

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

YERVOY 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 5 mg de ipilimumab.

Un vial de 10 ml contiene 50 mg de ipilimumab.

Un vial de 40 ml contiene 200 mg de ipilimumab.

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal (IgG1κ) anti-CTLA-4 completamente humano, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de concentrado contiene 0,1 mmol de sodio, lo que corresponde a 2,30 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Líquido de incoloro a amarillo pálido, de transparente a ligeramente opalescente, que podría contener algunas (pocas) partículas y tiene un pH de 7,0 y una osmolalidad de 260-300 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Melanoma

YERVOY en monoterapia está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos y adolescentes de 12 años y mayores (ver sección 4.4).

YERVOY en combinación con nivolumab está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

En relación con nivolumab en monoterapia se ha establecido un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) para la combinación de nivolumab con ipilimumab, solo en los pacientes con baja expresión de PD-L1 en el tumor (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Carcinoma de células renales (CCR)

YERVOY en combinación con nivolumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado de riesgo intermedio/alto (ver sección 5.1).

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

YERVOY en combinación con nivolumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutación sensibilizante de EGFR o la translocación ALK.

Mesotelioma pleural maligno (MPM)

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

Cáncer colorrectal (CRC) con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR, por sus siglas en inglés) o inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H, por sus siglas en inglés)

YERVOY en combinación con nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos o inestabilidad de microsatélites alta después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina (ver sección 5.1).

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

YERVOY en combinación con nivolumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Evaluación de PD-L1

Si se especifica en la indicación, la selección del paciente para el tratamiento con YERVOY en función de la expresión de PD-L1 en el tumor se debe confirmar mediante un test validado (ver secciones 4.1, 4.4 y 5.1).

Posología

YERVOY en monoterapia

Melanoma

Adultos y adolescentes de 12 años y mayores

El régimen de inducción recomendado de YERVOY es de 3 mg/kg, administrados por vía intravenosa a lo largo de un período de 30 minutos cada 3 semanas, con un total de 4 dosis. Los pacientes deben recibir el régimen de inducción entero (4 dosis) según lo toleren, independientemente de la aparición de nuevas lesiones o el crecimiento de lesiones existentes. Las evaluaciones de la respuesta tumoral se deben realizar sólo una vez terminado el tratamiento de inducción.

YERVOY en combinación con nivolumab

Melanoma

La dosis recomendada es 3 mg/kg de ipilimumab en combinación con 1 mg/kg de nivolumab, administrados por vía intravenosa cada 3 semanas para las 4 primeras dosis. Después se continúa con una segunda fase en la que se administra por vía intravenosa nivolumab en monoterapia 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas, como se presenta en la Tabla 1. Para la fase de monoterapia, la primera dosis de nivolumab se debe administrar:

- 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se administra 240 mg cada 2 semanas; o
- 6 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se administra 480 mg cada 4 semanas.

Tabla 1: Dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de ipilimumab en combinación con nivolumab

	Fase de combinación, cada 3 semanas durante 4 ciclos de administración	Fase de monoterapia
Nivolumab	1 mg/kg durante 30 minutos	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos
Ipilimumab	3 mg/kg durante 30 minutos	-

Carcinoma de células renales y cáncer colorrectal dMMR o MSI-H

La dosis recomendada es 1 mg/kg de ipilimumab en combinación con 3 mg/kg de nivolumab, administrados por vía intravenosa cada 3 semanas para las 4 primeras dosis. Después se continúa con una segunda fase en la que se administra por vía intravenosa nivolumab en monoterapia 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas (solo CCR), como se presenta en la Tabla 2. Para la fase de monoterapia, la primera dosis de nivolumab se debe administrar:

- 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se administra 240 mg cada 2 semanas; o
- 6 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se administra 480 mg cada 4 semanas (solo CCR).

Tabla 2: Dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de ipilimumab en combinación con nivolumab para CCR y CRC dMMR o MSI-H

	Fase de combinación, cada 3 semanas durante 4 ciclos de administración	Fase de monoterapia
Nivolumab	3 mg/kg durante 30 minutos	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos (solo CCR)
Ipilimumab	1 mg/kg durante 30 minutos	-

Mesotelioma pleural maligno

La dosis recomendada es 1 mg/kg de ipilimumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas en combinación con 360 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes continúan el tratamiento hasta 24 meses si no tienen progresión de la enfermedad.

Carcinoma de células escamosas de esófago

La dosis recomendada es 1 mg/kg de ipilimumab administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas en combinación con 3 mg/kg de nivolumab cada 2 semanas o 360 mg de nivolumab cada 3 semanas administrados por vía intravenosa durante 30 minutos. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.

YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia

Cáncer de pulmón no microcítico

La dosis recomendada es 1 mg/kg de ipilimumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas en combinación con 360 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, y quimioterapia basada en platino administrada cada 3 semanas. Después de completar 2 ciclos de quimioterapia, el tratamiento continúa con 1 mg/kg de ipilimumab cada 6 semanas en combinación con 360 mg de nivolumab administrados por vía

intravenosa cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Duración del tratamiento

El tratamiento con YERVOY en combinación con nivolumab, se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento (y hasta la duración máxima del tratamiento si está especificado para una indicación).

Se han observado respuestas atípicas (p.ej., un aumento transitorio en el tamaño del tumor o lesiones pequeñas nuevas, en los primeros meses seguido por la reducción del tumor). Se recomienda continuar el tratamiento en combinación con YERVOY en los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que dicha progresión se confirme.

Se deben evaluar pruebas de función hepática (PFH) y pruebas de función tiroidea a nivel basal y antes de cada dosis de YERVOY. Además, durante el tratamiento con YERVOY se debe evaluar cualquier signo o síntoma que pueda corresponder a reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, como diarrea y colitis (ver Tablas 3A, 3B y la sección 4.4).

Niños menores de 12 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ipilimumab en niños menores de 12 años.

Suspensión permanente del tratamiento o suspensión de dosis

El manejo de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario podría exigir la suspensión de una dosis o la suspensión permanente del tratamiento con YERVOY y la instauración de tratamiento sistémico con dosis altas de corticoesteroides. En algunos casos, podría considerarse la adición de otro tratamiento inmunosupresor (ver sección 4.4).

No se recomienda ni el aumento ni la reducción de la dosis. Es posible que se requiera un retraso o la suspensión de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individual.

Las directrices para la suspensión permanente del tratamiento o la suspensión de dosis se describen en las Tablas 3A y 3B para YERVOY en monoterapia, y en la Tabla 3C para YERVOY en combinación con nivolumab o la administración de la segunda fase del tratamiento (nivolumab en monoterapia) tras el tratamiento en combinación. En la sección 4.4 se describen instrucciones detalladas para el manejo de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario.

Tabla 3A Cuándo suspender permanentemente el tratamiento con YERVOY en monoterapia	
Suspenda permanentemente el tratamiento con YERVOY en pacientes con las siguientes reacciones adversas. El manejo de estas reacciones adversas podría precisar también tratamiento sistémico con dosis altas de corticoesteroides si se demuestra o se sospecha que están relacionadas con el sistema inmunitario (ver las directrices de manejo detalladas en la sección 4.4).	
Reacciones adversas	Grado de los CTCAE del NCI v4^a
Gastrointestinales: Síntomas graves (dolor abdominal, diarrea grave o cambio significativo en el número de deposiciones, sangre en las heces, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrea o colitis de Grado 3 o 4
Hepáticas: Elevaciones graves de la aspartato aminotransferasa (AST), la alanina aminotransferasa (ALT) o de la bilirrubina total o síntomas de hepatotoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elevación en AST, ALT o bilirrubina total de Grado 3 o 4
Piel: Erupción cutánea potencialmente mortal (incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica) o prurito generalizado grave que interfiere con las actividades de la vida diaria o requiere intervención médica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erupción de Grado 4 o prurito de Grado 3
Neurológicas: Neuropatía motora o sensitiva grave de nueva aparición o con empeoramiento	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neuropatía motora o sensitiva de Grado 3 o 4
Otros órganos y sistemas^b: (p. ej. nefritis, neumonitis, pancreatitis, miocarditis no infecciosa, diabetes)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reacciones relacionadas con el sistema inmunitario de Grado $\geq 3^c$ ▪ Trastornos oculares relacionados con el sistema inmunitario de Grado ≥ 2 que NO responden al tratamiento inmunosupresor tópico ▪ Diabetes de Grado 4

^a Los grados de toxicidad se determinan de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute. Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^b Cualquier otra reacción adversa que esté demostrada o se sospeche su relación con el sistema inmunitario se debe calificar de acuerdo con los CTCAE. La decisión acerca de si se debe suspender YERVOY se debe basar en la gravedad.

^c Pacientes con endocrinopatía grave (de Grado 3 o 4) controlados con tratamiento hormonal sustitutivo pueden continuar en tratamiento.

Tabla 3B Cuándo suspender una dosis de YERVOY en monoterapia	
Suspenda la dosis de YERVOY^a en pacientes con las siguientes reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. Ver las directrices de manejo detalladas en la sección 4.4.	
<u>Reacciones adversas</u>	Acción
Gastrointestinales: Diarrea o colitis moderada, que no se controlan con tratamiento médico o que persisten (5-7 días) o se repiten	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspender la dosis hasta que la reacción adversa se resuelva a Grado 1 o Grado 0 (o vuelva al nivel basal). 2. Si se ha producido la resolución, reanudar el tratamiento^d. 3. Si no se produce la resolución, continuar con la suspensión de las dosis hasta la resolución y después reanudar el tratamiento^d. 4. Suspender permanentemente el tratamiento con YERVOY si no se resuelve hasta Grado 1 o Grado 0 o se vuelve al nivel basal.
Hepáticas: Elevación Grado 2 en AST, ALT, o bilirrubina total	
Piel: Erupción cutánea de moderada a grave (Grado 3) ^b o prurito (Grado 2) generalizado/intenso independientemente de la etiología	
Endocrinas: Reacciones adversas graves en las glándulas endocrinas, como hipofisitis y tiroiditis que no se controlan adecuadamente con tratamiento hormonal sustitutivo o tratamiento inmunosupresor a dosis altas Diabetes de Grado 3	
Neurológicas: Neuropatía motora moderada (Grado 2) ^b inexplicada, debilidad muscular o neuropatía sensitiva (que dura más de 4 días)	
Otras reacciones adversas moderadas^c	

^a No se recomienda reducción de la dosis de YERVOY.

^b Los grados de toxicidad se determinan de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute. Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^c Cualquier otra reacción adversa en otro órgano o sistema que se considere relacionada con el sistema inmunitario debe calificarse de acuerdo con los CTCAE. La decisión acerca de si debe suspenderse una dosis de YERVOY debe basarse en la gravedad.

^d Hasta la administración de las 4 dosis o de que hayan transcurrido 16 semanas desde la primera dosis, lo que ocurra primero.

Tabla 3C: Modificaciones del tratamiento recomendadas para YERVOY en combinación con nivolumab o para la administración de la segunda fase del tratamiento (nivolumab en monoterapia) tras el tratamiento en combinación

Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunorrelacionada	Neumonitis de Grado 2	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y mejoren las anomalías radiográficas y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado
	Neumonitis de Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Colitis inmunorrelacionada	Diarrea o colitis de Grado 2	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides, si fuese necesario, haya finalizado
	Diarrea o colitis Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Hepatitis inmunorrelacionada	Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) o bilirrubina total de Grado 2	Suspender la(s) dosis hasta que los valores de laboratorio disminuyan hasta el valor basal y el tratamiento con corticosteroides, si fuese necesario, haya finalizado
	Elevación de AST, ALT o bilirrubina total de Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Nefritis e insuficiencia renal inmunorrelacionadas	Elevación de creatinina de Grado 2 o 3	Suspender la(s) dosis hasta que el valor de creatinina disminuya hasta el valor basal y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado
	Elevación de creatinina de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Endocrinopatías inmunorrelacionadas	Hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisitis sintomáticos de Grado 2 o 3, Insuficiencia suprarrenal de Grado 2 Diabetes de Grado 3	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides (si fuese necesario para los síntomas de inflamación aguda) haya finalizado. El tratamiento se debe continuar en presencia de tratamiento hormonal de sustitución ^a hasta que los síntomas desaparezcan
	Hipotiroidismo de Grado 4 Hipertiroidismo de Grado 4 Hipofisitis de Grado 4 Insuficiencia suprarrenal de Grado 3 o 4 Diabetes de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Reacciones adversas cutáneas inmunorrelacionadas	Erupción de Grado 3	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado

Tabla 3C: Modificaciones del tratamiento recomendadas para YERVOY en combinación con nivolumab o para la administración de la segunda fase del tratamiento (nivolumab en monoterapia) tras el tratamiento en combinación

	Erupción de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Suspender de forma permanente el tratamiento (ver sección 4.4)
Miocarditis inmunorrelacionada	Miocarditis de Grado 2	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado ^b
	Miocarditis de Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
	Grado 3 (la primera vez que ocurre)	Suspender la(s) dosis
Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas	Grado 4 o Grado 3 recurrente; Grado 2 o 3 persistente a pesar de la modificación del tratamiento; imposibilidad de reducir la dosis de corticosteroides hasta 10 mg de prednisona o equivalente por día	Suspender de forma permanente el tratamiento

Nota: los grados de toxicidad se determinan de acuerdo con los Criterios de terminología común para acontecimientos adversos del National Cancer Institute versión 4.0 (NCI-CTCAE v4).

^a La recomendación para el uso de tratamiento hormonal de sustitución se incluye en la sección 4.4.

^b No se conoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con ipilimumab en combinación con nivolumab en pacientes que hayan experimentado miocarditis inmunorrelacionada previamente.

YERVOY en combinación con nivolumab se debe suspender de forma permanente en los siguientes casos:

- Reacciones adversas de Grado 4 o de Grado 3 recurrentes;
- Reacciones adversas de Grado 2 o 3 persistentes a pesar de su manejo.

Cuando se administra YERVOY en combinación con nivolumab, si se interrumpe la administración de uno de ellos, el otro también se debe interrumpir. Si se decide continuar el tratamiento después de haberse interrumpido, tanto el tratamiento de combinación como la monoterapia con nivolumab se deben continuar en función de la evaluación individual de cada paciente.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de YERVOY en monoterapia en niños menores de 12 años. Los datos disponibles son muy limitados. YERVOY no se debe utilizar en niños menores de 12 años.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de YERVOY en combinación con nivolumab en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8 y 5.1, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Pacientes de edad avanzada

No se han notificado diferencias en la seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes (< 65 años). Los datos de primera línea de CCR en pacientes de

75 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones sobre esta población (ver sección 5.1). No es necesario un ajuste específico de la dosis en esta población (ver sección 5.1).

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de YERVOY en pacientes con insuficiencia renal. De acuerdo con los resultados de farmacocinética poblacional, no es necesario un ajuste específico de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de YERVOY en pacientes con insuficiencia hepática. De acuerdo con los resultados de farmacocinética poblacional, no es necesario un ajuste específico de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2). YERVOY se debe administrar con precaución en pacientes con niveles de transaminasas $\geq 5 \times$ LSN o niveles de bilirrubina $> 3 \times$ LSN a nivel basal (ver sección 5.1).

Forma de administración

YERVOY se administra por vía intravenosa. El periodo de perfusión recomendado es de 30 minutos.

YERVOY se puede utilizar para administración intravenosa sin dilución o se puede diluir en solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%) a concentraciones entre 1 y 4 mg/ml.

YERVOY no se debe administrar como inyección en bolo intravenoso.

Cuando se administre el tratamiento en combinación con nivolumab o en combinación con nivolumab y quimioterapia, se debe administrar nivolumab en primer lugar seguido de YERVOY y después la quimioterapia (si procede), en el mismo día. Utilizar bolsas de perfusión y filtros distintos para cada perfusión.

Para consultar las instrucciones sobre la preparación y manejo del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Evaluación del estado de PD-L1

Cuando se evalúe el estado de PD-L1 en el tumor, es importante que se utilice una metodología correctamente validada y robusta.

Ipilimumab en combinación con nivolumab

Cuando se administre ipilimumab en combinación, consultar la Ficha Técnica de los otros componentes del tratamiento de combinación antes de iniciar el tratamiento. Para obtener información adicional sobre las advertencias y precauciones asociadas con el tratamiento con nivolumab, consulte la Ficha Técnica de nivolumab. La mayoría de las reacciones adversas inmunorrelacionadas mejoran o se resuelven con un manejo adecuado, incluido la iniciación del tratamiento con corticosteroides y las modificaciones del tratamiento (ver sección 4.2). Las reacciones adversas inmunorrelacionadas se han producido con mayor frecuencia cuando nivolumab se administró en combinación con ipilimumab comparado con nivolumab en monoterapia.

También se han notificado reacciones adversas cardíacas y pulmonares, incluida embolia pulmonar, con el tratamiento de combinación. Los pacientes se deben vigilar antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica durante el tratamiento para detectar reacciones adversas cardíacas y pulmonares, así como signos clínicos, síntomas, y alteraciones de los valores de laboratorio que indican alteraciones de electrolitos y deshidratación. Ipilimumab en combinación con nivolumab se debe interrumpir si se producen reacciones adversas cardíacas y pulmonares graves recurrentes o que sean potencialmente mortales (ver sección 4.2).

Los pacientes se deben vigilar de forma continuada (como mínimo hasta 5 meses después de la última dosis) ya que se puede producir una reacción adversa con ipilimumab en combinación con nivolumab en cualquier momento durante o después de la suspensión del tratamiento.

Reacciones relacionadas con el sistema inmunitario

Ipilimumab se asocia a reacciones adversas inflamatorias que se producen por aumento o exceso de la actividad inmunitaria (reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario), probablemente relacionadas con su mecanismo de acción. Las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, que pueden ser graves o potencialmente mortales, pueden implicar al sistema gastrointestinal, hígado, piel, sistema nervioso, sistema endocrino u otros órganos y sistemas. Aunque la mayoría de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario se produjeron durante el período de inducción, se ha notificado también su aparición meses después de la última dosis de ipilimumab. A menos que una etiología alternativa haya sido identificada, la diarrea, el aumento de la frecuencia de las deposiciones, las heces sanguinolentas, las elevaciones de PFH, la erupción y la endocrinopatía se deben considerar inflamatorias y relacionadas con ipilimumab. El diagnóstico precoz y el manejo adecuado son esenciales para minimizar las complicaciones potencialmente mortales.

Podrían ser necesarios corticoesteroides sistémicos a dosis altas con o sin tratamiento inmunosupresor adicional para el manejo de las reacciones adversas graves relacionadas con el sistema inmunitario. Las pautas de tratamiento específicas de ipilimumab para las reacciones adversas inmunorrelacionadas se describen a continuación para su uso como monoterapia y en combinación con nivolumab.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunorrelacionadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar esta etiología o excluir otra causa. De acuerdo a la gravedad de las reacciones adversas, se debe suspender el tratamiento con ipilimumab o ipilimumab en combinación con nivolumab y se deben administrar corticosteroides. Si se emplea inmunosupresión con corticosteroides para tratar una reacción adversa que ocurra como consecuencia del tratamiento en combinación, se debe iniciar una reducción progresiva de la dosis de al menos 1 mes de duración hasta que se observe mejoría. Una disminución rápida de la dosis puede provocar un empeoramiento o recurrencia de la reacción adversa. Se debe añadir tratamiento inmunosupresor sin corticosteroides si se observa un empeoramiento o no se produce una mejoría a pesar del uso de corticosteroides.

Ipilimumab en combinación con nivolumab no se deben reanudar mientras el paciente esté recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides u otro tratamiento inmunosupresor. Se deben utilizar antibióticos profilácticos para prevenir la aparición de infecciones oportunistas en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

Ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender de forma permanente si se produce cualquier reacción adversa inmunorrelacionada grave, recurrente y ante cualquier reacción adversa inmunorrelacionada que pueda ser potencialmente mortal.

Reacciones gastrointestinales relacionadas con el sistema inmunitario

Ipilimumab en monoterapia

Ipilimumab se asocia a reacciones gastrointestinales graves relacionadas con el sistema inmunitario. Se han notificado casos de muertes por perforación gastrointestinal en ensayos clínicos (ver sección 4.8).

En pacientes que recibieron ipilimumab en monoterapia a dosis de 3 mg/kg en un estudio de Fase 3 de melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) (MDX010-20, ver sección 5.1), la mediana de tiempo hasta la aparición de reacciones gastrointestinales relacionados con el sistema inmunitario graves o mortales (de Grado 3-5) fue de 8 semanas (rango de 5 a 13 semanas) desde el comienzo del tratamiento. Con las directrices de manejo especificadas en el protocolo, hubo resolución (definida como una mejoría hasta una gravedad leve [Grado 1] o menor o hasta el Grado basal) en la mayoría de los casos (90%), con una mediana de tiempo desde la aparición hasta la resolución de 4 semanas (rango de 0,6 a 22 semanas).

Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas gastrointestinales que puedan ser indicativos de colitis o perforación gastrointestinal relacionadas con el sistema inmunitario. La presentación clínica puede incluir diarrea, aumento de los movimientos intestinales, dolor abdominal o hematoquecia, con o sin fiebre. En los ensayos clínicos, la colitis relacionada con el sistema inmunitario se asoció a evidencias de inflamación mucosa, con o sin ulceraciones, e infiltración linfocitaria y neutrofílica. Se han notificado casos poscomercialización de infección/reactivación del citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis relacionada con el sistema inmunitario refractaria a los corticosteroides. Tras la presentación de diarrea o colitis se debe realizar un estudio en heces para descartar causas infecciosas u otras causas alternativas.

Las recomendaciones de tratamiento para la diarrea o la colitis se basan en la gravedad de los síntomas (según la clasificación por grados de gravedad de los CTCAE del NCI, v4). Los pacientes con diarrea de leve a moderada (de Grado 1 o 2) (un aumento de hasta 6 deposiciones al día) o sospecha de colitis de leve a moderada (p. ej., dolor abdominal o sangre en las heces) pueden seguir en tratamiento con ipilimumab. Se aconseja tratamiento sintomático (p. ej., loperamida, reposición de líquidos) y vigilancia estrecha. Si los síntomas de leves a moderados recurren o persisten durante 5-7 días, se debe suspender la dosis programada de ipilimumab y se debe iniciar el tratamiento con corticosteroides (p. ej., prednisona 1 mg/kg por vía oral una vez al día o equivalente). Si se resuelven a Grados 0-1 o se vuelve al nivel basal, se puede reanudar el tratamiento con ipilimumab (ver sección 4.2).

Ipilimumab se debe suspender permanentemente en pacientes con diarrea o colitis grave (Grado 3 o 4) (ver sección 4.2) y se debe iniciar inmediatamente tratamiento sistémico con corticosteroides intravenosos a dosis elevadas. (En ensayos clínicos, se ha utilizado metilprednisolona, 2 mg/kg/día). Una vez que la diarrea y otros síntomas están controlados, el inicio de la reducción progresiva de los corticosteroides queda a criterio clínico. En los ensayos clínicos, la reducción rápida de la dosis (a lo largo de períodos < 1 mes) condujo a la recurrencia de la diarrea o la colitis en algunos pacientes. Se debe evaluar a los pacientes por si tienen indicios de perforación gastrointestinal o peritonitis.

La experiencia en ensayos clínicos sobre el manejo de la diarrea o la colitis refractaria a los corticosteroides es limitada. Se debe valorar la adición de un agente inmunodepresor alternativo al régimen de corticosteroides en la colitis relacionada con el sistema inmunitario refractaria a los corticosteroides si se excluyen otras causas (incluida la infección/reactivación del citomegalovirus (CMV) evaluada mediante PCR viral en biopsia y otras etiologías víricas, bacterianas y parasitarias). En los ensayos clínicos, se añadió una dosis única de infliximab 5 mg/kg a menos que estuviera contraindicado. No se debe utilizar infliximab si se sospecha perforación gastrointestinal o sepsis (ver el Resumen de Características del Producto de infliximab).

Colitis inmunorrelacionada

Ipilimumab en combinación con nivolumab

Se ha observado diarrea o colitis grave con ipilimumab en combinación con nivolumab (ver sección 4.8). Los pacientes se deben vigilar en relación a su diarrea y a otros síntomas relacionados con la colitis, como dolor abdominal y presencia de moco o sangre en las heces. Se deben descartar las etiologías infecciosas y las relacionadas con la enfermedad.

Para diarrea o colitis de Grado 4, se debe suspender de forma permanente ipilimumab en combinación con nivolumab, e iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona.

Para diarrea o colitis de Grado 3, se debe suspender permanentemente ipilimumab en combinación con nivolumab, e iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona.

En el caso de diarrea o colitis de Grado 2, suspender ipilimumab en combinación con nivolumab. Si persiste la diarrea o la colitis, se debe tratar con corticosteroides a una dosis equivalente de 0,5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona. Una vez que se produzca una mejoría, se debe reiniciar ipilimumab en combinación con nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, si fuese necesario. Si se produjese un empeoramiento o no se observase una mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, aumentar la dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona y suspender ipilimumab en combinación con nivolumab de forma permanente.

Neumonitis inmunorrelacionada

Ipilimumab en combinación con nivolumab

Se ha observado neumonitis grave o enfermedad pulmonar intersticial, que incluyen casos mortales, con ipilimumab en combinación con nivolumab (ver sección 4.8). Los pacientes se deben vigilar en cuanto a los signos y síntomas de neumonitis, tales como cambios radiográficos (p. ej., opacidades focales vitrales en la base, infiltrados en parches), disnea e hipoxia. Se deben descartar las etiologías infecciosas y las relacionadas con la enfermedad.

En el caso de neumonitis de Grado 3 o 4, ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender de forma permanente y se debe iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona.

Para neumonitis de Grado 2 (sintomática), ipilimumab en combinación con nivolumab se deben interrumpir e iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 mg/kg/día de metilprednisolona. Una vez que se produzca una mejoría, se debe reiniciar ipilimumab en combinación con nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Si se produjese un empeoramiento o no se observase una mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, aumentar la dosis equivalente de 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona y suspender ipilimumab en combinación con nivolumab de forma permanente.

Hepatotoxicidad relacionada con el sistema inmunitario

Ipilimumab en monoterapia

Ipilimumab se asocia a hepatotoxicidad grave relacionada con el sistema inmunitario. Se ha comunicado insuficiencia hepática mortal en ensayos clínicos (ver sección 4.8).

En pacientes que recibieron monoterapia con ipilimumab con dosis de 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, el tiempo hasta la aparición de hepatotoxicidad de moderada a grave o mortal (Grado 2-5) relacionada con el sistema inmunitario osciló entre 3 y 9 semanas desde el comienzo del tratamiento. Con las directrices de manejo especificadas en el protocolo, el tiempo hasta la resolución osciló entre 0,7 y 2 semanas.

Antes de cada dosis de ipilimumab, se deben evaluar las transaminasas hepáticas y la bilirrubina, porque los cambios de laboratorio prematuros podrían ser indicativos de hepatitis emergente relacionada con el sistema inmunitario (ver sección 4.2). Se pueden presentar elevaciones de las PFH en ausencia de síntomas clínicos. Es necesario evaluar a los pacientes con elevaciones de la AST y la ALT o la bilirrubina total para descartar otras causas de lesión hepática, como las infecciones, la progresión del tumor o la medicación concomitante y se les debe vigilar hasta la resolución. Las biopsias hepáticas de pacientes que tuvieron hepatotoxicidad relacionada con el sistema inmunitario mostraron evidencias de inflamación aguda (neutrófilos, linfocitos y macrófagos).

En pacientes con elevación de las transaminasas o de la bilirrubina total Grado 2, se debe suspender la dosis programada de ipilimumab y se deben vigilar las PFH hasta la resolución. Tras la mejora, se puede reanudar el tratamiento con ipilimumab (ver sección 4.2).

En pacientes con elevación de las transaminasas o de la bilirrubina total Grado 3 o 4, el tratamiento se debe interrumpir definitivamente (ver sección 4.2) y se debe iniciar inmediatamente tratamiento sistémico con corticosteroides intravenosos a dosis altas (p. ej., metilprednisolona 2 mg/kg al día o equivalente). En dichos pacientes, se deben vigilar las PFH hasta la normalización. Una vez que los síntomas se hayan resuelto y las PFH muestren una mejora mantenida o vuelvan al nivel basal, el inicio de la reducción progresiva de los corticosteroides queda a criterio clínico. La reducción progresiva de los corticosteroides se debe producir a lo largo de un período de al menos 1 mes. Las elevaciones de las PFH durante la reducción progresiva se pueden manejar con un aumento de la dosis de corticosteroides y una reducción progresiva más lenta.

En pacientes con elevaciones significativas de las PFH refractarios al tratamiento con corticosteroides, se puede valorar la adición de un agente inmunosupresor alternativo al régimen de corticosteroides. En los ensayos clínicos, se utilizó el micofenolato de mofetilo en pacientes sin respuesta al tratamiento con corticosteroides o que mostraron una elevación de las PFH durante la reducción progresiva de los corticosteroides que no respondió a un aumento de la dosis de corticosteroides (ver el Resumen de las Características del micofenolato de mofetilo).

Ipilimumab en combinación con nivolumab

Se ha observado hepatitis grave con ipilimumab en combinación con nivolumab (ver sección 4.8). Los pacientes se deben vigilar para la detección de signos y síntomas de hepatitis, tales como elevaciones de transaminasas y bilirrubina total. Se deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.

En el caso de elevaciones de transaminasas o bilirrubina total de Grado 3 o 4, ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender de manera definitiva e iniciar el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona.

