dos estudios pediátricos (N=44), la eliminación de ipilimumab normalizada en función del peso corporal es comparable entre pacientes adultos y pediátricos. En los pacientes pediátricos con un régimen posológico de 3 mg/kg cada 3 semanas, las concentraciones séricas máximas y mínimas de ipilimumab en estado estacionario por media geométrica (CV%) simuladas por modelo fueron 65.8 (17,6%) y 20.7 (33,1%) mcg/mL (para pacientes de 2 a 6 años), 70,1 (19,6%) y 19,6 (42,9%) mcg/mL (para pacientes de 6 a < 12 años), y 73,3 (20,6%) y 17,8 (50,8%) mcg/mL (para pacientes de 12 años o más), que son comparables con las de pacientes adultos.

Estudios de interacción medicamentosa

Ipilimumab con nivolumab

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

Cuando se administró YERVOY 3 mg/kg cada 3 semanas en combinación con nivolumab 1 mg/kg cada 3 semanas, el CL de ipilimumab no cambió en comparación con ipilimumab administrado solo, y el CL de nivolumab aumentó en un 29% en comparación con nivolumab administrado solo.

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

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

11. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

11.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disfunción de la fertilidad

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

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

12. ESTUDIOS CLÍNICOS

12.1 Melanoma irresecable o metastásico

La eficacia de YERVOY se investigó en el MDX010-20, un estudio aleatorizado (3:1:1), doble ciego, doble simulación que incluyó pacientes con melanoma no extirpable o metastásico tratados previamente con uno o más de los siguientes fármacos: aldesleukina, dacarbazina, temozolomida, fotemustina o carboplatino. El estudio enroló únicamente a pacientes con genotipo HLA-A2*0201; este genotipo HLA facilita la presentación inmune de la vacuna péptida en investigación. El estudio excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa o a los pacientes que recibían inmunosupresión sistémica para el trasplante de órganos. Los pacientes fueron aleatorizados a YERVOY administrado en una dosis de 3 mg/kg como perfusión intravenosa cada 3 semanas con un total de 4 dosis con una vacuna peptídica experimental con adyuvante incompleto de Freund –gp100–administrada en dosis de 2 mg de péptidos mediante inyecciones subcutáneas profundas cada 3 semanas con un total de 4 dosis; gp100 administrada en una dosis de 2 mg por inyección subcutánea profunda cada 3 semanas por 4 dosis como monoterapia con un placebo: o YERVOY administrado en una dosis de 3 mg/kg por perfusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis con un placebo. El criterio primario de valoración de la eficacia fue la supervivencia general (OS) en el grupo de tratamiento con YERVOY y gp100 en comparación con el grupo de tratamiento con gp100 como monoterapia. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron la OS en el grupo de tratamiento con YERVOY más gp100 en comparación con el grupo de tratamiento con YERVOY, la OS en el grupo de tratamiento con YERVOY en comparación con el grupo de tratamiento con gp100, el índice de mejor respuesta global (BORR) evaluada por el investigador en la semana 24 entre cada grupo de tratamiento del estudio y la duración de la respuesta. La evaluación de la respuesta tumoral se llevó a cabo en las semanas 12 y 24, y posteriormente cada 3 meses. Los pacientes con evidencia de respuesta tumoral objetiva a las 12 o 24 semanas fueron evaluados para confirmar la durabilidad de la respuesta a las 16 o 28 semanas, respectivamente.

Se aleatorizó un total de 676 pacientes, 403 al brazo de YERVOY y gp100, 137 al brazo de YERVOY como monoterapia, y 136 al brazo de gp100 como monoterapia. De los pacientes aleatorizados, el 61%, el 59%, y el 54% en los grupos de tratamiento con YERVOY más gp100, YERVOY y gp100, respectivamente, eran hombres. El 29% tenía ≥ 65 años, la mediana de la edad fue 57 años, el 71% se encontraba en el estadio M1c, el 12% tenía antecedentes de metástasis cerebral previamente tratada, el 98% tenía un estado general según el ECOG de 0 y 1, el 23% había recibido aldesleukina y el 38% presentaba un nivel elevado de LDH. El 61% de los pacientes aleatorizados a cualquiera de los grupos de tratamiento con YERVOY recibió las 4 dosis programadas. La mediana de duración del seguimiento fue de 8,9 meses.

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

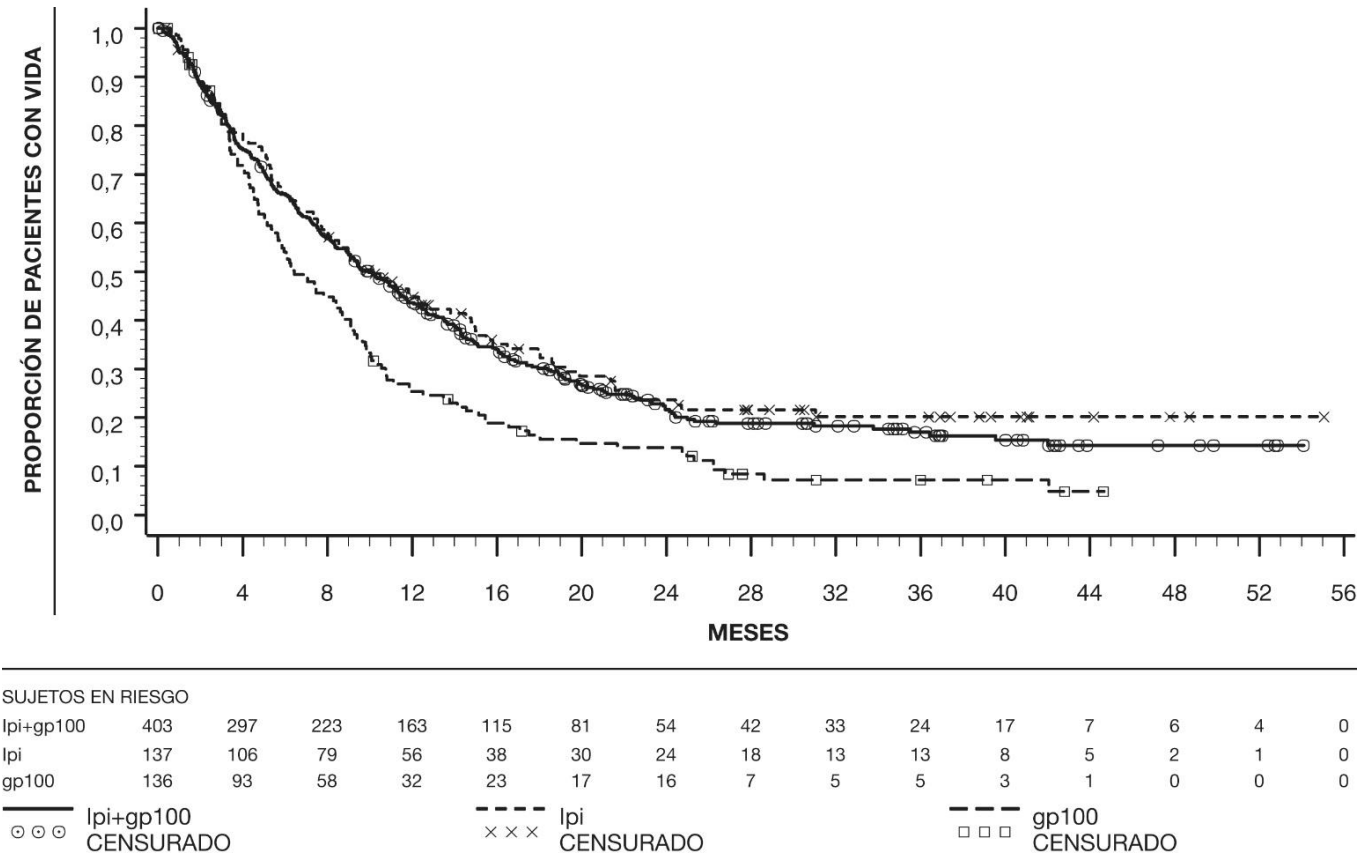
Tabla 19: Resultados de eficacia para el estudio MDX010-20

