

YERVOY®
(ipilimumabe)

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

Bula para o Profissional de Saúde



APRESENTAÇÃO

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

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS (vide INDICAÇÕES)

COMPOSIÇÃO

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- **Melanoma Avançado (Irressecável ou Metastático)**

YERVOY® (ipilimumabe) é indicado em monoterapia ou em combinação com nivolumabe para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático)¹.

- **Carcinoma de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP)**

YERVOY® (ipilimumabe) em combinação com nivolumabe e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina é indicado para o tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de células não pequenas metastático em adultos cujos tumores não têm mutação EGFR sensibilizante ou translocação de ALK⁵

- **Carcinoma de Células Renais Avançado (CCR)**

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

- **Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (CCEE)**

YERVOY® em combinação com nivolumabe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células escamosas do esôfago (CCEE) irresssecável avançado, recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 $\geq 1\%$.⁶

- **Carcinoma Hepatocelular (CHC)**

YERVOY® (ipilimumabe), em combinação com nivolumabe, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) irresssecável ou avançado³.

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

- **Mesotelioma Pleural Maligno (MPM)**

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

- **Câncer colorretal (CRC)**

YERVOY® (ipilimumabe), em combinação com nivolumabe, é indicado para o tratamento de pacientes adultos e **pediátricos com 12 anos ou mais** com câncer colorretal (CRC) irresssecável ou metastático com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência no reparo de DNA (dMMR).⁷

¹ CID C43 - Melanoma maligno da pele

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

³ CID C22 - Carcinoma hepatocelular

⁴ CID C45 – Mesotelioma pleural maligno

⁵ CID C34 - Neoplasia maligna dos brônquios e do pulmão

⁶ CID C15 - Neoplasia maligna de esôfago

⁷ CID C18 - Neoplasia maligna do cólon

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os principais resultados de eficácia por indicação terapêutica e estudo clínico conduzido estão listados na Tabela 1.

Os resultados de eficácia completos, com a descrição dos estudos, critérios de inclusão e exclusão, gráficos e tabelas podem ser encontrados diretamente no bulário eletrônico da ANVISA: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=yervoy> ou no sítio eletrônico da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.: <https://www.bms.com/br/our-medicines.html#yervoy>.

Adicionalmente, os dados podem ser solicitados diretamente à equipe de Informações Médicas através do e-mail: informacoes-medicas.brz@bms.com ou pelo telefone: 0800-727-6160.

Tabela 1: Principais resultados de eficácia e ensaios clínicos por indicação terapêutica

Indicação	Código do Estudo	Nome do Estudo	Desfechos e Resultados Resumidos
Melanoma Irressecável ou Metastático (monoterapia)	MDX010-20	Um estudo de Fase 3, duplo-cego incluiu pacientes com melanoma avançado (inoperável ou metastático) que haviam sido tratados previamente com regimes contendo um ou mais dos seguintes medicamentos: interleucina-2 (IL-2), dacarbazina, temozolomida, fotemustina ou carboplatina (NCT00495066)	Desfechos primários: SG Resultado mediano de ipilimumabe de 10 meses (8,0; 13,8), IC de 95% VS 6 meses (5,5; 8,7); IC 95% para gp100 (vacina peptídica, controle experimental)
	MDX010-20 MDX010-08 CA184004 CA184022	Nota: A sobrevida global (SG) de ipilimumabe 3 mg/kg em monoterapia em pacientes sem quimioterapia prévia agrupados nos estudos clínicos de Fase 2 e 3 (n = 78, randomizados)	Resultado mediano SG de ipilimumabe: 13,47 meses (11,20; 19,58); IC de 95%
	MDX010-20 CA184004 CA184022	Nota: A sobrevida global (SG) de ipilimumabe 3 mg/kg em monoterapia em pacientes com quimioterapia prévia agrupados nos estudos clínicos de Fase 2 e 3 (n = 211, randomizados)	Resultado mediano SG de ipilimumabe: 9,07 meses (7,56; 10,94); IC de 95%
Melanoma Irressecável ou Metastático (combinação), primeira linha	CA209-067	Estudo Fase 3, Randomizado, Duplo-Cego de Nivolumabe Monoterapia ou Nivolumabe Combinado com Ipilimumabe Versus Ipilimumabe Monoterapia em Pacientes com Melanoma Irressecável ou Metastático Previamente Não-tratados (NCT01844505)	Desfechos co-primários: SLP e SG. Resultado SLP: RR=0,42 (IC de 95%). Mediana: 11,50 meses versus 2,89 meses. Resultado SG: RR=0,55 (IC de 98%). Mediana: não alcançada versus 19,98 meses. Principais desfechos secundários: TRO e DdR.
	CA209-069	Estudo Fase 2, Randomizado, Duplo-Cego de Nivolumabe Combinado com Ipilimumabe Versus Ipilimumabe Monoterapia em Pacientes com Melanoma Irressecável ou	Desfecho primário: TRO em pacientes BRAF selvagem. Resultado: 61% versus 11% (IC de 95%). Principais desfechos secundários: SLP em pacientes com BRAF selvagem, TRO e SLP em pacientes com BRAF mutado.

		Metastático Previamente Não-tratados (NCT01927419)	Resultado SLP BRAF selvagem: RR=0,40 (IC de 95%). Mediana: não alcançada versus 4,4 meses. Desfecho exploratório: SG. Resultado SG BRAF selvagem: RR=0,62 (IC de 95%). Mediana: não alcançada versus 32,9 meses.
Carcinoma de Células Renais Avançado ou Metastático de risco alto ou intermediário (combinação), primeira linha	CA209-214	Estudo Fase 3, Randomizado, Aberto de Nivolumabe Combinado com Ipilimumabe Versus Sunitinibe Monoterapia em Pacientes com Carcinoma de Células Renais Avançado ou Metastático Previamente Não-tratados (NCT02231749)	Desfechos co-primários: SG, TRO e SLP. Resultado SG: Mediana: não alcançada <i>versus</i> 25,9, RR=0,63 (p<0,0001). Resultado TRO: 41,6% <i>versus</i> 26,5% (p<0,0001). Resultado SLP: 11,6 meses <i>versus</i> 8,4 meses, RR=0,82 (p=0,03, não significativa pelo limiar pré-estabelecido).
Carcinoma Hepatocelular (combinação), primeira linha	CA209-9DW	Estudo de Fase 3, aberto, randomizado, controlado, multicêntrico de nivolumabe em combinação com ipilimumabe comparado com sorafenibe ou levantinibe no tratamento de primeira linha de pacientes com Carcinoma Hepatocelular Avançado (NCT04039607)	Desfecho primário: SG. Resultado: RR = 0,79 (IC de 95%). Mediana: 23,7 meses vs. 20,6 meses (IC de 95%). Principal desfecho secundário: TRO. Resultado: 36,1% vs. 13,2% (IC de 95%).
Carcinoma Hepatocelular (combinação), segunda linha	CA209-040 - (Coorte 4)	Estudo de Fase 1/2, de Escalonamento da dose, Aberto, Não comparativo de Nivolumabe ou Nivolumabe em Combinação com Ipilimumabe em Indivíduos com Carcinoma Hepatocelular Avançado com ou sem Hepatite Viral Crônica (NCT01658878)	Desfecho primário: TRO. Resultado: 32,0% (IC de 95%: 19,5, 46,7). Principal desfecho secundário: SG. Resultado: Mediana: 22,8 meses (IC de 95%: 9,43, NA).
Mesotelioma Pleural Maligno Irressecável (combinação), primeira linha	CA209-743	Estudo de Fase 3, Randomizado, Aberto, de Nivolumabe em Combinação com Ipilimumabe <i>versus</i> Pemetrexede com Cisplatina ou Carboplatina como Terapia de Primeira Linha em Mesotelioma Pleural Maligno Irressecável (NCT02899299)	Desfecho primário: SG. Resultado: Razão de Risco = 0,74 (0,60; 0,91) (IC de 96,6%); SG mediana = 18,1 vs. 14,1 (IC de 95%).
Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (combinação com nivolumabe e 2	CA209-9LA	Estudo para tratamento de CPCNP de primeira linha, de fase 3, randomizado, aberto de nivolumabe em	Desfecho primário: SG. Resultado: RR = 0,69 (IC de 96,71%). Mediana: 14,1 meses versus 10,7 (IC de 95%)