En el caso de elevaciones de transaminasas o bilirrubina total de Grado 2, se debe suspender ipilimumab en combinación con nivolumab. Si las elevaciones en estos parámetros de laboratorio persisten, se debe tratar con corticosteroides a una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente. Una vez que se produzca una mejoría, se debe reiniciar ipilimumab en combinación con nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, si fuese necesario. Si se produce un empeoramiento o no se observa una mejoría, a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, se debe aumentar la dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona y suspender ipilimumab en combinación con nivolumab de forma permanente.

Reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario

Se debe tener precaución cuando se considere el uso de ipilimumab o ipilimumab en combinación con nivolumab en un paciente que haya experimentado previamente una reacción adversa cutánea grave o que pueda ser potencialmente mortal con un tratamiento previo de estimulación inmunológica contra el cáncer.

Ipilimumab en monoterapia

Ipilimumab se asocia con reacciones adversas cutáneas graves que podrían estar relacionadas con el sistema inmunitario. Se han observado casos raros de necrólisis epidérmica tóxica (TEN) (incluido el síndrome de Steven Johnson), algunos con desenlace mortal. También se han notificado casos raros de reacción adversa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en ensayos clínicos y durante su utilización después de su comercialización (ver sección 4.8).

El síndrome DRESS se presenta como una erupción con eosinofilia asociada con una o más de las siguientes características: fiebre, linfadenopatía, edema facial e implicación en órganos internos

(hepática, renal, pulmonar). El síndrome DRESS se puede caracterizar por un período de latencia largo (dos a ocho semanas) entre la exposición al medicamento y la aparición de la enfermedad.

La erupción y el prurito inducidos por ipilimumab fueron fundamentalmente leves o moderados (Grado 1 o 2) y respondieron al tratamiento sintomático. En pacientes que recibieron monoterapia con ipilimumab a dosis de 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, la mediana de tiempo hasta la aparición de reacciones adversas cutáneas de moderadas a graves o mortales (Grado 2-5) fue de 3 semanas (rango de 0,9-16 semanas) desde el comienzo del tratamiento. Con las directrices de manejo especificadas en el protocolo, se produjo la resolución en la mayoría de los casos (87%), con una mediana de tiempo desde la aparición hasta la resolución de 5 semanas (rango de 0,6 a 29 semanas).

La erupción y el prurito inducidos por ipilimumab se deben tratar de acuerdo con su gravedad. Los pacientes con una erupción de leve a moderada (Grado 1 o 2) pueden seguir en tratamiento con ipilimumab junto con tratamiento sintomático (p. ej., antihistamínicos). En el caso de erupción de leve a moderada o prurito leve que persiste durante 1 a 2 semanas y no mejora con los corticosteroides tópicos, se podría iniciar tratamiento con corticosteroides orales (p. ej., prednisona 1 mg/kg una vez al día o equivalente).

En pacientes con una erupción grave (Grado 3), se debe suspender la dosis programada de ipilimumab. Si los síntomas iniciales mejoran a leves (Grado 1) o se resuelven, se puede reanudar el tratamiento con ipilimumab (ver sección 4.2).

Se debe suspender definitivamente el tratamiento con ipilimumab en pacientes con una erupción muy grave (de Grado 4) o un prurito grave (de Grado 3) (ver sección 4.2) y se debe iniciar inmediatamente tratamiento sistémico con corticosteroides intravenosos a dosis altas (p. ej., metilprednisolona 2 mg/kg/día) para controlar los síntomas iniciales. Una vez que la erupción o el prurito estén controlados, el inicio de la reducción progresiva de los corticosteroides se debe basar en el criterio clínico. La reducción progresiva de los corticosteroides se debe producir a lo largo de un período de al menos 1 mes.

Ipilimumab en combinación con nivolumab

Se ha observado erupción grave con el tratamiento con ipilimumab en combinación con nivolumab (ver sección 4.8). Ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender si se producen erupciones cutáneas de Grado 3 y suspenderse de forma definitiva con erupciones cutáneas de Grado 4. Las erupciones cutáneas graves se deben manejar con dosis altas de corticosteroides equivalentes a dosis de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona.

Raramente, se han observado casos de SSJ y NET algunos de ellos con desenlace mortal. Si aparecen síntomas o signos de SSJ o NET, el tratamiento con ipilimumab en combinación con nivolumab se debe interrumpir y el paciente se debe derivar a una unidad especializada para su evaluación y tratamiento. Si el paciente ha desarrollado SSJ o NET con el uso de ipilimumab en combinación con nivolumab, se recomienda la interrupción permanente del tratamiento (ver sección 4.2).

Reacciones neurológicas relacionadas con el sistema inmunitario

Ipilimumab en monoterapia

Ipilimumab se asocia a reacciones adversas neurológicas graves relacionadas con el sistema inmunitario. Se ha notificado el síndrome de Guillain-Barré mortal en ensayos clínicos. También se han notificado síntomas parecidos a la miastenia grave (ver sección 4.8). Los pacientes pueden presentar debilidad muscular. También se puede producir neuropatía sensitiva.

Se deben evaluar los casos de neuropatía motora, debilidad muscular o neuropatía sensitiva inexplicados que duran > 4 días y se deben descartar las causas no inflamatorias como la progresión de la enfermedad, las infecciones, los síndromes metabólicos y la medicación concomitante. En pacientes con neuropatía moderada (de Grado 2) (motora con o sin componente sensitivo) probablemente relacionada con ipilimumab, se debe suspender la dosis programada. Si los síntomas neurológicos se

resuelven hasta el nivel basal, el paciente puede reanudar el tratamiento con ipilimumab (ver sección 4.2).

Ipilimumab se debe suspender permanentemente en pacientes con neuropatía sensitiva grave (Grado 3 o 4) en la que se sospeche relación con ipilimumab (ver sección 4.2). Se debe tratar a los pacientes de acuerdo con las directrices de la institución para el manejo de la neuropatía sensitiva y se debe iniciar inmediatamente tratamiento con corticosteroides intravenosos (p. ej., metilprednisolona 2 mg/kg/día).

Los signos progresivos de neuropatía motora se deben considerar relacionados con el sistema inmunitario y tratarse en consecuencia. Ipilimumab se debe suspender permanentemente en pacientes con neuropatía motora grave (Grado 3 o 4) independientemente de su causalidad (ver sección 4.2).

Nefritis e insuficiencia renal inmunorrelacionadas

Ipilimumab en combinación con nivolumab

Se han observado nefritis grave e insuficiencia renal, con el tratamiento con ipilimumab en combinación con nivolumab (ver sección 4.8). Los pacientes se deben vigilar para la detección de signos y síntomas de nefritis o insuficiencia renal. La mayoría de los pacientes presentan un aumento asintomático de la creatinina sérica. Se deben descartar etiologías relacionadas con la enfermedad.

En el caso del aumento de la creatinina sérica de Grado 4, suspender de forma permanente ipilimumab en combinación con nivolumab e iniciar el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona.

En el caso del aumento de la creatinina sérica de Grado 2 o 3, suspender de forma permanente ipilimumab en combinación con nivolumab e iniciar el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 0,5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona. Una vez que se produzca la mejoría, se debe reiniciar ipilimumab en combinación con nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Si se produjese un empeoramiento o no se observase una mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, aumentar la dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona y suspender ipilimumab en combinación con nivolumab de forma permanente.

Endocrinopatía relacionada con el sistema inmunitario

Ipilimumab en monoterapia

Ipilimumab puede causar inflamación de los órganos del sistema endocrino, manifestándose como hipofisitis, hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, diabetes mellitus tipo 1 y cetoacidosis diabética (ver las secciones 4.2 y 4.8), y los pacientes pueden acudir con síntomas inespecíficos, que pueden simular otras causas como las metástasis cerebrales o una enfermedad subyacente. La presentación clínica más frecuente incluye cefalea y cansancio. Los síntomas pueden incluir también defectos del campo visual, alteraciones de la conducta, alteraciones de los electrolitos e hipotensión. Se debe descartar la crisis suprarrenal como causa de los síntomas del paciente. La experiencia clínica con endocrinopatías asociadas a ipilimumab es limitada.

En pacientes que recibieron monoterapia con ipilimumab a dosis de 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, el tiempo hasta la aparición de endocrinopatía de moderada a muy grave (Grado 2-4) relacionada con el sistema inmunitario osciló entre 7 y casi 20 semanas desde el comienzo del tratamiento. Las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario observadas en ensayos clínicos generalmente se controlaron con tratamiento inmunosupresor y tratamiento hormonal sustitutivo.

Si existen signos de crisis suprarrenal como deshidratación grave, hipotensión o shock, se recomienda la administración inmediata de corticosteroides intravenosos con actividad mineralocorticoide y se debe evaluar al paciente por si existe sepsis o infección. Si existen signos de insuficiencia suprarrenal pero el paciente no está en crisis suprarrenal, se deben considerar más investigaciones, incluyendo evaluaciones de laboratorio y de imagen. La evaluación de los resultados de laboratorio para estudiar

la función endocrina se puede hacer antes de comenzar el tratamiento con corticoesteroides. Si las pruebas de imagen de la hipófisis o las pruebas de laboratorio de la función endocrina son anormales, se recomienda un ciclo corto de tratamiento con corticoesteroides a dosis altas (p. ej., dexametasona 4 mg cada seis horas o equivalente) para tratar la inflamación de la glándula afectada y se debe suspender la dosis programada de ipilimumab (ver sección 4.2). Actualmente se desconoce si el tratamiento con corticoesteroides revierte la insuficiencia glandular. También es necesario iniciar tratamiento hormonal sustitutivo, que podría tener que mantenerse a largo plazo.

Para la diabetes sintomática, se debe suspender ipilimumab e iniciar tratamiento de sustitución con insulina, si fuese necesario. Se debe continuar monitorizando la glucosa en sangre para garantizar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución de insulina adecuado. Ipilimumab se debe suspender de forma permanente por diabetes que pueda resultar potencialmente mortal.

Una vez que los síntomas o las anomalías de laboratorio estén controlados y haya una mejoría general evidente del paciente, se puede reanudar el tratamiento con ipilimumab y el inicio de la reducción progresiva de los corticoesteroides se debe basar en el criterio clínico. La reducción progresiva de los corticoesteroides se debe producir a lo largo de un período de al menos 1 mes.

Ipilimumab en combinación con nivolumab

Se han observado endocrinopatías graves, incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal (incluida insuficiencia corticosuprarrenal secundaria), hipofisitis (incluido hipopituitarismo), diabetes mellitus, y cetoacidosis diabética asociadas a ipilimumab en combinación con nivolumab (ver sección 4.8).

Los pacientes se deben vigilar para la detección de signos y síntomas de endocrinopatías e hiperglucemias y para evaluar los cambios en la función tiroidea (al comienzo del tratamiento, de forma periódica durante el tratamiento y como esté indicado en función de su evaluación clínica). Los pacientes pueden presentar fatiga, cefalea, cambios en el estado mental, dolor abdominal, hábitos intestinales inusuales e hipotensión o síntomas no específicos que se pueden parecer a otras causas como metástasis cerebrales u otra enfermedad subyacente. A menos que otra etiología alternativa se haya identificado, los signos y síntomas de endocrinopatías se deben considerar inmunorrelacionados.

Para hipotiroidismo sintomático, ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender e iniciar tratamiento de sustitución con hormona tiroidea si fuese necesario. Para hipertiroidismo sintomático, ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender e iniciar tratamiento con medicación antitiroidea si fuese necesario. También se puede considerar el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente entre 1 y 2 mg/kg/día de metilprednisolona, si se sospechase inflamación aguda del tiroides. Una vez que se produzca una mejoría, se debe reiniciar ipilimumab en combinación con nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, si fuese necesario. La monitorización de la función tiroidea debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución hormonal adecuado. Ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender de forma permanente por hipertiroidismo o hipotiroidismo que puedan resultar potencialmente mortales.

Para insuficiencia suprarrenal sintomática de Grado 2, ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender e iniciar tratamiento fisiológico de sustitución con corticosteroides si fuese necesario. Ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender de forma permanente por insuficiencia suprarrenal grave (Grado 3) o por insuficiencia suprarrenal que pueda resultar potencialmente mortal (Grado 4). La monitorización de la función suprarrenal y los niveles hormonales debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución con corticosteroides adecuado.

Para hipofisitis sintomática de Grado 2 o 3, ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender e iniciar tratamiento de sustitución hormonal si fuese necesario. También se podría considerar el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente entre 1 y 2 mg/kg/día de metilprednisolona si se sospecha inflamación aguda de la glándula pituitaria. Una vez que se produzca una mejoría, se debe reiniciar ipilimumab en combinación con nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, si fuese necesario. Ipilimumab en combinación con nivolumab se

deben suspender de forma permanente por hipofisitis que pueda resultar potencialmente mortal (Grado 4). La monitorización de la función de la hipófisis y de los niveles hormonales debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución hormonal adecuado.

Para diabetes sintomática ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender e iniciar tratamiento de sustitución con insulina si fuese necesario. La monitorización de la glucosa en sangre debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución de insulina adecuado. Ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender de forma permanente por diabetes que pueda resultar potencialmente mortal.

Reacción a la perfusión

Ipilimumab en monoterapia o en combinación con nivolumab

Se han notificado reacciones graves a la perfusión en los ensayos clínicos de ipilimumab o ipilimumab en combinación con nivolumab (ver sección 4.8). En caso de una reacción a la perfusión grave o que pueda resultar potencialmente mortal, la perfusión de ipilimumab o ipilimumab en combinación con nivolumab se deben interrumpir y se debe administrar tratamiento médico adecuado. Los pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas pueden recibir ipilimumab o ipilimumab en combinación con nivolumab con una estrecha vigilancia y uso de premedicación de acuerdo a las guías locales de tratamiento profiláctico de las reacciones a la perfusión.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

Ipilimumab en monoterapia

En pacientes tratados con monoterapia de ipilimumab 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, se han notificado las siguientes reacciones adversas, presuntamente relacionadas con el sistema inmunitario: uveítis, eosinofilia, elevación de la lipasa y glomerulonefritis. Además, se han notificado iritis, anemia hemolítica, elevaciones de la amilasa, fallo multiorgánico y neumonitis en pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg + vacuna peptídica gp100 en el estudio MDX010-20. Se han notificado casos de Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, desprendimiento seroso de la retina y cistitis no infecciosa posteriores a la comercialización del medicamento (ver secciones 4.2 y 4.8).

Si son graves (Grado 3 o 4), estas reacciones pueden precisar tratamiento inmediato con corticoesteroides sistémicos a dosis altas y suspensión permanente del tratamiento con ipilimumab (ver sección 4.2). En el caso de la uveítis, la iritis, el desprendimiento seroso de la retina o la epiescleritis relacionadas con ipilimumab, se deben considerar médicamente indicados los colirios con corticoesteroides tópicos. Se ha notificado pérdida de visión transitoria en pacientes con inflamaciones oculares relacionadas con ipilimumab.

Tras la comercialización se ha notificado el rechazo de trasplantes de órganos sólidos en pacientes tratados con ipilimumab. El tratamiento con ipilimumab puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplantes de órganos sólidos. En estos pacientes se debe tener en cuenta el beneficio del tratamiento con ipilimumab frente al riesgo de un posible rechazo del órgano.

Ipilimumab en monoterapia o en combinación con un inhibidor de PD-1 o PD-L1

Se ha observado linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) con ipilimumab en monoterapia e ipilimumab en combinación con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 (incluyendo nivolumab). Se debe tener precaución al administrar ipilimumab en monoterapia o en combinación con un inhibidor de PD-1 o PD-L1. Si se confirma la LHH, se debe interrumpir la administración de ipilimumab o ipilimumab en combinación con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 y se debe iniciar el tratamiento para la LHH.

Ipilimumab en combinación con nivolumab

Las siguientes reacciones adversas inmunorrelacionadas se notificaron en menos del 1% de los pacientes tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab en ensayos clínicos con diversas dosis y tipos de tumores: pancreatitis, uveítis, desmielinización, neuropatía autoinmune (incluidas parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), síndrome de Guillain Barré, miastenia grave, síndrome miasténico, meningitis aséptica, encefalitis, gastritis, sarcoidosis, duodenitis, miositis,

miocarditis y rabdomiolisis. Tras la comercialización se han notificado casos de Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, desprendimiento seroso de la retina y cistitis no infecciosa (ver secciones 4.2 y 4.8). Se ha notificado pérdida de visión transitoria en pacientes con inflamaciones oculares relacionadas con ipilimumab.

Para sospecha de reacciones adversas inmunorrelacionadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar su etiología y excluir otras causas. De acuerdo a la gravedad de las reacciones adversas, ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender e iniciar tratamiento con corticosteroides. Una vez que se produzca la mejoría, se debe reiniciar ipilimumab en combinación con nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender de forma permanente si se produce cualquier reacción adversa inmunorrelacionada grave, recurrente y ante cualquier reacción adversa inmunorrelacionada que pueda ser potencialmente mortal.

Se han notificado casos de miotoxicidad (miositis, miocarditis, y rabdomiolisis), algunos de ellos con desenlace mortal, con ipilimumab en combinación con nivolumab. Si un paciente desarrolla signos y síntomas de miotoxicidad, se debe llevar a cabo una estrecha vigilancia y el paciente se debe derivar a un especialista para su evaluación y tratamiento sin retraso. Teniendo en cuenta la gravedad de la miotoxicidad, ipilimumab en combinación con nivolumab, se deben suspender o interrumpir (ver sección 4.2), y se debe instaurar el tratamiento adecuado.

El diagnóstico de miocarditis requiere un alto índice de sospecha. Se debe evaluar a los pacientes con síntomas cardíacos o cardio-pulmonares para detectar una posible miocarditis. Si se sospecha de miocarditis, se debe iniciar pronto el tratamiento con dosis altas de corticoesteroides (prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o metilprednisolona de 1 a 2 mg/kg/día) y solicitar lo antes posible una consulta con cardiología para realizar las pruebas diagnósticas de acuerdo a las guías clínicas vigentes. Una vez establecido el diagnóstico de miocarditis, el tratamiento con ipilimumab en combinación con nivolumab se debe detener o suspender de forma permanente (ver sección 4.2).

Precauciones específicas de la enfermedad

Melanoma

Los pacientes con melanoma ocular, melanoma primario en SNC, y con metástasis cerebrales activas no fueron incluidos en el ensayo MDX010-20 (ver sección 5.1).

Los pacientes con melanoma ocular no se incluyeron en el ensayo clínico CA184-169. Sin embargo, los pacientes con metástasis cerebrales se incluyeron en este estudio, si no presentaban síntomas neurológicos relacionados con lesiones cerebrales metastásicas y si no requerían o no recibían tratamiento sistémico con corticosteroides en los 10 días previos al inicio del tratamiento con ipilimumab (ver sección 5.1).

No se incluyeron pacientes con melanoma ocular, metástasis cerebrales activas y tratamiento previo con ipilimumab en el ensayo pediátrico CA184070 (ver sección 5.1).

No se incluyeron pacientes con melanoma ocular, metástasis cerebrales activas y tratamiento previo con CTLA-4, PD-1, PD-L1 o agentes diana CD137 en el ensayo pediátrico CA184178 (ver sección 5.1).

Se excluyeron de los ensayos clínicos de ipilimumab en combinación con nivolumab, los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , metástasis cerebrales activas o enfermedad autoinmune, y pacientes que hayan recibido inmunosupresores sistémicos antes de su entrada en un ensayo. Se excluyeron de los ensayos clínicos de melanoma, los pacientes con melanoma ocular/uveal. Ante la ausencia de datos, nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de valorar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

En comparación con nivolumab en monoterapia se ha establecido un aumento de la SLP para la combinación de ipilimumab con nivolumab, solo en los pacientes con baja expresión de PD-L1 en el tumor. La mejora en SG fue similar entre ipilimumab en combinación con nivolumab y nivolumab en

monoterapia en pacientes con alta expresión de PD-L1 en el tumor ($\text{PD-L1} \geq 1\%$). Antes de iniciar el tratamiento con la combinación, se aconseja a los prescriptores que evalúen de forma cuidadosa tanto a los pacientes individualmente como a las características del tumor, teniendo en cuenta los beneficios observados y la toxicidad de la combinación con respecto a nivolumab en monoterapia (ver las secciones 4.8 y 5.1).

Uso de ipilimumab en combinación con nivolumab en pacientes con melanoma con enfermedad de rápida progresión.

Los médicos deben tener en cuenta la aparición retardada del efecto de ipilimumab en combinación con nivolumab antes de iniciar el tratamiento en pacientes con enfermedad de rápida progresión (ver sección 5.1).

Carcinoma de células renales

Se excluyeron de los ensayos clínicos de ipilimumab en combinación con nivolumab los pacientes con cualquier antecedente de metástasis cerebrales concurrentes, enfermedad autoinmune activa o situación clínica que requiriera inmunosupresión sistémica (ver las secciones 4.5 y 5.1). Ante la ausencia de datos, ipilimumab en combinación con nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de valorar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

Cáncer de pulmón no microcítico

Los pacientes con una enfermedad autoinmune activa, enfermedad pulmonar intersticial sintomática, condiciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, metástasis cerebrales activas (no tratadas), que hubieran recibido tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada, o que tuvieran mutaciones sensibilizantes de EGFR o translocación ALK se excluyeron del ensayo pivotal para el tratamiento en primera línea del CPNM (ver secciones 4.5 y 5.1). Los datos disponibles en la población de edad avanzada (≥ 75 años) son limitados (ver sección 5.1). En estos pacientes, ipilimumab en combinación con nivolumab y quimioterapia se debe utilizar con precaución después de valorar cuidadosamente el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

Mesotelioma pleural maligno

Los pacientes con mesotelioma con origen en peritoneo, pericardio, testículos, o túnica vaginal, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad autoinmune activa, situación clínica que requiera inmunosupresión sistémica, y metástasis cerebrales (a menos que hayan sido reseca­das quirúrgicamente o tratadas con radioterapia estereotáctica y sin evolución dentro de los 3 meses previos a su inclusión en el ensayo) se excluyeron del ensayo pivotal en el tratamiento de primera línea del MPM (ver secciones 4.5 y 5.1). Ante la ausencia de datos, ipilimumab en combinación con nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de valorar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

Cáncer colorrectal dMMR o MSI-H

Se excluyeron de los ensayos clínicos de CRC metastásico dMMR o MSI-H, los pacientes con estado funcional basal ≥ 2 , metástasis cerebrales activas o metástasis leptomeníngicas, enfermedad autoinmune activa, o condiciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica (ver secciones 4.5 y 5.1). Ante la ausencia de datos, ipilimumab en combinación con nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de valorar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

Carcinoma de células escamosas de esófago

Se excluyeron del ensayo clínico en CCEE los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , cualquier antecedente de metástasis cerebrales concurrentes, enfermedad autoinmune activa, condiciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica o con alto riesgo de sangrado o fistula debido a la aparente invasión tumoral de los órganos adyacentes al tumor esofágico (ver secciones 4.5 y 5.1). En ausencia de datos, ipilimumab en combinación con nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de valorar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo en cada paciente.

En el ensayo de primera línea del CCEE, se observó un mayor número de muertes dentro de los 4 meses con ipilimumab en combinación con nivolumab en comparación con la quimioterapia. Los profesionales sanitarios deben considerar el inicio tardío del efecto de ipilimumab en combinación con nivolumab antes de iniciar el tratamiento en pacientes con peor pronóstico y/o enfermedad agresiva (ver sección 5.1).

Pacientes con enfermedad autoinmune

Los pacientes con historia de enfermedad autoinmune (distinta de vitíligo y con deficiencias endocrinas adecuadamente controladas tales como hipotiroidismo) incluyendo aquellas que precisan tratamiento inmunosupresor sistémico por una enfermedad autoinmune activa preexistente o para el mantenimiento de un injerto tras un trasplante no se han evaluado en ensayos clínicos. Ipilimumab es un potenciador de los linfocitos T que activa la respuesta inmunitaria (ver sección 5.1) y podría interferir con el tratamiento inmunosupresor, conduciendo a una exacerbación de la enfermedad subyacente o un aumento del riesgo de rechazo del injerto. Se debe evitar el tratamiento con ipilimumab en pacientes con enfermedad autoinmune activa grave en los que una mayor activación inmunitaria podría ser potencialmente mortal de forma inminente. En otros pacientes con historia de enfermedad autoinmune, ipilimumab debe usarse con precaución después de una cuidadosa consideración del beneficio/riesgo potencial de forma individual.

Pacientes con dieta controlada de sodio

Este medicamento contiene 23 mg de sodio por vial de 10 ml y 92 mg de sodio por vial de 40 ml, equivalente a 1,15% y 4,60% respectivamente de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Esto se debe tener en consideración al tratar a pacientes con una dieta controlada de sodio.

Administración conjunta con vemurafenib

En un ensayo clínico de Fase 1, se notificaron elevaciones asintomáticas de Grado 3 de transaminasas (ALT/AST > 5 × ULN) y de bilirrubina (bilirrubina total > 3 × ULN) con la administración conjunta de ipilimumab (3 mg/kg) y vemurafenib (960 mg BID o 720 mg BID). De acuerdo a estos datos preliminares, no se recomienda la administración conjunta de ipilimumab y vemurafenib.

Administración secuencial con vemurafenib

En un ensayo clínico de Fase 2, el tratamiento secuencial con vemurafenib seguido por 10 mg/kg de ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico BRAF mutado mostró una incidencia más alta de reacciones adversas cutáneas de Grado 3+ que con ipilimumab solo. Se debe tener precaución cuando ipilimumab se administra tras vemurafenib.

Población pediátrica

Se dispone de datos limitados de seguridad, pero no a largo plazo, sobre el uso de ipilimumab en adolescentes de 12 años y mayores.

En niños menores de 12 años los datos son muy limitados. Por lo tanto, ipilimumab no se debe usar en niños menores de 12 años.

Antes de iniciar el tratamiento en monoterapia con ipilimumab en adolescentes de 12 años y mayores, se recomienda a los médicos evaluar cuidadosamente al paciente de forma individual, teniendo en cuenta los datos limitados disponibles, los beneficios observados y la toxicidad de la monoterapia con ipilimumab en la población pediátrica (ver las secciones 4.8 y 5.1).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano que no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos.

Se realizó un estudio de interacción en adultos de medicamentos con ipilimumab administrado sólo o en combinación con quimioterapia (dacarbacina o paclitaxel/carboplatino) para evaluar la interacción con las isoenzimas CYP (concretamente CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8, y CYP3A4) en pacientes con melanoma avanzado naïve a cualquier tratamiento. No se observaron interacciones farmacocinéticas relevantes entre ipilimumab y paclitaxel/carboplatino, dacarbacina o su metabolito, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC).

Otras formas de interacción

Corticoesteroides

Se debe evitar el uso de corticoesteroides sistémicos en el nivel basal, antes de comenzar el tratamiento con ipilimumab, debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de ipilimumab. Sin embargo, se pueden utilizar corticoesteroides sistémicos u otros inmunosupresores una vez iniciado el tratamiento con ipilimumab para tratar reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. El uso de corticoesteroides sistémicos después de comenzar el tratamiento con ipilimumab no parece alterar la eficacia de ipilimumab.

Anticoagulantes

Es conocido que el uso de anticoagulantes aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Puesto que la hemorragia gastrointestinal es una reacción adversa de ipilimumab (ver sección 4.8), los pacientes que requieran tratamiento anticoagulante concomitante deberían monitorizarse cuidadosamente.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos sobre el uso de ipilimumab en mujeres embarazadas. Los estudios sobre la reproducción animal han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). La IgG1 humana atraviesa la barrera placentaria. Se desconoce el riesgo potencial del tratamiento para el desarrollo fetal. YERVOY no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres con capacidad fértil que no utilicen anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio clínico sea mayor que el posible riesgo.

Lactancia

Se ha demostrado que ipilimumab está presente a niveles muy bajos en la leche de los monos cynomolgus tratados durante el embarazo. Se desconoce si ipilimumab se secreta en la leche materna. La secreción de las IgGs en la leche materna es generalmente limitada y además las IgGs tienen una biodisponibilidad oral baja. No se espera una exposición sistémica significativa de los lactantes y no se prevén efectos en el recién nacido/lactante a través de la lactancia. Sin embargo, debido al potencial de reacciones adversas en los lactantes, se debe tomar una decisión sobre si se interrumpe la lactancia o se interrumpe el tratamiento con YERVOY teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio del tratamiento con YERVOY para la mujer.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de ipilimumab sobre la fertilidad. Por tanto, se desconoce el efecto de ipilimumab sobre la fertilidad masculina y femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de YERVOY sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

Debido a las posibles reacciones adversas como el cansancio (ver sección 4.8), se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas hasta que estén seguros de que ipilimumab no les afecta negativamente.

4.8 Reacciones adversas

Ipilimumab en monoterapia (ver sección 4.2)

a. Resumen del perfil de seguridad

Se ha administrado ipilimumab aproximadamente a 10.000 pacientes en un programa clínico en el que se ha evaluado su uso en diversas dosis y en distintos tipos tumorales. A menos que se especifique otra cosa, los datos siguientes reflejan la exposición a ipilimumab a una dosis de 3 mg/kg en ensayos clínicos de melanoma. En el estudio de Fase 3 MDX010-20 (ver sección 5.1), los pacientes recibieron una mediana de 4 dosis (rango 1-4).

Ipilimumab se suele asociar a reacciones adversas que se producen por un aumento o un exceso de actividad inmunitaria. La mayoría de ellas, incluidas las reacciones graves, se resolvieron después de iniciarse un tratamiento médico adecuado o con la retirada de ipilimumab (ver sección 4.4 para el tratamiento de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario).

