

## *Folleto de Información al Profesional*

 Bristol Myers Squibb™

# **YERVOY®**

## **IPILIMUMAB**

### **Solución Inyectable para Perfusión Intravenosa**

#### **ADVERTENCIA: REACCIONES ADVERSAS MEDIADAS POR LA RESPUESTA INMUNITARIA**

YERVOY puede provocar reacciones adversas graves y mortales mediadas por la respuesta inmunitaria a causa de la activación y proliferación de las células T. Estas reacciones mediadas por la respuesta inmunitaria pueden afectar cualquier sistema orgánico; sin embargo, las reacciones adversas graves más frecuentes mediadas por la respuesta inmunitaria son: enterocolitis, hepatitis, dermatitis (incluida la necrólisis epidérmica tóxica), neuropatía y endocrinopatía. La mayoría de estas reacciones mediadas por la respuesta inmunitaria se manifestaron inicialmente durante el tratamiento; sin embargo, la menor parte de estos eventos se presentó algunas semanas o algunos meses después de haber interrumpido la administración de YERVOY.

Discontinuar la administración de YERVOY en forma permanente e iniciar un tratamiento con dosis altas de corticosteroides sistémicos para tratar las reacciones graves mediadas por la respuesta inmunitaria [véase Posología/Dosis y Administración (2.7)].

Evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enterocolitis, dermatitis, neuropatía y endocrinopatía, y evaluar los análisis bioquímicos clínicos, incluyendo pruebas de función hepática, nivel de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y tiroidea en el nivel basal y antes de cada dosis [véase Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5)].

#### **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.

## **1.1 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) [véase *Estudios Clínicos (13.1)*].

## **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) avanzado no tratado previamente de riesgo intermedio o alto [véase *Estudios Clínicos (13.2)*].

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

YERVOY, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con cáncer colorrectal (CRC) 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 [véase *Estudios Clínicos (13.3)*].

## **1.4 Carcinoma hepatocelular**

YERVOY, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) que han sido previamente tratados con sorafenib. Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada sobre la base de la tasa de respuesta general y la duración de la respuesta [véase *Estudios Clínicos (13.4)*]. 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) metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 ( $\geq 1\%$ ) 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.

# **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 (13.5)*].

## **2.2 Dosis recomendada para el melanoma metastásico o no extirpable**

La dosis recomendada de YERVOY es 3 mg/kg administrados como perfusión intravenosa durante 90 minutos, cada 3 semanas, por un máximo de 4 dosis. En caso de toxicidad, las dosis se pueden demorar, pero todo el tratamiento debe administrarse dentro de las 16 semanas luego de la primera dosis [véase *Estudios Clínicos (13.1)*].

## **2.3 Dosis recomendada para el carcinoma de células renales**

La dosis recomendada es YERVOY 1 mg/kg administrado como perfusión intravenosa durante 30 minutos, inmediatamente después de la administración de nivolumab el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis o hasta una toxicidad intolerable o la progresión de la enfermedad [véase *Estudios Clínicos (13.2)*]. Después de completar 4 dosis de la combinación, administre nivolumab como monoterapia. Remítase a la Información de Prescripción de nivolumab para obtener información completa sobre la dosis y el cronograma.

## **2.4 Dosis recomendada para cáncer colorrectal**

La dosis recomendada es YERVOY 1 mg/kg administrado como perfusión intravenosa durante 30 minutos, inmediatamente luego de nivolumab administrado el mismo día, cada 3 semanas por hasta 4 dosis o hasta una toxicidad intolerable o progresión de la enfermedad [véase *Estudios Clínicos (13.3)*]. Después de completar 4 dosis de la combinación, administre nivolumab como monoterapia. Remítase a la Información de Prescripción de nivolumab para obtener información completa sobre la dosis y el cronograma.

## **2.5 Dosis recomendada para el carcinoma hepatocelular**

La dosis recomendada es YERVOY 3 mg/kg administrado como perfusión intravenosa durante 30 minutos, inmediatamente después de la administración de nivolumab el mismo día, cada 3 semanas por hasta 4 dosis o hasta una toxicidad intolerable o la progresión de la enfermedad [véase *Estudios Clínicos (13.4)*]. Después de completar 4 dosis de la combinación, administre nivolumab como monoterapia. Remítase a la Información de Prescripción de nivolumab para obtener información completa sobre la dosis y el cronograma.

## **2.6 Dosis recomendada para el NSCLC metastásico**

La dosis recomendada de YERVOY en combinación con nivolumab es nivolumab 3 mg/kg administrado como perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas y YERVOY 1 mg/kg administrado como perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable, o por hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad [véase *Estudios Clínicos (13.5)*]. Remítase a la Información de Prescripción de nivolumab para obtener información sobre las dosis recomendadas.

La dosis recomendada de YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino es nivolumab 360 mg administrado como perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas y YERVOY 1 mg/kg administrado como perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y **quimioterapia con doblete de platino según la histología cada 3 semanas por 2 ciclos** hasta

la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad [véase *Estudios Clínicos (13.5)*]. Remítase a la Información de Prescripción de nivolumab y de la quimioterapia basada en platino para obtener información sobre las dosis recomendadas.

## 2.7 Modificaciones de dosis recomendadas

Las recomendaciones para las modificaciones de dosis de YERVOY se proporcionan en la Tabla 1. Cuando YERVOY se administra en combinación con nivolumab, si se suspende YERVOY, también se debe suspender nivolumab. Remítase a la Información de Prescripción de nivolumab para obtener las modificaciones de dosis recomendadas.

Interrumpir o reducir la velocidad de perfusión en pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas. Discontinuar la perfusión en pacientes con reacciones a la perfusión graves o potencialmente mortales.

**Tabla 1: Modificaciones de tratamiento recomendadas para reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria de YERVOY**

Sistema u órgano/objetivo	Reacción adversa (CTCAE v4)	Modificación del tratamiento
Endocrino	Endocrinopatía sintomática.	Suspender YERVOY. Reiniciar YERVOY en pacientes con resolución completa o parcial de las reacciones adversas (grado 0 a 1) y que estén recibiendo menos de 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones sintomáticas que duran 6 semanas o más.</li> <li>• Incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.</li> </ul>	Discontinuar YERVOY permanentemente.
Oftalmológico	Reacciones de grado 2 a 4 <ul style="list-style-type: none"> <li>• que no mejoran a grado 1 dentro de las 2 semanas mientras reciben terapia tópica, o</li> <li>• que requieren tratamiento sistémico</li> </ul>	Discontinuar YERVOY permanentemente.
Todos los demás	Grado 2	Suspender YERVOY. Reiniciar YERVOY en pacientes con resolución completa o parcial de las reacciones adversas (grado 0 a 1) y que estén recibiendo menos de 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones de grado 2 que duran 6 semanas o más.</li> <li>• Incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.</li> <li>• Grado 3 ó 4.</li> </ul>	Discontinuar YERVOY permanentemente.

## 2.8 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 solución diluida con una concentración final que oscile entre 1 mg/mL a 2 mg/mL. Mezclar la solución diluida por inversión suave.
- Almacenar la solución diluida durante no más de 24 horas bajo refrigeración (2°C a 8°C) o a una temperatura entre 20°C a 25°C.
- Descartar la porción de solución no utilizada. Descartar los viales parcialmente usados o vacíos de YERVOY.

### Instrucciones de administración

- No mezclar YERVOY con otros productos medicinales ni administrarlo como perfusión junto con otros productos medicinales.
- Limpiar 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 durante 90 minutos 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

YERVOY está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a ipilimumab o a cualquier componente del producto.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

YERVOY puede provocar reacciones graves y mortales mediadas por la respuesta inmunitaria [*ver Recuadro de Advertencia*].

### 5.1 Enterocolitis/colitis mediada por la respuesta inmunitaria

Se puede producir enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria, incluidos casos mortales, con YERVOY.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de enterocolitis (tales como diarrea, dolor abdominal, moco o sangre en la materia fecal, con o sin fiebre) y de perforación intestinal (tales como signos peritoneales e íleo). En los pacientes sintomáticos, descartar etiologías infecciosas y considerar una evaluación endoscópica en caso de síntomas persistentes o graves. 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. En la colitis mediada por la respuesta inmune refractaria a los corticosteroides, se debe considerar la adición de un agente inmunosupresor alternativo a la terapia con corticosteroides, o el reemplazo de la terapia con corticosteroides, si se excluyen otras causas.

Discontinuar YERVOY permanentemente en pacientes con enterocolitis grave e iniciar corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Una vez alcanzada la mejora hasta grado 1 o menor, iniciar una disminución gradual de los corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes. En los ensayos clínicos, la disminución rápida de corticosteroides dio por resultado la recurrencia o el empeoramiento de los síntomas de enterocolitis en algunos pacientes. Considerar la adición de un agente anti-TNF u otros agentes inmunosupresores para el manejo de la enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria que no responde a los corticosteroides sistémicos dentro de los 3 a 5 días o que recurre tras la mejora de los síntomas, si se excluyen otras causas.

Suspender la dosis de YERVOY en caso de enterocolitis moderada; administrar tratamiento antidiarreico y, si persiste durante más de 1 semana, iniciar corticosteroides sistémicos en una dosis de 0,5 mg/kg/día de prednisona o equivalente [*véase Posología/Dosis y Administración (2.7)*].

#### **YERVOY como monoterapia**

##### Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, hubo 34 casos (7%) de enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria en pacientes que fueron tratados con YERVOY. Estos casos fueron graves, con riesgo de muerte o mortales (diarrea con 7 o más deposiciones sobre el nivel basal, fiebre, íleo y signos peritoneales; grados 3 a 5). Asimismo, 28 pacientes (5%) que recibían tratamiento con YERVOY presentaron enterocolitis moderada (diarrea con hasta 6 deposiciones sobre el nivel basal, dolor abdominal, moco o sangre en las deposiciones; grado 2). Entre todos los pacientes que recibieron tratamiento con YERVOY (n=511), 5 (1%) pacientes desarrollaron perforación intestinal, 4

(0,8%) pacientes murieron a causa de complicaciones, y 26 (5%) pacientes fueron hospitalizados a causa de una enterocolitis grave.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la enterocolitis de grado 3 a 5 fue de 1,7 meses (rango: 11 días a 3,1 meses) y para la enterocolitis de grado 2 fue de 1,4 meses (rango: 2 días a 4,3 meses).

Veintinueve pacientes (85%) con enterocolitis de grados 3 a 5 recibieron tratamiento con dosis altas de corticosteroides ( $\geq 40$  mg de prednisona o un equivalente al día), con una dosis media de 80 mg/día de prednisona o un equivalente; la mediana de duración del tratamiento fue de 16 días (se extendió hasta 3,2 meses) y luego la administración de corticosteroides se redujo progresivamente. Entre los 28 pacientes con enterocolitis moderada, el 46% no recibió corticosteroides sistémicos, el 29% recibió tratamiento con <40 mg de prednisona o una sustancia equivalente al día durante una mediana de duración de 1,2 meses, y el 25% de los pacientes fueron tratados con dosis altas de corticosteroides durante una mediana de tiempo de 10 días antes de reducir progresivamente la administración de corticosteroides. Se administró infliximab a 5 (8%) de los 62 pacientes que presentaron enterocolitis moderada, grave o con riesgo de muerte, mediada por la respuesta inmunitaria luego de una respuesta inadecuada a los corticosteroides.

De los 34 pacientes con enterocolitis de grados 3 a 5, el 74% resolvió en forma completa, el 3% presentó una mejoría a grado 2, y el 24% no presentó mejoría. Entre los 28 pacientes con enterocolitis de grado 2, el 79% presentó una mejoría completa, el 11% presentó una mejoría, y el 11% no presentó mejoría.