ciclos de quimioterapia), primeira linha		combinação com ipilimumabe e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina vs. quimioterapia à base de platina (NCT03215706)	
Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (combinação com nivolumabe), primeira linha	CA209-648	Estudo Fase 3, multicêntrico, randomizado, aberto, de Nivolumabe em combinação com ipilimumabe, em pacientes com Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (CCEE) irressecável, recorrente ou metastático, não tratado previamente. (NCT03143153)	Desfecho primário: SG (PD-L1 ≥ 1%): HR = 0,64 (98,6% IC: 0,46, 0,90); Mediana (meses): 13,70 vs. 9,07 (IC de 95%). SLP (PD-L1 ≥ 1%): HR = 1,02 (98,5% IC: 0,73, 1,43). Mediana (meses): 4,04 vs. 4,44 (IC de 95%). Principal desfecho secundário: SG (todos os randomizados): HR = 0,78 (98,2% IC: 0,62, 0,98). Mediana (meses): 12,75 vs. 10,71 (IC de 95%).
Câncer Colorretal (em combinação com nivolumabe)	CA209-8HW	Estudo aberto de nivolumabe em combinação com ipilimumabe versus quimioterapia ou nivolumabe em pacientes com CRC MSI-H ou dMMR virgens de tratamento no cenário metastático (NCT04008030)	Desfecho primário (nivolumabe + ipilimumabe vs quimioterapia): SLP avaliada pelo BICR. Resultado: Mediana: não atingido (38,4, NE) vs 5,9 (4,4; 7,8) meses (IC 95%), respectivamente. Desfechos adicionais: TRO por BICR, SG e DdR. Desfecho primário (nivolumabe + ipilimumabe vs nivolumabe): SLP por BICR Resultado: Mediana: NA (53,8, NE) vs 39,3 (22,1, NE) (IC de 95%). Desfecho adicional: TRO Resultado: 71% vs. 58% IC de 95%).
	CA209-142	Estudo aberto de nivolumabe em combinação com ipilimumabe em CRC MSI-H ou dMMR em pacientes que receberam quimioterapia combinada prévia à base de fluoropirimidina (NCT02060188)	Desfechos: TRO por BICR Resultado: 60% (50, 69%) vs. 56% (45, 67%) (IC de 95%) e DdR Resultados: 77% vs. 74%.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Mecanismo de ação

O CTLA-4 (antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico) é um regulador chave da atividade de células T. O ipilimumabe é um inibidor do ponto de verificação imune do CTLA-4 que bloqueia os sinais inibitórios das células T induzidos por esta via, aumentando o número de células T efetoras

reativas ao tumor, que se mobilizam para montar um ataque imunológico direto contra as células tumorais.

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

A combinação de nivolumabe (anti-PD-1) e YERVOY® (anti-CTLA-4) mediou resultados de inibição por meio da melhora da função das células T, o que foi maior do que os efeitos de qualquer um dos anticorpos isoladamente, e resultou na melhoria da resposta antitumoral no melanoma metastático. Em modelos de camundongos singênicos, o duplo bloqueio da atividade de PD-1 e CTLA-4 resultou em atividade antitumoral sinérgica.

Efeitos farmacodinâmicos

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

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

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia de ensaio, manipulação de amostras, tempo de coleta de amostras, medicações concomitantes e doenças subjacentes. Por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos ao ipilimumabe nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos em outros estudos ou em outros produtos pode ser enganosa.

Onze (1,1%) dos 1024 pacientes avaliados com melanoma irresssecável ou metastático apresentaram teste positivo para anticorpos de ligação emergentes ao tratamento contra

ipilimumabe (TE-ADAs) em um ensaio eletroquimiluminescente (ECL). Este ensaio teve limitações substanciais na detecção de anticorpos anti-ipilimumabe para a presença de ipilimumabe. Utilizando um ensaio ECL com tolerância melhorada ao medicamento: Sete (4,9%) dos 144 pacientes que receberam ipilimumabe e 7 (4,5%) dos 156 pacientes que receberam placebo para o tratamento adjuvante de melanoma apresentaram resultado positivo para TE-ADAs. Nenhum paciente apresentou resultado positivo para anticorpos neutralizantes. Não ocorreram reações relacionadas à infusão em pacientes com resultado positivo para TE-ADAs.

Dos 499 pacientes avaliados para anticorpos anti-ipilimumabe no CHECKMATE-214 e CHECKMATE-142, 27 (5,4%) foram positivos para anticorpos anti-ipilimumabe; não houve pacientes com anticorpos neutralizantes contra ipilimumabe. Não houve evidência de aumento da incidência de reações à infusão de YERVOY® em pacientes com anticorpos anti-ipilimumabe. Dos 503 pacientes avaliados para anticorpos anti-nivolumabe nos ensaios CHECKMATE-214 e CHECKMATE-142, 126 (25%) foram positivos para anticorpos anti-nivolumabe e 3 (0,6%) foram positivos para anticorpos neutralizantes contra o nivolumabe.

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

Dos pacientes tratados com ipilimumabe em combinação com nivolumabe e quimioterapia e avaliáveis quanto à presença de anticorpos anti-ipilimumabe ou anticorpos neutralizantes contra ipilimumabe, a incidência de anticorpos anti-ipilimumabe foi de 7,5% e anticorpos neutralizantes contra ipilimumabe foi 1,6%. Dos pacientes avaliáveis quanto à presença de anticorpos antinivolumabe, a incidência de anticorpos antinivolumabe foi de 26% com nivolumabe a 3 mg/kg e ipilimumabe a 1 mg/kg a cada 3 semanas, 37,8% com nivolumabe a 1 mg/kg e ipilimumabe a 3 mg/kg a cada 3 semanas e 33,8% com nivolumabe a 360 mg em combinação com ipilimumabe a 1 mg/kg e quimioterapia. A incidência de anticorpos neutralizantes contra nivolumabe foi de 0,5% com nivolumabe a 3 mg/kg e ipilimumabe a 1 mg/kg a cada 3 semanas, 4,6% com nivolumabe a 1 mg/kg e ipilimumabe a 3 mg/kg a cada 3 semanas e 2,6% com nivolumabe a 360 mg em combinação com ipilimumabe a 1 mg/kg e quimioterapia.

Propriedades farmacocinéticas

YERVOY® monoterapia

A farmacocinética de ipilimumabe foi estudada em 785 pacientes com melanoma avançado que receberam doses de indução variando de 0,3 a 10 mg/kg administradas uma vez a cada 3 semanas em 4 doses. C_{max} , C_{min} e AUC de ipilimumabe foram identificados como sendo proporcionais à dose

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

YERVOY® em combinação com nivolumabe

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

Quando administrado em combinação com nivolumabe, o *clearance* de ipilimumabe não foi alterado na presença de anticorpos anti-ipilimumabe e o *clearance* de nivolumabe aumentou 20% na presença de anticorpos anti-nivolumabe.