En pacientes que recibieron monoterapia con ipilimumab a dosis de 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 10\%$ de los pacientes) fueron diarrea, erupción, prurito, cansancio, náuseas, vómitos, disminución del apetito y dolor abdominal. La mayoría fueron de leves a moderadas (Grado 1 o 2). Se suspendió el tratamiento con ipilimumab por reacciones adversas en el 10% de los pacientes.

b. Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en pacientes con melanoma avanzado que recibieron ipilimumab a dosis de 3 mg/kg en ensayos clínicos ($n = 767$) y en la vigilancia poscomercialización se presentan en la Tabla 4.

Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos de poscomercialización disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Las tasas de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario en pacientes con HLA-A2*0201 positivo que recibieron ipilimumab en el estudio MDX010-20 fueron similares a las observadas en el programa clínico global.

El perfil de seguridad de ipilimumab 3 mg/kg en un grupo de pacientes naive a quimioterapia en ensayos de Fase 2 y Fase 3 ($N = 75$; tratados), pacientes naive a cualquier tratamiento en dos estudios observacionales retrospectivos ($N = 273$ y $N = 157$), y en CA184-169 ($N = 362$) fue similar al perfil de seguridad de los pacientes con melanoma avanzado previamente tratados.

Los datos de seguridad de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, tratados con ipilimumab (3 mg/kg, con un seguimiento mínimo de 3 años) e incluidos en el estudio observacional CA184143, prospectivo, multicéntrico ($N = 1.151$) fueron similares a los notificados en los ensayos clínicos de ipilimumab en melanoma avanzado.

Tabla 4: Reacciones adversas en pacientes con melanoma avanzado tratados con ipilimumab 3 mg/kg^a	
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	sepsis ^b , shock séptico ^b , infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias, neumonía
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	
Frecuentes	dolor tumoral
Poco frecuentes	síndrome paraneoplásico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	anemia, linfopenia
Poco frecuentes	anemia hemolítica ^b , trombocitopenia, eosinofilia, neutropenia
Frecuencia no conocida	linfocitosis hemofagocítica ^c
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	hipersensibilidad
Muy raras	reacción anafiláctica
Frecuencia no conocida	rechazo de trasplantes de órganos sólidos ^c
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	hipopituitarismo (incluyendo hipofisitis) ^c , hipotiroidismo ^c
Poco frecuentes	insuficiencia suprarrenal ^c , insuficiencia cortico suprarrenal secundaria ^d , hipertiroidismo ^c , hipogonadismo
Raras	tiroiditis autoinmune ^d , tiroiditis ^d
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	apetito disminuido
Frecuentes	deshidratación, hipopotasemia, disminución de peso
Poco frecuentes	hiponatremia, alcalosis, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral, hipocalcemia ^d
Raras	diabetes mellitus tipo 1 (incluyendo cetoacidosis diabética) ^h
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	estado de confusión
Poco frecuentes	cambios en el estado mental, depresión, disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	neuropatía sensitiva periférica, mareo, cefalea, letargo
Poco frecuentes	síndrome de Guillain-Barré ^{b,c} , meningitis (aséptica), neuropatía central autoinmune (encefalitis) ^d , síncope, neuropatía craneal, edema cerebral, neuropatía periférica, ataxia, temblor, mioclonías, disartria
Raras	miastenia grave ^d
Frecuencia no conocida	mielitis
Trastornos oculares	
Frecuentes	visión borrosa, dolor ocular
Poco frecuentes	uveítis ^c , hemorragia del vítreo, iritis ^c , edema ocular ^d , blefaritis ^d , reducción de la agudeza visual, sensación de cuerpo extraño en los ojos, conjuntivitis
Raras	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^c , desprendimiento seroso de la retina
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	arritmia, fibrilación auricular
Trastornos vasculares	

Frecuentes	hipotensión, rubor, sofocos
Poco frecuentes	vasculitis, angiopatía ^b , isquemia periférica, hipotensión ortostática
Raras	arteritis temporal ^d
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	disnea, tos
Poco frecuentes	insuficiencia respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo ^b , infiltración pulmonar, edema pulmonar, neumonitis, rinitis alérgica
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea ^c , vómitos, náuseas
Frecuentes	hemorragia gastrointestinal, colitis ^{b,c} , estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, inflamación de la mucosa ^d
Poco frecuentes	perforación gastrointestinal ^{b,c} , perforación del intestino grueso ^{b,c} , perforación intestinal ^{b,c} , peritonitis ^b , gastroenteritis, diverticulitis, pancreatitis, enterocolitis, úlcera gástrica, úlcera del intestino grueso, estomatitis, esofagitis, íleo ^d
Raras	proctitis ^d
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	anomalías de la función hepática
Poco frecuentes	insuficiencia hepática ^{b,c} , hepatitis, hepatomegalia, ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	erupción ^c , prurito ^c
Frecuentes	dermatitis, eritema, vitíligo, urticaria, eczema ^d , alopecia, sudores nocturnos, piel seca
Poco frecuentes	necrólisis epidérmica tóxica ^{b,c} , vasculitis leucocitoclástica, exfoliación cutánea, cambios en la coloración del cabello ^d
Raras	eritema multiforme ^d , psoriasis ^d , reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) ^d
Frecuencia no conocida	penfigoide
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético ^f , espasmos musculares
Poco frecuentes	polimialgia reumática, miositis ^d , artritis, debilidad muscular ^d
Raras	polimiositis ^d
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	insuficiencia renal ^b , glomerulonefritis ^c , nefritis autoinmune ^d , acidosis tubular renal, hematuria ^d , cistitis no infecciosa ^g
Raras	proteinuria ^d
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	cansancio, reacción en el lugar de la inyección, pirexia
Frecuentes	escalofríos, astenia, edema, dolor, enfermedad similar a la gripe ^d
Poco frecuentes	fallo multiorgánico ^{b,c} , síndrome de respuesta inflamatoria sistémica ^d , reacción relacionada con la perfusión
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	elevación de la alanina aminotransferasa ^c , elevación de la aspartato aminotransferasa ^c , elevación de la fosfatasa alcalina sanguínea ^d , elevación de la bilirrubina sanguínea
Poco frecuentes	elevación de la gamma-glutamyl transferasa ^d , elevación de la creatinina sanguínea, elevación de la hormona estimulante del tiroides en sangre, disminución del cortisol sanguíneo, disminución de la corticotropina sanguínea, elevación de la lipasa ^c , elevación de la amilasa sanguínea ^c , anticuerpo antinuclear positivo ^d , disminución de la testosterona sanguínea
Raras	disminución de la hormona estimulante del tiroides en sangre ^d , disminución de la tiroxina ^d , prolactina anormal en sangre ^d

^a Las frecuencias están basadas en datos agrupados de 9 ensayos clínicos que investigaron la dosis de 3 mg/kg de ipilimumab en melanoma.

^b Incluyendo un resultado mortal.

^c Se facilita información adicional sobre estas reacciones adversas potencialmente inflamatorias en la "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" y en la sección 4.4. Los datos presentados en esas secciones reflejan fundamentalmente la experiencia de un estudio de Fase 3, MDX010-20.

^d Datos fuera de los 9 ensayos clínicos terminados en melanoma fueron incluidos en determinaciones de frecuencia.

^e Acontecimiento adverso posterior a la comercialización (ver también sección 4.4).

^f El dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, molestias musculoesqueléticas, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor en la columna vertebral.

^g Notificados en ensayos clínicos y después de la comercialización.

^h Diabetes mellitus tipo 1 que puede estar asociada con cetoacidosis diabética.

Se han notificado reacciones adversas adicionales no enumeradas en la Tabla 4 en pacientes que recibieron otras dosis (ya fueran < o > 3 mg/kg) de ipilimumab en ensayos clínicos de melanoma. Estas reacciones adicionales se produjeron con una frecuencia < 1% a menos que se notifique otro dato: meningismo, miocarditis, derrame pericárdico, miocardiopatía, hepatitis autoinmune, eritema nodoso, pancreatitis autoinmune, hiperpituitarismo, hipoparatiroidismo, peritonitis infecciosa,

epiescleritis, escleritis, fenómeno de Raynaud, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, síndrome de liberación de citoquinas, sarcoidosis, disminución de la gonadotropina sanguínea, leucopenia, policitemia, linfocitosis, miositis ocular, e hipoacusia neurosensorial.

El perfil de seguridad general de ipilimumab 3 mg/kg en el ensayo clínico CA184-169 (N=362) fue consistente con el establecido para ipilimumab en pacientes tratados por melanoma avanzado.

Ipilimumab en combinación con nivolumab (ver sección 4.2)

a. Resumen del perfil de seguridad

Cuando ipilimumab se administre en combinación con nivolumab, consulte la Ficha Técnica de nivolumab antes del inicio del tratamiento. Para obtener información adicional sobre las advertencias y precauciones asociadas con el tratamiento con nivolumab, consulte la Ficha Técnica de nivolumab.

Melanoma

En el conjunto de datos agrupados de ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en melanoma (n = 448) con un seguimiento mínimo de 6 a 28 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron erupción (52%), fatiga (46%), diarrea (43%), prurito (36%), náuseas (26%), pirexia (19%), apetito disminuido (16%), hipotiroidismo (16%), colitis (15%), vómitos (14%), artralgia (13%), dolor abdominal (13%), cefalea (11%), y disnea (10%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 o 2).

Entre los pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en el ensayo CA209067, en 154/313 (49%) aparecieron las primeras reacciones adversas de Grado 3 o 4 durante la fase de combinación inicial. Entre los 147 pacientes en este grupo que continuaron tratamiento con nivolumab en monoterapia, 47 (32%) experimentaron al menos una reacción adversa de Grado 3 o 4 durante la fase de monoterapia. No se identificaron nuevas señales de seguridad con un seguimiento mínimo de 60 meses del ensayo CA209067.

CCR y CRC dMMR o MSI-H

En el conjunto de datos agrupados de ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en los distintos tipos de tumores (n = 666) con un seguimiento mínimo de 17,5 a 27,6 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron fatiga (58%), diarrea (41%), dolor musculoesquelético (39%), erupción (38%), prurito (35%), náuseas (30%), tos (29%), pirexia (29%), dolor abdominal (22%), artralgia (22%), disminución del apetito (22%), infección del tracto respiratorio superior (21%), vómitos (21%), cefalea (19%), disnea (19%), hipotiroidismo (18%), estreñimiento (18%), edema (incluyendo edema periférico) (16%), mareo (14%), hipertiroidismo (12%), piel seca (11%), hipertensión (10%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 o 2).

Entre los pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg, en 194/666 (29%) aparecieron las primeras reacciones adversas de Grado 3 o 4 durante la fase de combinación inicial. Entre los 474 pacientes en este grupo que continuaron tratamiento con nivolumab en monoterapia, 168 (35%) experimentaron al menos una reacción adversa de Grado 3 o 4 durante la fase de monoterapia.

No se identificaron nuevas señales de seguridad con un seguimiento mínimo de 60 meses del ensayo CA209214 en CCR.

CCEE y MPM

En el conjunto de datos agrupados de ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en los distintos tipos de tumores (n = 622), con un seguimiento mínimo de 20 a 22,1 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron fatiga (32%), erupción (31%), diarrea (27%), náuseas (23%), pirexia (21%), apetito disminuido (20%), estreñimiento (20%), dolor musculoesquelético (19%), prurito (19%), hipotiroidismo (14%) y neumonía (11%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 o 2). La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-5 fue del 62% para ipilimumab en combinación con nivolumab y del 52% para la quimioterapia sola, con un 1,0% de reacciones adversas mortales atribuidas a ipilimumab más

nivolumab, incluyendo neumonitis. La mediana de duración del tratamiento fue de 3,79 meses (IC del 95%: 3,52; 4,60) para ipilimumab en combinación con nivolumab y de 3,48 meses (IC del 95%: 3,45; 3,48) para la quimioterapia.

b. Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los datos agrupados de los pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en melanoma (n = 448), de los pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H (n = 666) y de los pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCEE y MPM (n = 622) se presentan en la Tabla 5. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos de poscomercialización disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 5: Reacciones adversas con ipilimumab en combinación con nivolumab

	Ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en melanoma	Ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H	Ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCEE y MPM
Infecciones e infestaciones			
Muy frecuentes		infección del tracto respiratorio superior	neumonía ^c
Frecuentes	neumonía, infección del tracto respiratorio superior	neumonía, bronquitis, conjuntivitis	infección del tracto respiratorio superior
Poco frecuentes	bronquitis	meningitis aséptica	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy frecuentes	linfopenia ^b , leucopenia ^b , neutropenia ^b , trombocitopenia ^b , anemia ^{b,j}	linfopenia ^b , leucopenia ^b , neutropenia ^{b,c} , trombocitopenia ^b , anemia ^{b,j}	anemia ^{b,c,j} , linfopenia ^b , trombocitopenia ^b
Frecuentes	eosinofilia		neutropenia ^{b,c} , leucopenia ^b
Poco frecuentes		eosinofilia	
Frecuencia no conocida	linfocitosis hemofagocítica ^g	linfocitosis hemofagocítica ^g	
Trastornos del sistema inmunológico			
Frecuentes	reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad	reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad	reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad
Poco frecuentes	sarcoidosis	sarcoidosis	
Frecuencia no conocida	rechazo de trasplantes de órganos sólidos ^g		
Trastornos endocrinos			
Muy frecuentes	hipotiroidismo	hipotiroidismo, hipertiroidismo	hipotiroidismo
Frecuentes	insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipofisitis, hipertiroidismo, tiroiditis	insuficiencia suprarrenal ^c , hipofisitis ^c , tiroiditis, diabetes mellitus ^c	hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal ^c , hipopituitarismo, hipofisitis, diabetes mellitus, tiroiditis
Poco frecuentes	cetoacidosis diabética ^c , diabetes mellitus ^c	cetoacidosis diabética ^c , hipopituitarismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes	apetito disminuido, hiperglucemia ^{b,c} , hipoglucemia ^b	apetito disminuido, hiperglucemia ^{b,c} , hipoglucemia ^b	apetito disminuido, hiperglucemia ^{b,c} , hipoglucemia ^b
Frecuentes	deshidratación, disminución de peso	deshidratación, disminución de peso	
Poco frecuentes		acidosis metabólica	
Frecuencia no conocida	síndrome de lisis tumoral ^h		

Trastornos del sistema nervioso			
Muy frecuentes	cefalea	cefalea, mareo	
Frecuentes	neuropatía periférica, mareo	neuropatía periférica	
Poco frecuentes	síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía, neuritis, parálisis del nervio peroneal, neuropatía autoinmune (incluidas parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), encefalitis ^c	polineuropatía, neuropatía autoinmune (incluidas parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), miastenia grave ^c , encefalitis	encefalitis
Raras	mielitis	mielitis	mielitis
Trastornos oculares			
Frecuentes	uveítis, visión borrosa	visión borrosa	
Poco frecuentes		uveítis	uveítis
Frecuencia no conocida	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^g		
Raras	desprendimiento seroso de la retina	desprendimiento seroso de la retina	
Trastornos cardíacos			
Frecuentes	taquicardia	taquicardia	
Poco frecuentes	arritmia (incluida arritmia ventricular) ^a , fibrilación auricular, miocarditis ^{a,c}	arritmia (incluida arritmia ventricular), miocarditis ^c	miocarditis
Frecuencia no conocida	trastornos pericárdicos ^j		
Trastornos vasculares			
Muy frecuentes		hipertensión	
Frecuentes	hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Muy frecuentes	disnea	disnea, tos	
Frecuentes	neumonitis ^{a,c} , embolia pulmonar ^a , tos	neumonitis, derrame pleural	neumonitis ^{a,c}
Poco frecuentes	derrame pleural		
Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes	colitis ^a , diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal	diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento	diarrea, náuseas, estreñimiento
Frecuentes	estomatitis, pancreatitis, estreñimiento, boca seca	colitis, estomatitis, pancreatitis, boca seca, gastritis	colitis, pancreatitis
Poco frecuentes	perforación intestinal ^a , gastritis, duodenitis		
Trastornos hepato biliarios			
Frecuentes	hepatitis ^c	hepatitis ^c	hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy frecuentes	erupción ^d , prurito	erupción ^d , prurito, piel seca	erupción ^d , prurito
Frecuentes	vitíligo, piel seca, eritema, alopecia, urticaria	eritema, alopecia, urticaria	
Poco frecuentes	psoriasis	síndrome de Stevens-Johnson, vitíligo, eritema multiforme, psoriasis	
Raras	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,e} , síndrome de Stevens-Johnson ^e		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Muy frecuentes	artralgia	dolor musculoesquelético ^f , artralgia	dolor musculoesquelético ^f
Frecuentes	dolor musculoesquelético ^f	artritis, espasmos musculares, debilidad muscular	artritis
Poco frecuentes	espondiloartropatía, síndrome de Sjögren, artritis, miopatía, miositis (incluida polimiositis) ^{a,d} , rabdomiolisis ^{a,e}	polimialgia reumática, miositis (incluida polimiositis), rabdomiolisis	miositis
Trastornos renales y urinarios			
Frecuentes	fallo renal (incluido daño renal agudo) ^{a,c}	fallo renal (incluido daño renal agudo) ^c	fallo renal (incluyendo daño renal agudo)
Poco frecuentes	nefritis tubulointersticial, cistitis no infecciosa ^h	nefritis tubulointersticial, cistitis no infecciosa ^h	cistitis no infecciosa ^h
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy frecuentes	fatiga, pirexia	fatiga, pirexia, edema (incluido edema periférico)	fatiga, pirexia
Frecuentes	edema (incluido edema periférico), dolor	dolor, dolor torácico, escalofríos	
Poco frecuentes	dolor torácico		
Exploraciones complementarias^b			
Muy frecuentes	elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la bilirrubina total, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa, elevación de la creatinina, hipocalcemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia	elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la bilirrubina total, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa, elevación de la creatinina, hipercalcemia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia	hiponatremia, elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la fosfatasa alcalina, hipocalcemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia, elevación de la creatinina, hipopotasemia, hipercalcemia, elevación de la bilirrubina total, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa
Frecuentes	hipercalcemia, hipermagnesemia, hipernatremia	hipermagnesemia, hipernatremia	hipernatremia, hipermagnesemia

^a Se han notificado casos mortales en ensayos clínicos finalizados o en curso.

- b Las frecuencias de las exploraciones complementarias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento de los valores de laboratorio basales. Ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas; anomalías de laboratorio” a continuación.
- c Se han notificado casos potencialmente mortales en ensayos clínicos finalizados o en curso.
- d Erupción es un término compuesto que incluye erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción folicular, erupción macular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción pustular, erupción papuloescamosa, erupción vesicular, erupción generalizada, erupción exfoliativa, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa y penfigoide.
- e Notificado también en ensayos fuera del conjunto de datos agrupados. La frecuencia se basa en la exposición durante todo el programa.
- f El dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, molestias musculoesqueléticas, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor en la columna vertebral.
- g Acontecimiento poscomercialización (ver también sección 4.4)
- h Notificados en ensayos clínicos y después de la comercialización.
- i Trastornos pericárdicos es un término compuesto que incluye pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco y síndrome de Dressler.
- j Anemia es un término compuesto que incluye, entre otras causas, anemia hemolítica y anemia autoinmune.

Ipilimumab en combinación con nivolumab y quimioterapia (ver sección 4.2)

a. Resumen del perfil de seguridad

Cuando se administre ipilimumab en combinación, consultar la Ficha Técnica de los otros componentes del tratamiento de combinación antes de iniciar el tratamiento.

En el conjunto de datos de ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 360 mg cada 3 semanas y 2 ciclos de quimioterapia en CPNM (n = 358), con un seguimiento mínimo de 6,5 meses, las reacciones adversas más frecuentes fueron fatiga (36%), náuseas (26%), erupción (25%), diarrea (20%), prurito (18%), disminución del apetito (16%), hipotiroidismo (15%), y vómitos (13%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 o 2). La mediana de la duración del tratamiento fue 6,1 meses (IC 95% 4,93; 7,06) para ipilimumab en combinación con nivolumab y quimioterapia y 2,4 meses (IC 95% 2,30; 2,83) para quimioterapia.

b. Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en el conjunto de datos de pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 360 mg cada 3 semanas y 2 ciclos de quimioterapia en CPNM (n = 358) se presentan en la Tabla 6. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 6: Reacciones adversas con ipilimumab en combinación con nivolumab y quimioterapia

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	conjuntivitis, neumonía, infección del tracto respiratorio
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	anemia ^{c,d} , trombocitopenia ^c , leucopenia ^c , linfopenia ^c , neutropenia ^c
Frecuentes	neutropenia febril
Poco frecuentes	eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	hipotiroidismo
Frecuentes	hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, tiroiditis
Poco frecuentes	hipopituitarismo, hipoparatiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	apetito disminuido
Frecuentes	deshidratación, hipoalbuminemia, hipofosfatemia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	neuropatía periférica, mareo
Poco frecuentes	polineuropatía, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), encefalitis
Raros	mielitis
Trastornos oculares	
Frecuentes	ojo seco
Poco frecuentes	visión borrosa, epiescleritis
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	taquicardia, fibrilación auricular, bradicardia
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	neumonitis, disnea, tos
Poco frecuentes	derrame pleural
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	náuseas, diarrea, vómitos
Frecuentes	estreñimiento, estomatitis, dolor abdominal, colitis, boca seca, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	erupción ^a , prurito
Frecuentes	alopecia, piel seca, eritema, urticaria
Poco frecuentes	psoriasis, síndrome de Stevens-Johnson, vitíligo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	dolor musculoesquelético ^b , artralgia, artritis
Poco frecuentes	debilidad muscular, espasmos musculares, polimialgia reumática
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	fallo renal (incluyendo daño renal agudo)
Poco frecuentes	nefritis, cistitis no infecciosa ^e
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga
Frecuentes	pirexia, edema (incluyendo edema periférico)
Poco frecuentes	escalofríos, dolor torácico
Exploraciones complementarias	

Muy frecuentes	elevación de la fosfatasa alcalina ^c , elevación de las transaminasas ^c , elevación de la creatinina ^c , elevación de la amilasa ^c , elevación de la lipasa ^c , hipopotasemia ^c , hipomagnesemia ^c , hiponatremia ^c
Frecuentes	elevación de la bilirrubina total ^c , elevación de la hormona estimulante tiroidea
Poco frecuentes	elevación de la gamma-glutamil transferasa

^a Erupción es un término compuesto que incluye erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción macular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción generalizada, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa y erupción medicamentosa.

^b Dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor en la columna vertebral.

^c Las frecuencias de las exploraciones complementarias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento de los valores basales de laboratorio.

^d Anemia es un término compuesto que incluye anemia por déficit de hierro y disminución de hemoglobina.

^e Notificados en ensayos clínicos y después de la comercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Excepto cuando se indique otra cosa, los datos relativos a ipilimumab en monoterapia se basan en pacientes que recibieron monoterapia de ipilimumab 3 mg/kg (n = 131) o bien ipilimumab 3 mg/kg en combinación con gp100 (n = 380) en un estudio de Fase 3 de melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) (MDX010-20, ver sección 5.1).

Ipilimumab en combinación se asocia con reacciones adversas inmunorrelacionadas. Con el tratamiento médico adecuado, las reacciones adversas inmunorrelacionadas se resuelven en la mayoría de los casos. La suspensión permanente del tratamiento fue necesaria en una mayor proporción de pacientes que recibieron ipilimumab en combinación con nivolumab que en aquellos que recibieron nivolumab en monoterapia. La Tabla 7 indica el porcentaje de pacientes con reacciones adversas inmunorrelacionadas que suspendieron de forma permanente el tratamiento por pauta de administración. Además, para los pacientes que experimentaron un acontecimiento, la Tabla 7 indica el porcentaje de pacientes que requirieron dosis altas de corticosteroides (al menos un equivalente a 40 mg diarios de prednisona) por pauta de administración. Las pautas de tratamiento para estas reacciones adversas se describen en la sección 4.4.

Tabla 7: Reacciones adversas inmunorrelacionadas que llevaron a la suspensión permanente o que requirieron dosis altas de corticosteroides por pauta de administración

	Ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en melanoma %	Ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H %	Ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCEE y MPM %	Ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 360 mg y quimioterapia en CPNM %
Reacción adversa inmunorrelacionada que llevó a la suspensión permanente				
Neumonitis	2,0	2,3	3,2	2,2
Colitis	16	3,6	3,1	4,2
Hepatitis	9	4,5	3,4	3,4
Nefritis e insuficiencia renal	1,1	1,4	1,0	1,4
Endocrinopatías	2,7	2,9	1,9	2,0

Cutáneas	0,9	1,2	0,8	1,1
Hipersensibilidad/Reacción a la perfusión	0	0	0,8	0,6
Reacción adversa inmunorrelacionada que requirió altas dosis de corticosteroides^{a,b}				
Neumonitis	63	58	52	68
Colitis	46	24	28	20
Hepatitis	46	36	33	29
Nefritis e insuficiencia renal	17	26	39	24
Endocrinopatías	27	24	13	8
Cutáneas	7	8	9	10
Hipersensibilidad/Reacción a la perfusión	6	12	16	29

^a al menos un equivalente a 40 mg diarios de prednisona

^b la frecuencia se basa en el número de pacientes que experimentaron la reacción adversa inmunorrelacionada

Reacciones gastrointestinales relacionadas con el sistema inmunitario

Ipilimumab se asocia a reacciones gastrointestinales graves relacionadas con el sistema inmunitario. Se han notificado muertes debidas a la perforación gastrointestinal en < 1% de los pacientes que recibieron ipilimumab 3 mg/kg en combinación con gp100.

En el grupo de monoterapia con ipilimumab 3 mg/kg, se notificaron diarrea y colitis, de cualquier gravedad, en el 27% y el 8%, respectivamente. La frecuencia de diarrea grave (de Grado 3 o 4) o colitis grave (de Grado 3 o 4) fue del 5% en cada caso. La mediana del tiempo hasta la aparición de reacciones gastrointestinales graves o mortales relacionadas con el sistema inmunitario (Grado 3 a 5) fue de 8 semanas (rango de 5 a 13 semanas) desde el comienzo del tratamiento. Con las directrices de manejo especificadas en el protocolo, hubo resolución (definida como una mejoría hasta una gravedad leve [Grado 1] o menor o hasta el Grado basal) en la mayoría de los casos (90%), con una mediana de tiempo desde la aparición hasta la resolución de 4 semanas (rango de 0,6 a 22 semanas). En los ensayos clínicos, la colitis relacionada con el sistema inmunitario se asoció a evidencia de inflamación mucosa, con o sin ulceraciones e infiltración linfocitaria y neutrofílica.

Colitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en melanoma, la incidencia de diarrea o colitis fue 46,7% (209/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3, y Grado 4 en 13,6% (61/448), 15,8% (71/448), y 0,4% (2/448) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 1,2 meses (rango: 0,0-22,6). La resolución se produjo en 186 pacientes (89,4%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 3,0 semanas (rango: 0,1-159,4⁺); “+” indica una observación censurada.

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H, la incidencia de diarrea o colitis fue 27,9% (186/666). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 9,6% (64/666) y 4,7% (31/666) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 1,4, meses (rango: 0,0-48,9). La resolución se produjo en 170 pacientes (92,4%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,2 semanas (rango: 0,1-117,0⁺).

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCEE y MPM, la incidencia de diarrea o colitis fue 16,7% (104/622). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 5,5% (34/622) y 3,4% (21/622) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 3,3 meses (rango: 0,0-21,7). La resolución se produjo en 98 pacientes (94,2%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 3,1 semanas (rango: 0,1-109,3⁺).

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 360 mg cada 3 semanas y quimioterapia en CPNM, la incidencia de diarrea o colitis fue 22,3% (80/358). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3, Grado 4 y Grado 5 en 7% (25/358), 5% (18/358), 0,3% (1/358) y 0,3% (1/358) de pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 5,1 semanas (rango: 0,1-53,6). La resolución se produjo en 70 pacientes (87,5%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 1,4 semanas (rango: 0,1-76,9⁺).

Neumonitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en melanoma, la incidencia de neumonitis incluida enfermedad pulmonar intersticial fue 7,8% (35/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 4,7% (21/448), 1,1% (5/448) y 0,2% (1/448) de los pacientes, respectivamente. Uno de los casos de neumonitis de Grado 3 empeoró durante 11 días con desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 2,6 meses (rango: 0,7-12,6). La resolución se produjo en 33 pacientes (94,3%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 6,1 semanas (rango: 0,3-35,1).

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H, la incidencia de neumonitis incluida enfermedad pulmonar intersticial fue 6,5% (43/666). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 3,3% (22/666) y 1,1% (7/666) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 2,7 meses (rango: 0,25-56,8). La resolución se produjo en 39 pacientes (90,7%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 6,1 semanas (rango: 0,7-110,3⁺).

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCEE y MPM, la incidencia de neumonitis incluida enfermedad pulmonar intersticial fue 7,7% (48/622). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 3,7% (23/622), 1,3% (8/622) y 0,6% (4/622) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 2,7 meses (rango: 0,3-20,8). La resolución se produjo en 34 pacientes (70,8%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 7,1 semanas (rango: 0,1⁺-149,3⁺).

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 360 mg cada 3 semanas y quimioterapia en CPNM, la incidencia de neumonitis incluyendo enfermedad pulmonar intersticial fue 5,3% (19/358). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 2,2% (8/358), 1,1% (4/358) y 0,6% (2/358) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 18,1 semanas (rango: 0,6-52,4). La resolución se produjo en 14 pacientes (74%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 4,3 semanas (rango: 0,7-27,9⁺).