	YERVOY 3 mg/kg n=137	YERVOY 3 mg/kg y gp100 n=403	gp100 n=136
Sobrevida global			
Mediana en meses (IC del 95%)	10 (8,0; 13,8)	10 (8,5; 11,5)	6 (5,5; 8,7)
Cociente de riesgo (vs. gp100) (IC del 95%)	0,66 (0,51; 0,87)	0,68 (0,55; 0,85)	
Valor p	p=0,0026 ^a	p=0,0004	
Cociente de riesgo (vs. YERVOY) (IC del 95%)		1,04 (0,83; 1,30)	
Tasa de mejor respuesta global (BORR) (IC del 95%)	10.9% (6,3%; 17, 4%)	5,7% (3,7%; 8,4%)	1,5% (0,2%; 5,2%)
Mediana de duración de la respuesta en meses	NA ^b	11,5	NA ^b

^a Valores no ajustados para múltiples comparaciones.

^b No alcanzado.

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



Melanoma metastásico no tratado anteriormente: En combinación con nivolumab

El CHECKMATE-067 fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1:1), doble ciego, en el cual 945 pacientes con melanoma irresecable o metastásico no tratado anteriormente fueron aleatorizados a uno de los siguientes brazos: YERVOY y nivolumab, nivolumab, o YERVOY. Los pacientes debían haber completado el tratamiento adyuvante o neoadyuvante al menos 6 semanas antes de la aleatorización y no haber recibido tratamiento previo con un anticuerpo anti-CTLA-4 y no tener evidencia de metástasis cerebral activa, melanoma ocular, enfermedad autoinmune o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir:

- YERVOY 3 mg/kg con nivolumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de nivolumab como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por perfusión intravenosa cada 2 semanas (brazo de YERVOY y nivolumab),
- Nivolumab 3 mg/kg por perfusión intravenosa cada 2 semanas (brazo de nivolumab), o
- YERVOY 3 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de placebo cada 2 semanas (brazo de YERVOY).

La aleatorización se estratificó por expresión de PD-L1 ($\geq 5\%$ frente a $< 5\%$ de expresión en membrana de células tumorales) según lo determinado por un ensayo clínico, estado de mutación BRAF V600 y estadio M según el sistema de estadificación del AJCC (M0, M1a, M1b frente a M1c). Las evaluaciones tumorales

se realizaron 12 semanas después de la aleatorización, luego cada 6 semanas durante el primer año y, a partir de entonces, cada 12 semanas. Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la PFS evaluada por el investigador según los criterios RECIST v1.1 y la OS. Las medidas de resultados de eficacia adicionales fueron la ORR confirmada y la duración de la respuesta.

Las características de la población del ensayo fueron: mediana de edad de 61 años (rango: 18 a 90); 65% hombres; 97% blancos; estado funcional ECOG 0 (73%) o 1 (27%). Las características de la enfermedad fueron: enfermedad en estadio IV del AJCC (93%); enfermedad M1c (58%); LDH elevada (36%); antecedentes de metástasis cerebrales (4%); melanoma positivo para mutación BRAF V600 (32%); PD-L1 $\geq 5\%$ de expresión en membrana de células tumorales según lo determinado por un ensayo clínico (46%); y terapia adyuvante previa (22%).

El CHECKMATE-067 demostró mejoras estadísticamente significativas en la OS y la PFS para los pacientes aleatorizados a cualquiera de los brazos que contenían nivolumab en comparación con el brazo de YERVOY. El ensayo estaba diseñado para evaluar si la adición de YERVOY a nivolumab mejora la PFS o la OS en comparación con nivolumab como monoterapia. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 20 y la Figura 2.