### ***YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg***

Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 10% (52/547) de los pacientes con RCC y en el 7% (8/119) de los pacientes con CRC. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,7 meses (rango: 2 días a 19,2 meses) en pacientes con RCC y de 2,4 meses (rango: 22 días a 5,2 meses) en pacientes con CRC.

La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 3,2% de los pacientes con RCC o CRC (n=666) y a la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 3,9% [véase Posología/Dosis y Administración (2.7)]. Todos los pacientes con colitis requirieron corticosteroides sistémicos, incluido el 80% que recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 27 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes con colitis mediada por la respuesta inmune requirieron que se agregara infliximab a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en el 88% de los pacientes. Dos pacientes con RCC tuvieron recurrencia de la colitis tras reiniciar nivolumab con YERVOY.

### ***YERVOY 3 mg/kg administrado con nivolumab 1 mg/kg***

Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 10% (5/49) de los pacientes con HCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2 meses (rango: 1,1 a 19 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo la discontinuación permanente o la suspensión del tratamiento en el 4,1% y el 6% de los pacientes, respectivamente. El sesenta por ciento (60%) de los pacientes con colitis recibieron corticosteroides en altas dosis (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de duración de 15 días (rango: 9 días a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en el 80%

de los pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por colitis, 2 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y 2 presentaron recurrencia de la colitis.

## **5.2 Hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria**

Se puede producir hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria, incluidos casos mortales, con YERVOY.

Monitorear las pruebas de la función hepática (niveles de transaminasas hepáticas y bilirrubina) y evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatotoxicidad antes de cada dosis de YERVOY. En pacientes con hepatotoxicidad, descartar causas infecciosas o malignas y aumentar la frecuencia del monitoreo de las pruebas de la función hepática hasta su resolución.

Discontinuar YERVOY permanentemente en pacientes con hepatotoxicidad de grado 3 a 4, y administrar corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Cuando las pruebas de la función hepática muestren una mejoría sostenida o el regreso a la condición basal, iniciar una disminución gradual de los corticosteroides y continuarla durante 1 mes. En todo el programa de desarrollo clínico de YERVOY, se ha administrado tratamiento con micofenolato a pacientes con hepatitis grave persistente a pesar de las altas dosis de corticosteroides. Suspender YERVOY en pacientes con hepatotoxicidad de grado 2 [véase Posología/Dosis y Administración (2.7)].

### ***YERVOY como monoterapia***

#### **Melanoma metastásico**

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, 8 (2%) pacientes tratados con YERVOY presentaron una hepatotoxicidad grave, con riesgo de muerte o mortal (elevaciones de la AST o la ALT 5 veces superiores al límite superior normal o elevaciones en los niveles de bilirrubina total 3 veces superiores al límite superior normal; grados 3 a 5). El 0,2% de los pacientes que recibieron tratamiento con YERVOY presentaron una insuficiencia hepática mortal, y el 0,4% de los pacientes tuvieron que ser hospitalizados. Otros 13 pacientes (2,5%) presentaron una hepatotoxicidad moderada que se manifestó en anomalías en las pruebas de la función hepática (elevaciones de la AST o la ALT de más de 2,5 veces, aunque no más de 5, del límite superior normal, o una elevación de la bilirrubina total de más de 1,5 veces, aunque no más de 3, del límite superior normal; grado 2). No se confirmó patología subyacente en todos los pacientes, sin embargo en algunos casos la biopsia confirmó la hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria. No hubo una cantidad suficiente de pacientes cuya hepatitis haya sido confirmada mediante biopsia, a fin de caracterizar la evolución clínica de este evento.

#### **Administración concurrente con vemurafenib**

En un ensayo de hallazgo 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 dos veces por día o 720 mg dos veces por día) en forma concurrente.

### ***YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg***

Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 7% (38/547) de los pacientes con RCC y en el 8% (10/119) de los pacientes con CRC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2 meses (rango: 14 días a 26,8 meses) en pacientes con RCC y de 2,2 meses (rango: 22 días a 10,5 meses) en pacientes con CRC.

La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 3,6% de los pacientes con RCC o CRC (n=666) y a la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 3,5% [véase Posología/Dosis y Administración (2.7)]. Todos los pacientes con hepatitis requirieron corticosteroides sistémicos, incluido el 94% que recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1 mes (rango: 1 día a 7 meses). Aproximadamente el 19% de los pacientes con hepatitis mediada por la respuesta inmune requirieron que se agregara ácido micofenólico a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en el 83% de los pacientes. Ningún paciente tuvo recurrencia de la hepatitis tras reiniciar nivolumab con YERVOY o nivolumab solo.

#### ***YERVOY 3 mg/kg administrado con nivolumab 1 mg/kg***

Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 20% (10/49) de los pacientes con HCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,3 meses (rango: 22 días a 4,1 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o la suspensión del tratamiento en el 6,1% y el 14,3% de los pacientes, respectivamente. El setenta por ciento (70%) de los pacientes con hepatitis recibieron corticosteroides en altas dosis (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de duración de 14 días (rango: 3 días a 34 meses). Se produjo la resolución completa en el 70% de los pacientes. De los 6 pacientes en quienes se suspendió YERVOY o nivolumab por hepatitis, 4 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y 3 tuvieron recurrencia de la hepatitis.

### **5.3 Dermatitis/reacciones dérmicas adversas mediadas por la respuesta inmunitaria**

Se puede producir dermatitis mediada por la respuesta inmunitaria, incluidos casos mortales, con YERVOY.

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de dermatitis, tales como erupción cutánea y prurito. A menos que se haya identificado una etiología alternativa, los signos o síntomas de dermatitis deben considerarse mediados por la respuesta inmunitaria.

Discontinuar YERVOY permanentemente en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o erupción cutánea complicada por ulceración dérmica de espesor total, o con manifestaciones necróticas, ampollosas o hemorrágicas. Administrar corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Una vez controlada la dermatitis, se debe realizar una disminución gradual de los corticosteroides durante un período de al menos 1 mes. Suspender la dosis de YERVOY en pacientes con signos y síntomas moderados a graves [véase Posología/Dosis y Administración (2.7)].

En caso de dermatitis leve a moderada, tal como erupción cutánea y prurito localizados, tratar

sintomáticamente. Administrar corticosteroides tópicos o sistémicos si no hay mejoría de los síntomas dentro de una semana.

### ***YERVOY como monoterapia***

#### **Melanoma metastásico**

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, 13 (2,5%) pacientes tratados con YERVOY presentaron dermatitis grave, con riesgo de muerte o mortal mediada por la respuesta inmunitaria (ejemplo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o erupción cutánea complicada por úlceras dérmicas de espesor total, o manifestaciones necróticas, ampollosas o hemorrágicas; grados 3 a 5). Un (0,2%) paciente murió como consecuencia de una necrólisis epidérmica tóxica, y otro paciente debió ser hospitalizado a causa de una dermatitis grave. Sesenta y tres (12%) pacientes presentaron dermatitis moderada (grado 2).

La mediana del tiempo hasta el inicio de la dermatitis moderada, grave o con riesgo de muerte, mediada por la respuesta inmunitaria, fue de 22 días y se extendió hasta 4,0 meses a partir del inicio de la administración de YERVOY.

Siete (54%) pacientes tratados con YERVOY que presentaron dermatitis grave recibieron dosis altas de corticosteroides (mediana de la dosis de 60 mg de prednisona/día o equivalente) durante 3,4 meses, como máximo, seguido por la disminución gradual de la administración de corticosteroides. De estos 7 pacientes, 6 tuvieron una resolución completa; el tiempo hasta la mejoría completa fue de hasta 3,6 meses.

Entre estos 63 pacientes que presentaban dermatitis moderada, 25 (40%) recibieron tratamiento con corticosteroides sistémicos (mediana de 60 mg/día de prednisona o una sustancia equivalente) durante una mediana de 15 días; 7 (11%) pacientes recibieron tratamiento únicamente con corticosteroides tópicos, y 31 (49%) pacientes no recibieron ni corticosteroides sistémicos ni tópicos. Se informó que 44 (70%) pacientes que presentaron dermatitis moderada tuvieron una mejoría completa, 7 (11%) mejoraron y presentaron una intensidad leve (grado 1), y 12 (19%) no informaron mejorías.

### ***YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg***

Se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 16% (90/547) de los pacientes con RCC y en el 14% (17/119) de los pacientes con CRC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 20,9 meses) en los pacientes con RCC y de 26 días (rango: 5 días a 9,8 meses) en los pacientes con CRC.

La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 0,5% de los pacientes con RCC o CRC (n=666) y a la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 2,6% de los pacientes [véase Posología/Dosis y Administración (2.7)]. Todos los pacientes con erupción mediada por la respuesta inmune requirieron corticosteroides sistémicos, incluido el 19% que recibió altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 22 días (rango: 1 día a 23 meses). Se produjo la resolución completa en el 66% de los pacientes. Se registró recurrencia de la erupción mediada por la respuesta inmune en aproximadamente el 3% (3/98) de los pacientes que reiniciaron nivolumab.

### ***YERVOY 3 mg/kg administrado con nivolumab 1 mg/kg***

Se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 35% (17/49) de los pacientes con HCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 15 días (rango: 6 días a 3,1 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación del tratamiento en el 6,1% de los pacientes. El doce por ciento (12%) de los pacientes con erupción recibieron corticosteroides en altas dosis (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de duración de 8 días (rango: 1 a 15 días). Se produjo la resolución completa en el 65% de los pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por erupción, 1 reinició el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y ninguno tuvo recurrencia de la erupción.

### **5.4      Neuropatías mediadas por la respuesta inmunitaria**

Se pueden producir neuropatías mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidos casos mortales, con YERVOY.

Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora o sensorial, como debilidad unilateral o bilateral, alteraciones sensoriales o parestesia. Se debe discontinuar la administración de YERVOY en forma permanente en los pacientes que presentan neuropatía grave (que interfiere en sus actividades diarias), como síndromes parecidos al de Guillain-Barré. Se debe administrar un tratamiento, según corresponda, para la neuropatía grave. Debe considerarse comenzar a administrar corticosteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente para el tratamiento de la neuropatía grave. Se debe interrumpir la dosis de YERVOY en los pacientes que presentan neuropatía moderada (que no interfiere en sus actividades diarias) [véase Posología/Dosis y Administración (2.7)].

#### ***YERVOY como monoterapia***

##### Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, se notificó 1 caso mortal de síndrome de Guillain-Barré y 1 caso de neuropatía motora periférica grave (grado 3). En todo el programa de desarrollo clínico de YERVOY, se ha reportado miastenia gravis y casos adicionales de síndrome de Guillain-Barré.

#### ***YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg***

Entre 547 pacientes con RCC, hubo 3 casos de parestesia/hipoestesia de Grado 3.

### **5.5      Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmunitaria**

Se pueden producir endocrinopatías mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidos casos potencialmente mortales, con YERVOY.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas clínicos de hipofisitis, insuficiencia suprarrenal (incluida crisis suprarrenal), e hiper- o hipotiroidismo. Los pacientes pueden presentar fatiga, cefalea, cambios en el estado mental, dolor abdominal, hábitos intestinales inusuales e hipotensión, o síntomas inespecíficos que pueden parecerse a otras causas, como metástasis cerebral o enfermedad subyacente. A

menos que se haya identificado una etiología alternativa, los signos o síntomas de endocrinopatías deben considerarse mediados por la respuesta inmunitaria.