Hepatotoxicidad relacionada con el sistema inmunitario

Ipilimumab se asocia a hepatotoxicidad grave relacionada con el sistema inmunitario. Se ha notificado insuficiencia hepática mortal en < 1% de los pacientes que recibieron ipilimumab a dosis de 3 mg/kg en monoterapia.

Se comunicaron elevaciones de la AST y la ALT de cualquier gravedad en el 1% y el 2% de los pacientes, respectivamente. No hubo informes de elevación grave de AST o ALT (Grado 3 o 4). El tiempo hasta la aparición de hepatotoxicidad relacionada con el sistema inmunitario de moderada a grave o mortal (Grado 2 a 5) osciló de 3 a 9 semanas desde el comienzo del tratamiento. Con las directrices de manejo especificadas en el protocolo, el tiempo hasta la resolución osciló entre 0,7 y 2 semanas. En los ensayos clínicos, las biopsias hepáticas obtenidas de pacientes con hepatotoxicidad relacionada con el sistema inmunitario mostraron pruebas de inflamación aguda (neutrófilos, linfocitos y macrófagos).

En pacientes que reciben ipilimumab a dosis más altas que las recomendadas en combinación con dacarbacina, la hepatotoxicidad relacionada con el sistema inmunitario, se produce más frecuentemente que en pacientes que reciben 3 mg/kg de ipilimumab en monoterapia.

En pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en melanoma, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue 29,5% (132/448). Se notificaron

casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 6,7% (30/448), 15,4% (69/448) y 1,8% (8/448) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 1,5 meses (rango: 0,0-30,1). La resolución se produjo en 124 pacientes (93,9%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 5,1 semanas (rango: 0,1-106,9).

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue 19,8% (132/666). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 4,8% (32/666), 7,4% (49/666) y 1,5% (10/666) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 2,1 meses (rango: 0,3-36,6). La resolución se produjo en 112 pacientes (84,8%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 6,3 semanas (rango: 0,1⁺-175,9⁺).

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCEE y MPM, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue 12,9% (80/622). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 2,3% (14/622), 4,5% (28/622) y 0,5% (3/622) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 1,6 meses (rango: 0,2-20,3). La resolución se produjo en 70 pacientes (87,5%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 4,1 semanas (rango: 1,0-78,3⁺).

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 360 mg cada 3 semanas y quimioterapia en CPNM, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue 13,4% (48/358). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 3,1% (11/358), 3,4% (12/358) y 1,1% (4/358) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 10,6 semanas (rango: 1,1-68,3). La resolución se produjo en 37 pacientes (80,4%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 5 semanas (rango: 0,3⁺-45,0⁺).

Reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario

Ipilimumab se asocia con reacciones adversas cutáneas graves que podrían estar relacionadas con el sistema inmunitario. Se ha notificado necrólisis epidérmica tóxica mortal (incluyendo SJS) en < 1% de los pacientes que recibieron ipilimumab en combinación con gp100 (ver sección 5.1). Se ha notificado raramente síndrome DRESS, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos con ipilimumab en ensayos clínicos y durante su utilización con posterioridad a su comercialización. Se han notificado casos incidentales de penfigoide durante el uso posterior a la comercialización.

En el grupo de monoterapia con ipilimumab 3 mg/kg, se notificaron erupción y prurito de cualquier gravedad en el 26% de los pacientes. La erupción y el prurito inducidos por ipilimumab fueron fundamentalmente leves (Grado 1) o moderados (Grado 2) y respondieron al tratamiento sintomático. La mediana de tiempo hasta la aparición de reacciones adversas cutáneas de moderadas a graves o mortales (Grado 2 a 5) fue de 3 semanas desde el comienzo del tratamiento (rango de 0,9 a 16 semanas). Con las directrices de manejo especificadas en el protocolo, se produjo la resolución en la mayoría de los casos (87%), con una mediana de tiempo desde la aparición hasta la resolución de 5 semanas (rango de 0,6 a 29 semanas).

En pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en melanoma, la incidencia de erupción fue 65,0% (291/448). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 20,3% (91/448) y 7,6% (34/448) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 0,5 meses (rango: 0,0-19,4). La resolución se produjo en 191 pacientes (65,9%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 11,4 semanas (rango: 0,1-150,1⁺). Raramente, se han observado casos de SSJ y NET algunos de ellos con desenlace mortal (ver las secciones 4.2 y 4.4).

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H, la incidencia de erupción fue 47,7% (318/666). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 13,7% (91/666) y 3,9% (26/666) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 1,0 meses (rango: 0,0-33,8). La resolución se produjo en 228 pacientes (71,9%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 12,1 semanas (rango: 0,1-268,7⁺).

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCEE y MPM, la incidencia de erupción fue 35,0% (218/622). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 11,3% (70/622) y 3,4% (21/622) y 0,2% (1/622) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 1,1 meses (rango: 0,0-22,3). La resolución se produjo en 150 pacientes (69,1%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 11,9 semanas (rango: 0,3-176,9⁺).

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 360 mg cada 3 semanas y quimioterapia en CPNM, la incidencia de erupción fue 37,7% (135/358). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 11,5% (41/358), 4,2% (14/358) y 0,3% (1/358) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 3,3 semanas (rango: 0,1-83,1). La resolución se produjo en 96 pacientes (71,6%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 9,4 semanas (rango: 0,1⁺-84,1⁺).

Reacciones neurológicas relacionadas con el sistema inmunitario

Ipilimumab se asocia a reacciones neurológicas graves relacionadas con el sistema inmunitario. Se ha notificado síndrome de Guillain-Barré en < 1% de los pacientes que recibieron ipilimumab 3 mg/kg en combinación con gp100. También se han notificado síntomas parecidos a la miastenia grave en < 1% de los pacientes que recibieron dosis más elevadas de ipilimumab en ensayos clínicos.

Nefritis e insuficiencia renal inmunorrelacionadas

En pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en melanoma, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue 5,1% (23/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 1,6% (7/448), 0,9% (4/448) y 0,7% (3/448) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 2,6 meses (rango: 0,5-21,8). La resolución se produjo en 21 pacientes (91,3%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,1 semanas (rango: 0,1-125,1⁺).

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CRC dMMR o MSI-H, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue 8,6% (57/666). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 3,8% (25/666), 0,6% (4/666) y 0,8% (5/666) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 2,1 meses (rango: 0,0-34,8). La resolución se produjo en 45 pacientes (78,9%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 10,0 semanas (rango: 0,1⁺-106,0⁺).

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCEE y MPM, la incidencia de insuficiencia renal fue 3,7% (23/622). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 1,4% (9/622) y 1,0% (6/622) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 2,8 meses (rango: 0,3-14,4). La resolución se produjo en 17 pacientes (73,9%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 9,6 semanas (rango: 0,7-172,1⁺).

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 360 mg cada 3 semanas y quimioterapia en CPNM, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue 7% (25/358). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 2,2% (8/358), 1,7% (6/358) y 0,6% (2/358) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 10,6 semanas (rango: 0,1-51,3). La resolución se produjo en 14 pacientes (56%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 6,3 semanas (rango: 0,1⁺-82,9⁺).

Endocrinopatía relacionada con el sistema inmunitario

En el grupo de monoterapia con ipilimumab 3 mg/kg, se notificó hipopituitarismo de cualquier gravedad en el 4% de los pacientes. Se comunicaron insuficiencia suprarrenal, hipertiroidismo e hipotiroidismo de cualquier gravedad en el 2% de los pacientes en cada caso. La frecuencia de hipopituitarismo grave (Grado 3 o 4) fue del 3% de los pacientes. El tiempo hasta la aparición de endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario de moderadas a muy graves (Grado 2 a 4) osciló entre 7 y casi 20 semanas desde el comienzo del tratamiento. Las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario observadas en ensayos clínicos generalmente se controlaron con tratamiento hormonal sustitutivo.

En pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en melanoma, la incidencia de trastornos de tiroides fue 25,2% (113/448). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 de trastornos de tiroides en 14,5% (65/448) y 1,3% (6/448) de los pacientes, respectivamente. Hipofisitis de Grado 2 y Grado 3 (incluida hipofisitis linfocítica) se produjo en 5,8% (26/448) y 2,0% (9/448) de los pacientes respectivamente. Se produjo hipopituitarismo de Grado 2 y Grado 3 en 0,4% (2/448) y 0,7% (3/448) de los pacientes, respectivamente. Se produjo insuficiencia suprarrenal de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 (incluida insuficiencia adrenocortical secundaria) en 1,6% (7/448), 1,3% (6/448) y 0,2% (1/448) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de diabetes mellitus de Grado 1, Grado 2, Grado 3 y Grado 4 y cetoacidosis diabética de Grado 4 en 0,2% (1/448) de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue 1,9 meses (rango: 0,0-28,1). La resolución se produjo en 64 pacientes (45,4%). El tiempo hasta la resolución varió de 0,4 hasta 155,4⁺ semanas.

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H, la incidencia de trastornos de tiroides fue 26,9% (179/666). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 de trastornos de tiroides en 15,3% (102/666) y 1,7% (11/666) de los pacientes, respectivamente. Se produjo hipofisitis en 3,9% (26/666) de los pacientes. Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 0,8% (5/666), 2,3% (15/666) y 0,3% (2/666) de los pacientes, respectivamente. Se produjo hipopituitarismo de Grado 2 en 0,5% (3/666) de los pacientes. Se produjo insuficiencia suprarrenal de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 (incluida insuficiencia adrenocortical secundaria) en 3,5% (23/666), 2,0% (13/666) y 0,3% (2/666) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de diabetes mellitus, que incluyen diabetes mellitus tipo 1 (2 casos de Grado 2, 1 caso de Grado 3 y 2 casos de Grado 4) y cetoacidosis diabética (1 caso de Grado 4). La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue 2,1 meses (rango: 0,0-27,2). La resolución se produjo en 89 pacientes (41,4%). El tiempo hasta la resolución varió de 0,4 hasta 257,1⁺ semanas.

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCEE y MPM, la incidencia de trastornos de tiroides fue 18,2% (113/622). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 de trastornos de tiroides en 8,0% (50/622) y 0,5% (3/622) de los pacientes, respectivamente. Se produjo hipofisitis en 2,3% (14/622) de los pacientes. Se notificaron casos de Grado 2 en 1,1% (7/622) de los pacientes. Se produjo hipopituitarismo de Grado 2 y Grado 3 en 1,6% (10/622) y 1,3% (8/622) de los pacientes, respectivamente. Se produjo insuficiencia suprarrenal (incluyendo insuficiencia adrenocortical secundaria) de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 2,1% (13/622), 1,3% (8/622) y 0,2% (1/622) de los pacientes, respectivamente. Se produjo diabetes mellitus incluyendo diabetes mellitus Tipo 1 y diabetes mellitus Tipo I fulminante (3 de Grado 2 y 2 de Grado 3). La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue 2,4 meses (rango: 0,4-20,8). La resolución se produjo en 43 pacientes (30,7%). El tiempo hasta la resolución varió de 0,3 hasta 185,1⁺ semanas.

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 360 mg cada 3 semanas y quimioterapia en CPNM, la incidencia de alteraciones tiroideas fue 24% (86/358). Se notificaron casos de trastornos tiroideos de Grado 2 y Grado 3 en 12,3% (44/358) y 0,3% (1/358) de los pacientes, respectivamente. Se produjo hipofisitis en 1,4% (5/358) de pacientes. Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 0,6% (2/358) y 0,8% (3/358) de los pacientes, respectivamente. Se produjo hipopituitarismo Grado 2 en 0,3% (1/358) de los pacientes. Se produjo insuficiencia suprarrenal Grado 2 y Grado 3 en 1,7% (6/358) y 1,4% (5/358) de los pacientes, respectivamente. No se notificó diabetes mellitus incluyendo diabetes mellitus Tipo 1. La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue 12,1 semanas (rango: 1,9-58,3). La resolución se produjo en 30 pacientes (35,3%). El tiempo hasta la resolución varió de 1,4 a 72,4⁺ semanas.

Reacciones a la perfusión

En pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en melanoma, la incidencia de reacciones de hipersensibilidad/a la perfusión fue 3,8% (17/448); todos los casos fueron de Grado 1 o 2 de gravedad. Se notificaron casos de Grado 2 en 2,2% (10/448) de los pacientes.

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H, la incidencia de reacciones de hipersensibilidad/a la perfusión fue 3,8% (25/666); todos los casos fueron de Grado 1 o 2 de gravedad. Se notificaron casos de Grado 2 en 2,4% (16/666) de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición fue 0,7 meses (rango: 0,0-22,6). La resolución se produjo en 23 pacientes (92,0%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 0,1 semanas (rango: 0,1-79,1⁺).

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCEE y MPM, la incidencia de reacciones de hipersensibilidad/a la perfusión fue 7,2% (45/622); se notificaron casos de Grado 1, Grado 2 y Grado 3 en 3,4% (21/622), 3,2% (20/622) y 0,6% (4/622) de los pacientes, respectivamente.

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 360 mg cada 3 semanas y quimioterapia en CPNM, la incidencia de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue 4,7% (17/358). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 2,2% (8/358), 0,3% (1/358) y 0,3% (1/358) de los pacientes, respectivamente.

Immunogenicidad

Menos del 2% de los pacientes con melanoma avanzado que recibieron ipilimumab en los ensayos clínicos de Fase 2 y 3 desarrollaron anticuerpos frente a ipilimumab. Ninguno tuvo hipersensibilidad o reacciones anafilácticas relacionadas con la perfusión o peri perfusionales. No se detectaron anticuerpos neutralizantes frente a ipilimumab. En conjunto, no se observó ninguna asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y las reacciones adversas.

De los pacientes tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-ipilimumab, la incidencia de anticuerpos anti-ipilimumab osciló de 6,3 a 13,7%. Los anticuerpos neutralizadores frente a ipilimumab oscilaron de 0 a 0,4%. De los pacientes que fueron tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab y quimioterapia y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-ipilimumab o anticuerpos neutralizantes frente a ipilimumab, la incidencia de anticuerpos anti-ipilimumab fue 7,5% y la de anticuerpos neutralizantes frente a ipilimumab fue 1,6%. De los pacientes evaluables para la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, la incidencia de anticuerpos anti-nivolumab fue 26% con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 24,9% con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, 37,8% con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas y 33,8% con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia. La incidencia de anticuerpos neutralizantes frente a nivolumab fue 0,8% con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 1,5% con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, 4,6% con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas y 2,6% con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia.

Cuando se administró en combinación con nivolumab, el CL de ipilimumab no cambió en presencia de anticuerpos anti-ipilimumab y no hubo evidencia de alteración del perfil de seguridad.

Anomalías de laboratorio con ipilimumab en combinación con nivolumab

En pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg en melanoma, la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento desde el nivel basal hasta anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 fue la siguiente: 2,8% para anemia (todas de Grado 3), 1,2% para trombocitopenia, 0,5% para leucopenia, 6,7% para linfopenia, 0,7% para neutropenia, 4,3% para elevación de la fosfatasa alcalina, 12,4% para elevaciones de la AST, 15,3% para elevaciones de la ALT, 1,2% para elevaciones de la bilirrubina total, 2,4% para elevaciones de la creatinina, 5,3% para hiperglucemia, 8,7% para elevaciones de la amilasa, 19,5% para elevaciones de la lipasa, 1,2% para hipocalcemia, 0,2% para hipernatremia y para hipercalcemia, 0,5% para la hiperpotasemia, 0,3% para hipermagnesemia, 4,8% para hipopotasemia y 9,5% para hiponatremia.

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H, la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento desde el nivel basal hasta anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 fue la siguiente: 4,3% para anemia (todas de Grado 3), 0,8% para trombocitopenia, 0,5% para leucopenia, 5,3% para linfopenia, 1,1% para neutropenia, 2,8% para elevación de la fosfatasa alcalina, 6,7% para elevaciones de la AST, 7,8% para elevaciones de la ALT, 1,8% para elevaciones de la bilirrubina total, 2,3% para elevaciones de la creatinina, 7,2% para hiperglucemia, 2,2% para hipoglucemia, 11,1% para elevaciones de la amilasa, 20,2% para elevaciones de la lipasa, 0,5% para hipocalcemia, 1,2% para hipercalcemia, 2,2% para hiperpotasemia, 0,9% para hipermagnesemia, 0,3% para hipomagnesemia, 2,2% para hipopotasemia y 9,2% para hiponatremia.

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg en CCEE y MPM, la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento desde el nivel basal hasta anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 fue la siguiente: 4,6% para anemia, 1,0% para trombocitopenia, 1,2% para leucopenia, 10,6% para linfopenia, 1,3% para neutropenia, 3,2% para elevación de la fosfatasa alcalina, 6,5% para elevación de la AST, 6,7% para elevación de la ALT, 1,2% para elevación de la bilirrubina total, 0,5% para elevación de la creatinina, 3,6% para hiperglucemia, 1,1% para hipoglucemia, 5,6% para elevación de la amilasa, 12,5% para elevación de la lipasa, 0,7% para hipernatremia, 10,0% para hiponatremia, 2,8% para hiperpotasemia, 3,7% para hipopotasemia, 1,0% para hipocalcemia, 0,3% para hipocalcemia e hipermagnesemia.

En pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 360 mg cada 3 semanas y quimioterapia en CPNM, la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento desde el nivel basal hasta anomalías de las pruebas de laboratorio de Grado 3 o 4 fue la siguiente: 9,2% para anemia, 4,3% para trombocitopenia, 9,8% para leucopenia, 5,8% para linfopenia, 14,7% para neutropenia, 1,2% para elevaciones de la fosfatasa alcalina, 3,5% para elevaciones de AST, 4,3% para elevaciones de ALT, 0% para elevaciones de la bilirrubina total, 1,2% para elevaciones de creatinina, 7,1% para hiperglucemia, 0% para hipoglucemia, 6,7% para elevaciones de la amilasa, 11,9% para elevaciones de la lipasa, 1,4% para hipocalcemia, 1,2% para hipercalcemia, 1,7% para hiperpotasemia, 0,3% para hipermagnesemia, 1,2% para hipomagnesemia, 3,5% para hipopotasemia y 10,7% para hiponatremia.

Población pediátrica

Ipilimumab en monoterapia

No se notificaron nuevas reacciones adversas a medicamentos en adolescentes de 12 años o mayores.

En el estudio CA184070, no se notificaron reacciones adversas inmunorrelacionadas (irRA) de \geq Grado 3 para los pacientes de 12 años o mayores que fueron tratados con ipilimumab 3 mg/kg. Se notificaron en dos (25 %) de 8 los pacientes tratados con 5 mg/kg y 1 (11,1%) de los 9 pacientes tratados con 10 mg/kg acontecimientos de Grado 3-4. Ninguno de los acontecimientos fueron mortales. Los tipos de irRA fueron consistentes con la experiencia observada en adultos, con irRA de mayor frecuencia notificadas en todos los grupos en las categorías de acontecimientos gastrointestinales (0 [3 mg/kg], 62,5% [5 mg/kg] y 44,4% [10 mg/kg]), función hepática (0 [3 mg/kg], 75% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]), y piel (0 [3 mg/kg], 25% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]). No se observaron irRA nuevas o inesperadas en este estudio. No se observaron diferencias en el espectro de irRA comunicadas en adultos y en la población pediátrica.

En el estudio CA184178, no se observaron irRA nuevas o inesperadas, y las irRA observadas fueron similares en frecuencia, intensidad y el lugar del órgano a lo que se notificó en estudios en adultos. Dos pacientes en el grupo de 10 mg/kg experimentaron una irRA endocrina Grado 1 y Grado 3 en el estudio de hiperglucemia. No se notificaron otras anomalías endocrinas.

En la Tabla 8 se presenta un resumen de los acontecimientos adversos en adolescentes de 12 años y mayores, así como en adultos.

Tabla 8: Resumen de acontecimientos adversos después de hasta cuatro dosis de 3, 5 y 10 mg/kg. Todos los pacientes tratados

	Número de pacientes (%)						
	Edad ≥ 12 a 21 años			Edad 12 a < 18 años		Adultos	
	Tumores sólidos de melanoma avanzado y no melanoma			Melanoma avanzado		Melanoma avanzado	
	CA184070			CA184178		CA184004/022 agrupado	CA184004/007/008/022 agrupado
	3 mg/kg n = 1	5 mg/kg n = 8	10 mg/kg n = 9	3 mg/kg n = 4	10 mg/kg n = 8	3 mg/kg n = 111	10 mg/kg n = 325
Todas las muertes, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)
Muertes relacionadas con el tratamiento, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)
AAGs, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)
AAGs relacionados con el medicamento, n (%)	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)
AAs que llevaron a la suspensión del tratamiento del estudio, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)
AAs relacionados con el medicamento que llevaron a la suspensión del tratamiento del estudio, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)
irRAs, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)
AA, n (%)	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)
AAs relacionados con el medicamento, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	9 (100,0)	2 (50,0)	7 (87,5)	88 (79,3)	274 (84,3)

MedDRA v.17.0 para CA184070, v.19.0 para CA184178, y V.12.1 para el grupo de seguridad de adultos. NA = no evaluado

Para los adultos, las muertes notificadas en esta tabla se produjeron dentro de los 70 días de la última dosis independientemente de la relación. Las muertes de pacientes pediátricos son aquellas con acontecimientos en el estudio dentro de los 30 días de la última dosis, a excepción de “todas las muertes” que fueron >30 días después de la última dosis. En CA184178, las muertes se notificaron al menos 90 días de la última dosis.

La atribución a ipilimumab se notificó como posible, probable, definitiva o perdida para CA184178 y grupo de seguridad para adultos, y relacionada o perdida para CA184070.

Abreviaturas: AAGs = acontecimientos adversos graves; AAs = acontecimientos adversos; irRAs = reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

Ipilimumab en combinación con nivolumab

Solo se dispone de datos limitados de seguridad de ipilimumab en combinación con nivolumab en niños menores de 18 años de edad (ver sección 5.1). No se han observado nuevas señales de seguridad en el ensayo clínico CA209908 de 74 pacientes pediátricos con neoplasias malignas primarias del sistema nervioso central (SNC) de alto grado, en relación con los datos disponibles de ensayos en adultos en las distintas indicaciones.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes con MPM, hubo una tasa más alta de reacciones adversas graves y una tasa más alta de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas en los pacientes de 75 años de edad o mayores (68% y 35%, respectivamente) en relación a todos los pacientes que recibieron ipilimumab en combinación con nivolumab (54% y 28%, respectivamente). Los datos de pacientes con CRC dMMR o MSI-H de 75 años de edad o mayores son limitados (ver sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No se ha determinado la dosis máxima tolerada de ipilimumab. En los ensayos clínicos, los pacientes recibieron hasta 20 mg/kg sin efectos tóxicos aparentes.

En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si muestran signos o síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar el tratamiento sintomático oportuno.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco, otros anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco, código ATC: L01FX04.

Mecanismo de acción

El antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) es un regulador clave de la actividad de los linfocitos T. Ipilimumab es un inhibidor del punto de control inmunológico CTLA-4, que bloquea las señales inhibitorias de las células-T inducidas a través de la vía CTLA-4 y aumenta el número de células-T efectoras que se movilizan para dirigir un ataque inmune dirigido a las células-T contra las células tumorales. El bloqueo CTLA-4 puede reducir también las células-T con función reguladora que podrían contribuir a la respuesta inmune anti tumoral. Ipilimumab podría selectivamente disminuir las células-T reguladoras en la zona tumoral, permitiendo un aumento de la tasa intratumoral de células-T efectoras/células-T reguladoras que conducirían, por tanto, a la muerte de las células tumorales.

Efectos farmacodinámicos

En pacientes con melanoma que recibieron ipilimumab, la media de los recuentos absolutos de linfocitos (RAL) en sangre periférica aumentó durante todo el periodo de administración de inducción. En ensayos de Fase 2, este aumento fue dependiente de la dosis. En el estudio MDX010-20 (ver sección 5.1), ipilimumab a dosis de 3 mg/kg con o sin gp100 aumentó el RAL durante todo el periodo de administración de inducción, pero no se observó ningún cambio significativo en el RAL en el grupo control de pacientes que recibieron exclusivamente una vacuna peptídica gp100 experimental. En la sangre periférica de pacientes con melanoma, se observó un aumento medio del porcentaje de linfocitos T HLA-DR+ CD4+ y CD8+ activados después del tratamiento con ipilimumab, lo que es coherente con su mecanismo de acción. Se observó también un aumento medio en el porcentaje de los linfocitos T de memoria (CCR7+ CD45RA-) CD4+ y CD8+ centrales y un aumento más pequeño pero significativo en el porcentaje de linfocitos T CD8+ de memoria efectoras (CCR7-CD45RA-) después del tratamiento con ipilimumab.

Eficacia y seguridad clínica

Ipilimumab en combinación con nivolumab

Para obtener información adicional sobre la eficacia clínica y la seguridad asociada con las recomendaciones de administración de nivolumab cuando se administra como monoterapia después de la terapia de combinación con ipilimumab, consulte la Ficha Técnica de nivolumab.

Según los modelos que describen la relación dosis/exposición, con la eficacia y la seguridad, no hay diferencias clínicamente significativas en la eficacia ni en la seguridad entre la dosis de nivolumab de 240 mg cada 2 semanas o 3 mg/kg cada 2 semanas. Además, de acuerdo con estas relaciones, no hubo diferencias clínicamente significativas entre la dosis de nivolumab de 480 mg cada 4 semanas o 3 mg/kg cada 2 semanas en melanoma avanzado y CCR.

Ensayos clínicos con ipilimumab en monoterapia

Melanoma

Se ha demostrado una mejora en la supervivencia global (SG) de ipilimumab a la dosis recomendada de 3 mg/kg en pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) tratado previamente, en un estudio de Fase 3 (MDX010-20). Pacientes con melanoma ocular, melanoma primario en el SNC, metástasis cerebrales activas, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B, hepatitis C no fueron incluidos en el ensayo clínico MDX010-20. Los ensayos clínicos excluyeron pacientes con un estatus ECOG > 1 y melanoma de mucosas. Los pacientes sin metástasis hepáticas que tenían una AST basal > 2,5 x LSN, pacientes con metástasis hepáticas que tenían una AST basal > 5 x LSN y pacientes con una bilirrubina total basal \geq 3 x LSN, también fueron excluidos de dicho ensayo clínico.

Para pacientes con historia de enfermedad autoinmune, ver también la sección 4.4.

MDX010-20

En este estudio Fase 3, doble ciego, se incluyó a pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) que habían recibido previamente tratamiento con regímenes que contenían uno o más de los siguientes medicamentos: IL-2, dacarbacina, temozolomida, fotemustina o carboplatino. Se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción 3:1:1, para que recibieran ipilimumab 3 mg/kg + una vacuna peptídica gp100 experimental (gp100), monoterapia con ipilimumab 3 mg/kg o gp100 sola. Todos los pacientes tenían el tipo HLA-A2*0201; este tipo de HLA apoya la presentación inmunitaria de la gp100. Los pacientes fueron incluidos independientemente de su estado basal de la mutación BRAF. Los pacientes recibieron ipilimumab cada 3 semanas durante 4 dosis según lo toleraran (tratamiento de inducción). Los pacientes con aumento aparente de la carga tumoral antes de completar el periodo de inducción continuaron el tratamiento de inducción si lo toleraban y tenían un buen estado funcional. La evaluación de la respuesta tumoral a ipilimumab se realizó aproximadamente en la Semana 12, después de completar el tratamiento de inducción.

Se ofreció tratamiento adicional con ipilimumab (re-tratamiento) a los pacientes que desarrollaron EP después de una respuesta clínica inicial (RP o RC) o después de EE (según los criterios de la OMS modificados) > 3 meses después de la primera valoración tumoral. El criterio de valoración primario fue la SG en el grupo de ipilimumab + gp100 frente al grupo de gp100. Los criterios de valoración secundarios clave fueron la SG en el grupo de ipilimumab + gp100 frente al grupo de monoterapia con ipilimumab y en el grupo de monoterapia con ipilimumab frente al grupo de gp100.

Se asignó aleatoriamente tratamiento a un total de 676 pacientes: 137 en el grupo de monoterapia con ipilimumab, 403 en el grupo de ipilimumab + gp100 y 136 en el grupo de gp100 sola. La mayoría habían recibido las 4 dosis durante la inducción. Treinta y dos pacientes recibieron re-tratamiento: 8 en el grupo de monoterapia con ipilimumab, 23 en el grupo de ipilimumab + gp100 y 1 en el grupo de gp100. La duración del seguimiento llegó hasta 55 meses. Las características basales estaban bien equilibradas entre los grupos. La mediana de edad era de 57 años. La mayoría (71-73%) de los pacientes tenían enfermedad en estadio M1c y el 37-40% de los pacientes tenían una lactato deshidrogenasa (LDH) elevada en el nivel basal. Un total de 77 pacientes tenían antecedentes de metástasis cerebrales tratadas previamente.

Los regímenes con ipilimumab mostraron una ventaja estadísticamente significativa respecto al grupo control de gp100 en la SG. El cociente de riesgo (CR) para la comparación de la SG entre la monoterapia con ipilimumab y gp100 fue de 0,66 (IC del 95%: 0,51; 0,87; $p = 0,0026$).

Por análisis de subgrupos, el beneficio de la SG observado fue consistente dentro de la mayoría de los subgrupos de pacientes (estadio-M [metástasis], interleukina-2 previa, LDH a nivel basal, edad, sexo y el tipo y el número de tratamientos previos). Sin embargo, para mujeres por encima de 50 años de edad, los datos que soportan el beneficio sobre la SG del tratamiento con ipilimumab fueron limitados. Puesto que el análisis de los subgrupos incluye sólo un pequeño número de pacientes, no pueden extraerse conclusiones definitivas de estos datos.