Tabla 20: Resultados de eficacia - CHECKMATE-067

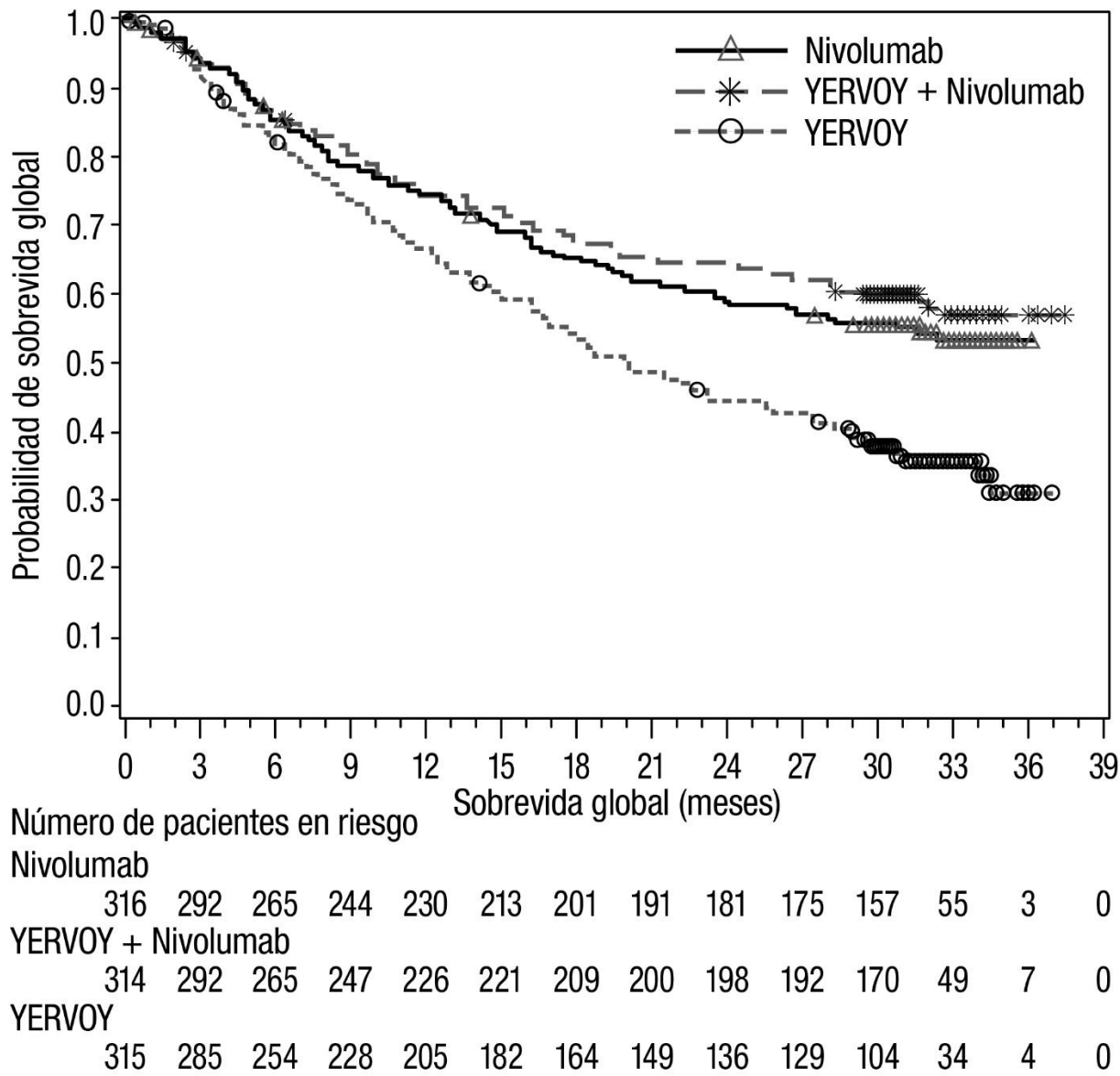
	YERVOY y nivolumab (n=314)	Nivolumab (n=316)	YERVOY (n=315)
Sobrevida global^a			
Muertes (%)	128 (41)	142 (45)	197 (63)
Cociente de riesgo ^b (vs. YERVOY) (IC del 95%)	0,55 (0,44; 0,69)	0,63 (0,50; 0,78)	
Valor p ^{c, d}	<0,0001	<0,0001	
Sobrevida libre de progresión^a			
Progresión de la enfermedad o muerte	151 (48%)	174 (55%)	234 (74%)
Mediana (meses) (IC del 95%)	11,5 (8,9; 16,7)	6,9 (4,3; 9,5)	2,9 (2,8; 3,4)
Cociente de riesgo ^b (vs. YERVOY) (IC del 95%)	0,42 (0,34; 0,51)	0,57 (0,47; 0,69)	
Valor p ^{c, e}	<0,0001	<0,0001	
Tasa de respuesta global confirmada^a	50%	40%	14%
(IC del 95%)	(44, 55)	(34, 46)	(10, 18)
Valor p ^f	<0,0001	<0,0001	
Respuesta completa	8,9%	8,5%	1,9%
Respuesta parcial	41%	31%	12%
Duración de la respuesta			
Proporción ≥ 6 meses de duración	76%	74%	63%
Rango (meses)	1,2+ a 15,8+	1,3+ a 14,6+	1,0+ a 13,8+

^a Los resultados de OS se basan en el análisis final de la OS con 28 meses de seguimiento mínimo; los resultados de PFS (criterio de valoración coprimario) y ORR (criterio de valoración secundario) se basaron en el análisis primario con 9 meses de seguimiento mínimo.

^b Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

- ^c Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.
- ^d Si el máximo de los dos valores p de la OS es menor a 0,04 (un nivel de significación asignado por el procedimiento de Hochberg), entonces ambos valores p se consideran significativos.
- ^e El valor p se compara con 0,005 del valor alfa asignado para las comparaciones finales del tratamiento para la PFS.
- ^f Basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel test estratificada.
- + Observación censurada.

Figura 2: Sobrevida global - CHECKMATE-067



Sobre la base de un seguimiento mínimo de 48 meses, la mediana de OS no se alcanzó (IC del 95%: 38,2; NR) en el brazo de YERVOY y nivolumab. La mediana de OS fue de 36,9 meses (IC del 95%: 28,3; NR) en el brazo de nivolumab y de 19,9 meses (IC del 95%: 16,9; 24,6) en el brazo de YERVOY.

Sobre la base de un seguimiento mínimo de 28 meses, la mediana de PFS fue de 11,7 meses (IC del 95%: 8,9; 21,9) en el brazo de YERVOY y nivolumab, de 6,9 meses (IC del 95%: 4,3; 9,5) en el brazo de nivolumab, y de 2,9 meses (IC del 95%: 2,8; 3,2) en el brazo de YERVOY. Sobre la base de un seguimiento mínimo de 28 meses, la proporción de respuestas que duraron ≥24 meses fue del 55% en el brazo de YERVOY y nivolumab, del 56% en el brazo de nivolumab, y del 39% en el brazo de YERVOY.