Monitorear las pruebas químicas clínicas, el nivel de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y las pruebas de la función tiroidea al inicio del tratamiento, antes de cada dosis y según lo clínicamente indicado sobre la base de los síntomas. En un número limitado de pacientes, se diagnosticó hipofisitis por estudios por imágenes a través del agrandamiento de la glándula pituitaria.

Suspender la dosis de YERVOY en pacientes sintomáticos y considerar la consulta con un endocrinólogo.

Iniciar corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, e iniciar una terapia de reemplazo hormonal apropiada [*véase Posología/Dosis y Administración (2.7)*].

### ***YERVOY como monoterapia***

#### Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, 9 (1,8%) pacientes tratados con YERVOY presentaron endocrinopatías graves o con riesgo de muerte mediadas por la respuesta inmunitaria (que requirieron hospitalización, tratamiento médico urgente o que interfirieron en sus actividades diarias; grados 3 a 4). Estos 9 pacientes presentaron hipopituitarismo, y algunos tuvieron algunas endocrinopatías concomitantes adicionales, como insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo e hipotiroidismo. Seis de los nueve pacientes fueron hospitalizados a causa de endocrinopatías graves. Doce (2,3%) pacientes presentaron endocrinopatías moderadas (que requirieron reemplazo hormonal o tratamiento médico; grado 2). Estas endocrinopatías incluyeron: hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo y 1 caso de hipertiroidismo y 1 caso de síndrome de Cushing. La mediana del tiempo hasta el inicio de la endocrinopatía de moderada a grave mediada por la respuesta inmunitaria fue de 2,5 meses y se extendió hasta 4,4 meses después de haber comenzado el tratamiento con YERVOY.

De los 21 pacientes con endocrinopatía moderada o con riesgo de muerte, 17 pacientes necesitaron un tratamiento de reemplazo hormonal a largo plazo que incluyó, en la mayoría de los casos, hormonas suprarrenales (n=10) y hormonas tiroideas (n=13).

### ***YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg***

**Hipofisitis.** Se produjo hipofisitis en el 4,6% (25/547) de los pacientes con RCC y en el 3,4% (4/119) de los pacientes con CRC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: 1,3 meses a 7,3 meses) en pacientes con RCC y de 3,7 meses (rango: 2,8 a 5,5 meses) en pacientes con CRC.

La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 1,2% y 2,6% de los pacientes con RCC o CRC (n=666), respectivamente [*véase Posología/Dosis y Administración 2.7*]. Aproximadamente el 72% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 55% recibió altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13 días (rango: 1 día a 1,6 meses).

**Insuficiencia adrenal.** Se produjo insuficiencia adrenal en el 7% (41/547) de los pacientes con RCC y en el 5,9% (7/119) de los pacientes con CRC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,4 meses (rango:

2,0 meses a 22,3 meses) en pacientes con RCC y de 3,7 meses (rango: 2,5 a 13,4 meses) en pacientes con CRC.

La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 1,2% de los pacientes con RCC o CRC (n=666) y a la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 2,6% [véase *Posología/Dosis y Administración* (2.7)]. Aproximadamente el 94% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 27% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 2 días a 5,6 meses).

**Hipotiroidismo e hipertiroidismo.** Se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que causó hipotiroidismo en el 22% (119/547) de los pacientes con RCC y en el 15% (18/119) de los pacientes con CRC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,2 meses (rango: 1 día a 21,4 meses) en pacientes con RCC y de 2,3 meses (rango: 22 días a 9,8 meses) en pacientes con CRC. De los 137 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipotiroidismo, aproximadamente el 81% de los pacientes con RCC y el 78% de los pacientes con CRC recibieron levotiroxina.

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (66/547) de los pacientes con RCC y en el 12% (14/119) de los pacientes con CRC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,4 meses (rango: 6 días a 14,2 meses) en pacientes con RCC y de 1,1 meses (rango: 21 días a 5,4 meses) en pacientes con CRC. De los 80 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipertiroidismo, aproximadamente el 15% recibieron metimazol y el 2% recibieron carbimazol.

**Diabetes mellitus Tipo 1.** Se produjo diabetes en el 2,7% (15/547) de los pacientes con RCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,2 meses (rango: 19 días a 16,8 meses). Tanto YERVOY como nivolumab se suspendieron en el 33% de los pacientes, y ambos se discontinuaron permanentemente en el 20% de los pacientes que desarrollaron diabetes [véase *Posología/Dosis y Administración* (2.7)].

### ***YERVOY 3 mg/kg administrado con nivolumab 1 mg/kg***

**Hipofisitis.** Se produjo hipofisitis en el 4% (2/49) de los pacientes con HCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,7 meses (rango: 3 a 4,3 meses). La hipofisitis condujo a la suspensión del tratamiento en el 2% de los pacientes. Un paciente con hipofisitis recibió corticosteroides en altas dosis (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante 6 días.

**Insuficiencia suprarrenal.** Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 18% (9/49) de los pacientes con HCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: 1,4 a 8 meses). La insuficiencia suprarrenal condujo a la suspensión del tratamiento en el 4% de los pacientes. Un paciente con insuficiencia suprarrenal recibió corticosteroides en altas dosis (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante 1,2 meses. Se produjo la resolución completa en el 22% de los pacientes.

**Hipotiroidismo.** Se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que causó hipotiroidismo en el 22% (11/49) de los pacientes con HCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 1,4 a 16,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 46% de los pacientes.

**Hipertiroidismo.** Se produjo hipertiroidismo en el 10% (5/49) de los pacientes con HCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,4 meses (rango: 1,4 a 2,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 80% de los pacientes.

## 5.6 Neumonitis mediada por la respuesta inmunitaria

Se puede producir neumonitis mediada por la respuesta inmunitaria, incluidos casos mortales, con nivolumab combinado con YERVOY. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para la neumonitis moderada (grado 2) o más grave (grado 3-4), seguida de la disminución gradual de los corticosteroides. Suspender la administración de YERVOY en pacientes con signos y síntomas moderados a severos. Discontinuar permanentemente YERVOY en caso de neumonitis potencialmente mortal (grado 4) [véase Posología/Dosis y Administración (2.7)].

### **YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg**

Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4,4% (24/547) de los pacientes con RCC y en el 1,7% (2/119) de los pacientes con CRC. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 2,6 meses (rango: 8 días a 9,2 meses) en pacientes con RCC y de 1,9 meses (rango: 27 días a 3 meses) en pacientes con CRC.

La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 1,8% de los pacientes con RCC o CRC (n=666) y la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 1,7% [véase Posología/Dosis y Administración (2.7)]. Todos los pacientes con neumonitis requirieron corticosteroides sistémicos, incluido el 92% que recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de duración de 19 días (rango: 4 días a 3,2 meses). Aproximadamente el 8% requirió que se agregara infliximab a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa de la neumonitis en el 81% de los pacientes.

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.

La incidencia y gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC tratados con YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 360 mg cada 3 semanas

y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables al tratamiento con YERVOY en combinación con nivolumab solo.

#### ***YERVOY 3 mg/kg administrado con nivolumab 1 mg/kg***

Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 10% (5/49) de los pacientes con HCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 8,3 meses (rango: 12 a 17,5 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o la suspensión del tratamiento en el 6,1% y el 4,1% de los pacientes, respectivamente. Todos los pacientes con neumonitis recibieron corticosteroides en altas dosis (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de duración de 23 días (rango: 12 días a 1,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 60% de los pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió YERVOY o nivolumab por neumonitis, 2 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y 1 tuvo recurrencia de la neumonitis.

#### **5.7 Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmunitaria**

Se puede producir nefritis mediada por la respuesta inmunitaria con nivolumab combinado con YERVOY. Monitorear a los pacientes para detectar niveles elevados de creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguida de la disminución gradual de los corticosteroides en caso de una elevación de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para aumentos de creatinina sérica moderados (grado 2) o graves (grado 3); si el cuadro empeora o no mejora, aumentar la dosis de corticosteroides a 1-2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender la administración de YERVOY en pacientes con signos y síntomas moderados a severos. Discontinuar permanentemente YERVOY en caso de un aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4) [véase Posología/Dosis y Administración (2.7)].

#### ***YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg***

Se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 4,6% (25/547) de los pacientes con RCC y en el 1,7% (2/119) de los pacientes con CRC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3 meses (rango: 1 día a 13,2 meses) en estos 27 pacientes.

La nefritis y la disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 1,2% de los pacientes con RCC o CRC (n=666) y a la suspensión de nivolumab con YERVOY en el 2,3% de los pacientes con RCC o CRC [véase Posología/Dosis y Administración (2.7)]. Aproximadamente el 78% de los pacientes con nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 17 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa en el 63% de los pacientes.

#### **5.8 Encefalitis mediada por la respuesta inmunitaria**

Se puede producir encefalitis mediada por la respuesta inmune con YERVOY. La evaluación de los pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, sin limitaciones, la consulta con un neurólogo, una

IRM cerebral y una punción lumbar.

Suspender YERVOY en pacientes con signos o síntomas neurológicos moderados a graves de inicio reciente, y evaluarlos para descartar enfermedades infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmunitaria, seguidos de la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente YERVOY por encefalitis mediada por la respuesta inmunitaria [véase Posología/Dosis y Administración (2.7)].

#### ***YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg***

Se produjo encefalitis en un paciente (0,2%) con RCC aproximadamente 4 meses después de iniciar YERVOY, y en un paciente (0,8%) con CRC 15 días después de iniciar YERVOY. El paciente con CRC requirió infliximab y altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día).

#### **5.9 Reacciones relacionadas a la perfusión**

Se pueden producir reacciones graves a la perfusión con nivolumab combinado con YERVOY. Discontinuar YERVOY en pacientes con reacciones graves o potencialmente mortales relacionadas a la perfusión. Interrumpir o reducir la velocidad de perfusión en pacientes con reacciones relacionadas a la perfusión leves o moderadas [véase Posología/Dosis y Administración (2.7)].

#### ***YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg***

Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 5,1% (28/547) de los pacientes con RCC y en el 4,2% (5/119) de los pacientes con CRC.

#### ***YERVOY 3 mg/kg administrado con nivolumab 1 mg/kg***

Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 8% (4/49) de los pacientes con HCC.

#### **5.10 Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria**

##### ***YERVOY como monoterapia***

Discontinuar YERVOY permanentemente en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria clínicamente significativas o graves. Iniciar corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria que sean graves.

Monitorear a los pacientes para detectar signos o síntomas de toxicidad ocular, que pueden incluir visión borrosa y disminución de la agudeza visual. La toxicidad ocular mediada por la respuesta inmunitaria puede asociarse con desprendimiento de retina o pérdida permanente de la visión. Administrar corticosteroides en gotas oculares a pacientes que desarrollan uveítis, iritis o episcleritis. Discontinuar YERVOY permanentemente en caso de enfermedad ocular mediada por la respuesta inmunitaria que no responde a la terapia inmunosupresora local [véase Posología/Dosis y Administración (2.7)]. En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome

tipo Vogt-Koyanagi-Harada, que se ha observado en pacientes que reciben YERVOY y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Se puede producir enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) grave o mortal en pacientes que reciben un anticuerpo bloqueador del receptor CTLA-4 antes o después del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT). Seguir de cerca a los pacientes en busca de evidencia de GVHD e intervenir rápidamente [*véase Reacciones Adversas (6.3)*]. Considerar el beneficio en función de los riesgos del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor CTLA-4 después de un HSCT alogénico.

### Melanoma metastásico

En el estudio MDX010-20, se observaron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria clínicamente significativas en menos del 1% de los pacientes tratados con YERVOY: citopenias, nefritis, neumonitis, meningitis, pericarditis, uveítis e iritis.