YERVOY® em combinação com nivolumabe e 2 ciclos de quimioterapia

Quando ipilimumabe a 1 mg/kg foi administrado em combinação com nivolumabe a 360 mg e com 2 ciclos de quimioterapia, o *clearance* de ipilimumabe aumentou em aproximadamente 22% e o *clearance* de nivolumabe foi reduzido em aproximadamente 10%, o que não foi considerado clinicamente significativo.

- Populações especiais

O *clearance* de ipilimumabe aumentou com o aumento no peso corporal e com o aumento de lactato desidrogenase (LDH) basal; entretanto, nenhum ajuste de dose é necessário para LDH ou peso corporal elevados após a administração em mg/kg. O *clearance* de ipilimumabe não foi afetado pela idade (faixa de 23 - 88 anos), sexo, uso concomitante de budesonida, status de desempenho (Performance Status), status de HLA-A2*0201, insuficiência hepática leve, insuficiência renal leve a moderada, imunogenicidade e terapia prévia sistêmica para o câncer. O efeito da raça não foi examinado, uma vez que não havia dados suficientes sobre grupos étnicos não caucasianos. Nenhum estudo controlado foi realizado para avaliar a farmacocinética de ipilimumabe na população pediátrica ou em pacientes com comprometimento hepático ou renal.

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

Comprometimento renal

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

Comprometimento hepático

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando YERVOY® é administrado em combinação, deve-se verificar a informação dos demais componentes da terapia de combinação antes do início do tratamento. Os dois agentes estão associados com reações adversas imunorrelacionadas (vide seção 9. **REAÇÕES ADVERSAS**). Nos estudos clínicos, reações adversas imunorrelacionadas ocorreram em maior frequência quando nivolumabe foi administrado em combinação com ipilimumabe comparado com ipilimumabe em monoterapia. A maioria das reações adversas imunorrelacionadas melhoraram ou foram resolvidas com uma gestão adequada, incluindo a administração de corticosteroides e modificação no tratamento. Foram notificados eventos adversos cardíacos e pulmonares incluindo embolismo pulmonar com a terapêutica de associação. Os pacientes devem ser monitorados continuamente para reações adversas cardíacas e pulmonares, assim como para sinais clínicos, sintomas, e alterações laboratoriais indicativas de distúrbios de eletrólitos e desidratação prévia e periódica durante o tratamento. YERVOY® em associação com nivolumabe deve ser descontinuado em

situações potencialmente fatais ou em situações de reações adversas cardíacas e pulmonares graves recorrentes (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Os pacientes devem ser monitorados continuamente (pelo menos até 5 meses depois da última dose), pois uma reação adversa com YERVOY® em associação com nivolumabe pode ocorrer em qualquer altura durante ou após descontinuação do tratamento.

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

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

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

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

Reações gastrointestinais relacionadas ao sistema imunológico

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

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

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

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

As recomendações de tratamento de diarreia ou colite são baseadas na gravidade dos sintomas (pela classificação de gravidade NCI-CTCAE v4). Os pacientes com diarreia leve a moderada (Grau 1 ou 2) (aumento no número de evacuações em até 6 evacuações ao dia) ou suspeita de colite leve a moderada (por exemplo, dor abdominal ou sangue nas fezes) podem permanecer com YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe. Aconselha-se o tratamento sintomático (por exemplo, loperamida, reposição de líquido) e monitoramento cuidadoso. Se sintomas leves a moderados voltarem a ocorrer ou persistirem por 5 - 7 dias, a dose programada de YERVOY®

monoterapia ou em combinação com nivolumabe deve ser suspensa e terapia com corticosteroides (por exemplo, prednisona 1 mg/kg por via oral uma vez ao dia ou equivalente) deve ser iniciada. Se ocorrer resolução aos Graus 0 - 1 ou retorno ao basal, YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe pode ser reiniciado (vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

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

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

Hepatotoxicidade relacionada ao sistema imunológico

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

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

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

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

Aumentos na aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) ou bilirrubina total devem ser avaliados para excluir outras causas de lesão hepática, incluindo infecções, progressão do tumor ou medicação concomitante, e monitorados até a resolução. Biópsias hepáticas dos pacientes que tiveram hepatotoxicidade relacionada ao sistema imunológico revelaram evidências de inflamação aguda (neutrófilos, linfócitos e macrófagos).

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

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

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

Reações adversas cutâneas relacionadas ao sistema imunológico

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

Erupção cutânea e prurido induzidos por YERVOY® foram predominantemente leves ou moderados (Grau 1 ou 2) e responsivos à terapia sintomática. Em pacientes que receberam monoterapia de YERVOY® 3 mg/kg no estudo MDX010-20, a mediana de tempo até o início das reações adversas cutâneas moderadas a graves ou fatais (Grau 2 - 5) foi de 3 semanas (variando entre 0,9 e 16 semanas) a partir do início do tratamento. Com as diretrizes especificadas por protocolo, a resolução ocorreu na maioria dos casos (87%), com uma mediana de tempo a partir do início até resolução de 5 semanas (variando entre 0,6 - 29 semanas).

Em pacientes tratados com YERVOY® 3mg/kg em combinação com nivolumabe 1mg/kg em CHC, erupção cutânea mediada pelo sistema imunológico ocorreu em 35% (17/49) dos pacientes. O tempo mediano até o início foi de 15 dias (variação: 6 dias a 3,1 meses). A erupção cutânea mediada pelo sistema imunológico levou à suspensão do tratamento em 6,1% dos pacientes. Doze por cento (12%) dos pacientes com erupção cutânea receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) por uma duração mediana de 8 dias (variação: 1 a 15 dias). A resolução completa ocorreu em 65% dos pacientes, e nenhum paciente apresentou recorrência da erupção cutânea após o reinício do tratamento.

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

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

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

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

Reações adversas neurológicas relacionadas ao sistema imunológico

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

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

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

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

Endocrinopatia relacionada ao sistema imunológico

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

Em pacientes tratados com YERVOY® 3mg/kg em combinação com nivolumabe 1mg/kg em CHC, hipofisite ocorreu em 4% (2/49) dos pacientes com CHC. O tempo mediano até o início foi de 3,7 meses

(variação: 3 a 4,3 meses). A hipofisite levou à suspensão do tratamento em 2% dos pacientes. Um paciente com hipofisite recebeu corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) durante 6 dias.

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

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

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

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

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

Uma vez que os sintomas ou anormalidades laboratoriais estejam controlados e a melhora geral do paciente for evidente, o tratamento com YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe

pode ser reiniciado e a redução de corticosteroides deve ocorrer durante um período de pelo menos 1 mês.

Outras reações adversas relacionadas ao sistema imunológico

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

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

Em pacientes tratados com YERVOY® 3mg/kg em combinação com nivolumabe 1mg/kg em CHC, pneumonite mediada pelo sistema imunológico ocorreu em 10% (5/49) dos pacientes. O tempo mediano até o início foi de 8,3 meses (variação: 1,2 a 17,5 meses). A pneumonite mediada pelo sistema imunológico levou à descontinuação permanente ou à suspensão do tratamento em 6,1% e em 4,1% dos pacientes, respectivamente. Todos os pacientes com pneumonite receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) por uma duração mediana de 23 dias (variação: 12 dias a 1,4 mês). A resolução completa ocorreu em 60% dos pacientes, e nenhum paciente apresentou recorrência da pneumonite após o reinício do tratamento.

Populações especiais

Pacientes com melanoma ocular, melanoma primário no SNC e metástases cerebrais ativas não foram incluídos no estudo clínico principal MDX010-20 (vide seção 2. **RESULTADOS DE**

EFICÁCIA). Pacientes com metástases cerebrais ativas ou histórica também foram excluídos do estudo CA209-214.