12.2 Carcinoma de células renales avanzado

La eficacia de YERVOY con nivolumab fue evaluada en el CHECKMATE-214, un estudio randomizado (1:1), de etiqueta abierta, realizado en pacientes con RCC avanzado no tratado previamente. Los pacientes fueron incluidos independientemente de su estado de PD-L1. El CHECKMATE-214 excluyó a pacientes con cualquier antecedente o cuadro concurrente de metástasis cerebral, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes fueron randomizados para recibir nivolumab 3 mg/kg y YERVOY 1 mg/kg administrados por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas, o para recibir sunitinib administrado por vía oral a razón de 50 mg por día durante las primeras 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. Los pacientes fueron estratificados por el puntaje de pronóstico del *International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)* y por región. Las principales medidas de resultados de eficacia fueron OS, PFS (evaluada por IRRC) y ORR confirmada (evaluada por IRRC) en pacientes con riesgo intermedio / alto. Los pacientes con riesgo intermedio / alto tenían al menos 1 o más de los 6 factores de pronóstico de riesgo según los criterios del IMDC: menos de un año desde el momento del diagnóstico inicial de RCC hasta la aleatorización, estado funcional de Karnofsky (KPS) < 80%, hemoglobina menor que el límite inferior del rango normal, calcio corregido de más de 10 mg/dl, recuento de plaquetas mayor que el límite superior del rango normal y recuento absoluto de neutrófilos mayor que el límite superior del rango normal.

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

Los resultados de eficacia del CHECKMATE-214 se presentan en la Tabla 21 y la Figura 2. En pacientes de riesgo intermedio / alto, el ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS y la ORR para los pacientes randomizados al brazo de YERVOY y nivolumab en comparación con el brazo de sunitinib. Se observó un beneficio de OS independientemente del nivel de expresión de PD-L1. El ensayo no demostró una mejoría estadísticamente significativa en la PFS.

Tabla 21: Resultados de eficacia - CHECKMATE-214

Parámetro de eficacia	Riesgo intermedio/alto	
	YERVOY 1 mg/kg y nivolumab n=425	Sunitinib n=422
Sobrevida global		
Número de muertes	140 (32,9%)	188 (44,5%)
Mediana en meses	NE	25,9
Cociente de riesgo (IC del 99,8%) ^a	0,63 (0,44; 0,89)	
Valor p ^{b,c}	<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva confirmada (IC del 95%)		
	41,6% (36,9%; 46,5%)	26,5% (22,4%; 31,0%)
Respuesta completa	40 (9,4%)	5 (1,2%)

Respuesta parcial	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Mediana de la duración de la respuesta en meses (IC del 95%)	NE (21,8; NE)	18,2 (14,8; NE)
^{d,e} Valor p	<0,0001	
Sobrevida libre de progresión		
Número de eventos (progresión o muerte)	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Mediana en meses	11,6	8,4
Cociente de riesgo (IC del 99,1%) ^a	0,82 (0,64; 1,05)	
^b Valor p	^f NS	

^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

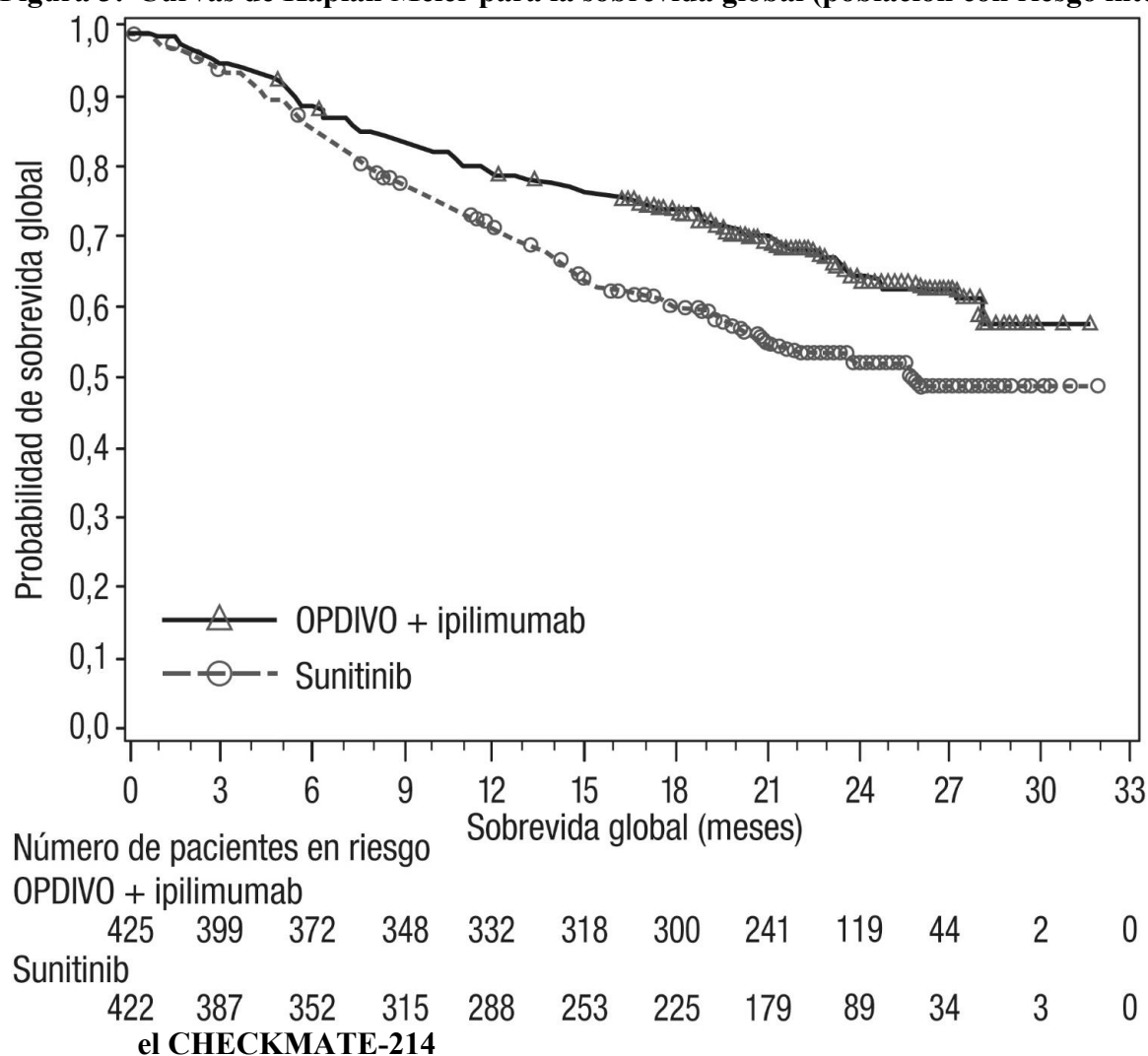
^c El valor p se compara con un valor alfa de 0,002 a fin de alcanzar significación estadística.