### Otra experiencia clínica

En los 21 ensayos de rango de dosis en los que se administró YERVOY en dosis de 0,1 a 20 mg/kg (n=2478), también se informaron las siguientes reacciones adversas probablemente mediadas por la respuesta inmunitaria con menos del 1% de incidencia a menos que se especifique lo contrario: angiopatía, arteritis temporal, vasculitis, polimialgia reumática, conjuntivitis, blefaritis, episcleritis, escleritis, iritis, vasculitis leucocitoclástica, eritema multiforme, psoriasis, artritis, tiroiditis autoinmunitaria, hipoacusia neurosensorial, neuropatía central autoinmune (encefalitis), miositis, polimiositis, miositis ocular, citopenias (2,5%), nefritis.

### ***YERVOY en combinación con nivolumab***

YERVOY puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas y potencialmente mortales. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento con YERVOY. En caso de cualquier sospecha de una reacción adversa mediada por la respuesta inmunitaria, descartar otras causas. En función de la gravedad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender YERVOY, administrar altas dosis de corticosteroides y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Luego de una mejora a grado 1 o menor, iniciar una disminución gradual de los corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar YERVOY después de finalizar la disminución gradual de los corticosteroides en función de la gravedad del evento.

En los ensayos clínicos de YERVOY administrado con nivolumab o en los ensayos de nivolumab administrado como monoterapia, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas, algunas con desenlace mortal, en menos del 1,0% de los pacientes: miocarditis, rabdomiolisis, miositis, uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducente, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), disfunción motriz, vasculitis, anemia

aplásica, pericarditis y síndrome miasténico.

## **5.11 Toxicidad Embrio-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 un régimen que contenga YERVOY y durante 3 meses después de la última dosis de YERVOY [véase *Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)*].

## **5.12 Riesgos asociados a la administración combinada con nivolumab**

Cuando YERVOY se administra en combinación con nivolumab, remítase a la información de prescripción para nivolumab a fin de obtener información adicional sobre riesgos que se aplica al uso combinado.

## **6 REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto.

- Enterocolitis/colitis mediada por la respuesta inmunitaria [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria [véase *Advertencias y Precauciones (5.2)*].
- Dermatitis/reacciones dérmicas adversas mediadas por la respuesta inmunitaria [véase *Advertencias y Precauciones (5.3)*].
- Neuropatías mediadas por la respuesta inmunitaria [véase *Advertencias y Precauciones (5.4)*].
- Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmunitaria [véase *Advertencias y Precauciones (5.5)*].
- Neumonitis mediada por la respuesta inmunitaria [véase *Advertencias y Precauciones (5.6)*].
- Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmunitaria [véase *Advertencias y Precauciones (5.7)*].
- Encefalitis mediada por la respuesta inmunitaria [véase *Advertencias y Precauciones (5.8)*].
- Reacciones a la perfusión [véase *Advertencias y Precauciones (5.9)*].
- Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria [véase *Advertencias y Precauciones (5.10)*].
- Toxicidad embrio-fetal [véase *Advertencias y Precauciones (5.11)*].

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg por melanoma irresecable o metastásico en el estudio

MDX010-20, el 15% de los pacientes que recibieron monoterapia y el 12% de los pacientes tratados en combinación con la vacuna peptídica gp100 experimentaron reacciones mediadas por la respuesta inmunitaria de grado 3 a 5.

## 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 no pueden compararse en forma directa con los índices de otros estudios clínicos ni con la experiencia obtenida con tratamientos de la misma clase, y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a YERVOY 3 mg/kg como monoterapia en el MDX010-20, un ensayo randomizado en pacientes con melanoma irresecable o metastásico; y a YERVOY 1 mg/kg, administrado en combinación con nivolumab, en tres ensayos: el CHECKMATE-214, un ensayo randomizado en pacientes no tratados previamente con carcinoma de células renales avanzado, y el CHECKMATE-142, un ensayo de etiqueta abierta, multicéntrico, no randomizado, de cohortes paralelas múltiples, en pacientes con cáncer colorrectal metastásico MSI-H o dMMR previamente tratado; y el CHECKMATE-227, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de múltiples cohortes y abierto en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente no tratado previamente sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK; y a YERVOY 3 mg/kg, administrado en combinación con nivolumab, en el CHECKMATE-040, un ensayo multicéntrico, de múltiples cohortes y abierto realizado en pacientes con carcinoma hepatocelular que sufrieron progresión con sorafenib o fueron intolerantes a dicha monoterapia; y a YERVOY 1 mg/kg, administrado en combinación con nivolumab y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA, un ensayo abierto, multicéntrico y aleatorizado en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente no tratado previamente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Se evaluaron reacciones adversas clínicamente significativas en un total de 982 pacientes tratados en el estudio MDX010-20 y CA184-029 y en 21 ensayos de rango de dosis (n=2478) en los que se administró YERVOY en dosis de 0,1 a 20 mg/kg [véase *Advertencias y Precauciones (5.6)*].

### Melanoma irresecable o metastásico

La seguridad de YERVOY se evaluó en el estudio MDX010-20, un ensayo clínico randomizado, a doble ciego, en el que 643 pacientes con melanoma irresecable o metastásico previamente tratados recibieron YERVOY 3 mg/kg por 4 dosis administradas por perfusión intravenosa como monoterapia (n=131), YERVOY con una vacuna peptídica gp100 experimental (gp100) (n=380) o una vacuna peptídica gp100 como monoterapia (n=132) [véase *Estudios Clínicos (13.1)*]. Los pacientes del ensayo recibieron una mediana de 4 dosis (rango: 1 a 4 dosis).

El estudio MDX010-20 excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune activa o a los que recibieron inmunosupresión sistémica para el trasplante de órganos.

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 2 incluye determinadas reacciones adversas observadas en el estudio MDX010-20, que se presentaron en, al menos, el 5% de los pacientes en los grupos que recibían YERVOY y que registraron un aumento de, al menos, el 5% en su incidencia en comparación con el grupo de control que recibía gp100, para los eventos de todos los grados, y un aumento en la incidencia de, al menos, el 1% con respecto al grupo de control para los eventos de grados 3 a 5.

**Tabla 2: Determinadas reacciones adversas observadas en el estudio MDX010-20**

	Porcentaje (%) de pacientes <sup>a</sup>					
	YERVOY		YERVOY		gp100	
	3 mg/kg	n=131	3 mg/kg + gp100	n=380	n=132	n=132
<b>Clasificación por sistema y órgano/término preferente</b>	Cualquier grado	Grados 3 a 5	Cualquier grado	Grados 3 a 5	Cualquier grado	Grados 3 a 5
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>						
Fatiga	41	7	34	5	31	3
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	32	5	37	4	20	1
Colitis	8	5	5	3	2	0
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>						
Prurito	31	0	21	<1	11	0
Eruzión cutánea	29	2	25	2	8	0

<sup>a</sup> Los índices de incidencia presentados en esta tabla se basan en los informes de eventos adversos, independientemente de la causalidad.

La Tabla 3 incluye la incidencia por paciente de reacciones adversas graves, con riesgo de muerte o mortales mediadas por la respuesta inmunitaria obtenida a partir del estudio MDX010-20.

**Tabla 3: Reacciones adversas graves o con riesgo de muerte mediadas por la respuesta inmunitaria, observadas en el estudio MDX010-20**

	Porcentaje (%) de pacientes	
	YERVOY	
	3 mg/kg	n=131
	3 mg/kg + gp100	n=380

<b>Cualquier reacción adversa mediada por la respuesta inmunitaria</b>	15	12
<b>Enterocolitis<sup>a,b</sup></b>	7	7
<b>Hepatotoxicidad<sup>a</sup></b>	1	2
<b>Dermatitis<sup>a</sup></b>	2	3
<b>Neuropatía<sup>a</sup></b>	1	<1
<b>Endocrinopatía</b>	4	1
Hipopituitarismo	4	1
Insuficiencia suprarrenal	0	1
<b>Otras</b>		
Neumonitis	0	<1
Meningitis	0	<1
Nefritis	1	0
Eosinofilia <sup>c</sup>	1	0
Pericarditis <sup>a,c</sup>	0	<1

<sup>a</sup> Incluye desenlaces mortales.

<sup>b</sup> Incluye la perforación intestinal.

<sup>c</sup> No se establece la causa subyacente.

### Otra experiencia clínica

En los estudios clínicos en los que se utilizaron dosis de YERVOY de entre 0,3 a 10 mg/kg, también se informaron las siguientes reacciones adversas (incidencia menor del 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.

### Cáncer de células renales no tratado previamente

La seguridad de nivolumab 3 mg/kg, administrado con YERVOY 1 mg/kg, se evaluó en el CHECKMATE-214, un estudio randomizado, abierto, en el cual 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente recibieron nivolumab 3 mg/kg en combinación con YERVOY 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, seguidas de nivolumab como monoterapia en la dosis de 3 mg/kg (n=547) cada 2 semanas o sunitinib administrado por vía oral a razón de 50 mg por día durante 4 semanas y 2 semanas de descanso, cada ciclo (n=535) [véase *Estudios Clínicos (13.2)*]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7,9 meses (rango: 1 día a 21,4+ meses) en pacientes tratados con nivolumab más YERVOY, y de 7,8 meses (rango: 1 día a 20,2+ meses) en pacientes tratados con sunitinib. En este estudio, el 57% de los pacientes de la rama de nivolumab más YERVOY estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 1 año.

La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY y en el 21% de los pacientes tratados con sunitinib. El 54% de los pacientes que recibieron nivolumab más YERVOY y el 43% de los pacientes que recibieron sunitinib tuvieron un

retraso del fármaco por una reacción adversa. En el grupo de sunitinib, el 53% de los pacientes requirió una reducción de la dosis; no se permitieron reducciones de dosis en el grupo de tratamiento con nivolumab más YERVOY. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron nivolumab más YERVOY y en el 43% de los pacientes que recibieron sunitinib. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos 2% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY fueron diarrea, pirexia, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis; en pacientes tratados con sunitinib, fueron neumonía, derrame pleural y disnea.

Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY) fueron fatiga, erupción, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia, vómitos, disnea y disminución del apetito. La Tabla 4 resume las reacciones adversas que ocurrieron en más del 15% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY.

**Tabla 4: Reacciones adversas de grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron nivolumab más YERVOY (CHECKMATE-214)**

	Nivolumab más YERVOY (n=547)	Sunitinib (n=535)		
	Porcentaje (%) de pacientes			
	Grados 1-4	Grados 3-4	Grados 1-4	Grados 3-4
<b>Reacción adversa</b>	99	65	99	76
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>				
Fatiga <sup>a</sup>	58	8	69	13
Pirexia	25	0,7	17	0,6
Edema <sup>b</sup>	16	0,5	17	0,6
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos / tos productiva	28	0,2	25	0,4
Disnea / disnea de esfuerzo	20	2,4	21	2,1
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
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

**Tabla 4: Reacciones adversas de grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron nivolumab más YERVOY (CHECKMATE-214)**

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción <sup>c</sup>	39	3,7	25	1,1
Prurito / prurito generalizado	33	0,5	11	0
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo	18	0,4	27	0,2
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	19	0,9	23	0,9
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	21	1,8	29	0,9
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético <sup>d</sup>	37	4,0	40	2,6
Artralgia	23	1,3	16	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye astenia.