Os pacientes com estado funcional inicial ≥ 2 , metástases cerebrais ativas, ou com doença autoimune, doença pulmonar intersticial sintomática, e pacientes que tenham recebido imunossupressores sistêmicos antes de entrarem no estudo, foram excluídos do estudo clínico pivotal do CPCNP CA2099LA (**vide 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Na ausência de dados para pacientes com doença autoimune, doença pulmonar intersticial sintomática, metástases cerebrais ativas e pacientes que tenham recebido imunossupressores sistêmicos antes de entrarem no estudo, nivolumabe deve ser utilizado com precaução nestas populações, depois de uma avaliação criteriosa do potencial benefício/risco numa base individual para tratamento do CPCNP em primeira linha.

Os pacientes com mesotelioma primitivo peritoneal, pericárdico, testicular ou da túnica vaginal, doença pulmonar intersticial, doença autoimune ativa, condições médicas que exijam imunossupressão sistêmica e metástase cerebral (a menos que tenha sido submetida a ressecção cirúrgica ou tratada com radioterapia estereotáxica e sem evolução no período de 3 meses antes da inclusão no estudo) foram excluídos do estudo CA209-743.

Em carcinoma hepatocelular (CHC) irressecável (tratamento em primeira linha): pacientes que apresentavam pontuação de desempenho ECOG basal ≥ 2 antes do transplante hepático, doença hepática Child-Pugh C, histórico de metástases cerebrais concomitantes, histórico de encefalopatia hepática (dentro de 12 meses da randomização), ascite clinicamente significativa, infecção por HIV ou coinfeção ativa com HBV e HCV ou HBV e HDV doença autoimune ativa ou condições médicas que requerem imunossupressão sistêmica foram excluídos do estudo clínico. Os dados disponíveis em pacientes com CHC com Child-Pugh B são limitados. Na ausência de dados, nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser utilizado com cautela nessas populações após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício numa base individual.

CHC previamente tratado: Pontuação de Child-Pugh diferente de A na triagem; coinfeção ativa com HBV/HCV ou HBV/HDV.

Em CHC, um número maior de mortes dentro de 6 meses foi observado no tratamento com nivolumabe em combinação com ipilimumabe em comparação com lenvatinibe ou sorafenibe. Um risco aumentado de morte pode estar associado a características prognósticas desfavoráveis. Esse risco deve ser considerado antes de iniciar o tratamento de nivolumabe em combinação com ipilimumabe em pacientes com características prognósticas desfavoráveis.

- Idosos acima de 75 anos: Os dados disponíveis em pacientes idosos (≥ 75 anos) são limitados. Nestes pacientes, nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia devem ser utilizados com precaução, depois de uma avaliação cuidadosa do benefício/risco potencial numa base individual.

Reação infusional

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

Pacientes com doença autoimune

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

Administração concomitante com vemurafenibe

Em um estudo de fase 1, elevações em teste de função do fígado grau 3 assintomáticas (ALT/AST com ou sem bilirrubina total) foram relatadas em 6 dos 10 pacientes tratados com a combinação de YERVOY® (3 mg/kg) e vemurafenibe (960 mg ou 720 mg duas vezes ao dia), administrados simultaneamente. Com base nesses dados, a administração concomitante de YERVOY® e vemurafenibe não é recomendada fora de um estudo clínico. Estes resultados não afetam o uso atualmente aprovado de YERVOY® em monoterapia (vide seção **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**).

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre a carcinogenicidade ou mutagenicidade de ipilimumabe em animais ou humanos.

Estudos de fertilidade não foram realizados para o ipilimumabe. Assim, o efeito de YERVOY® na fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

Gravidez

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

Categoria de risco na gravidez: C

Esse medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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

Pacientes em dieta controlada de sódio

Este medicamento contém 23,0 mg de sódio/frasco-ampola de 10mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Outras formas de interação:

- **Corticosteroides**

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

- **Anticoagulantes**

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar o produto em geladeira (2°C a 8°C). Não congelar. Manter na embalagem original até o final do uso para proteger da luz..

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

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

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

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

Após preparo, proteger da luz e armazenar em geladeira (2°C a 8°C) por não mais que 24

horas.

Características físicas e organolépticas

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Posologia

- **Melanoma Metastático ou Irressecável (monoterapia)**

O regime de indução recomendado de YERVOY® é 3 mg/kg administrado por via intravenosa durante um período de 30 minutos a cada 3 semanas em um total de 4 doses. Os pacientes devem receber todo o regime de indução (4 doses) conforme tolerado, independentemente do aparecimento de novas lesões ou crescimento das lesões existentes. A avaliação da resposta tumoral ao YERVOY® deve ser realizada somente após à conclusão da terapia de indução.

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

Testes de função hepática (TFHs) e função da tireoide devem ser avaliados no início do tratamento e antes de cada dose de YERVOY®. Além disso, quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico, incluindo diarreia e colite, devem ser avaliados durante o tratamento com YERVOY® (vide Tabelas 3A, 3B e seção 5. **ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES**).

Tabela 2: Dosagens recomendadas de YERVOY® em combinação

Indicação	Dosagem recomendada de	Duração da terapia
-----------	------------------------	--------------------

	YERVOY®	
Melanoma Metastático ou Irressecável	3 mg/kg a cada 3 semanas* com nivolumabe 1 mg/kg*	Em combinação com nivolumabe por 4 doses. Após completar a fase de combinação, administrar nivolumabe como agente único até progressão da doença ou toxicidade inaceitável**
Carcinoma de Células Renais (CCR)	1 mg/kg a cada 3 semanas* com nivolumabe 3 mg/kg*	Em combinação com nivolumabe por 4 doses. Após completar a fase de combinação, administrar nivolumabe como agente único até progressão da doença ou toxicidade inaceitável**
Carcinoma Hepatocelular (CHC)	3 mg/kg a cada 3 semanas* com nivolumabe 1 mg/kg*	Em combinação com nivolumabe por no máximo 4 doses. Após a conclusão de no máximo 4 doses da terapia de combinação, administrar nivolumabe na forma de agente único até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 2 anos** em pacientes sem progressão da doença.
Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP) metastático	1 mg/kg a cada 6 semanas* com nivolumabe 360 mg a cada 3 semanas* e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina administrada a cada 3 semanas	Em combinação com nivolumabe até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 2 anos em pacientes sem progressão da doença** O tratamento com quimioterapia à base de platina é descontinuado após 2 ciclos

Mesotelioma Pleural Maligno (MPM)	1 mg/kg a cada 6 semanas* com nivolumabe 360 mg a cada 3 semanas*	Em combinação com nivolumabe até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 2 anos em pacientes sem progressão da doença**
Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (CCEE)	1 mg/kg a cada 6 semanas* com nivolumabe 3 mg/kg a cada 2 semanas* ou 360 mg a cada 3 semanas*	Em combinação com nivolumabe até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou por até 2 anos em pacientes sem progressão da doença.**
Câncer Colorretal	Pacientes adultos e pediátricos (com 12 anos ou mais e ≥ 50 kg): 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 240 mg a cada 3 semanas* Pacientes pediátricos com 12 anos ou mais e pesando < 50 kg: 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3mg/kg a cada 3 semanas*	Em combinação com nivolumabe por no máximo 4 doses. Após completar as 4 doses de terapia em combinação, administrar como agente único.**

*Infusão intravenosa por 30 minutos.

**Consulte a bula de nivolumabe para informações completas sobre dosagem e cronograma.

Quando administrado em combinação com nivolumabe, ou com nivolumabe e quimioterapia, nivolumabe deverá ser administrado primeiro seguido de YERVOY® e então quimioterapia no mesmo dia quando aplicável.