^d Basado en la prueba de DerSimonian-Laird estratificada.

^e El valor p se compara con un valor alfa de 0,001 a fin de alcanzar significación estadística.

^f No significativo a un nivel alfa de 0,009.

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



El CHECKMATE-214 también randomizó a 249 pacientes con riesgo favorable según los criterios del

IMDC para recibir nivolumab y YERVOY (n=125) o sunitinib (n=124). Estos pacientes no fueron evaluados como parte de la población del análisis de eficacia. La OS en pacientes con riesgo favorable que recibieron nivolumab y YERVOY comparado con sunitinib tiene un cociente de riesgo 1,45 (IC del 95%: 0,75; 2,81). No se ha establecido la eficacia de nivolumab y YERVOY en el carcinoma de células renales no tratado previamente con riesgo favorable.

12.3 Cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR)

La eficacia de YERVOY con nivolumab fue evaluada en el CHECKMATE-142, un estudio multicéntrico, no randomizado, de múltiples cohortes paralelas y diseño abierto, realizado en pacientes con mCRC con dMMR o MSI-H localmente determinado que tuvieron progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento previo con quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino o irinotecán. Los criterios de elegibilidad clave fueron al menos una línea previa de tratamiento para la enfermedad metastásica, estado funcional ECOG 0 ó 1, y ausencia de lo siguiente: metástasis cerebrales activas, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes enrolados en la cohorte de mCRC MSI-H o dMMR con YERVOY y nivolumab recibieron YERVOY 1 mg/kg y nivolumab 3 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de nivolumab 3 mg/kg por vía intravenosa como monoterapia cada 2 semanas. Las mediciones de resultados de eficacia incluyeron la tasa de respuesta global (ORR) evaluada por un Comité Independiente (BICR) usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1), y la duración de la respuesta (DOR). Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas y cada 12 semanas de allí en adelante.

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

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 22.

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

	Cohorte de YERVOY y nivolumab ^a MSI-H/dMMR	
	Todos los pacientes (n=119)	Tratamiento previo (fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán) (n=82)
Tasa de respuesta global según BICR; n (%)	71 (60%)	46 (56%)
(IC del 95%) ^b	(50, 69)	(45, 67)
Respuesta completa (%)	17 (14%)	11 (13%)
Respuesta parcial (%)	54 (45%)	35 (43%)
Duración de la respuesta		

	Cohorte de YERVOY y nivolumab ^a MSI-H/dMMR	
	Todos los pacientes (n=119)	Tratamiento previo (fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán) (n=82)
Proporción de respondedores con ≥6 meses de duración de la respuesta	89%	87%
Proporción de respondedores con ≥12 meses de duración de la respuesta	77%	74%

^a Seguimiento mínimo de 27,5 meses para todos los pacientes tratados con YERVOY y nivolumab (n=119))

^b Estimado usando el método de Clopper-Pearson.

12.4 Carcinoma hepatocelular

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

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

La mediana de edad fue 60 años (rango: 18 a 80); el 88% eran hombres; el 74% eran asiáticos, y el 25% eran blancos. El estado funcional ECOG basal fue 0 (61%) o 1 (39%). El cincuenta y siete por ciento (57%) de los pacientes tenía infección activa por el VHB, el 8% tenía infección activa por el VHC, y el 35% no tenía evidencia de VHB o VHC activo. La etiología del HCC fue enfermedad hepática alcohólica en el 16% y enfermedad hepática no alcohólica en el 6% de los pacientes. La clase y la puntuación de Child-Pugh fueron A5 para el 82% y A6 para el 18%; el 80% de los pacientes tenía diseminación extrahepática; el 35% tenía invasión vascular; y el 51% tenía niveles de fetoproteína alfa (AFP) ≥400 µg/L. Los antecedentes de tratamiento previo incluían cirugía (74%), radioterapia (29%) o tratamiento local (59%). Todos los pacientes habían recibido sorafenib previamente, de los cuales el 10% no podía tolerar sorafenib; el 29% de los pacientes había recibido 2 o más terapias sistémicas previas.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 23.

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

	YERVOY y nivolumab (Cohorte 4) (n=49)
Tasa de respuesta general según BICR,^a n (%), RECIST v1.1	16 (33%)
(IC del 95%) ^b	(20, 48)
Respuesta completa	4 (8%)
Respuesta parcial	12 (24%)
Duración de la respuesta según BICR,^a RECIST v1.1	n=16
Rango (meses)	4,6, 30,5+
Porcentaje con duración ≥6 meses	88%
Porcentaje con duración ≥12 meses	56%
Porcentaje con duración ≥24 meses	31%
Tasa de respuesta general según BICR,^a n (%), mRECIST	17 (35%)
(IC del 95%) ^b	(22, 50)
Respuesta completa	6 (12%)
Respuesta parcial	11 (22%)

^a Confirmada por BICR.

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

12.5 Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico

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

El CHECKMATE-227 fue un ensayo aleatorizado, de diseño abierto, de varias partes, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente. El estudio incluyó pacientes (de 18 años de edad o más) con NSCLC en Estadio IV o recurrente histológicamente confirmado (según la 7ma. clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón [ASLC]), estado funcional ECOG 0 ó 1, y sin terapia antineoplásica previa. Los pacientes fueron enrolados independientemente de su estado de PD-L1 tumoral. Los pacientes con mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK conocidas sensibles a la terapia disponible con inhibidores dirigidos, metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica fueron excluidos del estudio. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas fueron elegibles si habían retornado a la condición neurológica basal al menos 2 semanas antes del enrolamiento, y habían suspendido el tratamiento con corticosteroides o se encontraban recibiendo una dosis estable o en disminución <10 mg de equivalentes de prednisona por día.