<sup>b</sup> Incluye edema periférico e inflamación periférica.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con el valor basal en  $\geq 30\%$  de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia, aumento de amilasa y linfopenia. La Tabla 5 resume las anormalidades de laboratorio que ocurrieron en más del 15% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY.

**Tabla 5: Valores de laboratorio de grado 1-4 que empeoraron desde el valor basal en >15% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY (CHECKMATE-214)**

Anormalidad de laboratorio	Porcentaje de pacientes con análisis de laboratorio que empeoraron desde el valor basal <sup>a</sup>			
	Nivolumab más YERVOY		Sunitinib	
	Grados 1-4	Grados 3-4	Grados 1-4	Grados 3-4
<b>Hematología</b>				
Anemia	43	3,0	64	9
Linfopenia	36	5	63	14
<b>Química</b>				
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

<sup>a</sup> 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 más 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 nivolumab más YERVOY en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

## Cáncer colorrectal metastásico MSI-H o dMMR previamente tratado

La seguridad de YERVOY se evaluó en el CHECKMATE-142, un estudio multicéntrico, no randomizado, de cohortes múltiples paralelas y diseño abierto. En el CHECKMATE-142, 119 pacientes con mCRC MSI-H o dMMR previamente tratados recibieron YERVOY, en combinación con nivolumab, en una cohorte de rama única. 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. [véase *Estudios Clínicos (13.3)*].

La mediana de la duración de la exposición para YERVOY fue de 2,1 meses. Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes tratados con YERVOY. Las reacciones adversas más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron colitis / diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes tratados con YERVOY) fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos.

La Tabla 6 resume las reacciones adversas que ocurrieron en más del 10% de los pacientes que recibieron YERVOY. La Tabla 7 resume los análisis de laboratorio que empeoraron desde la condición basal en más del 10% de los pacientes que recibieron YERVOY.

**Tabla 6: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥10% de los pacientes (CHECKMATE-142)**

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

Mareos	11	0
<b>Trastornos endocrinos</b>		
Hiperglucemia	6	1
Hipotiroidismo	14	0,8
Hipertiroidismo	12	0
<b>Investigaciones</b>		
Descenso de peso	10	0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
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%).

**Tabla 7: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal en ≥10% de los pacientes (CHECKMATE-142)**

Anormalidad de laboratorio	Porcentaje de pacientes con empeoramiento en los análisis de laboratorio desde la condición basal <sup>a</sup>	
	Cohorte de YERVOY más nivolumab MSI-H/dMMR (n=119)	
	Todos los grados	Grados 3-4
<b>Hematología</b>		
Anemia	42	9
Trombocitopenia	26	0,9
Linfopenia	25	6
Neutropenia	18	0
<b>Química</b>		
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

<sup>a</sup> 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

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 8 resume las reacciones adversas, y la Tabla 9 resume las anomalías de laboratorio de YERVOY en combinación con nivolumab en el CHECKMATE-040.

**Tabla 8: 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 (%)
<b>Piel y tejido subcutáneo</b>		
Erupción	53	8
Prurito	53	4
<b>Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo</b>		
Dolor musculoesquelético	41	2
Artralgia	10	0
<b>Gastrointestinales</b>		
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
<b>Respiratorias, torácicas y mediastínicas</b>		
Tos	37	0
Disnea	14	0
Neumonitis	10	2
<b>Metabolismo y nutrición</b>		
Disminución del apetito	35	2

**Tabla 8: Reacciones adversas ocurridas en ≥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 (%)
<b>Generales</b>		
Fatiga	27	2
Pirexia	27	0
Malestar	18	2
Edema	16	2
Enfermedad tipo influenza	14	0
Escalofríos	10	0
<b>Sistema nervioso</b>		
Cefalea	22	0
Mareos	20	0
<b>Endocrinas</b>		
Hipotiroidismo	20	0
Insuficiencia suprarrenal	18	4
<b>Investigaciones</b>		
Descenso de peso	20	0
<b>Psiquiátricas</b>		
Insomnio	18	0
<b>Sangre y sistema linfático</b>		
Anemia	10	4
<b>Infecciones</b>		
Influenza	10	2
<b>Vasculares</b>		
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 9: 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 (%)
<b>Hematología</b>		
Linfopenia	53	13
Anemia	43	4,3
Neutropenia	43	9
Leucopenia	40	2,1
Trombocitopenia	34	4,3
<b>Química</b>		
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* (13.5)]. El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requerían 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  $\geq 65$  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 hipofisis. 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 10 y 11 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el estudio CHECKMATE-227.

**Tabla 10: 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 (%)
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>a</sup>	44	6	42	4,4
Pirexia	18	0,5	11	0,4
Edema <sup>b</sup>	14	0,2	12	0,5
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>c</sup>	34	4,7	10	0,4
Prurito <sup>d</sup>	21	0,5	3,3	0
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>				
Disminución del apetito	31	2,3	26	1,4
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>e</sup>	27	1,9	16	0,7
Artralgia	13	0,9	2,5	0,2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea/colitis <sup>f</sup>	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 <sup>g</sup>	10	0,2	9	0,7
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				

**Tabla 10: Reacciones adversas en ≥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 (%)
Disnea <sup>h</sup>	26	4,3	16	2,1
Tos <sup>i</sup>	23	0,2	13	0
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
Hepatitis <sup>j</sup>	21	9	10	1,2
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>k</sup>	16	0,5	1,2	0
Hipertiroidismo <sup>l</sup>	10	0	0,5	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Neumonía <sup>m</sup>	13	7	8	4,0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	11	0,5	6	0

<sup>a</sup> Incluye fatiga y astenia.<sup>b</sup> Incluye edema de párpado, edema de rostro, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico y edema periorbital.<sup>c</sup> Incluye dermatitis autoinmune, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasisiforme, 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.<sup>d</sup> Incluye prurito y prurito generalizado.<sup>e</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia y dolor de extremidades.<sup>f</sup> Incluye colitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa y enterocolitis viral.<sup>g</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.<sup>h</sup> Incluye disnea y disnea de esfuerzo.<sup>i</sup> Incluye tos y tos productiva.<sup>j</sup> 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.<sup>k</sup> Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, hipotiroidismo primario, tiroiditis, y disminución de triiodotironina libre.<sup>l</sup> Comprende disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipertiroidismo y aumento de triiodotironina libre.<sup>m</sup> 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, vitílico

*Gastrointestinales:* estomatitis, pancreatitis, gastritis

*Musculoesqueléticas y del tejido conectivo:* artritis, polimialgia reumática, abdomiólisis

*Sistema nervioso:* neuropatía periférica, encefalitis autoinmune

*Sangre y sistema linfático:* eosinofilia

*Trastornos oculares:* visión borrosa, uveítis

*Cardíacas:* fibrilación auricular, miocarditis

**Tabla 11: Valores de laboratorio que empeoraron desde el nivel basala en ≥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 (%)
<b>Hematología</b>				
Anemia	46	3,6	78	14
Linfopenia	46	5	60	15
<b>Química</b>				
Hiponatremia	41	12	26	4,9
Aumento de AST	39	5	26	0,4
Aumento de ALT	36	7	27	0,7
Aumento de lipasa	35	14	14	3,4
Aumento de fosfatasa alcalina	34	3,8	20	0,2
Aumento de amilasa	28	9	18	1,9
Hipocalcemia	28	1,7	17	1,3
Hiperpotasemia	27	3,4	22	0,4
Aumento de creatinina	22	0,9	17	0,2

<sup>a</sup> 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 (13.5)*]. 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 12 y 13 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-9LA.

**Tabla 12: 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 (%)
<b>Generales</b>				
Fatiga <sup>a</sup>	49	5	40	4,9
Pirexia	14	0,6	10	0,6
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>b</sup>	39	4,5	27	2,0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas	32	1,7	41	0,9
Diarrea <sup>c</sup>	31	6	18	1,7
Constipación	21	0,6	23	0,6
Vómitos	18	2,0	17	1,4
Dolor abdominal <sup>d</sup>	12	0,6	11	0,9
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>e</sup>	30	4,7	10	0,3
Prurito <sup>f</sup>	21	0,8	2,9	0
Alopecia	11	0,8	10	0,6
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>				
Disminución del apetito	28	2,0	22	1,7
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos <sup>g</sup>	19	0,6	15	0,9
Disnea <sup>h</sup>	18	4,7	14	3,2
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>i</sup>	19	0,3	3,4	0

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	11	0,6	7	0
Mareos <sup>j</sup>	11	0,6	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

<sup>a</sup> Incluye fatiga y astenia.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Incluye colitis, colitis ulcerosa, diarrea y enterocolitis.

<sup>d</sup> Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal.

<sup>e</sup> Incluye acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, queratoderma blenorragica, síndrome de eritrodisestesia palmaroplantar, 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.

<sup>f</sup> Incluye prurito y prurito generalizado.

<sup>g</sup> Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

<sup>h</sup> Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.

<sup>i</sup> Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroide en sangre, hipotiroidismo, tiroiditis y disminución de triyodotironina libre.

<sup>j</sup> Incluye mareos, vértigo y vértigo posicional.

**Tabla 13: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal<sup>a</sup> 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 (%)
<b>Hematología</b>				
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
<b>Química</b>				
Hiperglucemía	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

<sup>a</sup> 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).

## 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 contra ipilimumab 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 (TE-ADA). Este ensayo presentó limitaciones sustanciales para detectar los anticuerpos contra el ipilimumab en presencia del ipilimumab. Ningún paciente obtuvo un resultado

positivo para anticuerpos neutralizantes. No se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes con resultado positivo para TE-ADA.

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 503 pacientes evaluables para anticuerpos anti-nivolumab en los ensayos CHECKMATE-214 y CHECKMATE-142, 126 (25%) fueron positivos para anticuerpos anti-nivolumab y 3 (0,6%) fueron positivos para anticuerpos neutralizantes contra nivolumab.

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

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

### **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.

Desordenes sistema linfático y sangre: Linfohistiocitosis hemofagocític (HLH)

*Trastornos del sistema inmune:* enfermedad de injerto versus huésped

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

## **7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con YERVOY.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

Síntesis del riesgo sobre la base de los datos obtenidos en estudios en animales y su mecanismo de acción, YERVOY puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [véase *Farmacología Clínica (11.1)*]. 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. No hay suficientes datos en humanos sobre la exposición a YERVOY en mujeres embarazadas. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

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

#### Datos

##### *Datos en animales*

En un estudio combinado sobre 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 el AUC en humanos con la 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.

### 8.2 Mujeres en período de lactancia

## Síntesis del riesgo

Se desconoce si YERVOY está presente en la leche humana. Ipilimumab estuvo presente en la leche de las monas preñadas (véase Datos). No existen datos para evaluar los efectos de YERVOY en la producción de leche. Aconsejar a las mujeres que discontiúnen la lactancia durante el tratamiento con YERVOY y 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.

## **8.3 Mujeres y varones en edad fértil**

### Anticoncepción

Sobre la base de su mecanismo de acción, 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 de YERVOY.

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

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

YERVOY se evaluó en un total de 45 pacientes pediátricos en dos ensayos clínicos. En un ensayo de determinación de dosis, se evaluaron 33 pacientes pediátricos con tumores sólidos recidivantes o refractarios. La mediana de la edad fue de 13 años (rango: 2 a 21 años), y 20 pacientes eran mayores de 12 años. YERVOY se administró en dosis de 1, 3, 5 y 10 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas por 4 dosis, y luego cada 12 semanas hasta la progresión o la discontinuación del tratamiento.

YERVOY también fue evaluado en un ensayo abierto, de una sola rama en 12 pacientes pediátricos

mayores de 12 años (rango: 12 a 16 años) con melanoma maligno no extirpable en Estadio 3 ó 4, con o sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron YERVOY 3 mg/kg (4 pacientes) o 10 mg/kg (8 pacientes) por vía intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas por 4 dosis.