- Descontinuação permanente do tratamento ou suspensão das doses

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

Redução da dose não é recomendada.

Orientações para descontinuação permanente ou suspensão das doses programadas são descritas nas Tabelas 3A e 3B. Orientações detalhadas sobre o tratamento de reações adversas relacionadas ao sistema imunológico são descritas na seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

Tabela 3A: Quando descontinuar permanentemente YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe

Descontinue permanentemente YERVOY® monoterapia ou em combinação com nivolumabe nos pacientes com as reações adversas descritas a seguir. O tratamento dessas reações adversas também pode exigir terapia sistêmica de corticosteroides em altas doses se houver comprovação/demonstração ou suspeita de que estão relacionadas ao sistema imunológico (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES para orientações de tratamento detalhadas).	
<u>Reações adversas graves ou de ameaça à vida.</u>	Grau NCI-CTCAE v4^a
Gastrointestinais: Sintomas graves (dor abdominal, diarreia grave ou alteração significativa no número de evacuações, sangue nas fezes, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal)	• diarreia ou colite de Grau 3 ou 4
Hepáticas: Elevações graves em aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) ou bilirrubina total ou sintomas de hepatotoxicidade	• Elevações em AST, ALT ou bilirrubina total Grau 3 ou 4 • Pacientes com CHC: AST/ALT aumentada durante o tratamento para $> 10 \times \text{LSN}$ (independentemente da linha de base) ou elevação na bilirrubina total $> 3 \times \text{LSN}$
Cutâneas: Erupção cutânea de ameaça à vida (incluindo síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica) ou prurido disseminado grave interferindo nas atividades diárias ou exigindo intervenção médica	• Erupção cutânea Grau 4 ou prurido Grau 3
Neurológicas: Novo início ou piora da neuropatia motora ou sensorial grave	• Neuropatia motora ou sensorial Grau 3 ou

	4
Outros sistemas orgânicos^b: (exemplo. nefrite, disfunção renal, pneumonite, pancreatite, miocardite não infecciosa)	• Reações relacionadas ao sistema imunológico $\geq$ Grau 3^c • Distúrbios nos olhos relacionados ao sistema imunológico $\geq$ Grau 2 NÃO respondendo à terapia imunossupressora tópica

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

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

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

Tabela 3B: Quando suspender a dose de YERVOY[®] monoterapia ou em combinação com nivolumabe

Suspenda a dose de YERVOY[®] monoterapia ou em combinação com nivolumabe^a em pacientes com as reações adversas descritas a seguir relacionadas ao sistema imunológico. Vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES para obter diretrizes de tratamento detalhadas.	
<u>Reações adversas leves a moderadas</u>	Ação
Gastrointestinais: Diarreia ou colite moderadas que não sejam controladas com tratamento clínico ou que persista (5 - 7 dias) ou ocorra novamente	1. Suspenda a dose até que a reação adversa se resolva para Grau 1 ou Grau 0 (ou volte ao valor basal) e o manejo com corticosteroides esteja completo. 2. Se ocorrer resolução, retome a terapia ^d . 3. Se a resolução não ocorrer, continue a suspender as doses até a resolução e, então, retome o tratamento ^d . 4. Descontinue YERVOY [®]
Hepáticas: Elevações em AST, ALT ou bilirrubina total Grau 2 ^b Pacientes com CHC com AST/ALT dentro dos limites normais basais e no tratamento aumenta para > 3 e $\leq 10 \times$ LSN ou • AST/ALT > 1 e $\leq 3 \times$ LSN na linha de base e no tratamento aumenta para > 5 e $\leq 10 \times$ LSN ou • AST/ALT > 3 e $\leq 5 \times$ LSN na linha de base e no tratamento aumenta para > 8 e $\leq 10 \times$ LSN	
Cutâneas: Erupção cutânea moderada a grave (Grau 3) ^b ou prurido	

disseminado/intenso independente de etiologia	se a resolução para Grau 1 ou Grau 0 ou o retorno ao valor basal não ocorrer.
Endócrinas: Reações adversas graves nas glândulas endócrinas, como hipofisite e tireoidite não adequadamente controladas com terapia de reposição hormonal ou terapia imunossupressora de alta dose	
Neurológicas: Neuropatia motora inexplicável, fraqueza muscular ou neuropatia sensorial moderadas (Grau 2) ^b (com duração superior a 4 dias)	
Outras reações adversas moderadas^c	

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

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

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

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

- População pediátrica

A segurança e eficácia do YERVOY® em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis. YERVOY® não deve ser usado em crianças com menos de 18 anos de idade exceto em pacientes pediátricos de 12 anos de idade ou mais em combinação com nivolumabe no tratamento de câncer colorretal (vide **1. INDICAÇÕES - Tratamento de Câncer Colorretal**).

- Populações especiais

Pacientes idosos

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

Os dados de pacientes com CRC MSI-H ou dMMR mostraram uma maior incidência de reações adversas de Grau 3 ou 4 (55%) em pacientes com ≥ 65 anos que receberam nivolumabe em combinação com ipilimumabe, em comparação com aqueles com < 65 anos que receberam a mesma combinação (42%). Também foi observada uma maior incidência de reações adversas de Grau 3 ou 4 (55%) em pacientes com ≥ 65 anos tratados com a combinação nivolumabe + ipilimumabe, em comparação com pacientes da mesma faixa etária que receberam nivolumabe como agente único (41%). Pacientes com ≥ 65 anos que receberam nivolumabe com ipilimumabe

descontinuaram o tratamento devido a reações adversas em uma taxa maior (23%) em comparação com pacientes da mesma faixa etária que receberam apenas nivolumabe (15%).

Os dados disponíveis em pacientes idosos (≥ 75 anos) são limitados. Nestes pacientes, nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia devem ser utilizados com precaução, depois de uma avaliação cuidadosa do benefício/risco potencial numa base individual.

Em pacientes com MPM e CHC, houve taxas mais altas de reações adversas graves e descontinuação devido a reações adversas em pacientes com 75 anos ou mais (MPM: 68% e 35% e CHC: 67% e 35%, respectivamente) em comparação com todos os pacientes que receberam ipilimumabe com nivolumabe (MPM: 54% e 28% e CHC: 53% e 27%, respectivamente).

Comprometimento renal

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

Comprometimento hepático

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

Método de administração:

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

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

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

Quando administrado em associação com nivolumabe e quimioterapia, nivolumabe deve ser administrado primeiro, seguido por YERVOY® e depois pela quimioterapia, no mesmo dia. Utilizar sacos de perfusão e filtros em separado para cada perfusão.

Precauções especiais para descarte e outro tipo de manuseio

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

- Cálculo da dose:

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

- Cada frasco de 10 mL de YERVOY® concentrado fornece 50 mg de ipilimumabe;
- A dose de ipilimumabe total em mg = o peso do paciente em kg × a dose prescrita em mg/kg.
- O volume de YERVOY® concentrado para preparar a dose (mL) = dose total em mg, dividido por 5 (a concentração de YERVOY® concentrado é 5 mg/mL).

- Preparando a infusão:

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

YERVOY® pode ser usado para administração intravenosa:

- Sem diluição, após transferência para um recipiente de infusão usando uma seringa estéril apropriada;

ou

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

ETAPA 1:

- Deixe que o número apropriado de frascos de YERVOY® permaneça em temperatura ambiente por aproximadamente 5 minutos.
- Inspeção visualmente YERVOY® concentrado quanto a materiais particulados ou descoloração. YERVOY® concentrado é um líquido claro a levemente opalescente, incolor

a amarelo claro que pode conter uma pequena quantidade de materiais particulados claros. O frasco deve ser descartado se a solução estiver turva, com descoloração pronunciada (a solução deve ser amarelo claro) ou tiver material particulado estranho, além do material particulado claro.