En la Tabla 9 se presentan la mediana y las tasas estimadas de SG a 1 año y 2 años.

Tabla 9: Supervivencia global en el estudio MDX010-20		
	Ipilimumab 3 mg/kg n = 137	gp100^a n = 136
Mediana Meses (IC del 95%)	10 meses (8,0; 13,8)	6 meses (5,5; 8,7)
SG a 1 año % (IC del 95%)	46% (37,0; 54,1)	25% (18,1; 32,9)
SG a 2 años % (IC del 95%)	24% (16,0; 31,5)	14% (8,0; 20,0)

^a La vacuna peptídica gp100 es un control experimental.

En el grupo de monoterapia con ipilimumab 3 mg/kg, la mediana de SG fue de 22 meses y de 8 meses en los pacientes con EE y EP, respectivamente. En el momento de este análisis, no se habían alcanzado las medianas en los pacientes con RC o RP.

En los pacientes que precisaron re-tratamiento, la MTRG fue del 38% (3/8 pacientes) en el grupo de monoterapia con ipilimumab, y del 0% en el grupo de gp100. La tasa de control de la enfermedad (TCE) (definida como RC+RP+EE) fue del 75% (6/8 pacientes), y 0%, respectivamente. Debido al número limitado de pacientes en estos análisis, no puede extraerse una conclusión definitiva sobre la eficacia del re-tratamiento con ipilimumab.

El desarrollo o el mantenimiento de actividad clínica después del tratamiento con ipilimumab fue similar con o sin el uso de corticoesteroides sistémicos.

CA184-169

Un estudio de Fase 3, doble ciego, incluyó pacientes con melanoma en estadio III o estadio IV irresecable previamente tratado o no tratado. Un total de 727 pacientes fueron aleatorizados, 362 recibieron ipilimumab 3 mg/kg y 365 recibieron ipilimumab 10 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis. En el grupo de ipilimumab 10 mg/kg, la mediana de SG (IC 95%) fue de 16 meses (11,63; 17,84) y en el grupo de ipilimumab 3 mg/kg la mediana de SG (IC 95%) fue de 12 meses (9,86; 13,27). La supervivencia global comparada entre los grupos ipilimumab 10 mg/kg y 3 mg/kg mostró HR = 0,84 (IC 95%: 0,70; 0,99; valor P = 0,04). No se observó una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) entre los grupos de 10 mg/kg y 3 mg/kg (HR 0,89 con un IC del 95% de 0,76; 1,04 y valor P de prueba del rango logarítmico = 0,1548). La MTRG fue similar en los grupos de 10 mg/kg y 3 mg/kg. La MTRG en el grupo de 10 mg/kg fue del 15,3% (IC del 95%: 11,8; 19,5) y en el grupo de 3 mg/kg fue del 12,2% (IC del 95%: 9,0; 16,0). Ipilimumab 10 mg/kg se asoció con mayores tasas de efectos adversos en comparación con la dosis de 3 mg/kg. Las frecuencias de reacciones adversas graves en los grupos de 10 mg/kg y 3 mg/kg fueron del 37% y 18%, siendo las 3 reacciones adversas graves más comunes diarrea (10,7% frente a 5,5%), colitis (8,0% frente a 3,0%) e hipofisitis (4,4% vs 1,9%). Los acontecimientos adversos que condujeron a la interrupción en los grupos de 10 mg/kg y 3 mg/kg ocurrieron en 31% y 19% de los pacientes, con acontecimientos adversos que condujeron a la muerte en 4 y 2 pacientes, respectivamente.

En la dosis recomendada de 3 mg/kg, la mediana de SG fue similar en el subgrupo de mujeres \geq 50 años de edad en comparación con la población general: (11,40 frente a 11,53 meses). La mediana

de SG en el subgrupo con metástasis cerebrales al inicio fue de 5,67 meses a la dosis recomendada de 3 mg/kg.

Otros estudios con ipilimumab en monoterapia

Melanoma

CA184332 y CA184338

La SG con ipilimumab 3 mg/kg en monoterapia en un grupo de pacientes naïve a quimioterapia de los ensayos Fase 2 y Fase 3 (N = 78; randomizados) y en pacientes naïve a cualquier tratamiento, en dos estudios observacionales retrospectivos (N = 273 y N = 157) fue generalmente consistente. En los dos estudios observacionales, el 12,1% y 33,1% de los pacientes tuvieron metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico de melanoma avanzado. La mediana de SG y la tasa estimada de supervivencia a 1, 2, 3 y 4 años se presentan en la Tabla 10. La tasa estimada de supervivencia a 1, 2 y 3 años para un grupo de pacientes naïve a quimioterapia (N = 78) de los ensayos clínicos Fase 2 y Fase 3 fue de 54,1% (IC 95%: 42,5 - 65,6), 31,6% (IC 95%: 20,7 - 42,9) y 23,7% (IC 95%: 14,3 - 34,4) respectivamente.

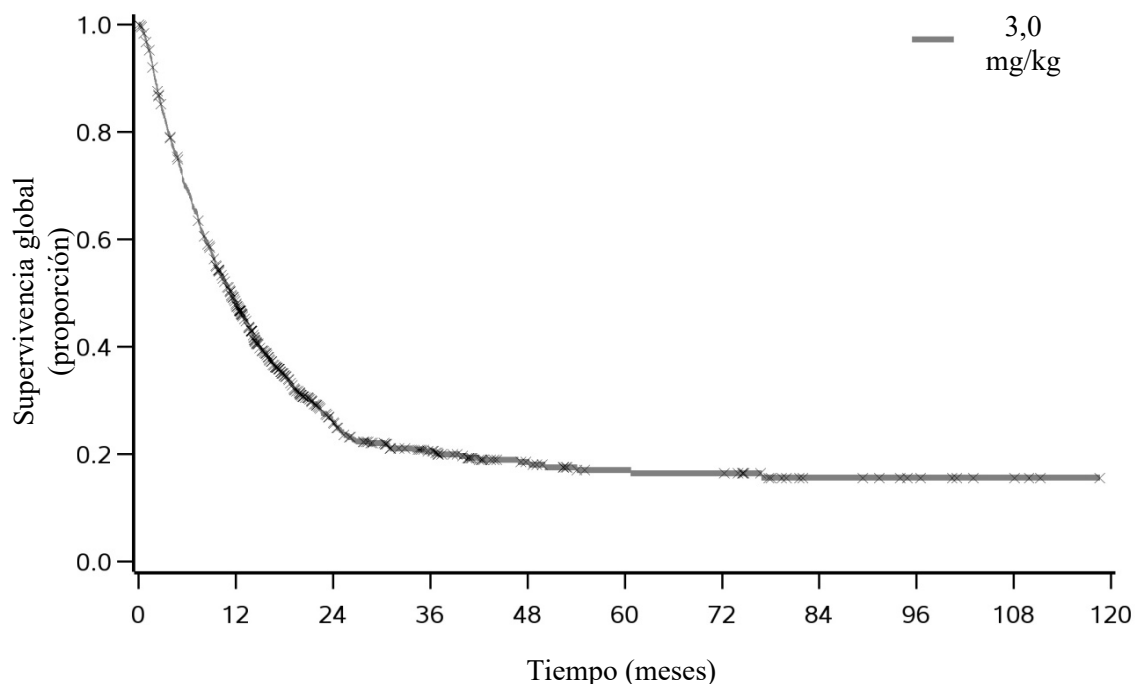
Tabla 10: Supervivencia global en estudios observacionales		
	CA184338 n= 273	CA184332 n= 157
Mediana de SG (IC del 95%)	14 meses (12,8-18,7)	10 meses (7,0-12,8)
SG a 1 año % (IC del 95%)	59% (52,5-64,3)	44% (35,5-51,4)
SG a 2 años % (IC del 95%)	39% (33,1-44,8)	26% (18,9-33,3)
SG a 3 años % (IC del 95%)	31% (25,5-36,7)	22% (15,5-29,2)
SG a 4 años % (IC del 95%)	26% (20,4-31,3)	22% (15,5-29,2)

En el estudio CA184332, los pacientes con metástasis cerebrales tuvieron una mediana de SG de 7 meses (IC 95%: 5,06 - 12,81) y los pacientes sin metástasis cerebrales tuvieron una mediana de SG de 14,1 meses (IC 95%: 9,96 - No estimada).

En el estudio CA184338, los pacientes con metástasis cerebrales tuvieron una mediana de SG de 6,3 meses (IC 95%: 3,2 - 12,0) y los pacientes sin metástasis cerebrales tuvieron una mediana de SG de 17,7 meses (IC 95%: 13,6 - 12,1).

El beneficio en la supervivencia a largo plazo del tratamiento con ipilimumab (a 3mg/kg) se demuestra mediante un análisis de datos agrupados de SG de ensayos clínicos en pacientes tratados previamente y pacientes naïve con melanoma avanzado (N = 965). La curva de SG de Kaplan-Meier muestra una meseta alrededor del comienzo del año 3 (tasa de SG = 21% [IC 95%:17 - 24]) que se prolonga hasta los 10 años de seguimiento en algunos pacientes (ver Figura 1).

Figura 1: Supervivencia global con ipilimumab 3 mg/kg en un análisis agrupado



Nº a Riesgo											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Ensayos clínicos con ipilimumab en combinación con nivolumab

Melanoma

Ensayo de fase 3 aleatorizado de ipilimumab en combinación con nivolumab o nivolumab en monoterapia frente a ipilimumab en monoterapia (CA209067)

La seguridad y eficacia de ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg o nivolumab 3 mg/kg frente a ipilimumab 3 mg/kg en monoterapia para el tratamiento de melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) se evaluaron en un ensayo de fase 3, aleatorizado y doble ciego (CA209067). Se evaluaron las diferencias entre los dos grupos que contienen nivolumab. El ensayo incluyó pacientes adultos con melanoma irreseccable confirmado en Estadio III o Estadio IV. El estado funcional ECOG de los pacientes fue de 0 ó 1. Fueron elegibles los pacientes que no habían recibido tratamiento anticanceroso sistémico previo para melanoma irreseccable o metastásico. Se permitió el tratamiento adyuvante o neoadyuvante si se completaba al menos 6 semanas antes de la aleatorización. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa, melanoma ocular/uveal, o metástasis cerebral o leptomeningea activas fueron excluidos de este ensayo.

Un total de 945 pacientes fueron aleatorizados para recibir ipilimumab en combinación con nivolumab (n = 314), nivolumab en monoterapia (n = 316), o ipilimumab en monoterapia (n = 315). Los pacientes en el grupo de combinación recibieron nivolumab 1 mg/kg durante 60 minutos e ipilimumab 3 mg/kg durante 90 minutos administrados de forma intravenosa cada 3 semanas durante las primeras 4 dosis, seguido de nivolumab 3 mg/kg en monoterapia cada 2 semanas. Los pacientes en el grupo de nivolumab en monoterapia recibieron nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas. Los pacientes en el grupo comparador recibieron ipilimumab 3 mg/kg y placebo de nivolumab administrados de forma intravenosa cada 3 semanas, durante 4 dosis seguido de placebo cada 2 semanas. La aleatorización se estratificó según la expresión de PD-L1 ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ de expresión en la membrana celular del tumor), el estado BRAF y el estadio M según el sistema de clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC por sus siglas en inglés). El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fue tolerado. Las evaluaciones del tumor se realizaron 12 semanas después de la aleatorización y se siguieron efectuando cada 6 semanas durante el primer

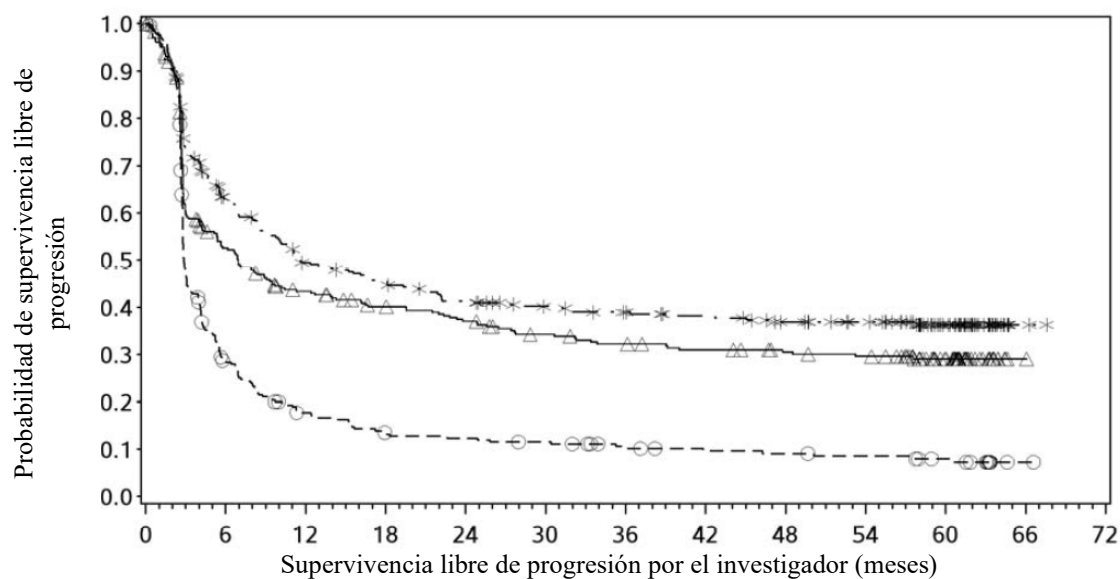
año y cada 12 semanas posteriormente. Las variables primarias fueron la supervivencia libre de progresión y la SG. La TRO y la duración de la respuesta también se evaluaron.

Las características basales de los pacientes fueron similares en los tres grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 61 años (rango: 18 a 90 años), el 65% de los pacientes fueron varones y el 97% eran de raza blanca. El nivel basal del estado funcional ECOG fue 0 (73%) o 1 (27%). La mayoría de los pacientes tenían un Estadio IV de la enfermedad según el AJCC (93%); un 58% tenían la enfermedad en estadio M1c en el momento de incorporarse al ensayo. El veintidós por ciento de los pacientes había recibido tratamiento adyuvante previo. El treinta y dos por ciento de los pacientes tenía melanoma con mutación BRAF positiva; el 26,5% de los pacientes tenía $\geq 5\%$ de expresión de PD-L1 en la membrana celular del tumor. El cuatro por ciento de los pacientes tenía antecedentes de metástasis cerebral y el 36% de los pacientes tenía un nivel de LDH basal superior al LSN en el momento de incorporarse al ensayo. Entre los pacientes con expresión de PD-L1 cuantificable en el tumor, la distribución de pacientes fue similar en los tres grupos de tratamiento. La expresión de PD-L1 en el tumor se determinó usando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

En el análisis primario (seguimiento mínimo de 9 meses) la mediana de la SLP fue de 6,9 meses en el grupo de nivolumab, en comparación con 2,9 meses en el grupo de ipilimumab (HR = 0,57; IC 99,5%: 0,43; 0,76; $p < 0,0001$). La mediana de la SLP fue de 11,5 meses en el grupo de ipilimumab en combinación con nivolumab, en comparación con 2,9 meses en el grupo de ipilimumab (HR = 0,42; IC 99,5%: 0,31; 0,57; $p < 0,0001$).

Los resultados de SLP del análisis descriptivo (con un seguimiento mínimo de 60 meses) se muestran en la Figura 2 (toda la población aleatorizada), Figura 3 (cut off del 5% de PD-L1 en el tumor) y Figura 4 (cut off del 1% de PD-L1 en el tumor).

Figura 2: Supervivencia libre de progresión (CA209067)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab

314 174 136 124 110 101 95 90 82 76 45 2 0

Nivolumab

316 151 120 106 97 84 78 73 68 65 40 1 0

Ipilimumab

315 78 46 34 31 28 21 18 17 15 11 1 0

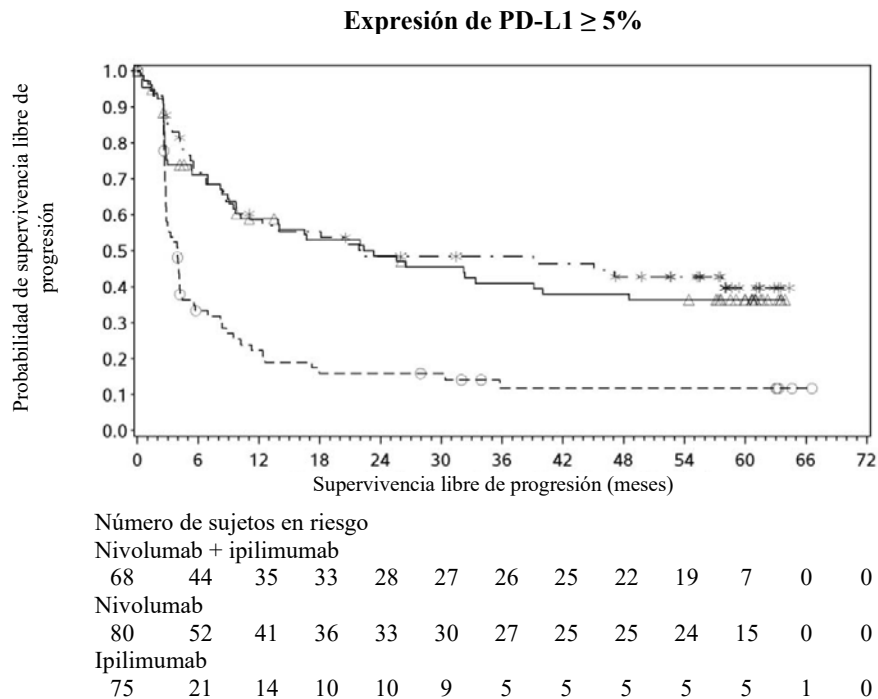
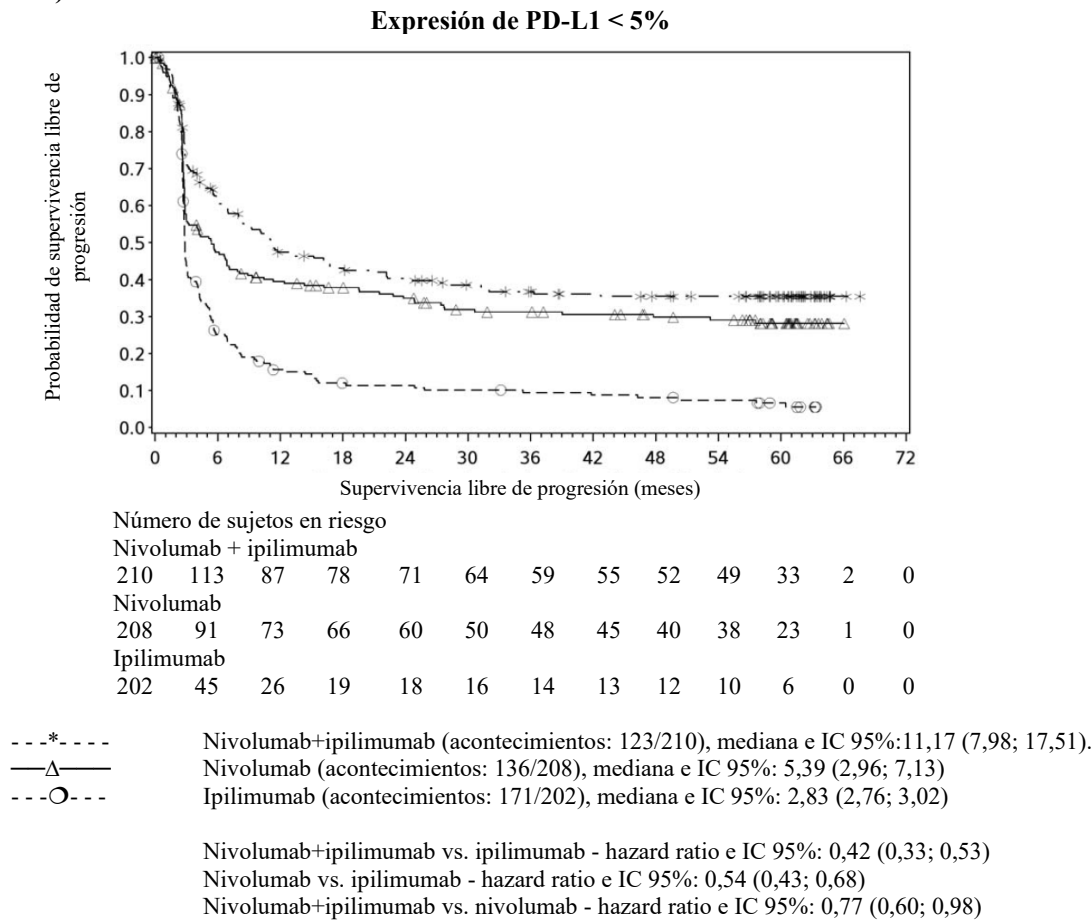
- *--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 182/314), mediana e IC 95%: 11,50 (8,74; 19,32).
Tasa de SLP a 12 meses e IC 95%: 49% (44; 55); tasa de SLP a 60 meses e IC 95%: 36% (32; 42)
- Δ— Nivolumab (acontecimientos: 203/316), mediana e IC 95%: 6,93 (5,13; 10,18).
Tasa de SLP a 12 meses e IC 95%: 42% (36; 47); tasa de SLP a 60 meses e IC 95%: 29% (24; 35)
- Ipilimumab (acontecimientos: 261/315), mediana e IC 95%: 2,86 (2,79; 3,15).
Tasa de SLP a 12 meses e IC 95%: 18% (14; 23); tasa de SLP a 60 meses e IC 95%: 8% (5; 12)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,42 (0,35; 0,51);

Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,53 (0,44; 0,64);

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio e IC 95%: 0,79 (0,64; 0,96)

Figura 3: Supervivencia libre de progresión según la expresión de PD L1: cut off del 5% (CA209067)

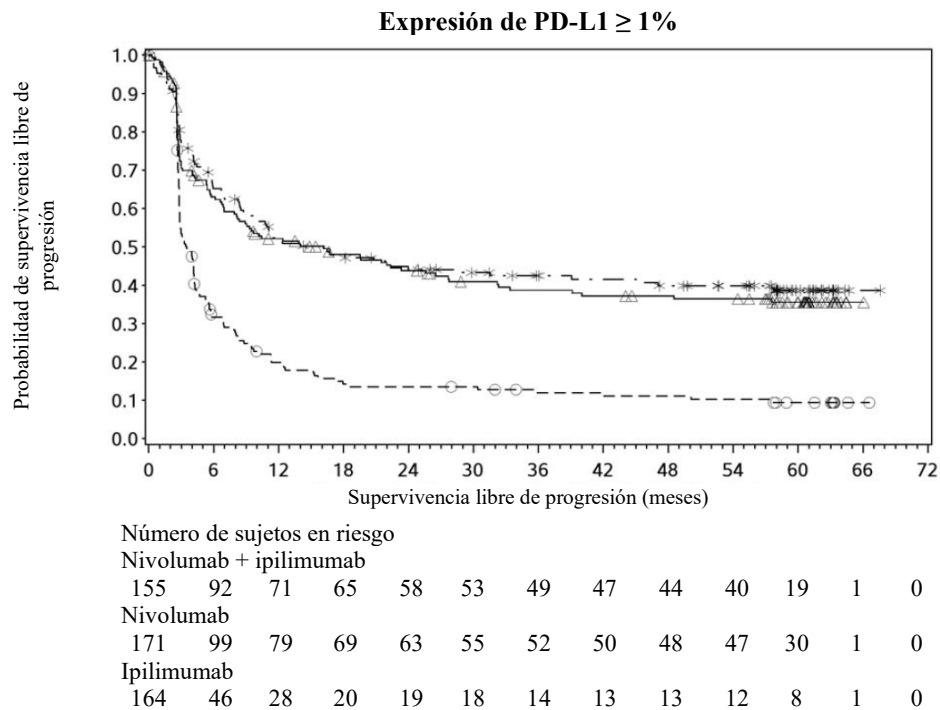
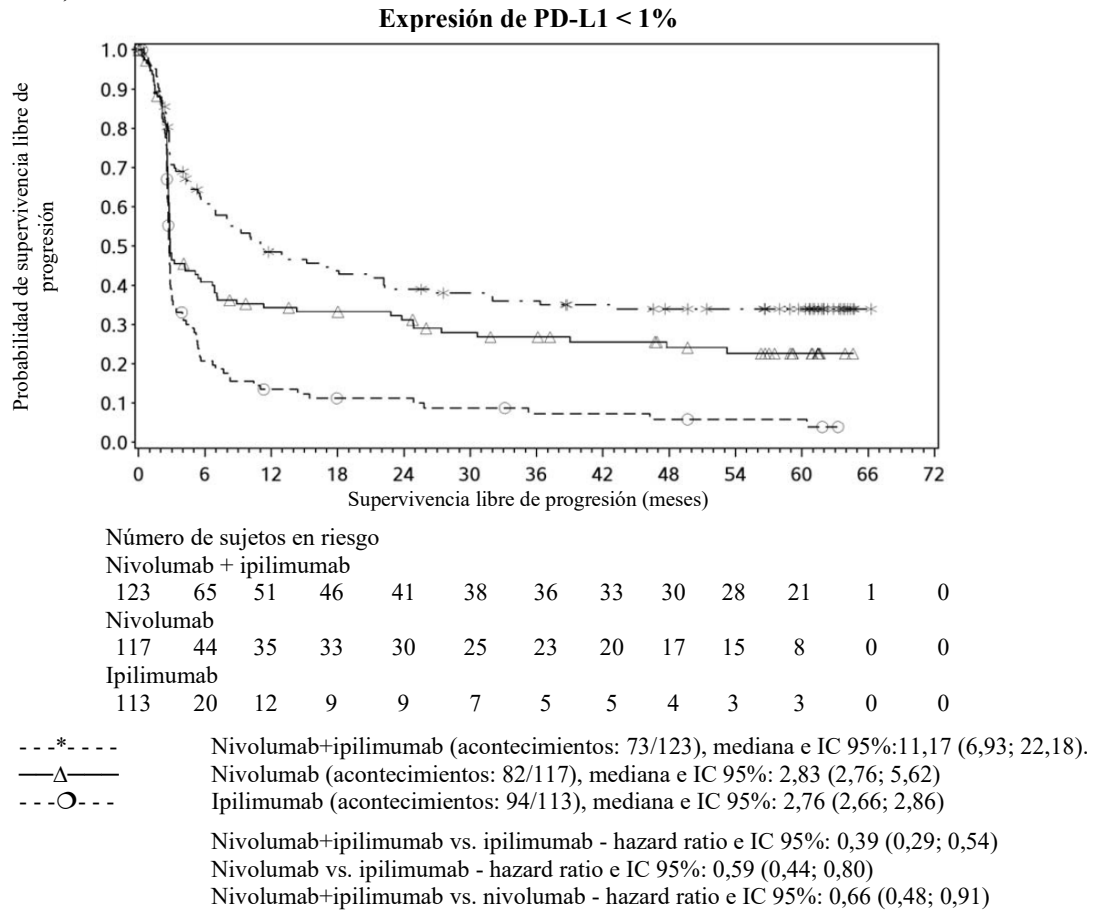


---*---
 —Δ—
 ---○---

Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 36/68), mediana e IC 95%: 22,11 (9,72; N.A.)
 Nivolumab (acontecimientos: 46/80), mediana e IC 95%: 22,34 (9,46; 40,02)
 Ipilimumab (acontecimientos: 60/75), mediana e IC 95%: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,37 (0,24; 0,56)
 Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,42 (0,28; 0,62)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio e IC 95%: 0,89 (0,57; 1,37)

Figura 4: Supervivencia libre de progresión según la expresión de PD-L1: cut off del 1% (CA209067)



---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 86/155), mediana e IC 95%: 16,13 (8,90; 39,06)
 —Δ— Nivolumab (acontecimientos: 100/171), mediana e IC 95%: 16,20 (8,11; 27,66)
 ---○--- Ipilimumab (acontecimientos: 137/164), mediana e IC 95%: 3,48 (2,83; 4,17)

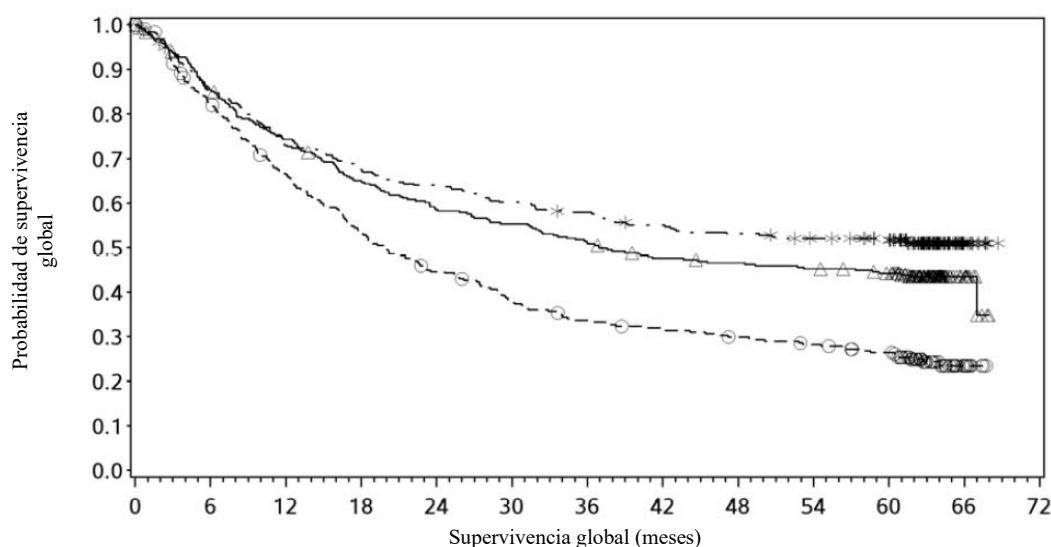
Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,41 (0,31; 0,54)
 Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,45 (0,35; 0,58)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio e IC 95%: 0,91 (0,68; 1,22)

El análisis final (primario) de SG se realizó cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 28 meses. A 28 meses, la mediana de SG no se había alcanzado en el grupo de nivolumab en comparación con 19,98 meses en el grupo de ipilimumab (HR = 0,63, IC 98%: 0,48; 0,81; valor-p: < 0,0001). La mediana de SG no se había alcanzado en el grupo de ipilimumab en combinación con nivolumab en comparación con el grupo de ipilimumab (HR = 0,55, IC 98%: 0,42; 0,72; valor-p: < 0,0001).