De los 17 pacientes mayores de 12 años con melanoma tratados con YERVOY en ambos estudios, dos pacientes experimentaron respuestas objetivas, incluida una respuesta parcial que se mantuvo durante 16 meses. No hubo respuestas en pacientes con tumores sólidos no melanoma.

El perfil de seguridad general de YERVOY en niños y adolescentes fue consistente con el perfil de seguridad en adultos.

#### *Farmacocinética (PK) pediátrica*

Sobre la base de un análisis de PK poblacional utilizando datos combinados disponibles de 565 pacientes de cuatro estudios de Fase 2 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.

## **8.5 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 los pacientes de edad avanzada (65 años o más) y los pacientes más jóvenes (menores de 65 años).

El CHECKMATE-142 (cáncer colorrectal metastásico) no incluyó suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o mayores para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

De los 550 pacientes randomizados para recibir nivolumab 3 mg/kg administrado con YERVOY 1 mg/kg en el estudio CHECKMATE-214 (carcinoma de células renales), el 38% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En pacientes ancianos con riesgo intermedio o alto, no se reportaron diferencias generales en la efectividad.

De los 49 pacientes que recibieron nivolumab 1 mg/kg administrado con YERVOY 3 mg/kg 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 (13.5)*].

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.

## **8.6 Insuficiencia renal**

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal [*véase Farmacología Clínica (11.2)*].

## **8.7 Insuficiencia hepática**

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total [TB]  $>1,0$  a 1,5 veces el límite superior del rango normal [LSN] o AST  $>$  LSN). YERVOY no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (TB  $>1,5$  a 3,0 veces el LSN y cualquier valor de AST) o severa (TB  $>3$  veces el LSN y cualquier valor de AST) [*véase Farmacología Clínica (11.2)*].

## **9 SOBREDOSIS**

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

## **10 DESCRIPCIÓN**

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

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

## 11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 11.1 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.

### 11.2 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 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  $C_{\text{mín}}$  media en estado estacionario fue de 19,4 mcg/mL con 3 mg/kg y de 58,1 mcg/mL con 10 mg/kg cada 3 semanas. El valor medio (coeficiente de variación porcentual) generado a través de un análisis farmacocinético poblacional para la vida media terminal ( $t_{1/2}$ ) fue de 15,4 días (34%) y para la depuración fue de 16,8 mL/h (38%).

#### *YERVOY con nivolumab:*

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

Cuando se administró YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas, la CL de ipilimumab aumentó un 30% en comparación con YERVOY administrado solo, y la 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.

Cuando se administró en combinación, la depuración de ipilimumab no se modificó en la presencia de anticuerpos anti-ipilimumab, y la depuración de nivolumab aumentó un 20% en presencia de anticuerpos anti-nivolumab.

#### Poblaciones específicas

Los efectos de varias covariables de la farmacocinética de ipilimumab se evaluaron en análisis farmacocinéticos de la población. La depuración del ipilimumab aumentó junto con el incremento del peso corporal, lo cual respalda la dosificación recomendada basada en el peso corporal (mg/kg). Los siguientes factores no tuvieron efectos clínicamente importantes sobre la depuración del ipilimumab: edad (rango de 23 a 88 años), sexo, estado general, insuficiencia renal, insuficiencia hepática leve, 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.

*Insuficiencia renal:* El efecto de la insuficiencia renal sobre la depuración del ipilimumab se evaluó en pacientes con insuficiencia renal leve (GFR <90 y ≥60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=349), moderada (GFR <60 y ≥30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=82) o severa (GFR <30 y ≥15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=4) en comparación con pacientes con función renal normal (GFR ≥90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=350) en análisis farmacocinéticos poblacionales. No se hallaron diferencias clínicamente importantes en la depuración del ipilimumab entre pacientes con insuficiencia renal y pacientes con una función renal normal [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (8.6)].

*Insuficiencia hepática:* El efecto de la insuficiencia hepática sobre la depuración del ipilimumab se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática leve (n=76) en comparación con pacientes con función hepática normal (n=708) en los análisis farmacocinéticos poblacionales, y no se hallaron diferencias clínicamente importantes en la depuración del ipilimumab. YERVOY no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (8.7)].

*Población pediátrica:* [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (8.4)].

## 12 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 12.1 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.

## 13 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 13.1 Melanoma irresecable o metastásico

La seguridad y la eficacia de YERVOY se investigaron en un estudio aleatorizado (3:1:1), doble ciego, doble simulación (estudio MDX010-20) que incluyó a 676 pacientes aleatorizados con melanoma no extirpable o metastásico tratados previamente con uno o más de los siguientes fármacos: aldesleukina, dacarbazina, temozolomida, fotemustina o carboplatino. De estos 676 pacientes, 403 fueron aleatorizados para recibir 3 mg/kg de YERVOY en combinación con una vacuna péptida en investigación con adyuvantes incompletos de Freund (glicoproteína 100), 137 fueron aleatorizados para recibir 3 mg/kg de YERVOY, y 136 fueron aleatorizados para recibir gp100 como monoterapia. 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. Se administró YERVOY/placebo en dosis de 3 mg/kg como perfusión intravenosa cada 3 semanas con un total de 4 dosis. Se administró gp100/placebo en dosis de 2 mg de péptidos mediante inyecciones subcutáneas profundas cada 3 semanas con un total de 4 dosis. La evaluación de la respuesta tumoral se llevó a cabo en las semanas 12 y 24, y cada 3 meses a partir de la semana 24. 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.

El criterio primario de valoración de la eficacia fue la sobrevida general (OS) en el grupo de tratamiento con YERVOY más 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 (BORG) en la semana 24 entre cada grupo de tratamiento del estudio y la duración de la respuesta.

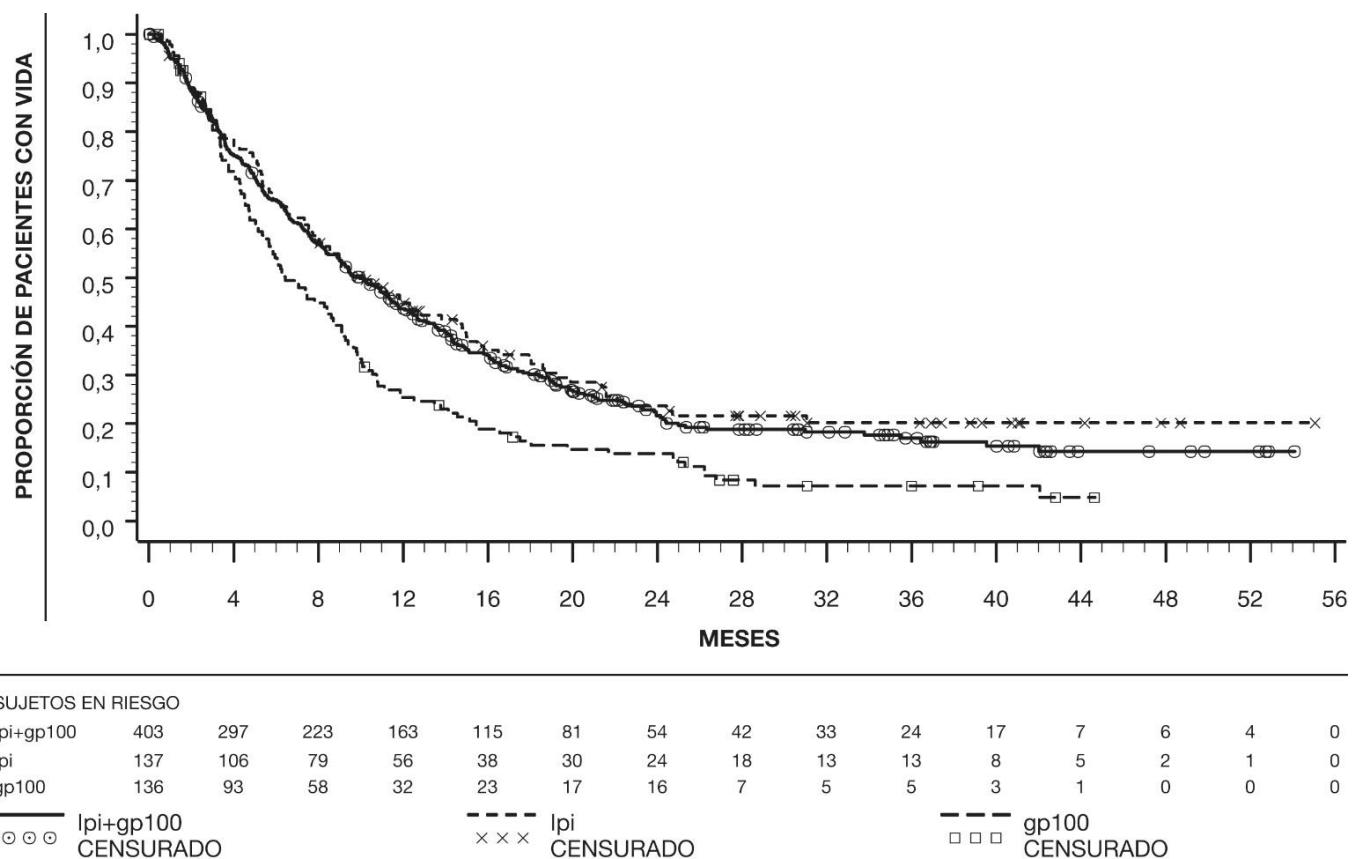
De los pacientes aleatorizados, el 61%, el 59%, y el 54% en los grupos de tratamiento con YERVOY más gp100, YERVOY y gp100, respectivamente, eran hombres. El 29% tenía  $\geq 65$  años, la mediana de la edad fue 57 años, el 71% se encontraba en el estadio M1c, el 12% tenía antecedentes de metástasis 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 la OS se muestran en la Tabla 14 y la Figura 1.

**Tabla 14:** Resultados de la sobrevida general

	YERVOY n=137	YERVOY+gp100 n=403	gp100 n=136
Cociente de riesgo (vs. gp100)	0,66	0,68	
(IC del 95%)	(0,51; 0,87)	(0,55; 0,85)	
valor de p	p=0,0026 <sup>a</sup>	p=0,0004	
Cociente de riesgo (vs. YERVOY)		1,04	
(IC del 95%)		(0,83; 1,30)	
Mediana (meses)	10	10	6
(IC del 95%)	(8,0; 13,8)	(8,5; 11,5)	(5,5; 8,7)

<sup>a</sup> Valores no ajustados para múltiples comparaciones.

**Figura 1:** Sobrevida general

El índice de mejor respuesta global (BORR) evaluado por el investigador fue del 5,7% (IC del 95%: 3,7%; 8,4%) en el grupo de tratamiento con YERVOY más gp100, del 10,9% (IC del 95%: 6,3%; 17,4%) en el grupo de tratamiento con YERVOY, y del 1,5% (IC del 95%: 0,2%; 5,2%) en el grupo de tratamiento con gp100. La mediana de duración de la respuesta fue de 11,5 meses en el grupo de tratamiento con YERVOY más gp100 y no se ha alcanzado en el grupo de tratamiento con YERVOY o gp100.

## 13.2 Carcinoma de células renales no tratado previamente

El CHECKMATE-214 fue 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 estratificados por el puntaje de pronóstico del *International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)* y por región.

La eficacia se evaluó en pacientes con riesgo intermedio / alto con 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 carcinoma de células renales hasta la randomización, estado funcional de Karnofsky <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).