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

- YERVOY 1 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas en

combinación con nivolumab 3 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas; o

- Quimioterapia con doblete de platino

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

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

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

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

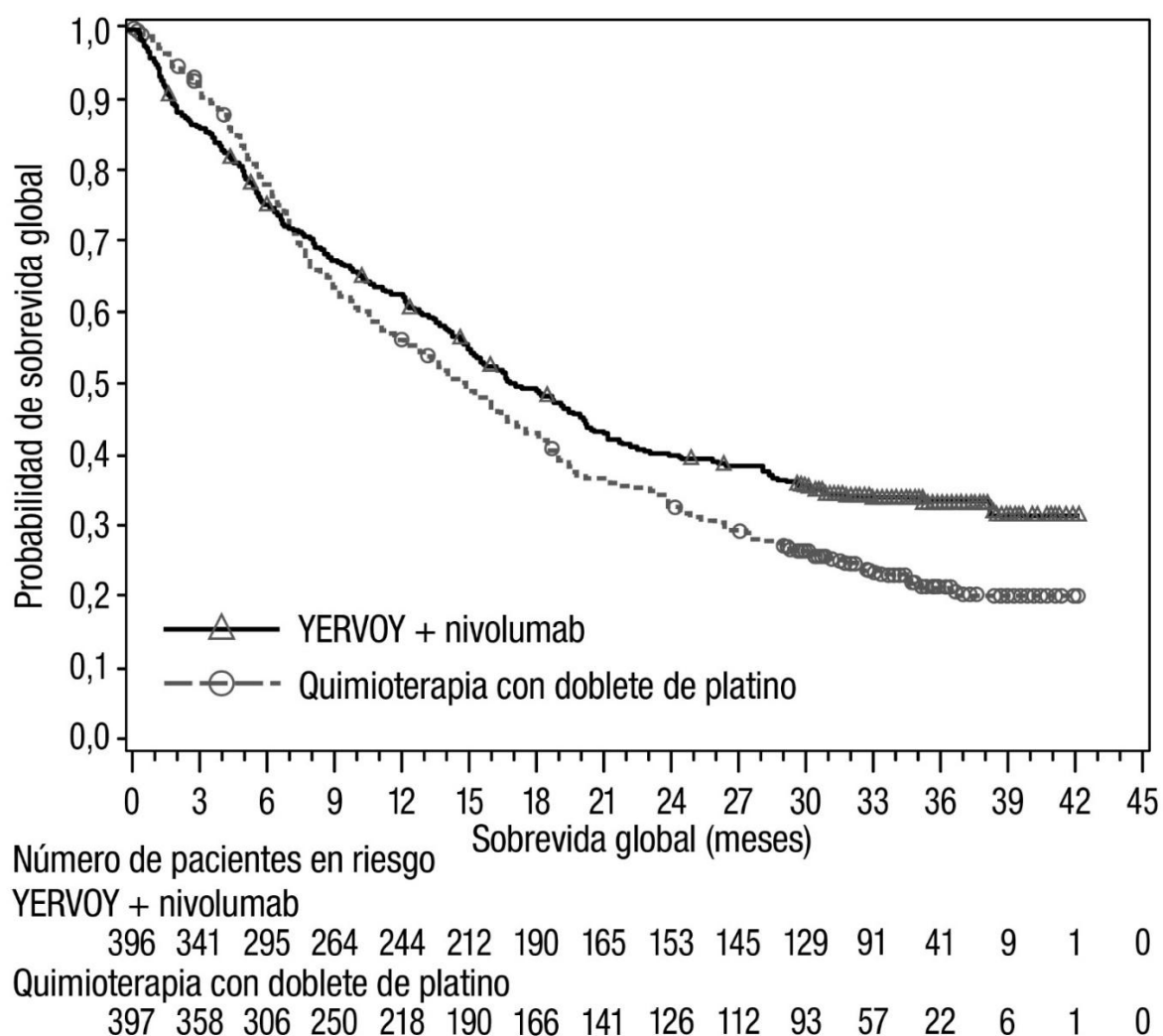
Tabla 24: Resultados de eficacia (PD-L1 ≥1%) - CHECKMATE-227 Parte 1a

	YERVOY y nivolumab (n=396)	Quimioterapia con doblete de platino (n=397)
Sobrevida global		
Eventos (%)	258 (65%)	298 (75%)
Mediana (meses) ^a (IC del 95%)	17,1 (15, 20,1)	14,9 (12,7, 16,7)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^b	0,79 (0,67, 0,94)	
Valor p de rango logarítmico estratificado	0,0066	

^a Estimación por Kaplan-Meier.

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

Figura 4: Sobrevida global (PD-L1 $\geq 1\%$) - CHECKMATE-227



La PFS evaluada por BICR mostró un HR de 0,82 (IC del 95%: 0,69, 0,97), con una mediana de PFS de 5,1 meses (IC del 95%: 4,1, 6,3) en el brazo de YERVOY y nivolumab y de 5,6 meses (IC del 95%: 4,6, 5,8) en el brazo de quimioterapia con doblete de platino. La ORR confirmada evaluada por BICR fue del 36% (IC del 95%: 31, 41) en el brazo de YERVOY y nivolumab, y del 30% (IC del 95%: 26, 35) en el brazo de quimioterapia con doblete de platino. La mediana de la duración de la respuesta observada en el brazo de YERVOY y nivolumab fue de 23,2 meses y de 6,2 meses en el brazo de quimioterapia con doblete de platino.

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

El CHECKMATE-9LA fue un ensayo aleatorizado, abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente. El ensayo incluyó pacientes (de 18 años de edad o más) con NSCLC en Estadio IV o recurrente histológicamente confirmado (según la 7ma. clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio

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

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

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

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

Un total de 719 pacientes fueron aleatorizados para recibir YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino (n=361) o quimioterapia con doblete de platino (n=358). La mediana de edad fue de 65 años (rango: de 26 a 86), con un 51% de los pacientes ≥ 65 años y un 10% de los pacientes ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes eran blancos (89%) y de sexo masculino (70%). El estado funcional ECOG basal fue 0 (31%) o 1 (68%), el 57% tenía tumores con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, y el 37% tenía tumores con expresión de PD-L1 $< 1\%$, el 32% tenía tumores con histología escamosa, y el 68% tenía tumores con histología no escamosa, el 17% tenía metástasis en el SNC, y el 86% eran exfumadores o fumadores actuales.

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

Tabla 25: Resultados de eficacia - CHECKMATE-9LA

	YERVOY con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino (n=361)	Quimioterapia con doblete de platino (n=358)
Sobrevida global		
Eventos (%)	156 (43,2)	195 (54,5)
Mediana (meses) (IC del 95%)	14,1 (13,2, 16,2)	10,7 (9,5, 12,5)
Cociente de riesgo (IC del 96,71%) ^a	0,69 (0,55, 0,87)	
Valor p de rango logarítmico estratificado ^b	0,0006	
Sobrevida libre de progresión por BICR		
Eventos (%)	232 (64,3)	249 (69,6)
Cociente de riesgo (IC del 97,48%) ^a	0,70 (0,57, 0,86)	
Valor p de rango logarítmico estratificado ^c	0,0001	
Mediana (meses) ^d (IC del 95%)	6,8 (5,6, 7,7)	5,0 (4,3, 5,6)
Tasa de respuesta global por BICR (%)	38	25
(IC del 95%) ^e	(33, 43)	(21, 30)
Valor p de prueba CMH estratificado ^f	0,0003	
Duración de la respuesta por BICR		
Mediana (meses) (IC del 95%) ^d	10,0 (8,2, 13,0)	5,1 (4,3, 7,0)

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

^b El valor p se compara con el alfa asignado de 0,033 para este análisis preliminar.