- Retire o volume necessário de YERVOY® concentrado (5 mg/mL) usando uma seringa estéril apropriada.

ETAPA 2:

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

Administração:

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

Administre a infusão de YERVOY® por via intravenosa durante um período de 30 minutos (melanoma, CRC, CHC, MPM e CPCNP).

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

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

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

A infusão de YERVOY® é compatível com:

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

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

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

YERVOY® monoterapia – Resumo do perfil de segurança

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

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

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

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

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas relatadas em pacientes com melanoma avançado que foram tratados com YERVOY® 3 mg/kg em estudos clínicos são apresentadas na Tabela 4.

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

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

Tabela 4: Reações adversas em pacientes com melanoma avançado tratados com YERVOY® 3 mg/kg

Infecções e infestações

Incomum	sepse ^a , choque séptico ^a , infecção no trato urinário, infecção no trato respiratório
Neoplasias benignas, malignas e não-especificadas (incluindo cistos e pólipos)	
Comum	dor tumoral
Incomum	síndrome paraneoplásica
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	
Comum	anemia, linfopenia
Incomum	anemia hemolítica ^b , trombocitopenia, eosinofilia, neutropenia
Distúrbios do sistema imunológico	
Incomum	hipersensibilidade, reações relacionadas à infusão
Muito rara	reação anafilática (choque)
Distúrbios endócrinos	
Comum	hipopituitarismo (incluindo hipofisite) ^b , hipotireoidismo ^b
Incomum	insuficiência adrenal ^b , hipertireoidismo ^b , hipogonadismo
Distúrbios do metabolismo e de nutrição	
Muito comum	redução de apetite
Comum	desidratação, hipocalemia
Incomum	hiponatremia, alcalose, hipofosfatemia, síndrome de lise tumoral
Transtornos psiquiátricos	
Comum	estado confusional
Incomum	alterações no estado mental, depressão, redução de libido
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum	neuropatia sensorial periférica, tontura, cefaleia, letargia
Incomum	síndrome de Guillain-Barré ^{a,b} , meningite (asséptica), síncope, neuropatia craniana, edema cerebral, neuropatia periférica, ataxia, tremor, mioclonia, disartria
Distúrbios oculares	
Comum	visão turva, dor no olho
Incomum	uveíte ^b , hemorragia vítrea, irite ^b , acuidade visual reduzida, sensação de corpo estranho nos olhos, conjuntivite
Muito raro	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^c
Distúrbios cardíacos	
Incomum	arritmia, fibrilação atrial
Distúrbios vasculares	
Comum	hipotensão, rubor, fogacho
Incomum	vasculite, angiopatia ^a , isquemia periférica, hipotensão ortostática

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Comum	dispneia, tosse
Incomum	insuficiência respiratória, síndrome da angústia respiratória aguda ^a , infiltração pulmonar, edema pulmonar, pneumonite, rinite alérgica
Distúrbios gastrointestinais	
Muito comum	diarreia ^b , vômito, náusea
Comum	hemorragia gastrointestinal, colite ^{a,b} , constipação, doença de refluxo gastroesofágico, dor abdominal
Incomum	perfuração gastrointestinal ^{a,b} , perfuração no intestino grosso ^{a,b} , perfuração intestinal ^{a,b} , peritonite (infeccioso) ^a , gastroenterite, diverticulite, pancreatite (autoimune), enterocolite, úlcera gástrica, úlcera no intestino grosso, esofagite, inflamação na mucosa ileal, estomatite
Distúrbios hepatobiliares	
Comum	função hepática anormal
Incomum	insuficiência hepática ^{a,b} , hepatite, hepatomegalia, icterícia
Distúrbios cutâneos e do tecido subcutâneo	
Muito comum	erupção cutânea ^b , prurido ^b
Comum	dermatite, eritema, vitiligo, urticária, alopecia, sudorese noturna, pele seca
Incomum	necrólise epidérmica tóxica (incluindo síndrome de Stevens Johnson) ^{a,b,d} , vasculite leucocitoclástica, esfoliação cutânea, eczema, alterações da cor do cabelo
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Comum	artralgia, mialgia, dor musculoesquelética ^e , espasmos musculares
Incomum	polimialgia reumática, artrite
Distúrbios renais e urinários	
Incomum	insuficiência renal ^a , glomerulonefrite ^b , acidose tubular renal
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	
Incomum	amenorreia
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Muito comum	fadiga, reação no local da injeção, pirexia
Comum	calafrios, astenia, edema, dor, doenças semelhantes à gripe (sintomas)
Incomum	insuficiência múltipla de órgãos ^{a,b}
Rara	síndrome da resposta inflamatória sistêmica ^a
Investigações	
Comum	ALT elevada ^b , AST elevado ^b , bilirrubina sanguínea elevada, fosfatase alcalina sanguínea elevada, redução de peso

Incomum	gama-glutamil transferase elevada, creatinina sanguínea elevada, hormônio estimulante da tireoide sanguíneo elevado, cortisol sanguíneo reduzido, corticotrofina sanguínea reduzida, lipase elevada ^b , amilase sanguínea elevada ^b , testosterona sanguínea reduzida
Rara	prolactina anormal no sangue

^a Incluindo desfecho fatal

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

^c Reportada no período pós-comercialização.

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

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

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

YERVOY® em combinação com nivolumabe – Resumo do perfil de segurança

Melanoma

No conjunto de dados agrupados de nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg (n=448) em melanoma, as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram erupção cutânea (52%), fadiga (46%), diarreia (43%), prurido (36%), náusea (26%), pirexia (19%), apetite reduzido (16%), hipotireoidismo (16%), colite (15%), vômitos (14%), artralgia (13%), dor abdominal (13%), dor de cabeça (11%) e dispneia (10%). A maior parte dessas reações adversas foram de grau leve a moderado (Graus 1 ou 2).

Entre os pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg no CA209-067, 154 (49%) tiveram o primeiro aparecimento das reações adversas Grau 3 ou 4 durante

a fase inicial de combinação. Entre os 147 pacientes deste grupo que continuaram o tratamento na fase de agente único, 47 (32%) apresentaram ao menos uma reação adversa Grau 3 ou 4 durante a fase de agente único.

CCR

No conjunto de dados de nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR (n = 547), com um mínimo de 17,5 meses de acompanhamento, as reações adversas mais frequentes foram fadiga (48%), erupção cutânea (34%), prurido (28%), diarreia (27%), náusea (20%), hipotireoidismo (16%), dor musculoesquelética (15%), artralgia (14%), apetite reduzido (14%), pirexia (14%), vômitos (11%), hipertireoidismo (11%). A maior parte das reações adversas foi de grau leve a moderado (Grau 1 ou 2).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg no CA209-214, 169/547 (31%) tiveram o primeiro aparecimento de reações adversas de Grau 3 ou 4 durante a fase inicial de combinação. Entre os 382 pacientes neste grupo, que continuaram o tratamento na fase de agente único, 144 (38%) apresentaram ao menos uma reação adversa de Grau 3 ou Grau 4 na fase de agente único. Com um mínimo de 60 meses de acompanhamento do estudo CA209-214 em CCR, não foram identificados novos sinais de segurança.

CHC

No conjunto de dados de nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC irresssecável (n=332), as reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) foram erupção cutânea (36%), prurido (34%), fadiga (33%) e diarreia (22%). As incidências de reações adversas de Grau 3 a 5 foram de 68% para nivolumabe em combinação com ipilimumabe seguidas por nivolumabe em monoterapia, e a duração mediana da terapia foi de 4,7 meses.