Los resultados de SG en un análisis descriptivo adicional realizado con un seguimiento mínimo de 60 meses muestran resultados consistentes con el análisis primario original. Los resultados de este análisis de seguimiento de SG se muestran en la Figura 5 (todos los pacientes aleatorizados), Figura 6 y 7 (cut off del 5% y 1% de PD-L1 en el tumor).

El análisis de SG no se ajustó para tener en cuenta los tratamientos posteriores recibidos. El 34,7%, 48,1% y 65,7% de los pacientes en los grupos de la combinación, nivolumab en monoterapia e ipilimumab, respectivamente, recibieron tratamiento sistémico posterior. El 17,5%, 33,2% y 47,3% de los pacientes en los grupos de la combinación, nivolumab en monoterapia e ipilimumab, respectivamente, recibieron inmunoterapia posterior (incluido tratamiento anti-PD1, anticuerpo anti-CTLA-4 u otra inmunoterapia).

Figura 5 Supervivencia global (CA209067) - Seguimiento mínimo de 60 meses



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab+ipilimumab

314 265 227 210 199 187 179 169 163 157 150 14 0

Nivolumab

316 266 231 201 181 171 158 145 141 137 130 14 0

Ipilimumab

315 253 203 163 135 113 100 94 87 81 73 12 0

---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 152/314), mediana e IC 95%: N.A. (38,18; N.A.)
Tasa de SG e IC 95% a los 12 meses: 73% (68; 78), 24 meses: 64% (59; 69), 36 meses: 58% (52; 63) y 60 meses: 52% (46; 57)

—△— Nivolumab (acontecimientos: 176/316), mediana e IC 95%: 36,93 meses (28,25; 58,71)
Tasa de SG e IC 95% a los 12 meses: 74% (69; 79), 24 meses: 59% (53; 64), 36 meses: 52% (46; 57), y 60 meses: 44% (39; 50)

---○--- Ipilimumab (acontecimientos: 230/315), mediana e IC 95%: 19,94 meses (16,85; 24,61)
Tasa de SG e IC 95% a los 12 meses: 67% (61; 72), 24 meses: 45% (39; 50), 36 meses: 34% (29; 39) y 60 meses: 26% (22; 31)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (IC 95%): 0,63 (0,52; 0,76);

Nivolumab vs ipilimumab - HR (IC 95%): 0,52 (0,42; 0,64);

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - HR (IC 95%): 0,83 (0,67; 1,03)

Figura 6: Supervivencia global según la expresión de PD-L1: cut off del 5% (CA209067) - Seguimiento mínimo de 60 meses

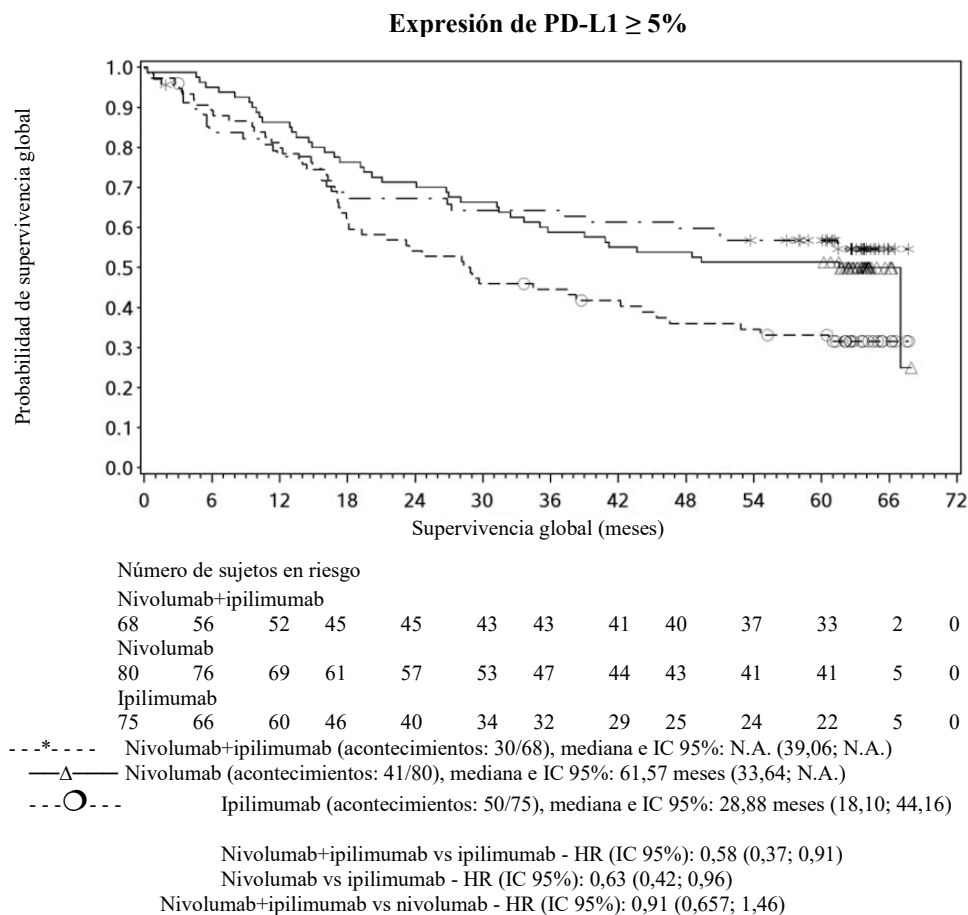
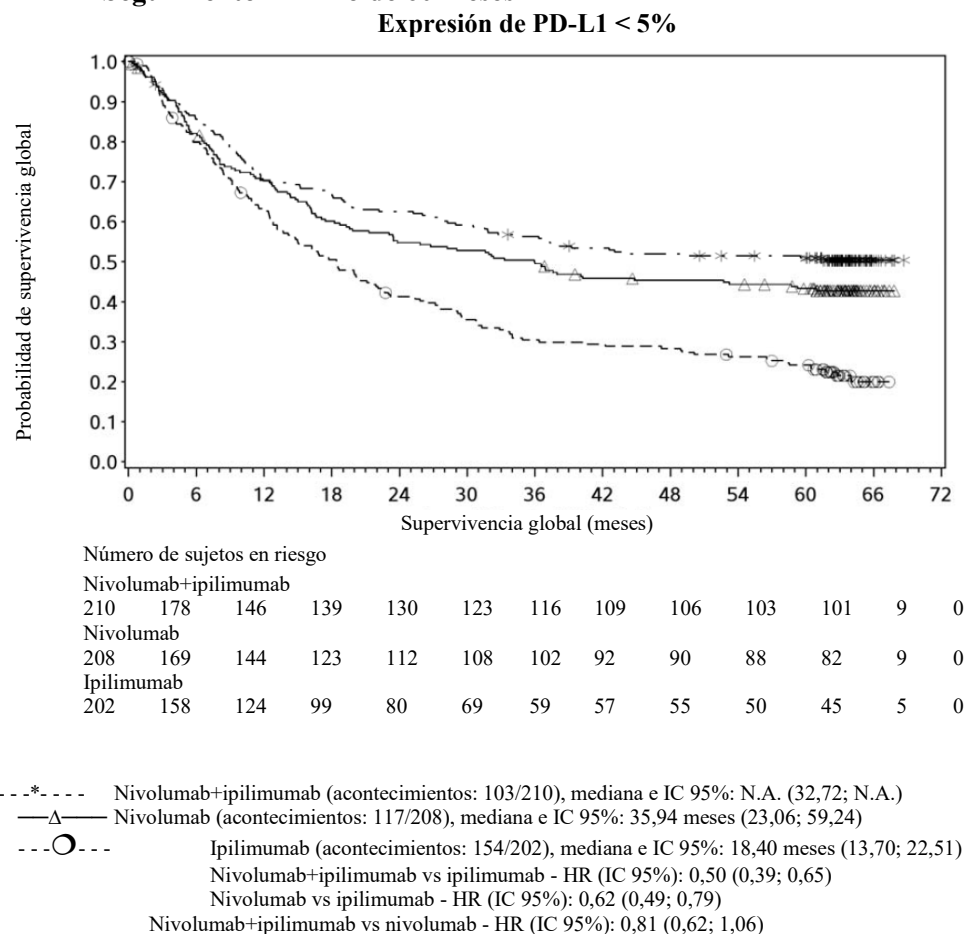
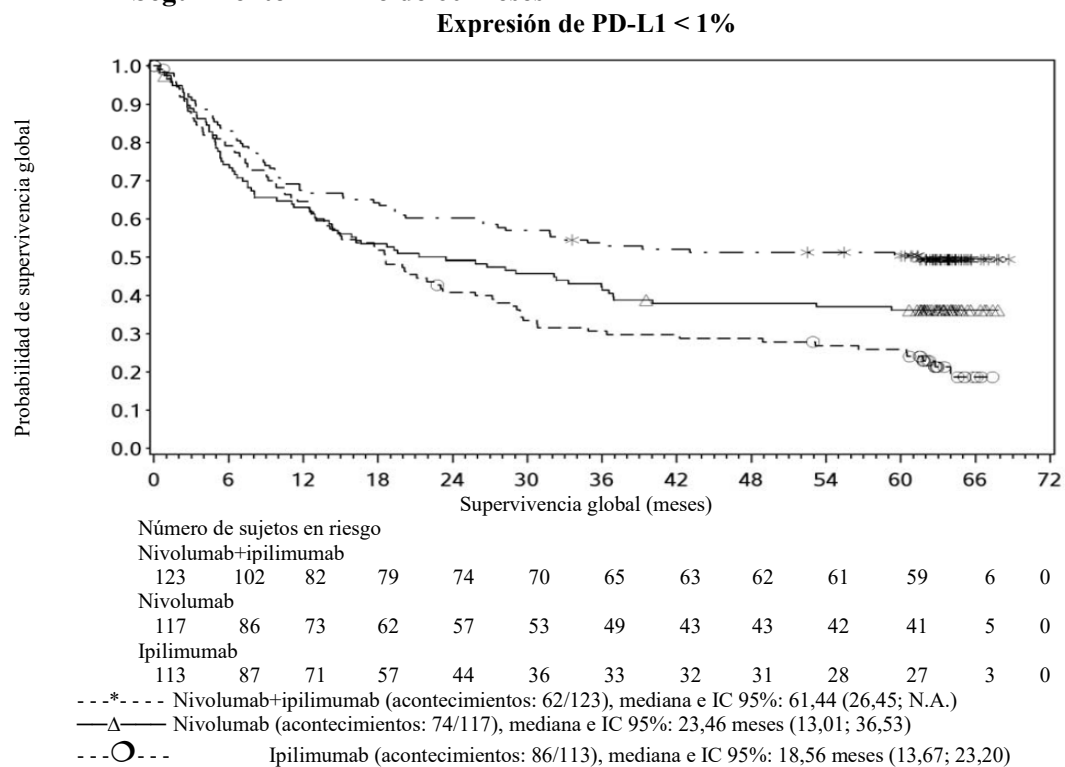


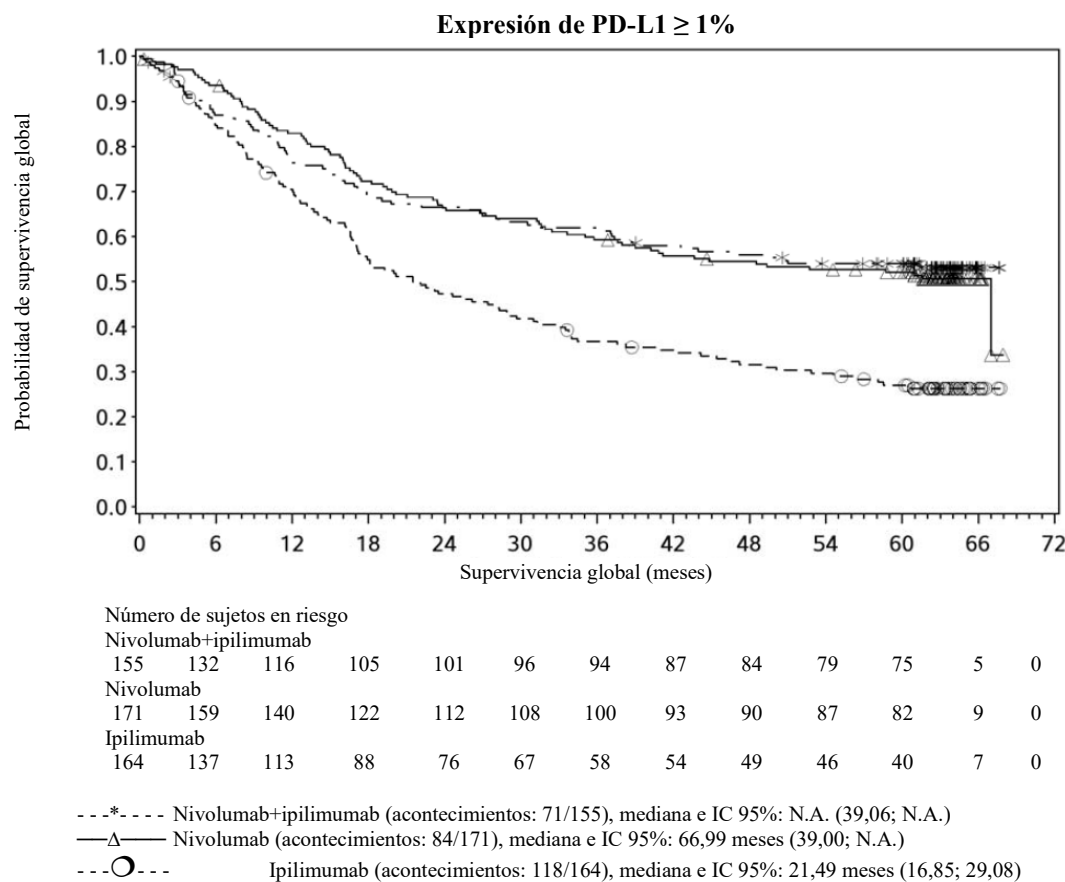
Figura 7: Supervivencia global según la expresión de PD-L1: cut off del 1% (CA209067) - Seguimiento mínimo de 60 meses



Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (IC 95%): 0,53 (0,38; 0,74)

Nivolumab vs ipilimumab - HR (IC 95%): 0,77 (0,56; 1,05)

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - HR (IC 95%): 0,69 (0,50; 0,97)



Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (IC 95%): 0,51 (0,38; 0,69)

Nivolumab vs ipilimumab - HR (IC 95%): 0,53 (0,40; 0,70)

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - HR (IC 95%): 0,97 (0,70; 1,32)

El seguimiento mínimo para el análisis de TRO fue 60 meses. Las respuestas se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11: Respuesta objetiva (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Respuesta objetiva	183 (58%)	141 (45%)	60 (19%)
(IC 95%)	(52,6; 63,8)	(39,1; 50,3)	(14,9; 23,8)
Odds ratio (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(IC 95%)	(4,38; 9,22)	(2,46; 5,10)	
Respuesta completa (RC)	69 (22%)	60 (19%)	18 (6%)
Respuesta parcial (RP)	114 (36%)	81 (26%)	42 (13%)
Enfermedad estable (EE)	38 (12%)	30 (10%)	69 (22%)
Duración de la respuesta			
Mediana (rango), meses	N.A. (0-65,2)	N.A. (0-63,3)	14,39 (0-61,9)
Proporción ≥12 meses en duración	67%	71%	47%
Proporción ≥24 meses en duración	57%	55%	36%
TRO (IC 95%) según expresión de PD-L1 en el tumor			
<5%	56% (48,7; 62,5) n = 210	43% (36; 49,8) n = 208	18% (12,8; 23,8) n = 202
≥5%	72% (59,9; 82,3) n = 68	58% (45,9; 68,5) n = 80	21% (12,7; 32,3) n = 75
<1%	54% (44,4; 62,7) n = 123	36% (27,2; 45,3) n = 117	18% (11,2; 26,0) n = 113
≥1%	65% (56,4; 72) n = 155	54% (46,6; 62) n = 171	20% (13,7; 26,4) n = 164

Ambos grupos que contienen nivolumab demostraron beneficio significativo en SLP y SG y una mayor TRO comparado con ipilimumab sólo. Los resultados observados de SLP a los 18 meses de seguimiento y resultados de TRO y SG a los 28 meses de seguimiento fueron consistentemente demostrados en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo el nivel basal del estado funcional ECOG, estado BRAF, estadio M, edad, antecedentes de metástasis cerebral y LDH en el nivel basal. Esta observación se mantuvo con los resultados de SG con un seguimiento mínimo de 60 meses.

Entre los 131 pacientes que interrumpieron la combinación debido a una reacción adversa después de 28 meses de seguimiento, la TRO fue de 71% (93/131) con 20% (26/131) alcanzando una respuesta completa y no se alcanzó la mediana de SG.

Ambos grupos que contienen nivolumab demostraron mayores tasas de respuesta objetiva que ipilimumab, independientemente de los niveles de expresión de PD-L1. Las TRO fueron mayores para la combinación de nivolumab e ipilimumab con respecto a nivolumab en monoterapia en todos los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor (Tabla 11) después de 60 meses de seguimiento, con una mejor respuesta global de respuesta completa que se correlaciona con una tasa de supervivencia mejorada.

Después de 60 meses de seguimiento, la mediana de la duración de la respuesta para pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor ≥5% no se alcanzó (rango: 18,07-N.A.) en el grupo de la combinación, no se alcanzó (rango: 26,71-N.A.) en el grupo de nivolumab en monoterapia y fue de 31,28 meses (rango: 6,08-N.A.) en el grupo de ipilimumab. Para pacientes con expresión de PD-L1 en

el tumor <5%, la mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó (rango: 40,08-N.A.) en el grupo de la combinación, no se alcanzó (rango: 50,43-N.A.) en el grupo de nivolumab en monoterapia y fue de 12,75 meses (rango: 5,32-53,65) en el grupo de ipilimumab en monoterapia.

No se puede establecer un límite claro de la expresión de PD-L1 a la hora de considerar los objetivos relevantes de respuesta tumoral, SLP y SG. Los resultados de un análisis exploratorio multivariante identificaron características tanto del paciente como del tumor (estado funcional ECOG, estadio M, LDH en estado basal, estado de la mutación BRAF, estado PD-L1 y género) que podrían contribuir al resultado de supervivencia.

Eficacia según el estado BRAF:

Después de 60 meses de seguimiento, los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva y BRAF wild-type aleatorizados a ipilimumab en combinación con nivolumab tuvieron una mediana de SLP de 16,76 meses (IC 95%: 8,28; 32,0) y 11,17 meses (IC 95%: 7,0; 18,14), mientras que aquellos en el grupo de nivolumab en monoterapia tuvieron una mediana de SLP de 5,6 meses (IC 95%: 2,79; 9,46) y 8,18 meses (IC 95%: 5,13; 19,55), respectivamente. Los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva y BRAF wild-type aleatorizados a ipilimumab en monoterapia tuvieron una mediana de SLP de 3,38 meses (IC 95%: 2,79; 5,19) y 2,83 meses (IC 95%: 2,76; 3,06), respectivamente.

Después de 60 meses de seguimiento, los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva y BRAF wild-type aleatorizados a ipilimumab en combinación con nivolumab tuvieron una TRO de 67,0% (IC 95%: 57,0; 75,9; n = 103) y 54,0% (IC 95%: 47,1; 60,9; n = 211), mientras que los pacientes en el grupo de nivolumab en monoterapia tuvieron una TRO de 37,87% (IC 95%: 28,2; 48,1; n = 98) y 47,7% (IC 95%: 40,9; 54,6; n = 218), respectivamente. Los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva y BRAF wild-type aleatorizados a ipilimumab en monoterapia tuvieron una TRO de 23,0% (IC 95%: 15,2; 32,5; n = 100) y 17,2% (IC 95%: 12,4; 22,9; n = 215).

Después de 60 meses de seguimiento, en los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva, la mediana de SG no se alcanzó en el grupo de la combinación y fue de 45,5 meses en el grupo de nivolumab en monoterapia. La mediana de la SG en los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva fue de 24,6 meses en el grupo de ipilimumab en monoterapia. En pacientes BRAF wild-type, la mediana de SG fue de 39,06 meses en el grupo de la combinación, 34,37 meses en el grupo de nivolumab en monoterapia y 18,5 meses en el grupo de ipilimumab en monoterapia. Los HRs de SG para ipilimumab en combinación con nivolumab vs. nivolumab en monoterapia fueron 0,70 (IC 95%: 0,46; 1,05) para los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva y 0,89 (IC 95%: 0,69; 1,15) para los pacientes BRAF wild-type.

Estudio aleatorizado de fase 2 de ipilimumab en combinación con nivolumab e ipilimumab (CA209069)

El ensayo CA209069 fue un ensayo de Fase 2, aleatorizado, doble ciego que comparó la combinación de nivolumab e ipilimumab con ipilimumab solo, en 142 pacientes con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) con criterios de inclusión similares al ensayo CA209067 y el análisis primario en pacientes con melanoma BRAF wild-type (77% de los pacientes). La TRO evaluada por el investigador fue de 61% (IC 95%: 48,9; 72,4) en el grupo de combinación (n = 72) *versus* 11% (IC 95%: 3,0; 25,4) en el grupo de ipilimumab (n = 37). Las tasas de SG estimadas a los 2 y 3 años fueron del 68% (IC 95%: 56; 78) y del 61% (IC 95%: 49; 71) respectivamente para la combinación (n = 73) y del 53% (IC 95%: 36; 68) y del 44% (IC 95%: 28; 60) respectivamente para ipilimumab (n = 37).

Carcinoma de células renales

Estudio de fase 3 aleatorizado de ipilimumab en combinación con nivolumab frente a sunitinib (CA209214)

La seguridad y eficacia de ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del CCR avanzado/metastásico se evaluó en un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto (CA209214). El estudio incluyó pacientes (18 años o mayores) con carcinoma de células renales con un componente de células claras avanzado o metastásico, no tratado previamente. La población evaluada para la eficacia primaria incluyó pacientes de riesgo intermedio/alto con al menos 1 o más de 6 factores de riesgo pronósticos de acuerdo al criterio del consorcio internacional sobre bases de datos del carcinoma de células renales metastásico (IMDC, por sus siglas en inglés) (menos de un año desde

el momento del diagnóstico inicial de carcinoma de células renales hasta la aleatorización, puntuación de <80% del Karnofsky Performance Score (KPS), hemoglobina menor del límite inferior normal, calcio corregido mayor de 10 mg/dl, recuento de plaquetas mayor del límite superior normal y recuento absoluto de neutrófilos mayor del límite superior normal). Este ensayo incluyó pacientes con independencia de su expresión de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del estudio los pacientes con puntuación Karnofsky de <70% y pacientes con algún antecedente o presencia de metástasis cerebrales, enfermedad autoinmune activa, o condiciones médicas que requirieran tratamiento sistémico de inmunosupresión. Los pacientes se estratificaron por la puntuación pronóstica IMDC y la región.

Se aleatorizaron en el ensayo un total de 1.096 pacientes, de los cuales 847 pacientes tenían CCR de riesgo intermedio/alto y recibieron ipilimumab 1 mg/kg (n = 425) administrados por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con nivolumab administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 3 semanas durante 4 dosis seguido de nivolumab 3 mg/kg en monoterapia cada 2 semanas, o sunitinib (n = 422) 50 mg al día administrados por vía oral durante un periodo de 4 semanas seguido de un periodo de 2 semanas de descanso cada ciclo. El tratamiento continuó mientras se observara beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fuera tolerado. Las primeras evaluaciones del tumor se realizaron 12 semanas después de la aleatorización y continuaron cada 6 semanas durante el primer año, y después cada 12 semanas hasta progresión o suspensión del tratamiento, lo que ocurriera más tarde. El tratamiento más allá de la progresión, establecida por el investigador según criterios RECIST, versión 1.1, se permitió si el paciente presentaba beneficio clínico y toleraba el medicamento del ensayo según lo determinado por el investigador. Las medidas primarias de los resultados de eficacia fueron SG, TRO y SLP determinadas por un comité de revisión central independiente y ciego (BICR, por sus siglas en inglés) en pacientes con riesgo intermedio/alto.

En general, las características basales estaban equilibradas entre los dos grupos. La mediana de edad era de 61 años (rango: 21-85) con 38% ≥ 65 años y 8% ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes eran hombres (73%) y blancos (87%), y el 31% y 69% de los pacientes tenían un KPS basal de 70 a 80% y de 90 a 100%, respectivamente. La mediana de la duración del tiempo entre el diagnóstico inicial y la aleatorización fue de 0,4 años tanto en el grupo de ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg como en el de sunitinib. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7,9 meses (rango: 1 día - 21,4⁺ meses) en los pacientes tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab y de 7,8 meses (rango: 1 día - 20,2⁺ meses) en los pacientes tratados con sunitinib. El tratamiento con ipilimumab en combinación con nivolumab continuó más allá de la progresión en el 29% de los pacientes.

Los resultados de eficacia para los pacientes de riesgo intermedio/alto se muestran en la Tabla 12 (análisis primario con un seguimiento mínimo de 17,5 meses y con un seguimiento mínimo de 60 meses) y en la Figura 8 (seguimiento mínimo de 60 meses).

Los resultados de SG en un análisis descriptivo adicional realizado con un seguimiento mínimo de 60 meses muestran resultados consistentes con el análisis primario original.

Tabla 12: Resultados de eficacia en pacientes de riesgo intermedio/alto (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Análisis primario seguimiento mínimo: 17,5 meses		
Supervivencia global		
Acontecimientos	140 (33%)	188 (45%)
Hazard ratio ^a	0,63	
IC 99,8%	(0,44; 0,89)	
valor-p ^{b,c}	< 0.0001	
Mediana (IC 95%)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Tasa (IC 95%)		
A los 6 meses	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
A los 12 meses	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Hazard ratio ^a	0,82	
IC 99,1%	(0,64; 1,05)	
valor-p ^{b,h}	0,0331	
Mediana (IC 95%)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Respuesta objetiva confirmada (BICR)	177 (41,6%)	112 (26,5%)
(IC 95%)	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
Diferencia en TRO (IC 95%) ^d	16,0 (9,8; 22,2)	
valor-p ^{e,f}	< 0,0001	
Respuesta completa (RC)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Respuesta parcial (RP)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Enfermedad estable (EE)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
Mediana de la duración de la respuesta^g		
Meses (rango)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Mediana de tiempo hasta la respuesta		
Meses (rango)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)
Análisis actualizado* seguimiento mínimo: 60 meses		
Supervivencia global		
Acontecimientos	242 (57%)	282 (67%)
Hazard ratio ^a	0,68	
IC 95%	(0,58; 0,81)	
Mediana (IC 95%)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Tasa (IC 95%)		
A los 24 meses	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
A los 36 meses	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
A los 48 meses	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
A los 60 meses	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)

Supervivencia libre de progresión

Acontecimientos	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Hazard ratio ^a	0,73	
IC 95%	(0,61; 0,87)	
Mediana (IC 95%)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
Respuesta objetiva confirmada (BICR)	179 (42,1%)	113 (26,8%)
(IC 95%)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Diferencia en TRO (IC 95%) ^{d,e}	16,2 (10,0; 22,5)	
Respuesta completa (RC)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Respuesta parcial (RP)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Enfermedad estable (EE)	131 (30,8%)	187 (44,3%)

Mediana de la duración de la respuesta^g

Meses (rango)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
---------------	---------------	---------------------

Mediana del tiempo hasta la respuesta

Meses (rango)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)
---------------	----------------	----------------

^a Basado en un modelo de riesgo proporcional estratificado.

^b Basado en una prueba de rangos logarítmicos estratificada.

^c El valor-p se compara con un alfa de 0,002 para conseguir significación estadística.

^d Diferencia ajustada por estrato.

^e Basado en el método DerSimonian-Laird estratificado.

^f El valor-p se compara con un alfa de 0,001 para conseguir significación estadística.

^g Calculada utilizando el método de Kaplan-Meier.