Los pacientes fueron randomizados para recibir nivolumab 3 mg/kg más YERVOY 1 mg/kg (n=425) administrados por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguidas de monoterapia con nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas, o para recibir sunitinib (n=422) administrado por vía oral a razón de 50 mg por día durante 4 semanas, seguido de 2 semanas de descanso, cada ciclo. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

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

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. En esta población, el ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS y la ORR en pacientes randomizados a nivolumab más YERVOY en comparación con sunitinib (Tabla 15 y Figura 2). 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.

Los resultados de eficacia del CHECKMATE-214 se presentan en la Tabla 15 y la Figura 2.

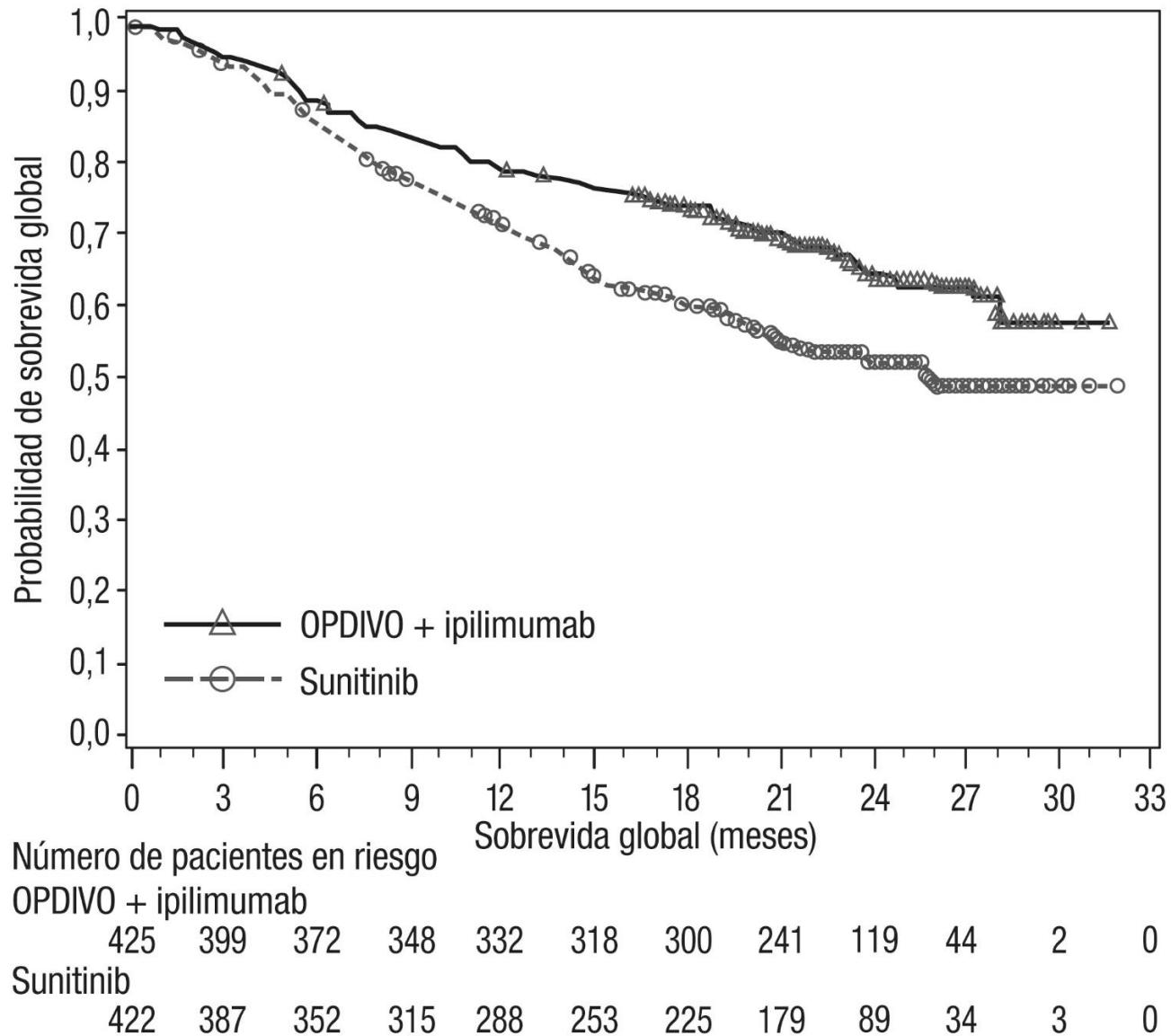
**Tabla 15: Resultados de eficacia - CHECKMATE-214**

	Riesgo intermedio/alto	
	Nivolumab más YERVOY (n=425)	Sunitinib (n=422)
<b>Sobrevida global</b>		
Muertes (%)	140 (32,9)	188 (44,5)
Mediana de sobrevida (meses)	NE	25,9
Cociente de riesgo (IC del 99,8%) <sup>a</sup>	0,63 (0,44; 0,89)	
Valor p <sup>b,c</sup>	<0,0001	
<b>Tasa de respuesta objetiva confirmada (IC del 95%)</b>	41,6% (36,9; 46,5)	26,5% (22,4; 31,0)
Valor p <sup>d,e</sup>	<0,0001	
Respuesta completa (CR)	40 (9,4)	5 (1,2)
Respuesta parcial (PR)	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)
<b>Sobrevida libre de progresión</b>		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	228 (53,6)	228 (54,0)
Mediana (meses)	11,6	8,4
Cociente de riesgo (IC del 99,1%) <sup>a</sup>	0,82 (0,64; 1,05)	
Valor p <sup>b</sup>	NS <sup>f</sup>	

<sup>a</sup> Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

- <sup>b</sup> Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.
- <sup>c</sup> El valor p se compara con un valor alfa de 0,002 a fin de alcanzar significación estadística.
- <sup>d</sup> Basado en la prueba de DerSimonian-Laird estratificada.
- <sup>e</sup> El valor p se compara con un valor alfa de 0,001 a fin de alcanzar significación estadística.
- <sup>f</sup> No significativo a un nivel alfa de 0,009.

**Figura 2:** Sobrevida global (población con riesgo intermedio/alto) - CHECKMATE-214



El CHECKMATE-214 también randomizó a 249 pacientes con riesgo favorable según los criterios del IMDC para recibir nivolumab más 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 más YERVOY comparado con sunitinib tiene una cociente de riesgo 1,45 (IC del 95%: 0,75; 2,81). No se ha establecido la eficacia de nivolumab más YERVOY en el carcinoma de células renales no tratado previamente con riesgo favorable.

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

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

Los pacientes enrolados en la cohorte de mCRC MSI-H con YERVOY y nivolumab recibieron YERVOY 1 mg/kg y nivolumab 3 mg/kg por vía IV cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de nivolumab 3 mg/kg por vía IV como monoterapia cada 2 semanas.

Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas y cada 12 semanas de allí en adelante. Las mediciones de resultados de eficacia incluyeron la tasa de respuesta global (ORR) evaluada por un comité independiente de revisión radiográfica (IRRC) usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1), y la duración de la respuesta (DOR).

Se enroló un total de 119 pacientes en la cohorte de YERVOY más nivolumab. La mediana de la edad fue de 58 años (rango: 21 a 88), con un 32% de pacientes  $\geq 65$  años de edad y un 9% de pacientes  $\geq 75$  años de edad; 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  $\geq 4$  líneas previas de terapia para la enfermedad metastásica, respectivamente, y el 29% había recibido un anticuerpo anti-EGFR.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 16.

**Tabla 16:** Resultados de eficacia en el CHECKMATE-142

	Cohorte de YERVOY más nivolumab MSI-H/dMMR	
	Todos los pacientes (n=119)	Tratamiento previo (fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán) (n=82)
<b>Tasa de respuesta global según IRRC; n (%)</b>	58 (49%)	38 (46%)
(IC del 95%) <sup>a</sup>	(39, 58)	(35, 58)
Respuesta completa (%)	5 (4,2%)	3 (3,7%)
Respuesta parcial (%)	53 (45%)	35 (43%)
<b>Duración de la respuesta</b>		
Proporción con ≥6 meses de duración de la respuesta	83%	89%
Proporción con ≥12 <sup>b</sup> meses de duración de la respuesta	19%	21%

<sup>a</sup> Estimado usando el método de Clopper-Pearson.

<sup>b</sup> En la cohorte de monoterapia, el 55% de los 20 pacientes con respuestas en curso fueron seguidos durante menos de 12 meses desde la fecha del inicio de la respuesta. En la cohorte de combinación, el 78% de los 51 pacientes con respuestas en curso fueron seguidos durante menos de 12 meses desde la fecha del inicio de la respuesta.

### 13.4 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

$\mu\text{g/L}$ . 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 17.

**Tabla 17: Resultados de eficacia - Cohorte 4 del CHECKMATE-040**

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

<sup>a</sup> Confirmada por BICR.

<sup>b</sup> El intervalo de confianza se basa en el método de Clopper y Pearson.

### 13.5 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 ( $\geq 1\%$ ): En combinación con nivolumab

El CHECKMATE-227 fue un ensayo aleatorizado, de diseño abierto, de varias partes, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente. El estudio incluyó pacientes (de 18 años de edad o más) con NSCLC en Estadio IV o recurrente histológicamente confirmado (según la 7ma. clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón [ASLC]), estado funcional ECOG 0 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 requerieran inmunosupresión sistémica fueron excluidos del estudio. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas fueron elegibles si habían retornado a la condición neurológica basal al menos 2 semanas antes del enrolamiento, y habían suspendido el tratamiento con corticosteroides o se encontraban recibiendo una dosis estable o en disminución <10 mg de equivalentes de prednisona por día.

Los resultados de eficacia primarios se basaron en la Parte 1a del estudio, que se limitó a pacientes con expresión tumoral de PD-L1  $\geq 1\%$ . Las muestras tumorales fueron evaluadas prospectivamente usando el

ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en un laboratorio central. La aleatorización fue estratificada por histología tumoral (no escamoso versus escamoso). La evaluación de la eficacia se basó en la comparación entre:

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

Los regímenes de quimioterapia consistieron en pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) y cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) o pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) y carboplatino (AUC 5 o 6) para el NSCLC no escamoso, o gemcitabina (1000 o 1250 mg/m<sup>2</sup>) y cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) o gemcitabina (1000 mg/m<sup>2</sup>) 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 18 y la Figura 3.