No conjunto de dados de nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em Carcinoma Hepatocelular previamente tratado (n=49), as reações adversas mais comuns ($\geq 10\%$) foram erupção cutânea (47%), prurido (45%), diarreia (25%), hipotireoidismo (20%), fadiga (20%), insuficiência adrenal (14%), diminuição de apetite (12%), mal-estar (12%) e náusea (10%). A maioria das reações adversas foram leves a moderadas (Grau 1 ou 2).

MPM e CCEE

No conjunto de dados de ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em CCEE e MPM (n = 622), com um acompanhamento mínimo de 13,1 a 22,1 meses, respectivamente, as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram fadiga (32%), erupção cutânea (31%), diarreia (27%), náusea (23%), pirexia (21%), redução do apetite (20%), constipação (20%), dor musculoesquelética (19%), prurido (19%), hipotireoidismo (14%) e pneumonia (11%). A maioria das

reações adversas foram leves a moderadas (Grau 1 ou 2). A incidência de reações adversas de Grau 3-5 foi de 62% para ipilimumabe em combinação com nivolumabe e a duração mediana da terapia foi de 3,79 meses (95% IC: 3,52, 4,60).

CRC

No conjunto de dados de nivolumabe 3 mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg para o tratamento de primeira linha CRC MSI-H ou dMMR (n=200), as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram fadiga (40%), diarreia (34%), prurido (27%), dor abdominal (25%) e náuseas (20%), erupção cutânea (19%), artralgia (18%), hipotireoidismo (16%), diminuição do apetite (16%), dor musculoesquelética (15%), mialgia (15%), constipação (14%), infecção do trato respiratório superior (13%), cefaleia (12%), pirexia (11%), insuficiência adrenal (10%) e vômitos (10%). A incidência de reações adversas de grau 3-5 foi de 49% para nivolumabe em associação com ipilimumabe seguido de nivolumabe em monoterapia e a duração mediana do tratamento foi de 13,5 meses.

No conjunto de dados de nivolumabe 3 mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg em CRC metastático que progrediu após o tratamento com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano (n=119), as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram fadiga (21,8%), diarreia (22,7%), erupção cutânea (19,3%), aumento das transaminases (18,5%), prurido (16,8%), pirexia (15,1%), hipotireoidismo (13,4%), náuseas (13,4%) e hipertireoidismo (10,9%). A maioria das reações adversas foi leve a moderada (Grau 1 ou 2).

Lista tabulada das reações adversas

As reações adversas relatadas no conjunto de dados agrupado para pacientes tratados com nivolumabe em combinação com ipilimumabe (n=448 para melanoma; n=547 para CCR; n=49 para CHC previamente tratado; n=332 para CHC irressecável e n=622 para MPM e CCEE) são apresentadas na Tabela 5. As reações adversas relatadas no conjunto de dados agrupado para pacientes tratados com nivolumabe em combinação com ipilimumabe (CRC após tratamento prévio com quimioterapia n=119 e CRC primeira linha n=200) são apresentadas na Tabela 6. Tais reações são apresentadas por classe de sistema orgânico e por frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 5: Reações adversas em estudo clínicos – YERVOY® em combinação com nivolumabe

	YERVOY® 3 mg/kg em combinação com	YERVOY® 1 mg/kg em combinação com nivolumabe	YERVOY® 3 mg/kg em combinação com	YERVOY® 1 mg/kg em combinação com
--	---	--	---	---

	nivolumabe 1 mg/kg em melanoma*	3 mg/kg em CCR**	nivolumabe 1 mg/kg em CHC previamente tratado* e CHC irressecável	nivolumabe 3 mg/kg em MPM e CCEE
Infecções e infestações				
Muito comum	-	-	-	pneumonia
Comum	pneumonia, infecção do trato respiratório superior	pneumonia, infecção do trato respiratório superior	-	infecção do trato respiratório superior
Incomu m	bronquite	bronquite, meningite asséptica	-	-
Distúrbios do sistema linfático e do sangue				
Comum	eosinofilia	-	CHC previamente tratado: eosinofilia	-
Incomu m	-	eosinofilia	-	-
Distúrbios do sistema imunológico				
Comum	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	CHC previamente tratado: reação relacionada à infusão	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade
Incomu m	sarcoidose	-	-	-
Distúrbios endócrinos				
Muito comum	hipotireoidismo	hipotireoidismo, hipertireoidismo	CHC previamente tratado: hipotireoidismo, insuficiência adrenal CHC irressecável: hipertireoidismo, hipotireoidismo	hipotireoidismo
Comum	insuficiência	insuficiência	CHC previamente	hipertireoidismo,

	adrenal, hipopituitarismo, hipofisite, hipertireoidismo, tireoidite.	adrenal, hipofisite, tireoidite, diabetes mellitus	tratado: hipertireoidismo, hipopituitarismo, tireoidite CHC irressecável: hiperglicemia, insuficiência adrenal	insuficiência adrenal, hipofisite, hipopituitarismo, diabetes mellitus, tireoidite
Incomum	cetoacidose diabética, diabetes mellitus	cetoacidose diabética, hipopituitarismo	-	-
Distúrbios de metabolismo e de nutrição				
Muito comum	diminuição do apetite	diminuição de apetite	CHC previamente tratado e irressecável: diminuição de apetite	diminuição de apetite
Comum	desidratação	desidratação	-	-
Incomum	-	acidose metabólica	-	-
Distúrbios hepatobiliares				
Comum	hepatite	hepatite	CHC previamente tratado: hepatite	hepatite
Distúrbios do sistema nervoso				
Muito comum	Dor de cabeça			
Comum	neuropatia periférica, tontura	cefaleia, neuropatia periférica, tontura	CHC previamente tratado: tontura, cefaleia, neuropatia autoimune (incluindo paralisia facial e do nervo abducente)	-
Incomum	síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia,	polineuropatia, neuropatia autoimune	-	encefalite

	neurite, paralisia do nervo peroneal, neuropatia autoimune (incluindo facial e paralisia do nervo abducente), encefalite ⁻	(incluindo paresia do nervo facial e do nervo abducente), miastenia grave		
Distúrbios oculares				
Comum	visão turva, uveíte	visão turva	-	-
Incomum	-	uveíte	-	uveíte
Distúrbios cardíacos				
Comum	taquicardia	taquicardia	-	-
Incomum	arritmia (incluindo arritmia ventricular) ^a , fibrilação atrial, miocardite ^{a,c}	arritmia (incluindo arritmia ventricular), miocardite ⁻	-	miocardite
Distúrbios vasculares				
Comum	hipertensão	hipertensão	CHC previamente tratado: hipertensão	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Muito comum	dispneia	-	CHC irressecável: tosse	-
Comum	pneumonite ^a , embolia pulmonar ^a , tosse	pneumonite, dispneia, derrame pleural, tosse	CHC previamente tratado: pneumonite, tosse, dispneia, derrame pleural CHC irressecável: pneumonite ^a	pneumonite ^a
Incomum	derrame pleural	-	-	-
Distúrbios gastrintestinais				
Muito	colite ^a , diarreia,	diarreia, vômito,	CHC previamente	diarreia, náusea,

comum	vômito, náusea, dor abdominal	náusea	tratado: diarreia, náusea CHC irressecável: diarreia, dor abdominal, náusea	constipação
Comum	estomatite, pancreatite, constipação, boca seca	colite, estomatite, pancreatite, dor abdominal, constipação, boca seca	CHC previamente tratado: boca seca, estomatite, colite, vômito, constipação CHC irressecável: colite, pancreatite	colite, pancreatite
Incomum	perfuração intestinal ^a , gastrite, duodenite	gastrite	-	-
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Muito comum	erupção cutânea ^b , prurido	erupção cutânea ^b , prurido	CHC previamente tratado e CHC irressecável: erupção cutânea ^b , prurido	erupção cutânea ^b , prurido
Comum	vitiligo, pele seca, eritema, alopecia, urticária	pele seca, eritema, urticária	CHC previamente tratado: pele seca, urticária, eritema	-
Incomum	psoríase	síndrome de Stevens-Johnson, vitiligo, eritema multiforme, alopecia, psoríase	-	-
Rara	necrólise epidérmica tóxica ^{a,c} , Síndrome de Stevens-Johnson ^c	-	-	-
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Muito comum	artralgia	dor musculoesquelética	-	dor musculoesquelético