^c El valor p se compara con el alfa asignado de 0,0252 para este análisis preliminar.

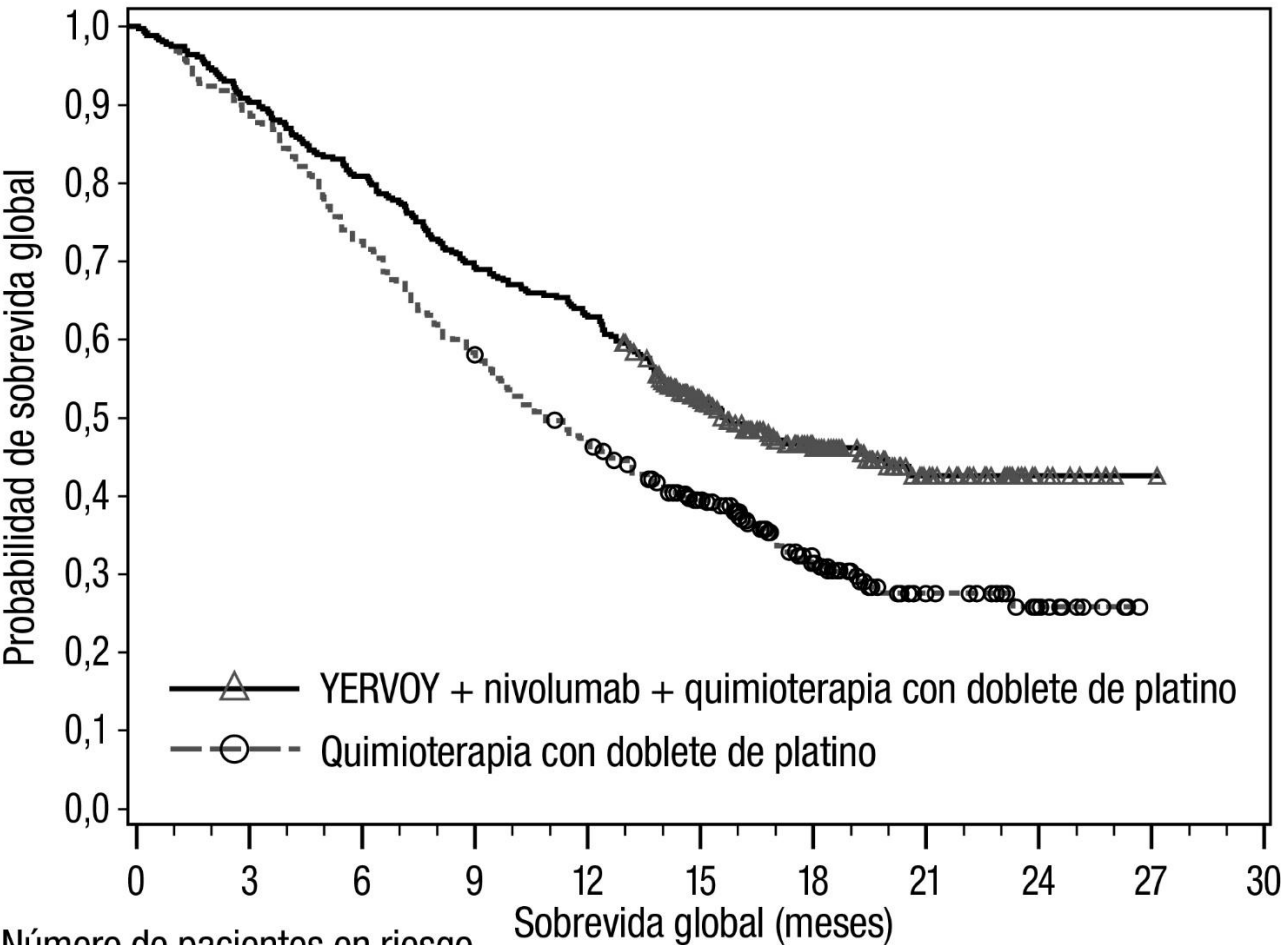
^d Estimación por Kaplan-Meier.

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

^f El valor p se compara con el alfa asignado de 0,025 para este análisis preliminar.

Con un seguimiento adicional de 4,6 meses, el cociente de riesgo para la sobrevida global fue de 0,66 (IC del 95%: 0,55, 0,80) y la mediana de sobrevida fue de 15,6 meses (IC del 95%: 13,9, 20,0) y 10,9 meses (IC del 95%: 9,5, 12,5) para los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino o quimioterapia con doblete de platino, respectivamente (Figura 5).

Figura 5: Sobrevida global - CHECKMATE-9LA



YERVOY + nivolumab + quimioterapia con doblete de platino										
361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
Quimioterapia con doblete de platino										
358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0

12.6 Mesotelioma pleural maligno

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

- YERVOY 1 mg/kg durante 30 minutos en perfusión intravenosa cada 6 semanas y nivolumab 3 mg/kg durante 30 minutos en perfusión intravenosa cada 2 semanas por un lapso de hasta 2 años, o
- cisplatino 75 mg/m2 y pemetrexed 500 mg/m2, o carboplatino 5 AUC y pemetrexed 500 mg/m2 administrados cada 3 semanas por 6 ciclos.

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

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

El ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SG para los pacientes aleatorizados a YERVOY en combinación con nivolumab, en comparación con la quimioterapia. Los resultados de eficacia del análisis preliminar pre-especificado se presentan en la Tabla 26 y la Figura 6.