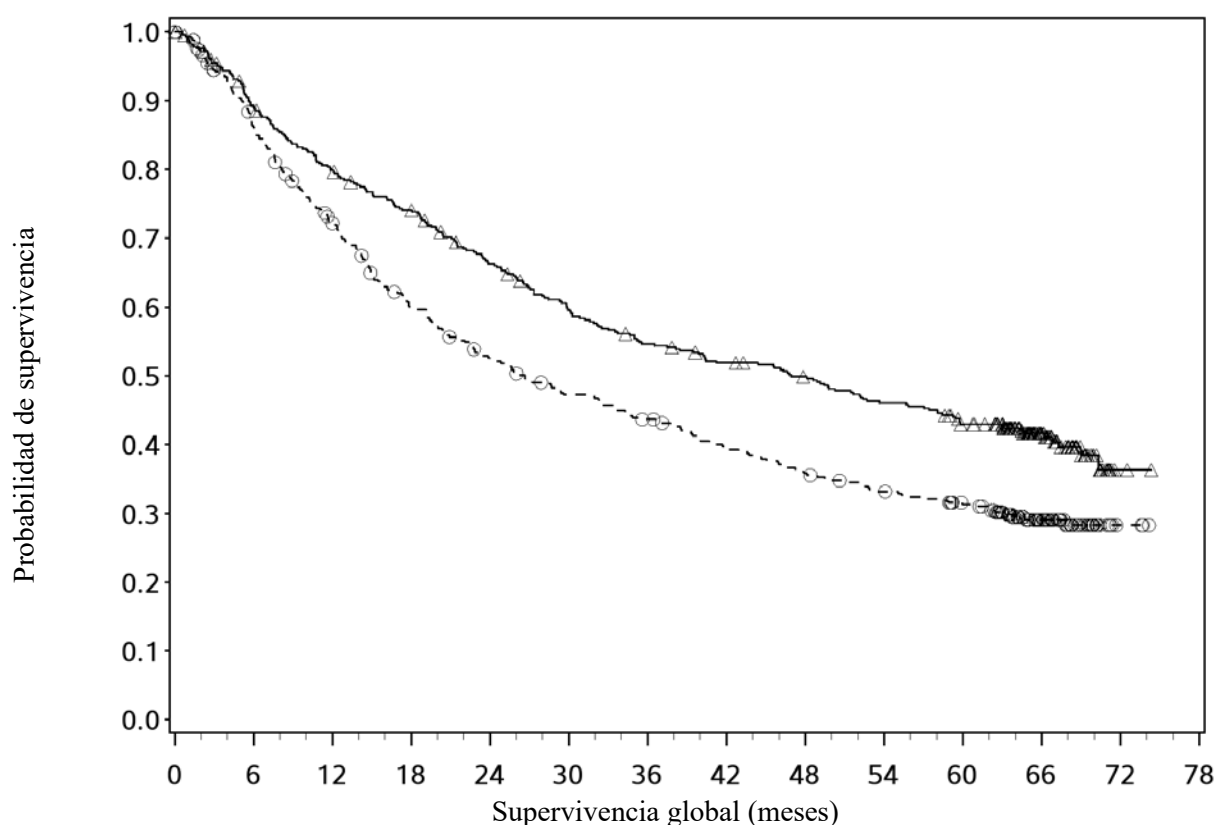
^h El valor-p se compara con un alfa de 0,009 para conseguir significación estadística.

“+” indica una observación censurada.

NE = no estimable

* Análisis descriptivo basado en corte de datos: 26-feb-2021.

Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier para SG en pacientes de riesgo intermedio/alto (CA209214) – Seguimiento mínimo de 60 meses



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab

425 372 332 306 270 241 220 207 196 181 163 79 2 0

Sunitinib

422 353 291 237 206 184 169 151 137 125 112 58 3 0

—△— Nivolumab + ipilimumab (acontecimientos: 242/425), mediana e IC 95,0%: 46,95 (35,35; 57,43)

--○-- Sunitinib (acontecimientos: 282/422), mediana e IC 95,0%: 26,64 (22,08; 33,54)

Se realizó un análisis descriptivo actualizado de SG cuando todos los pacientes tenían un seguimiento mínimo de 24 meses. En el momento de este análisis, el hazard ratio fue 0,66 (IC del 99,8% 0,48-0,91) con 166/425 acontecimientos en el grupo de la combinación y 209/422 acontecimientos en el grupo de sunitinib. En los pacientes de riesgo intermedio/alto, se observó beneficio en SG en el grupo de ipilimumab en combinación con nivolumab frente a sunitinib con independencia de la expresión de PD-L1 en el tumor. La mediana de SG para los pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor no se alcanzó con ipilimumab en combinación con nivolumab y fue de 19,61 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,52; IC del 95%: 0,34; 0,78). Para los pacientes con expresión de PD-L1 $< 1\%$ en el tumor, la mediana de SG fue de 34,7 meses con ipilimumab en combinación con nivolumab y de 32,2 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,70; IC del 95%: 0,54; 0,92).

En el ensayo CA209214 también se aleatorizaron 249 pacientes de riesgo favorable de acuerdo a los criterios IMDC a ipilimumab en combinación con nivolumab (n = 125) o a sunitinib (n = 124). Estos pacientes no fueron evaluados como parte de la población para la eficacia primaria. Con un seguimiento mínimo de 24 meses, la SG en los pacientes de riesgo favorable que recibieron ipilimumab en combinación con nivolumab comparado con sunitinib tuvo un hazard ratio de 1,13 (IC del 95%: 0,64; 1,99; p = 0,6710). Con un seguimiento mínimo de 60 meses, el HR para la SG fue 0,94 (IC del 95%: 0,65; 1,37).

No hay datos sobre el uso de ipilimumab en combinación con nivolumab en pacientes con histología sólo de células no claras en primera línea de CCR.

Los pacientes ≥ 75 años representaron el 8% de todos los pacientes de riesgo intermedio/alto en el ensayo CA209214, y la combinación de ipilimumab con nivolumab mostró un efecto numéricamente menor sobre la SG (HR 0,97, IC del 95%: 0,48; 1,95) en este subgrupo frente a la población general con un seguimiento mínimo de 17,5 meses. Debido al pequeño tamaño de este subgrupo, no se pueden extraer conclusiones definitivas de estos datos.

Tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico

Ensayo aleatorizado de fase 3 de ipilimumab en combinación con nivolumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino vs. 4 ciclos de quimioterapia basada en platino (CA2099LA)

La seguridad y eficacia de ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 360 mg cada 3 semanas y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino, fueron evaluadas en el ensayo de fase 3, abierto, aleatorizado (CA2099LA). El ensayo incluyó pacientes (18 años o mayores) con CPNM histológicamente confirmado no escamoso o escamoso en estadio IV o recurrente (por la 7ª clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón), estado funcional ECOG 0 o 1, y sin tratamiento anticanceroso previo (incluyendo inhibidores EGFR y ALK). Los pacientes se incluyeron con independencia de su expresión de PD-L1 en el tumor.

Los pacientes con mutaciones sensibilizantes de EGFR o translocaciones ALK, metástasis cerebrales activas (no tratadas), meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica fueron excluidos del ensayo. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas fueron elegibles si neurológicamente habían vuelto al nivel basal como mínimo 2 semanas antes del reclutamiento, ya sea sin corticosteroides o con una dosis equivalente estable o decreciente de < 10 mg diarios de prednisona. La aleatorización se estratificó por histología (escamoso vs no escamoso), nivel de expresión de PD-L1 en el tumor ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$) y género (masculino vs femenino).

Un total de 719 pacientes se aleatorizaron para recibir ipilimumab en combinación con nivolumab y quimioterapia basada en platino ($n = 361$) o quimioterapia basada en platino ($n = 358$). Los pacientes en el grupo de ipilimumab en combinación con nivolumab y quimioterapia basada en platino recibieron ipilimumab 1 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas en combinación con nivolumab 360 mg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino administrada cada 3 semanas. Los pacientes en el grupo de quimioterapia recibieron 4 ciclos de quimioterapia basada en platino administrada cada 3 semanas; los pacientes de histología no escamosa podrían recibir opcionalmente tratamiento de mantenimiento con pemetrexed.

La quimioterapia basada en platino consistió en carboplatino (AUC 5 o 6) y pemetrexed 500 mg/m²; o cisplatino 75 mg/m² y pemetrexed 500 mg/m² para los pacientes con CPNM de histología no escamosa; o carboplatino (AUC 6) y paclitaxel 200 mg/m² para los pacientes con CPNM de histología escamosa.

El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses. El tratamiento podía continuar más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que podía obtenerse beneficio clínico. A los pacientes que interrumpieron el tratamiento de combinación debido a algún acontecimiento adverso atribuido a ipilimumab se les permitió continuar el tratamiento con nivolumab en monoterapia. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas después de la primera dosis de tratamiento del ensayo durante los primeros 12 meses, y después cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad o hasta la interrupción del tratamiento del ensayo.

Las características basales de los pacientes del ensayo CA2099LA estaban generalmente equilibradas en todos los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 65 años (rango: 26-86) con 51% ≥ 65 años de edad y 10% ≥ 75 años de edad. La mayoría de los pacientes fueron de raza blanca (89%) y varones (70%). El estado funcional basal ECOG fue 0 (31%) o 1 (68%), 57% de pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$ y

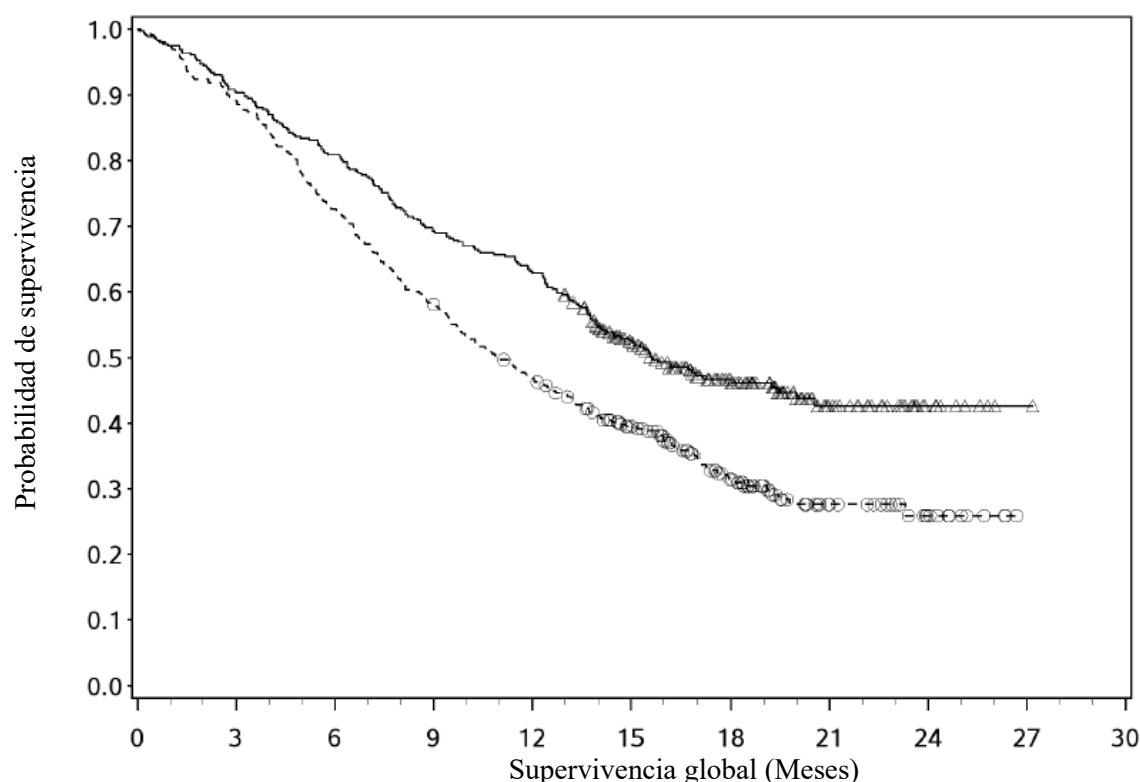
37% con PD-L1 < 1%, un 31% eran de histología escamosa y un 69% de histología no escamosa, 17% tenían metástasis cerebrales, y un 86% eran ex-fumadores/actualmente fumadores. Ningún paciente había recibido inmunoterapia previa.

La variable primaria de eficacia del ensayo CA2099LA fue SG. Otras variables adicionales de eficacia fueron SLP, TRO y duración de la respuesta evaluadas por un comité de revisión central independiente y ciego (BIRC, por sus siglas en inglés).

El ensayo demostró un beneficio estadísticamente significativo en SG, SLP y TRO para los pacientes aleatorizados en el grupo de ipilimumab en combinación con nivolumab y quimioterapia basada en platino, comparados con los pacientes incluidos en el grupo con quimioterapia basada en platino en el análisis intermedio pre-especificado cuando se observaron 351 acontecimientos (87% del número planificado de acontecimientos para el análisis final). El seguimiento mínimo para SG fue de 8,1 meses.

Los resultados de eficacia se muestran en la Figura 9 (análisis de SG actualizada con un seguimiento mínimo de 12,7 meses) y la Tabla 13 (análisis primario con un seguimiento mínimo de 8,1 meses). Se realizó un análisis de eficacia actualizado cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 12,7 meses (ver Figura 9). En el momento de este análisis, el hazard ratio para SG fue 0,66 (IC 95%: 0,55; 0,80) y el hazard ratio para SLP fue 0,68 (IC 95%: 0,57; 0,82).

Figura 9: Curvas Kaplan-Meier de SG (CA2099LA)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab + quimioterapia

361 326 292 250 227 153 86 33 10 1 0

Quimioterapia

358 319 260 208 166 116 67 26 11 0 0

—△— Nivolumab + ipilimumab + quimioterapia (acontecimientos: 190/361), mediana e IC 95%: 15,64 (13,93; 19,98)

-○- Quimioterapia (acontecimientos: 242/358), mediana e IC 95%: 10,91 (9,46; 12,55)

Tabla 13: Resultados de eficacia (CA2099LA)

	ipilimumab + nivolumab + quimioterapia (n = 361)	quimioterapia (n = 358)
Supervivencia global		
Acontecimientos	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Hazard ratio (IC 96,71%) ^a		0,69 (0,55; 0,87)
Valor-p ^b estratificado por log-rank		0,0006
Mediana (meses) (IC 95%)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Tasa (IC 95%) a 6 meses	80,9 (76,4; 84,6)	72,3 (67,4; 76,7)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Hazard ratio (IC 97,48%) ^a		0,70 (0,57; 0,86)
Valor-p ^c estratificado por log-rank		0,0001
Mediana (meses) ^d (IC 95%)	6,83 (5,55; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Tasa (IC 95%) a 6 meses	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)
Tasa de respuesta objetiva^e (IC 95%)	136 (37,7%) (32,7; 42,9)	90 (25,1%) (20,7; 30,0)
Valor-p ^f estratificado por el test CMH		0,0003
Respuesta completa (RC)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Respuesta parcial (RP)	129 (35,7%)	87 (24,3%)
Duración de la respuesta		
Mediana (meses) (IC 95%) ^d	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% con duración ≥ 6 meses ^g	74	41

^a Basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado.

^b Valor-p comparado con el alfa alocado de 0,0329 para este análisis intermedio.

^c Valor-p comparado con el alfa alocado de 0,0252 para este análisis intermedio.

^d Estimado Kaplan-Meier.

^e Proporción con respuesta completa o parcial; IC basado en el “Método Clopper y Pearson”.

^f Valor-p comparado con el alfa alocado de 0,025 para este análisis intermedio.

^g Basado en los estimados Kaplan-Meier de duración de respuesta.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

El 28,8% y 41,1% de pacientes en los grupos de combinación y de quimioterapia recibieron un tratamiento sistémico subsecuente, respectivamente. El 3,9% y 27,9% de pacientes en los grupos de combinación y quimioterapia recibieron inmunoterapia subsecuente (incluyendo anti-PD-1, anti-PD-L1, y anti-CTLA4), respectivamente.

En el análisis descriptivo de subgrupos del ensayo CA2099LA, relativo a quimioterapia, el beneficio en la SG se demostró en pacientes tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab y quimioterapia en pacientes con CPNM de histología escamosa (HR [IC 95%] 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) y en pacientes con CPNM de histología no escamosa (HR [IC 95%] 0,72 [0,55; 0,93], n = 492).

La Tabla 14 resume los resultados de eficacia de SG, SLP y TRO por expresión de PD-L1 en el tumor en los análisis de subgrupos pre-especificados.

Tabla 14: Resultados de eficacia por expresión de PD-L1 en el tumor (CA2099LA)

	ipilimumab + nivolumab + quimioterapia	quimio- terapia	ipilimumab + nivolumab + quimioterapia	quimio- terapia	ipilimumab + nivolumab + quimioterapia	quimio- terapia	ipilimumab + nivolumab + quimioterapia	quimio- terapia
	PD-L1 < 1% (n = 264)		PD-L1 ≥ 1% (n = 406)		PD-L1 ≥ 1% a 49% (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
SG hazard ratio (IC 95%) ^a	0,65 (0,46; 0,92)		0,67 (0,51; 0,89)		0,69 (0,48; 0,98)		0,64 (0,41; 1,02)	
SLP hazard ratio (IC 95%) ^a	0,77 (0,57; 1,03)		0,67 (0,53; 0,85)		0,71 (0,52; 0,97)		0,59 (0,40; 0,86)	
TRO %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Hazard ratio basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox no estratificado.

Se incluyeron un total de 70 pacientes con CPNM de edad ≥ 75 años en el ensayo CA2099LA (37 pacientes en el grupo de ipilimumab en combinación con nivolumab y quimioterapia y 33 pacientes en el grupo de quimioterapia). Se observó un HR de 1,36 (IC 95%: 0,74; 2,52) en SG y un HR de 1,12 (IC 95%: 0,64; 1,96) en SLP para ipilimumab en combinación con nivolumab y quimioterapia vs. quimioterapia dentro de este subgrupo del ensayo. La TRO fue 27,0% en el grupo de ipilimumab en combinación con nivolumab y quimioterapia y 15,2% en el grupo de quimioterapia. El 43% de pacientes de edad ≥ 75 años interrumpió el tratamiento con ipilimumab en combinación con nivolumab y quimioterapia. Los datos de eficacia y seguridad de ipilimumab en combinación con nivolumab y quimioterapia son limitados en esta población de pacientes.

En un análisis de subgrupos, se observó un beneficio reducido en supervivencia para ipilimumab en combinación con nivolumab y quimioterapia comparado con quimioterapia en pacientes que nunca habían fumado. Sin embargo, debido al pequeño número de pacientes, no se pueden sacar conclusiones definitivas de estos datos.

Mesotelioma pleural maligno

Ensayo de fase 3 aleatorizado de ipilimumab en combinación con nivolumab vs. quimioterapia (CA209743)

La seguridad y eficacia de ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas fueron evaluadas en un ensayo de fase 3, abierto, aleatorizado (CA209743). El ensayo incluyó pacientes (18 años o mayores) con mesotelioma pleural maligno histológicamente confirmado sin tratamiento previo de histología epitelioide o no-epitelioide, estado funcional ECOG 0 o 1, y sin radioterapia paliativa dentro de los 14 días del primer tratamiento del ensayo. Los pacientes se incluyeron con independencia de su estatus de PD-L1 en el tumor.

Los pacientes con mesotelioma con origen en peritoneo, pericardio, testículos, o túnica vaginal, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad autoinmune activa, situación clínica que requiera inmunosupresión sistémica y metástasis cerebrales (a menos que hayan sido resecadas quirúrgicamente o tratadas con radioterapia estereotáctica y sin evolución dentro de los 3 meses previos a su inclusión en el ensayo) se excluyeron del ensayo. La aleatorización se estratificó por histología (epitelioide vs. sarcomatoide o subtipos de histología mixta) y género (hombre vs. mujer).

Un total de 605 pacientes fueron aleatorizados para recibir ipilimumab en combinación con nivolumab (n = 303) o quimioterapia (n = 302). Los pacientes en el grupo de ipilimumab en combinación con nivolumab recibieron ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos mediante perfusión intravenosa cada 6 semanas en combinación con nivolumab 3 mg/kg durante 30 minutos mediante perfusión intravenosa cada 2 semanas hasta 2 años. Los pacientes en el grupo de quimioterapia recibieron hasta 6 ciclos de quimioterapia (cada ciclo fue de 21 días). La quimioterapia consistió en 75 mg/m² de cisplatino y 500 mg/m² de pemetrexed o carboplatino 5 AUC y 500 mg/m² de pemetrexed.

El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses. El tratamiento podía continuar más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que podía obtenerse beneficio clínico. A los pacientes que interrumpieron el tratamiento de combinación debido a alguna reacción adversa atribuida a ipilimumab se les permitió continuar recibiendo nivolumab como monoterapia. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas después de la primera dosis del tratamiento del ensayo durante los primeros 12 meses, y después cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad o interrupción del tratamiento del ensayo.

Las características basales del ensayo CA209743 estaban generalmente equilibradas en todos los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 69 años (rango: 25-89) con 72% \geq 65 años de edad y 26% \geq 75 años de edad. La mayoría de los pacientes fueron de raza blanca (85%) y hombres (77%). El estado funcional basal ECOG fue 0 (40%) o 1 (60%), el 80% de los pacientes eran PD-L1 \geq 1% y el 20% eran PD-L1 < 1%, el 75% fueron de histología epitelioide y el 25% de histología no-epitelioide.

La variable primaria de eficacia del ensayo CA209743 fue SG. Las variables de eficacia secundarias clave fueron SLP, TRG y duración de la respuesta evaluadas por BICR utilizando criterios RECIST modificados para mesotelioma pleural. En la Tabla 15 se presentan análisis descriptivos para estas variables secundarias.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en SG en los pacientes aleatorizados a ipilimumab en combinación con nivolumab en comparación con quimioterapia en el análisis intermedio pre-especificado cuando se observaron 419 acontecimientos (89% del número de acontecimientos planificados para el análisis final). El seguimiento mínimo para SG fue de 22 meses.

Los resultados de eficacia se muestran en la Figura 10 y en la Tabla 15.

Figura 10: Curvas Kaplan-Meier de SG (CA209743)

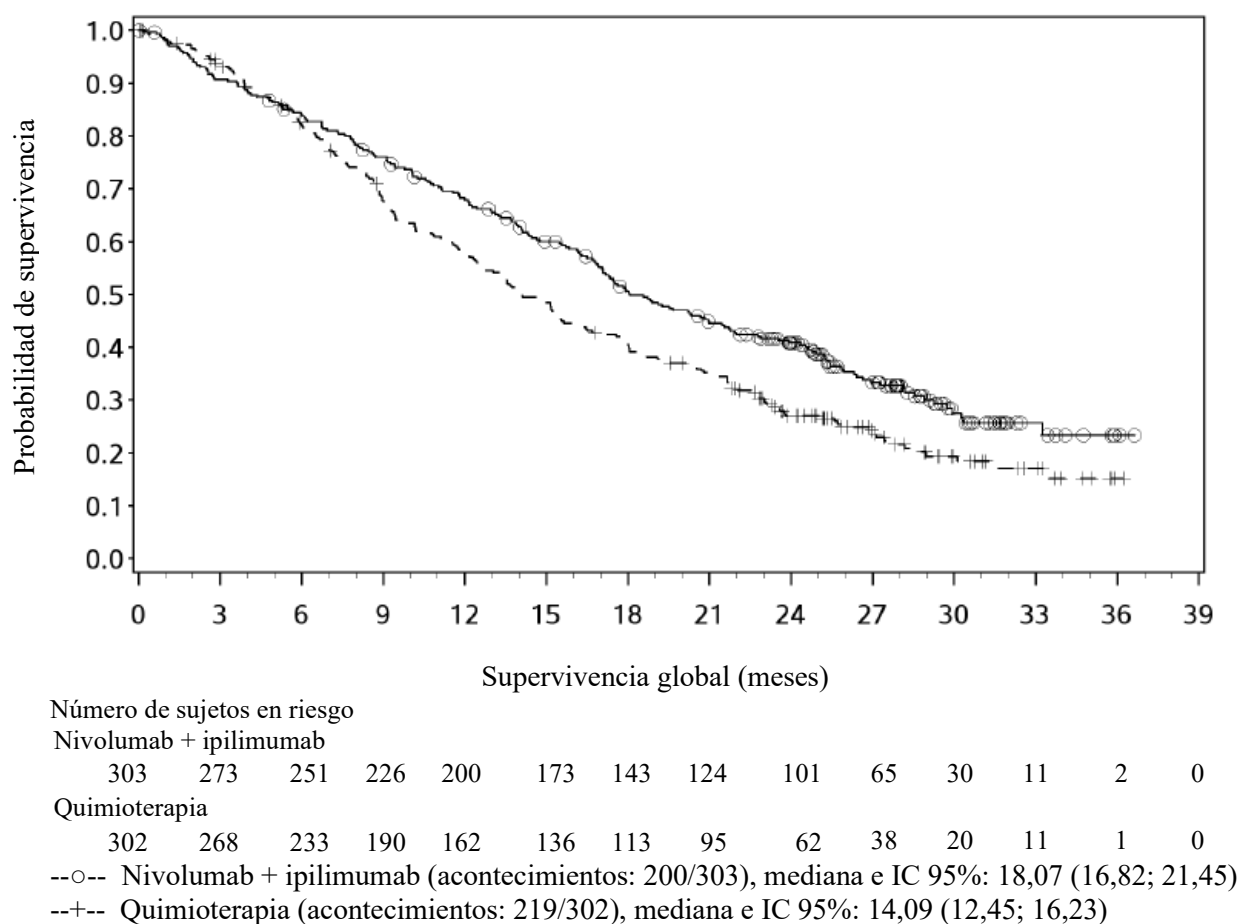


Tabla 15: Resultados de eficacia (CA209743)

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)	quimioterapia (n = 302)
Supervivencia global		
Acontecimientos	200 (66%)	219 (73%)
Hazard ratio (IC 96,6%) ^a		0,74 (0,60; 0,91)
Valor-p ^b estratificado por log-rank		0,002
Mediana (meses) ^c (IC 95%)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Tasa (IC 95%) a 24 meses ^c	41% (35,1; 46,5)	27% (21,9; 32,4)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	218 (72%)	209 (69%)
Hazard ratio (IC 95%) ^a		1,0 (0,82; 1,21)
Mediana (meses) ^c (IC 95%)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)
Tasa de respuesta objetiva		
(IC 95%)	40% (34,1; 45,4)	43% (37,1; 48,5)
Respuesta completa (RC)	1,7%	0
Respuesta parcial (RP)	38%	43%
Duración de la respuesta		
Mediana (meses) ^c (IC 95%)	11,0 (8,1; 16,5)	6,7 (5,3; 7,1)

^a Modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado.

^b Valor-p comparado con el alfa alocado de 0,0345 para este análisis intermedio.

^c Estimado Kaplan-Meier.

El 44,2% y 40,7% de los pacientes en los grupos de la combinación y quimioterapia, respectivamente, recibieron un tratamiento sistémico subsecuente. El 3,3% y 20,2% de los pacientes en los grupos de la combinación y quimioterapia, respectivamente, recibieron inmunoterapia subsecuente (incluyendo anti-PD-1, anti-PD-L1, y anti-CTLA4).

La Tabla 16 resume los resultados de eficacia de SG, SLP y TRG por histología en los análisis de subgrupos pre-especificados.

Tabla 16: Resultados de eficacia por histología (CA209743)

	Epiteloide (n = 471)		No-epiteloide (n = 134)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 236)	quimioterapia (n = 235)	ipilimumab + nivolumab (n = 67)	quimioterapia (n = 67)
Supervivencia global				
Acontecimientos	157	164	43	55
Hazard ratio (IC 95%) ^a		0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)
Mediana (meses) (IC 95%)	18,73 (17,05; 21,72)	16,23 (14,09; 19,15)	16,89 (11,83; 25,20)	8,80 (7,62; 11,76)
Tasa (IC 95%) a 24 meses	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
Supervivencia libre de progresión				

Hazard ratio (IC 95%) ^a	1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)	
Mediana (meses) (IC 95%)	6,18 (5,49; 7,03)	7,66 (7,03; 8,31)	8,31 (3,84; 11,01)	5,59 (5,13; 7,16)
Tasa de respuesta objetiva (IC 95%) ^b	38,6% (32,3; 45,1)	47,2% (40,7; 53,8)	43,3% (31,2; 56,0)	26,9% (16,8; 39,1)
Duración de la respuesta Mediana (meses) (IC 95%) ^c	8,44 (7,16; 14,59)	6,83 (5,59; 7,13)	24,02 (8,31; N.A.)	4,21 (2,79; 7,03)

^a Hazard ratio basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox no estratificado.
^b Intervalo de confianza basado en el "Método Clopper y Pearson"
^c Mediana computada usando el método Kaplan-Meier

La Tabla 17 resume los resultados de eficacia de SG, SLP y TRG por expresión basal de PD-L1 en el tumor en los análisis de subgrupos pre-especificados.

Tabla 17: Resultados de eficacia por expresión de PD-L1 en el tumor (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 57)	quimioterapia (n = 78)	ipilimumab + nivolumab (n = 232)	quimioterapia (n = 219)
Supervivencia global				
Acontecimientos	40	58	150	157
Hazard ratio (IC 95%) ^a	0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)	
Mediana (meses) (IC 95%) ^b	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Tasa (IC 95%) a 24 meses	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
Supervivencia libre de progresión				
Hazard ratio (IC 95%) ^a	1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)	
Mediana (meses) (IC 95%) ^b	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
Tasa de respuesta objetiva (IC 95%) ^c	21,1% (11,4; 33,9)	38,5% (27,7; 50,2)	43,5% (37,1; 50,2)	44,3% (37,6; 51,1)

^a Hazard ratio basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox no estratificado.
^b Mediana computada usando el método Kaplan-Meier.
^c Intervalo de confianza basado en el "Método Clopper y Pearson".