**Tabla 18: Resultados de eficacia (PD-L1 ≥1%) - CHECKMATE-227 Parte 1a**

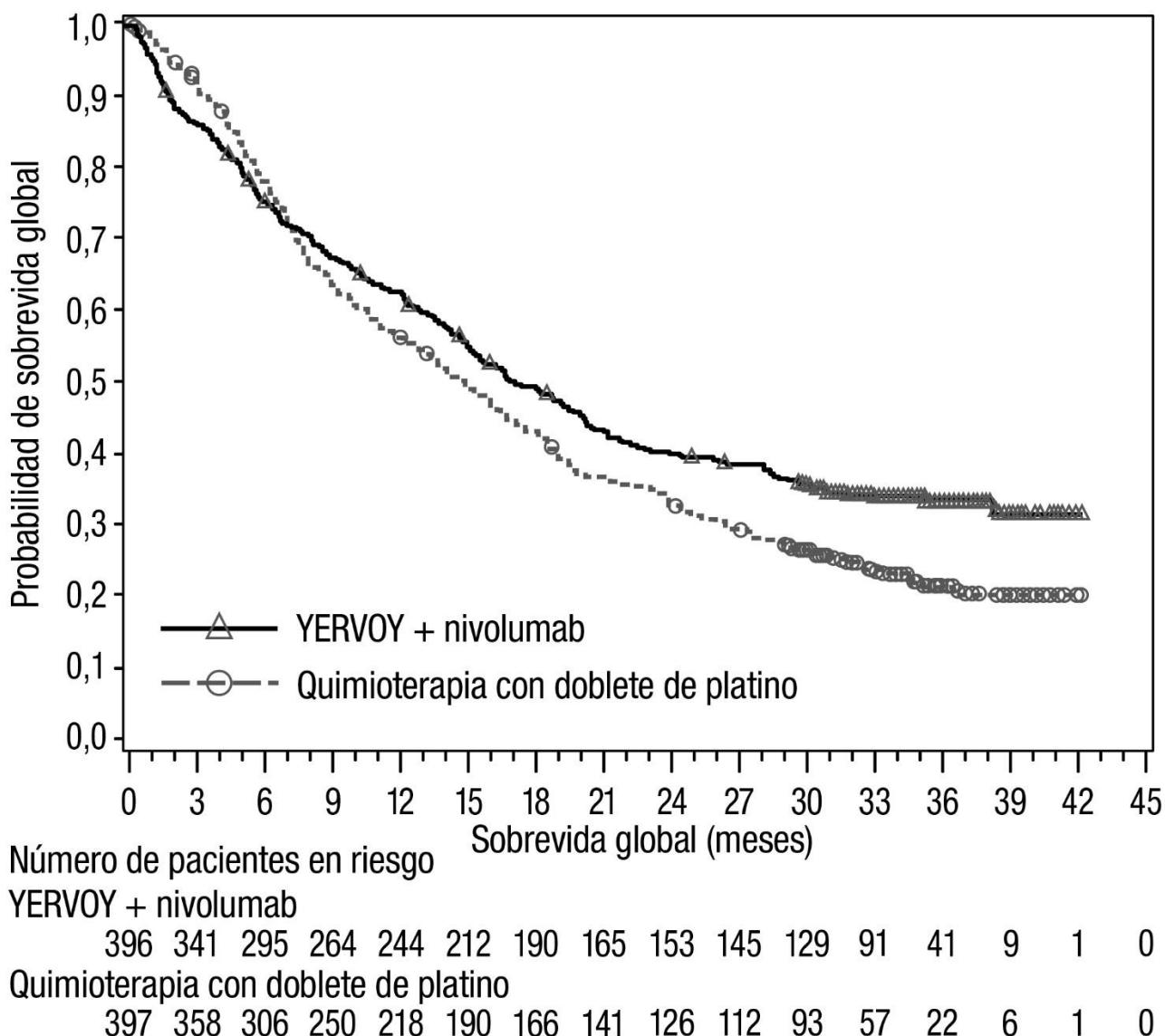
	<b>YERVOY y nivolumab (n=396)</b>	<b>Quimioterapia con doblete de platino (n=397)</b>
<b>Sobrevida global</b>		
Eventos (%)	258 (65%)	298 (75%)
Mediana (meses) <sup>a</sup> (IC del 95%)	17,1 (15, 20,1)	14,9 (12,7, 16,7)
Cociente de riesgo (IC del 95%) <sup>b</sup>		0,79 (0,67, 0,94)

**Tabla 18: Resultados de eficacia (PD-L1 ≥1%) - CHECKMATE-227 Parte 1a**

	<b>YERVOY y nivolumab (n=396)</b>	<b>Quimioterapia con doblete de platino (n=397)</b>
Valor p de rango logarítmico estratificado		0,0066

<sup>a</sup> Estimación por Kaplan-Meier.

<sup>b</sup> Basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

**Figura 3: Sobrevida global (PD-L1 ≥1%) - CHECKMATE-227**

La PFS evaluada por BICR mostró un HR de 0,82 (IC del 95%: 0,69, 0,97), con una mediana de PFS de 5,1 meses (IC del 95%: 4,1, 6,3) en el brazo de YERVOY y nivolumab y de 5,6 meses (IC del 95%: 4,6, 5,8) en el brazo de quimioterapia con doblete de platino. La ORR confirmada evaluada por BICR fue del

36% (IC del 95%: 31, 41) en el brazo de YERVOY y nivolumab, y del 30% (IC del 95%: 26, 35) en el brazo de quimioterapia con doblete de platino. La mediana de la duración de la respuesta observada en el brazo de YERVOY y nivolumab fue de 23,2 meses y de 6,2 meses en el brazo de quimioterapia con doblete de platino.

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

El CHECKMATE-9LA fue un ensayo aleatorizado, abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente. El ensayo incluyó pacientes (de 18 años de edad o más) con NSCLC en Estadio IV o recurrente histológicamente confirmado (según la 7ma. clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón [IASLC]), estado funcional ECOG 0 o 1, y sin terapia antineoplásica previa (incluyendo inhibidores de EGFR y ALK) para la enfermedad metastásica. Los pacientes fueron enrolados independientemente de su estado de PD-L1 tumoral. Los pacientes con mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK conocidas sensibles a las terapias con inhibidores dirigidos disponibles, metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa, o afecciones médicas que requerieran 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/m<sup>2</sup>, o cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> y pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> para el NSCLC no escamoso; o carboplatino (AUC 6) y paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 65$  años y un 10% de los pacientes  $\geq 75$  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 19.

**Tabla 19: Resultados de eficacia - CHECKMATE-9LA**

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

<sup>a</sup> Basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

<sup>b</sup> El valor p se compara con el alfa asignado de 0,033 para este análisis preliminar.

<sup>c</sup> El valor p se compara con el alfa asignado de 0,0252 para este análisis preliminar.

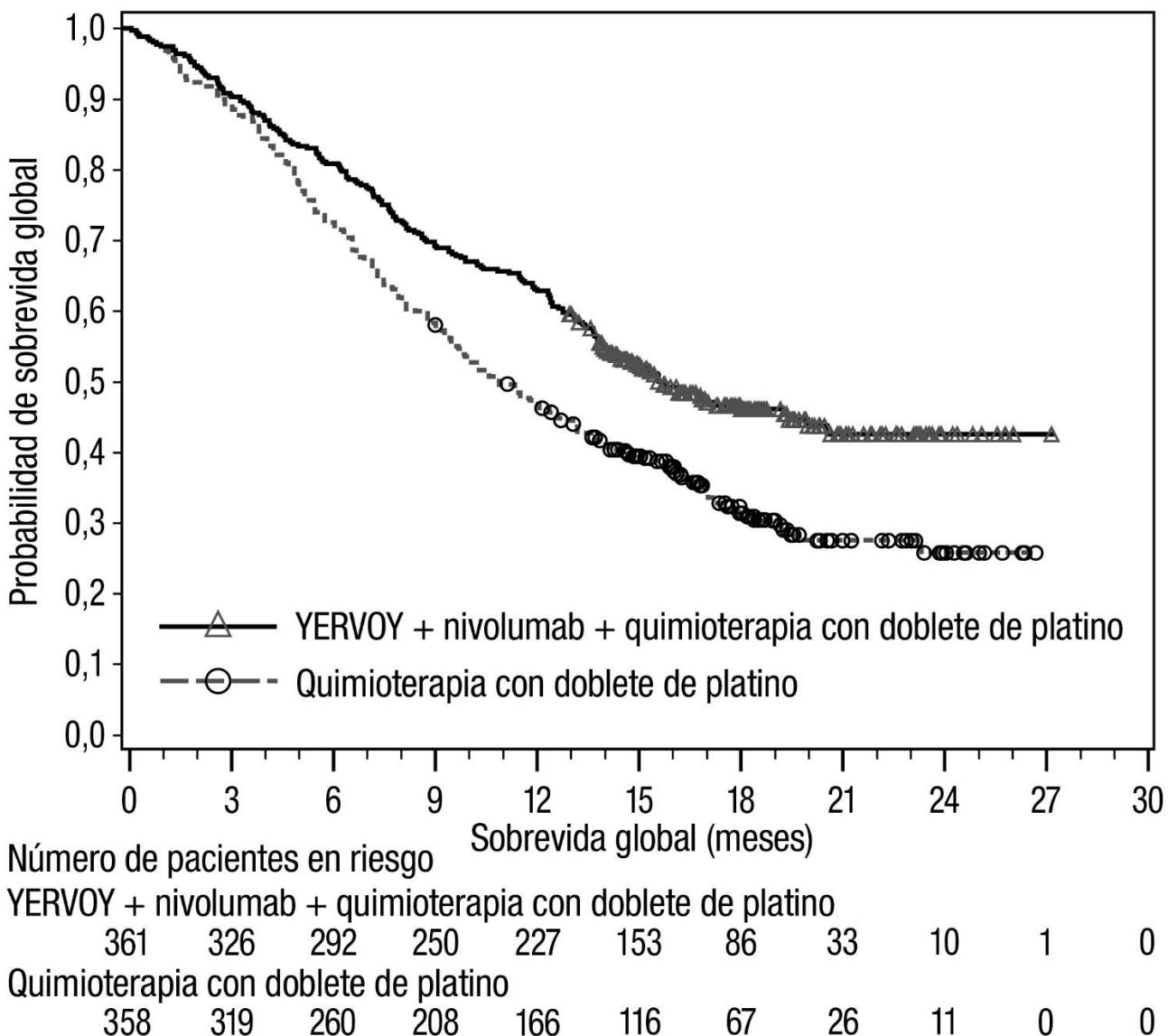
<sup>d</sup> Estimación por Kaplan-Meier.

<sup>e</sup> Intervalo de confianza basado en el método de Clopper-Pearson.

<sup>f</sup> 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 4).

**Figura 4:** Sobrevida global - CHECKMATE-9LA



## 14 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

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

- X 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.

## 15 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 acerca del riesgo de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria que pueden requerir tratamiento con corticosteroides y la suspensión o discontinuación de YERVOY, que incluyen:

- Enterocolitis/colitis: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de diarrea o dolor abdominal severo [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Hepatitis: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de ictericia, náuseas o vómitos severos, dolor del lado derecho del abdomen, letargo, o formación de hematomas o sangrado fácil [véase *Advertencias y Precauciones (5.2)*].
- Reacciones dérmicas adversas: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de erupción dérmica [véase *Advertencias y Precauciones (5.3)*].
- Neuropatías: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de neuropatías [véase *Advertencias y Precauciones (5.4)*].
- Endocrinopatías: 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 [véase *Advertencias y Precauciones (5.5)*].
- Neumonitis: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de cualquier empeoramiento o nuevo cuadro de tos, dolor de pecho o falta de aliento [véase *Advertencias y Precauciones (5.6)*].
- Nefritis y disfunción renal: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de signos o síntomas de nefritis, que incluyen menor producción de orina, sangre en la orina, inflamación de los tobillos, pérdida del apetito, y cualquier otro síntoma de disfunción renal [véase *Advertencias y Precauciones (5.7)*].
- Encefalitis: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de signos o síntomas neurológicos de encefalitis [véase *Advertencias y Precauciones (5.8)*].

Reacciones a la perfusión

- Advertir a los pacientes acerca del potencial riesgo de reacciones a la perfusión [véase *Advertencias y Precauciones (5.9)*].

Mujeres en edad fértil

- Advertir a las pacientes mujeres que YERVOY puede causar daño fetal. 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)*].

- Indicar a las pacientes mujeres que se comuniquen con su médico en caso de embarazo o sospecha de embarazo [*véase Advertencias y Precauciones (5.11) y Uso en Poblaciones Específicas (8.1, 8.3)*].

#### Lactancia

- Aconsejar a las mujeres que no amamanten 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 2020