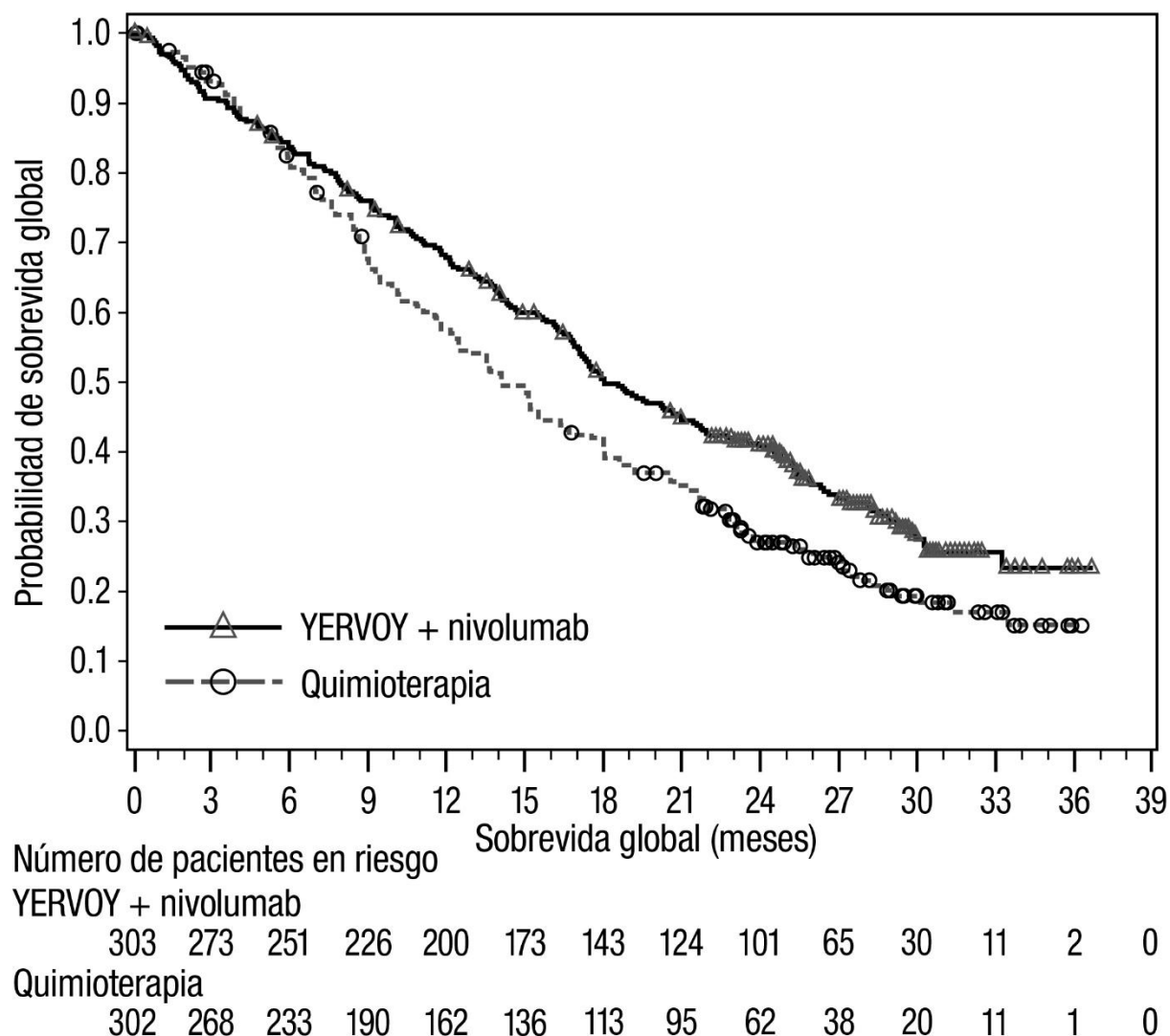
Tabla 26: Resultados de eficacia - CHECKMATE-743

	YERVOY y nivolumab (n=303)	Quimioterapia (n=302)
Sobrevida global ^a		
Eventos (%)	200 (66)	219 (73)
Mediana (meses) ^b (IC del 95%)	18,1 (16,8, 21,5)	14,1 (12,5, 16,2)
Hazard Ratio (IC del 95%) ^c	0,74 (0,61, 0,89)	
Valor p de rango logarítmico estratificado ^d	0,002	
Sobrevida libre de progresión		
Eventos (%)	218 (72)	209 (69)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^c	1,0 (0,82, 1,21)	
Mediana (meses) ^b (IC del 95%)	6,8 (5,6, 7,4)	7,2 (6,9, 8,1)
Tasa de respuesta objetiva ^e	40%	43%
(IC del 95%)	(34, 45)	(37, 49)
Duración de respuesta		
Mediana (meses) ^a (IC del 95%)	11.0 (8,1, 16,5)	6.7 (5,3, 7,1)

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

- ^b Estimación por Kaplan-Meier.
^c Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.
^d El valor p se compara con el valor alfa asignado de 0,0345 para este análisis preliminar.
^e Basado en la respuesta confirmada por BICR.

Figura 6: Sobrevida global - CHECKMATE-743



En un análisis exploratorio pre-especificado basado en la histología, en el subgrupo de pacientes con histología epitelioide, el cociente de riesgo (HR) para la SG fue de 0,85 (IC del 95%: 0,68, 1,06), con una mediana de SG de 18,7 meses en el brazo de YERVOY y nivolumab y de 16,2 meses en el brazo de quimioterapia. En el subgrupo de pacientes con histología no epitelioide, el HR para la SG fue de 0,46 (IC del 95%: 0,31, 0,70), con una mediana de SG de 16,9 meses en la rama de YERVOY y nivolumab y de 8,8 meses en el brazo de quimioterapia.

13. PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

YERVOY (ipilimumab) Inyectable se encuentra disponible en las siguientes presentaciones:

- Un frasco ampolla/vial inyectable de 50 mg (5 mg/mL), de un solo uso.

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

14. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

INDICAR AL PACIENTE QUE LEA EL FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE INSERTO EN EL ESTUCHE.

Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria

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

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

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

Toxicidad embrio-fetal

- Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que informen a su médico en caso de embarazo o sospecha de embarazo [véase *Advertencias y Precauciones (5.4)*, *Uso en Poblaciones Específicas (8.3)*].
- Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con YERVOY y durante 3 meses después de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.3)*].
- Aconsejar a las pacientes que puedan haber estado expuestas a YERVOY durante el embarazo que se comuniquen con Bristol-Myers Squibb al 123-0020-5542 [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].

Lactancia

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

Para mayor información científica, reporte de evento adverso o cualquier reclamo de calidad relacionado con el producto, sírvase contactar a:

Departamento de Información Médica de Bristol-Myers Squibb

Correo electrónico: infomedicalatam@bms.com

Línea Telefónica Gratuita: 123-0020-5542

Mayo 2021