Un total de 157 pacientes con MPM de edad ≥ 75 años se incluyeron en el ensayo CA209743 (78 en el grupo de ipilimumab en combinación con nivolumab y 79 en el grupo de quimioterapia). Se observó un HR de 1,02 (IC 95%: 0,70; 1,48) en SG para ipilimumab en combinación con nivolumab vs. quimioterapia dentro de este subgrupo del ensayo. Se observaron tasas más altas de reacciones adversas y de interrupciones de tratamiento debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años de edad o mayores en relación a todos los pacientes que recibieron ipilimumab en combinación con nivolumab (ver sección 4.8). Sin embargo, debido a la naturaleza exploratoria de este análisis de subgrupos, no se pueden extraer conclusiones definitivas.

Cáncer colorrectal dMMR o MSI-H

La seguridad y eficacia de ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del CRC metastásico dMMR o MSI-H se evaluaron en un ensayo de Fase 2, multicéntrico, abierto, de un solo grupo (CA209142).

El ensayo incluyó pacientes (18 años o mayores) con estatus dMMR o MSI-H determinados localmente, que habían experimentado progresión de la enfermedad durante, después o fueron intolerantes a un tratamiento previo con fluoropirimidina y oxaliplatino o irinotecan. Los pacientes que habían recibido su tratamiento previo más reciente en el escenario de adyuvancia debían haber progresado durante o dentro de los 6 meses de haber completado la quimioterapia adyuvante. Los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1 y fueron reclutados independientemente de su estatus de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del ensayo los pacientes con metástasis cerebrales activas, enfermedad autoinmune activa, o cualquier condición médica que requiera inmunosupresión sistémica.

Un total de 119 pacientes fueron tratados con ipilimumab 1 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 90 minutos en combinación con nivolumab 3 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 60 minutos cada 3 semanas durante 4 dosis seguidos de nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas en monoterapia. El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no se tolerase. Las evaluaciones del tumor de acuerdo a los criterios RECIST versión 1.1 se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas y cada 12 semanas posteriormente. La variable primaria fue la TRG evaluada por el investigador. Las variables secundarias fueron TRG evaluada por un BICR y tasa de control de la enfermedad. El análisis de la TRG incluyó la duración y el tiempo hasta la respuesta. Las variables exploratorias incluyeron SLP y SG.

La mediana de edad fue 58 años (rango: 21-88) con 32% \geq 65 años de edad y 9% \geq 75 años de edad, el 59% fueron hombres y el 92% de raza blanca. El estado funcional basal ECOG fue 0 (45%) o 1 (55%), el 25% de los pacientes tenían mutaciones BRAF, el 37% tenían mutaciones KRAS, y en el 12% eran desconocidas. De los 119 pacientes tratados, 109 habían recibido previamente quimioterapia basada en fluoropirimidina en el estadio metastásico y 9 en adyuvancia. Antes del reclutamiento del ensayo, de los 119 pacientes tratados, 118 (99%) habían recibido fluorouracilo, 111 (93%) habían recibido oxaliplatino, 87 (73%) habían recibido irinotecan como parte de tratamientos previos; 82 (69%) habían recibido tratamiento previo con fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan. El 23%, 36%, 24% y 16% recibieron 1, 2, 3, 4 o más tratamientos previos respectivamente, y el 29% de los pacientes habían recibido un inhibidor EGFR.

Los resultados de eficacia (seguimiento mínimo de 46,9 meses; mediana de seguimiento 51,1 meses) se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18: Resultados de eficacia (CA209142) en pacientes con CRC dMMR o MSI-H*

	ipilimumab + nivolumab (n = 119)
Respuesta objetiva confirmada, n (%)	77 (64,7)
(IC 95%)	(55,4; 73,2)
Respuesta completa (RC), n (%)	15 (12,6)
Respuesta parcial (RP), n (%)	62 (52,1)
Enfermedad estable (EE), n (%)	25 (21,0)
Duración de la respuesta	
Mediana (rango), meses	NA (1,4; 58,0+)
Mediana del tiempo hasta la respuesta	
Meses (rango)	2,8 (1,1; 37,1)

* por evaluación del investigador

“+” indica una observación censurada.

NA = no alcanzada

La TRG evaluada por el BICR fue 61,3% (IC 95%: 52,0; 70,1), incluyendo una tasa de RC de 20,2% (IC 95%: 13,4; 28,5), tasa de RP de 41,2% (IC 95%: 32,2; 50,6) y enfermedad estable notificada en 22,7%. Las evaluaciones del BICR fueron generalmente consistentes con la evaluación del investigador. Se observaron respuestas confirmadas con independencia del estatus de las mutaciones BRAF o KRAS y los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor.

De los 119 pacientes, 11 (9,2%) pacientes eran ≥ 75 años. La TRG evaluada por el investigador en pacientes ≥ 75 años fue 45,5% (IC 95%: 16,7; 76,6).

Carcinoma de células escamosas de esófago

Ensayo aleatorizado fase 3 de ipilimumab en combinación con nivolumab vs quimioterapia como primera línea de tratamiento (CA209648)

La seguridad y eficacia de ipilimumab en combinación con nivolumab fueron evaluadas en un ensayo fase 3 aleatorizado, con control activo, abierto (CA209648). El ensayo incluyó pacientes adultos (18 años o mayores) con carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE) no tratado previamente, irreseccable avanzado, recurrente o metastásico. Los pacientes se reclutaron independientemente del estatus de PD-L1 en el tumor y la expresión de PD-L1 en células tumorales fue determinada utilizando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Se requirió que los pacientes tuvieran carcinoma de células escamosas o carcinoma de células adenoescamosas de esófago, no susceptibles a quimiorradiación y/o cirugía. Se permitió la quimioterapia, radioterapia o quimiorradioterapia previa adyuvante, neoadyuvante o definitiva si se administró como parte de un régimen con intención curativa antes del reclutamiento en el ensayo. Se excluyeron del estudio los pacientes que tenían un estado funcional basal ≥ 2 , metástasis cerebrales sintomáticas, enfermedad autoinmune activa, usaban corticosteroides sistémicos o inmunosupresores o pacientes con alto riesgo de sangrado o fístula debido a la aparente invasión tumoral de órganos adyacentes al tumor esofágico. La aleatorización se estratificó por estatus de PD-L1 en células tumorales ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$ o indeterminado), región (Asia oriental frente a resto de Asia frente a resto del mundo), estado funcional ECOG (0 frente a 1) y número de órganos con metástasis (≤ 1 frente a ≥ 2).

Se aleatorizaron un total de 649 pacientes para recibir ipilimumab en combinación con nivolumab (n=325) o quimioterapia (n=324), respectivamente. De estos, 315 pacientes tenían una expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, 158 en el grupo de ipilimumab más nivolumab y 157 en el grupo de quimioterapia. Los pacientes del grupo de ipilimumab más nivolumab recibieron ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas. Los pacientes del grupo de quimioterapia recibieron fluorouracilo 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas). El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses. A los pacientes que interrumpieron el tratamiento de combinación debido a una reacción adversa atribuida a ipilimumab se les permitió continuar con nivolumab como agente único.

Las características basales estuvieron, en general, equilibradas entre los grupos de tratamiento. En pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, la mediana de edad fue de 63 años (rango: 26-85), el 8,2% tenía ≥ 75 años, el 81,8% eran hombres, el 73,1% eran asiáticos y el 23,3% eran de raza blanca. Los pacientes tenían confirmación histológica de carcinoma de células escamosas (98,9%) o carcinoma de células adenoescamosas (1,1%) de esófago. El estado funcional basal ECOG fue 0 (45,2%) o 1 (54,8%).

Las variables primarias de eficacia fueron SLP (evaluada por un BICR) y SG en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$. Las variables secundarias según un análisis jerarquizado preespecificado fueron SG, SLP (evaluada por un BICR) y la TRO (evaluada por un BICR) en todos los pacientes aleatorizados. Se realizaron evaluaciones del tumor mediante RECIST versión 1.1 cada 6 semanas hasta la semana 48 inclusive, después cada 12 semanas a partir de entonces.

En el análisis primario preespecificado, con un seguimiento mínimo de 13,1 meses, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 19.

Tabla 19: Resultados de eficacia en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (CA209648)

	ipilimumab + nivolumab (n = 158)	quimioterapia^a (n = 157)
Supervivencia global		
Acontecimientos	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Hazard ratio (IC del 98,6%) ^b	0,64 (0,46; 0,90)	
Valor de p ^c	0,0010	
Mediana (IC del 95%) (meses) ^d	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses ^d	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)
Supervivencia libre de progresión^e		
Acontecimientos	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Hazard ratio (IC del 98,5%) ^b	1,02 (0,73; 1,43)	
Valor de p ^c	0,8958	
Mediana (IC del 95%) (meses) ^d	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses ^d	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
Tasa de respuesta objetiva, n (%)^e		
(IC del 95%)	56 (35,4) (28,0; 43,4)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Respuesta completa	28 (17,7)	8 (5,1)
Respuesta parcial	28 (17,7)	23 (14,6)
Duración de la respuesta^e		
Mediana (IC del 95%) (meses) ^d	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Rango	1,4 ⁺ ; 34,5 ⁺	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

^a Fluorouracilo y cisplatino.

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

^c Basado en un análisis estratificado de log-rank bilateral.

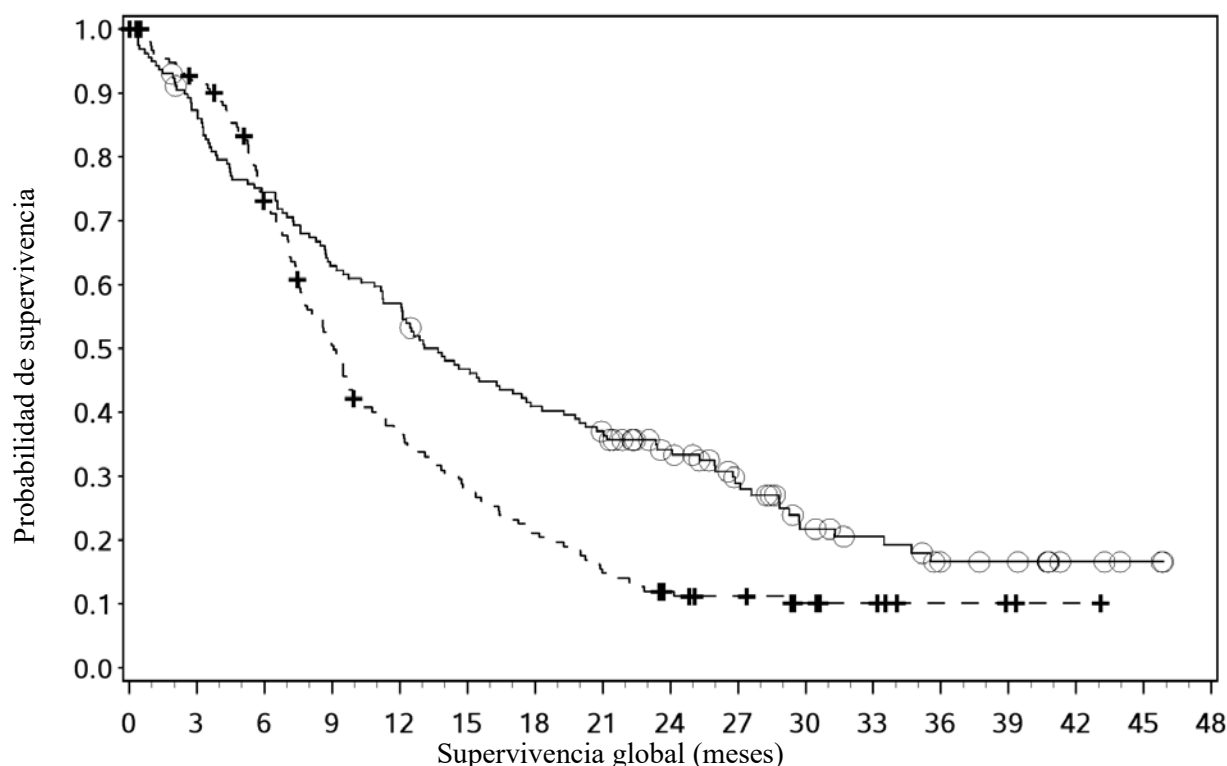
^d Basado en los estimados de Kaplan-Meier.

^e Evaluado por BICR.

En un análisis descriptivo actualizado, con un seguimiento mínimo de 20 meses, las mejoras en la SG fueron consistentes con el análisis primario. La mediana de SG fue de 13,70 meses (IC del 95%: 11,24; 17,41) para ipilimumab en combinación con nivolumab frente a 9,07 meses (IC del 95%: 7,69; 10,02) para quimioterapia (HR=0,63; IC del 95%: 0,49; 0,82). La mediana de SLP fue de 4,04 meses (IC del 95%: 2,40; 4,93) para ipilimumab en combinación con nivolumab frente a 4,44 meses (IC del 95%: 2,89; 5,82) para quimioterapia (HR=1,02; IC del 95%: 0,77; 1,34). La TRO fue del 35,4% (IC del 95%: 28,0; 43,4) para ipilimumab en combinación con nivolumab frente a 19,7% (IC del 95%: 13,8; 26,8) para quimioterapia.

Las curvas de Kaplan Meier para la SG con un seguimiento mínimo de 20 meses se muestran en la Figura 11.

Figura 11: Curvas de Kaplan-Meier de SG en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (CA209648)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab

158 136 116 98 89 72 63 55 43 31 20 16 10 9 4 2 0

Quimioterapia

157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0 0

—○— Nivolumab + ipilimumab (acontecimientos: 119/158), mediana e IC del 95%: 13,70 (11,24; 17,41)

--+-- Quimioterapia (acontecimientos: 130/157), mediana e IC del 95%: 9,07 (7,69; 10,02)

Basado en el corte de datos: 23-Agosto-2021, seguimiento mínimo de 20 meses

Población pediátrica

Ipilimumab en monoterapia

El estudio CA184070 fue un estudio multicéntrico de Fase 1, abierto, dosis escalonada de ipilimumab en pacientes pediátricos de ≥ 1 a ≤ 21 años con tumores malignos sólidos medibles/evaluables, intratables, recidivantes o refractarios sin una opción curativa con tratamiento estándar. El estudio incluyó 13 pacientes < 12 años y 20 pacientes ≥ 12 años. Ipilimumab se administró cada 3 semanas por 4 dosis y luego cada 12 semanas siempre en ausencia de toxicidad limitante de la dosis (TLD) y progresión de la enfermedad. Los objetivos primarios finales fueron seguridad y farmacocinética. De los pacientes de 12 años y mayores con melanoma avanzado, se administró ipilimumab 5 mg/kg a tres pacientes y se administró ipilimumab 10 mg/kg a dos pacientes. La estabilización de la enfermedad se logró en dos pacientes a la dosis de ipilimumab 5 mg/kg, uno con una duración de > 22 meses.

El estudio CA184178 fue un estudio de fase 2 no aleatorizado, multicéntrico, abierto, en pacientes adolescentes de 12 a < 18 años con melanoma maligno en estadio III o estadio IV sin tratamiento previo o no tratado. Ipilimumab se administró cada 3 semanas por 4 dosis. La variable primaria de eficacia fue la tasa de supervivencia a 1 año. Los criterios de valoración secundarios de eficacia fueron la mejor tasa de respuesta global (MTRG), enfermedad estable (EE), tasa de control de la enfermedad (TCE) y supervivencia libre de progresión (SLP) basados en los criterios de mOMS y determinados por la evaluación del investigador. La supervivencia global (SG) también se evaluó. La evaluación del

tumor se realizó en la semana 12. Todos los pacientes fueron controlados durante al menos 1 año. Se administró ipilimumab 3 mg/kg a cuatro pacientes y se administró ipilimumab 10 mg/kg a ocho pacientes. La mayoría de los pacientes eran varones (58%) y blancos (92%). La mediana de edad era de 15 años. La estabilidad de la enfermedad se logró durante 260 días en un paciente con ipilimumab 3 mg/kg y aproximadamente 14 meses en un paciente con ipilimumab 10 mg/kg. Dos pacientes tratados con ipilimumab 10 mg/kg experimentaron una respuesta parcial, uno de los cuales fue una respuesta duradera durante más de 1 año. Los resultados de eficacia adicionales se presentan en la Tabla 20.

Tabla 20: Resultados de eficacia en CA184178		
	Ipilimumab 3 mg/kg n = 4	Ipilimumab 10 mg/kg n = 8
1-año SG (%) (IC 95%)	75% (12,8; 96,1)	62,5% (22,9; 86,1)
MTSG(%) (IC 95%)	0% (0; 60,2)	25% (3,2; 65,1)
EE (n/N) ^a	1/4	1/8
TCE (%) (IC 95%)	25% (0,6; 80,6)	37,5% (8,5; 75,5)
Mediana Supervivencia libre de Progresión (meses) (IC del 95%)	2,6 (2,3; 8,5)	2,9 (0,7; NE ^a)
Mediana Supervivencia Global (meses) (IC del 95%)	18,2 (8,9; 18,2)	No alcanzada (5,2; NE)

^a NE= no estimable

Ipilimumab en combinación con nivolumab

El ensayo CA209908 fue un ensayo clínico abierto, secuencial, de fase 1b/2 de nivolumab en monoterapia e ipilimumab en combinación con nivolumab en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con neoplasias malignas primarias del SNC de alto grado, incluyendo glioma pontino intrínseco difuso (DIPG, por sus siglas en inglés), glioma de alto grado, meduloblastoma, ependimoma y otros subtipos recurrentes de neoplasias malignas del SNC de alto grado (p. ej., pineoblastoma, tumor teratoide/rabdoide atípico y tumores embrionarios del SNC). De los 151 pacientes pediátricos (de ≥ 6 meses a < 18 años de edad) reclutados en el ensayo, 77 fueron tratados con nivolumab en monoterapia (3 mg/kg cada 2 semanas) y 74 fueron tratados con 1 mg/kg de ipilimumab en combinación con 3 mg/kg de nivolumab, cada 3 semanas durante 4 dosis, seguido de nivolumab en monoterapia 3 mg/kg cada 2 semanas). Las variables primarias de eficacia fueron la SG en la cohorte DIPG y la SLP evaluada por el investigador, según los criterios RANO, para todos los demás tipos de tumores. La mediana de SG en la cohorte DIPG fue 10,97 meses (IC 80%: 9,92; 12,16) en pacientes tratados con nivolumab en monoterapia y 10,50 meses (IC 80%: 9,10; 12,32) en pacientes tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab. Para todos los otros tipos de tumores pediátricos del SNC estudiados, la mediana de SLP varía de 1,23 a 2,35 meses en pacientes tratados con nivolumab en monoterapia y de 1,45 a 3,09 meses en pacientes tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab. No se observaron respuestas objetivas en el ensayo, con la excepción de un paciente con ependimoma tratado con nivolumab en monoterapia que tuvo una respuesta parcial. Los resultados de SG, SLP y TRO observados en el ensayo CA209908 no sugieren un beneficio clínicamente significativo sobre lo que se puede esperar en estas poblaciones de pacientes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se estudió la farmacocinética de ipilimumab en 785 pacientes con melanoma avanzado que recibieron dosis de inducción que oscilaban entre 0,3 y 10 mg/kg administradas una vez cada 3 semanas con un total de 4 dosis. Se observó que la $C_{\text{máx}}$, la $C_{\text{mín}}$ y el AUC de ipilimumab eran proporcionales a la dosis dentro del rango de dosis examinado. Con la administración repetida de ipilimumab cada 3 semanas, se observó que el CL no variaba con el tiempo y se observó una acumulación sistémica mínima, apreciable por un índice de acumulación de 1,5 veces o menor. Se alcanzó el estado estacionario de ipilimumab con la tercera dosis. De acuerdo con un análisis farmacocinético de la población, se obtuvieron los siguientes parámetros medios (porcentaje del coeficiente de variación) para

ipilimumab: semivida terminal de 15,4 días (34,4%); CL sistémico de 16,8 ml/h (38,1%); y volumen de distribución en el estado estacionario de 7,47 l (10,1%). La media (porcentaje del coeficiente de variación) de la C_{\min} de ipilimumab alcanzada en el estado estacionario con un régimen de inducción de 3 mg/kg fue de 19,4 µg/ml (74,6%).

El CL de ipilimumab aumentó con el aumento del peso corporal y con el aumento de la LDH en el nivel basal; sin embargo, no se necesita ajuste de la dosis en caso de elevación de la LDH o mayor peso corporal si la administración se realiza de acuerdo con una pauta de mg/kg. El CL no se vio afectado por la edad (rango de 23-88 años), el sexo, el uso simultáneo de budesonida, o dacarbacina, el estado funcional, el estado de HLA-A2*0201, insuficiencia hepática leve, insuficiencia renal, el estado de inmunogenicidad positiva y el tratamiento anticanceroso previo. No se examinó el efecto de la raza, porque había datos insuficientes en grupos étnicos no caucásicos. No se han realizado estudios controlados para evaluar la farmacocinética de ipilimumab en la población pediátrica o en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

En base a un análisis de respuesta a la exposición al medicamento en 497 pacientes con melanoma avanzado, la SG fue independiente del tratamiento anticanceroso sistémico previo y se incrementó con concentraciones plasmáticas de ipilimumab C_{\min} más altas.

Yervoy en combinación con nivolumab: Cuando ipilimumab 1 mg/kg se administró en combinación con nivolumab 3 mg/kg, el CL de ipilimumab disminuyó en un 1,5% y el CL de nivolumab aumentó en un 1%, lo que no se consideró clínicamente significativo. Cuando ipilimumab 3 mg/kg se administró en combinación con nivolumab 1 mg/kg, el CL de ipilimumab aumentó en un 9% y el CL de nivolumab aumentó en un 29%, lo que no se consideró clínicamente significativo.

Cuando se administró en combinación con nivolumab, el CL de ipilimumab aumentó en un 5,7% en presencia de anticuerpos anti-ipilimumab y el CL de nivolumab aumentó en un 20% en presencia de anticuerpos anti-nivolumab. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

Yervoy en combinación con nivolumab y quimioterapia: Cuando se administró ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 360 mg cada 3 semanas y con 2 ciclos de quimioterapia, el CL de ipilimumab aumentó aproximadamente un 22% y el CL de nivolumab disminuyó aproximadamente un 10%, que no se consideraron clínicamente significativos.

Insuficiencia renal

En el análisis de datos farmacocinéticos de la población de los ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico, la insuficiencia renal preexistente leve y moderada no tuvo influencia en el CL de ipilimumab. Los datos clínicos y farmacocinéticos con insuficiencia renal preexistente grave son limitados; no puede determinarse la potencial necesidad de ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática

En el análisis de datos farmacocinéticos de la población de los ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico, la insuficiencia hepática preexistente leve, no tuvo influencia en el CL de ipilimumab. Los datos clínicos y farmacocinéticos con insuficiencia hepática preexistente moderada son limitados; no puede determinarse la potencial necesidad de ajuste de dosis. En los ensayos clínicos no se identificaron pacientes con insuficiencia hepática preexistente grave.

Población pediátrica

Basado en un análisis farmacocinético de la población con los datos disponibles agrupados de 565 pacientes de 4 estudios de fase 2 en adultos (N = 521) y 2 estudios pediátricos (N = 44), el CL de ipilimumab aumentó al aumentar el peso corporal a nivel basal. La edad (2-87 años) no tuvo un efecto clínicamente importante en el CL de ipilimumab. La media geométrica estimada del CL es de 8,72 ml/h en pacientes adolescentes con edades ≥ 12 a < 18 años. Las exposiciones en adolescentes son comparables con las de los adultos que reciben la misma dosis de mg/kg. Basado en la simulación en

adultos y pediátricos, se logra una exposición comparable en adultos y pediátricos a la dosis recomendada de 3 mg/kg cada 3 semanas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicología a dosis repetidas intravenosas en monos, ipilimumab fue generalmente bien tolerado. Se observaron reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario con poca frecuencia (~3%) e incluyeron colitis (que produjo una única muerte), dermatitis y reacción a la perfusión (posiblemente debida a la liberación aguda de citoquinas debido a un ritmo de inyección rápido). En un estudio se vio una disminución en el peso de la glándula tiroides y los testículos sin acompañamiento de hallazgos histopatológicos; se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Los efectos de ipilimumab en el desarrollo pre y posnatal fueron investigados en un estudio en monos cynomolgus. Monas embarazadas recibieron ipilimumab cada 3 semanas desde el comienzo de la organogénesis en el primer trimestre hasta el parto, a niveles de exposición (AUC) similares o mayores a aquellos asociados a la dosis de 3 mg/kg de ipilimumab. No se detectaron reacciones adversas sobre la reproducción relacionadas con el tratamiento durante los dos primeros trimestres del embarazo. Al comenzar el tercer trimestre, ambos grupos de ipilimumab experimentaron mayores tasas de abortos, pérdidas en el parto, partos prematuros (con el correspondiente peso bajo al nacer) y mortalidad infantil comparada con el grupo control de animales; estos hallazgos fueron dosis dependientes. Adicionalmente, se identificó el desarrollo de anomalías externas o viscerales en el sistema urogenital de 2 crías expuestas en el útero a ipilimumab. Una cría hembra tuvo agenesia renal unilateral del riñón y uréter izquierdos y una cría macho tuvo un uréter sin perforar asociado a obstrucción urinaria y edema subcutáneo escrotal. La relación de estas malformaciones con el tratamiento no está clara.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de ipilimumab. No se han realizado estudios de fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Tris hidrocloreto (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol hidrocloreto)

Cloruro sódico

Manitol (E421)

Ácido pentético (ácido dietileneetriaminopentaacético)

Polisorbato 80

Hidróxido sódico (para el ajuste del pH)

Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años

Después de la apertura

Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto, el medicamento se debería perfundir o diluir y perfundir inmediatamente. Se ha demostrado la estabilidad química y física en el uso del concentrado no diluido o diluido (entre 1 y 4 mg/ml) durante 24 horas a 25 °C y de 2 °C a 8 °C. Si no

se usa inmediatamente, la solución para perfusión (no diluida o diluida) se puede conservar hasta 24 horas en nevera (entre 2 °C y 8 °C) o a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura o dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10 ml de concentrado en un vial (vidrio de tipo I) con un tapón (goma de butilo revestida) y un precinto desechable (aluminio). Envase con 1 vial.

40 ml de concentrado en un vial (vidrio de tipo I) con un tapón (goma de butilo revestida) y un precinto desechable (aluminio). Envase con 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La preparación debe ser realizada por personal formado de acuerdo con las normas de buenas prácticas, especialmente con respecto a la asepsia.

Cálculo de la dosis:

Ipilimumab en monoterapia o ipilimumab en combinación con nivolumab:

La dosis prescrita para el paciente se indica en mg/kg. De acuerdo con esta dosis prescrita, calcule la dosis total a administrar. Se puede necesitar más de un vial de YERVOY concentrado para dar la dosis total al paciente.

- Cada vial de 10 ml de YERVOY concentrado contiene 50 mg de ipilimumab; cada vial de 40 ml contiene 200 mg de ipilimumab.
- Dosis total de ipilimumab en mg = el peso del paciente en kg × la dosis prescrita en mg/kg.
- Volumen de YERVOY concentrado para preparar la dosis (ml) = dosis total en mg, dividida por 5 (la concentración del concentrado estéril de YERVOY es de 5 mg/ml).

Preparación de la perfusión:

Asegúrese de realizar una manipulación aséptica al preparar la perfusión.

YERVOY puede utilizarse para administración intravenosa ya sea:

- sin dilución, después de la transferencia a un recipiente de perfusión utilizando una jeringa estéril adecuada;
- o
- después de diluir hasta 5 veces el volumen original del concentrado (hasta 4 partes de diluyente por 1 parte de concentrado). La concentración final debería ir de 1 a 4 mg/ml. Para diluir el concentrado de YERVOY, puede utilizar:
 - solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%); o
 - solución inyectable de glucosa, 50 mg/ml (5%)

PASO 1

- Deje reposar el número adecuado de viales de YERVOY a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos.
- Inspeccione el concentrado de YERVOY por si tiene partículas o cambios de color. El concentrado de YERVOY es un líquido transparente a ligeramente opalescente, incoloro a

amarillo pálido, que puede contener algunas (pocas) partículas. No lo utilice si hay una cantidad inusual de partículas y signos de cambio de color.

- Extraiga el volumen necesario de YERVOY concentrado utilizando una jeringa estéril adecuada.

PASO 2

- Transfiera el concentrado a un frasco de vidrio estéril, evacuado o una bolsa para tratamientos intravenosos (de PVC o sin PVC).
- Si procede, diluya con el volumen necesario de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%). Para facilitar la preparación, el concentrado también se puede transferir directamente a una bolsa precargada que contiene el volumen apropiado de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa a 50 mg/ml (5%). Mezcle suavemente la perfusión mediante rotación manual.

Administración:

La perfusión de YERVOY no se debe administrar como inyección en bolo intravenoso.

Administre la perfusión de YERVOY por vía intravenosa a lo largo de un periodo de 30 minutos.

La perfusión de YERVOY no se debe administrar al mismo tiempo por la misma vía intravenosa con otros agentes. Utilice una vía de perfusión separada para la perfusión.

Utilice un equipo de perfusión y un filtro en línea estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 µm a 1,2 µm).

La perfusión de YERVOY es compatible con:

- Equipos de perfusión de PVC
- Filtros en línea de polietersulfona (0,2 µm a 1,2 µm) y nylon (0,2 µm)

Irrigue la vía con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%) al final de la perfusión.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/698/001-002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 13/julio/2011

Fecha de la última renovación: 21/abril/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/04/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>