		^d , artralgia		^a ^d
Comum	dor musculoesquelética ^d	artrite, espasmos musculares, fraqueza muscular	CHC previamente tratado: dor musculoesquelética ^d , artralgia, miopatia CHC irressecável: dor musculoesquelética ^d , artralgia	artrite
Incomum	espondiloartropatia, Síndrome de Sjogren, artrite, miopatia, miosite (incluindo polimiosite) ^{a,c} , rabdomiólise ^{a,c}	polimialgia reumática, miosite (incluindo polimiosite), rabdomiólise	-	miosite
Distúrbios renais e urinários				
Comum	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda) ^a	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda)		insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda)
Incomum	nefrite túbulo-intersticial	nefrite túbulo-intersticial	-	-
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Muito comum	fadiga, pirexia	fadiga, pirexia	CHC previamente tratado: fadiga, mal-estar CHC irressecável: fadiga, pirexia, edema	fadiga, pirexia
Comum	edema (incluindo edema periférico), dor	edema (incluindo edema periférico), dor, dor torácica, calafrios	CHC previamente tratado: doença semelhante à gripe, pirexia	-
Incomum	dor torácica	-	-	-
Investigações				

Comum	Redução de peso	Redução de peso	CHC previamente tratado: Redução de peso	
-------	-----------------	-----------------	--	--

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

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

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

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

^c Relatado também em estudos fora do conjunto de dados agrupados. A frequência é fundamentada na exposição em todo o programa.

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

Tabela 6: Reações adversas em estudo clínicos – YERVOY® em combinação com nivolumabe no tratamento de CRC

	YERVOY® 1mg/kg em combinação com nivolumabe 3mg/kg em CRC previamente tratado*	YERVOY® 1mg/kg em combinação com nivolumabe 3mg/kg em primeira linha de CRC
Infecções e infestações		
Muito comum		infecção do trato respiratório superior
Comum		pneumonia, bronquite
Incomum	Infecção viral do trato respiratório superior	
Distúrbios do sistema linfático e do sangue		
Comum		eosinofilia
Distúrbios do sistema imunológico		
Comum	sarcoidose	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade
Incomum	hipersensibilidade	
Distúrbios endócrinos		
Muito comum	hipotireoidismo, hipertireoidismo	Hipotireoidismo, insuficiência adrenal

Comum	insuficiência adrenal, tireoidite, hipofisite, distúrbio autoimune da tireoide, hipopituitarismo	Hipertireoidismo, hipofisite, diabetes mellitus, tireoidite.
Incomum	insuficiência adrenocortical secundária	hipopituitarismo
Distúrbios de metabolismo e de nutrição		
Muito comum		diminuição de apetite, hiperglicemia
Comum	diminuição de apetite, desidratação	
Distúrbios hepatobiliares		
Comum	hepatite	hepatite
Distúrbios do sistema nervoso		
Muito comum		cefaleia
Comum	cefaleia, neuropatia periférica, tontura	Tontura, neuropatia periférica, polineuropatia
Incomum	encefalite, parestesia	encefalite imunomediada, miastenia grave
Distúrbios oculares		
Incomum	visão turva	
Distúrbios cardíacos		
Incomum		miocardite ^a
Distúrbios vasculares		
Incomum	hipertensão	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Muito comum		Tosse, dispneia
Comum	pneumonite, dispneia	pneumonite ^a
Incomum	tosse	
Distúrbios gastrintestinais		
Muito comum	diarreia, náusea	diarreia, náusea, vômito, constipação, dor abdominal
Comum	Dor abdominal, vômito, boca seca, dispepsia, colite, constipação, estomatite	boca seca, estomatite, colite, dispepsia
Incomum	pancreatite	gastrite, pancreatite
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Muito	erupção cutânea ^b , prurido	Prurido, erupção cutânea ^b

comum		
Comum	Pele seca, alopecia, eritema	Pele seca, eritema, alopecia
Incomum	psoríase	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Muito comum		Artralgia, dor musculoesquelética ^c
Comum	dor musculoesquelética ^d , artralgia, rigidez articular	artrite, miosite, fraqueza muscular
Incomum	artrite, miosite necrosante	polimialgia reumática, espasmos musculares
Distúrbios renais e urinários		
Comum	lesão renal aguda	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda)
Distúrbios gerais e condições do local de administração		
Muito comum	fadiga, pirexia	fadiga, pirexia, edema (incluindo edema periférico)
Comum	doença semelhante à gripe, calafrios, edema facial, edema, dor	Dor, dor torácica, calafrios
Incomum	dor torácica	
Investigações		
Comum	redução de peso	redução de peso

* nivolumabe em combinação com ipilimumabe nas 4 primeiras doses, seguidos por nivolumabe em monoterapia em CCR e CRC. ^a Casos fatais foram relatados em estudos clínicos concluídos ou em andamento. ^b Erupção cutânea é um termo composto, que inclui erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção prurítica, erupção folicular, erupção macular, erupção morbiliforme, erupção papular, erupção pustular, erupção papuloescamosa, erupção vesicular, erupção generalizada, erupção esfoliativa, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa, dermatite psoriasiforme, erupção medicamentosa e penfigoide. ^c Relatado também em estudos fora do conjunto de dados agrupados. A frequência é fundamentada na exposição em todo o programa. ^d Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor nos ossos, dor torácica musculoesquelética, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades e dor vertebral.

YERVOY® em combinação com nivolumabe e quimioterapia - Resumo do perfil de segurança

CPCNP

No conjunto de dados de ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 360 mg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP (n = 358), as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram fadiga (36%), náusea (26%), erupção cutânea (25%), diarreia (20%), prurido (18%), apetite reduzido (16%), hipotireoidismo (15%) e vômito (13%). A maior parte das reações adversas foi leve a moderada (Grau 1 ou 2). A duração mediana da terapia foi 6,1 meses (IC de 95% 4,93, 7,06) para ipilimumabe em combinação com nivolumabe e 2,4 meses (IC de 95% 2,30, 2,83) para quimioterapia à base de platina.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas relatadas no conjunto de dados para pacientes tratados com ipilimumabe a 1 mg/kg em combinação com nivolumabe a 360 mg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP (n = 358) são apresentadas na Tabela 7. Estas reações são apresentadas por classe de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$).

Tabela 7: Reações adversas com nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia

Infecções e infestações	
Comuns	conjuntivite, pneumonia, infecção do trato respiratório
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	
Comuns	neutropenia febril
Incomuns	eosinofilia
Distúrbios do sistema imunológico	
Comuns	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade
Distúrbios endócrinos	
Muito comuns	hipotireoidismo
Comuns	hipertireoidismo, insuficiência adrenal, hipofisite, tireodite
Incomuns	hipopituitarismo, hipoparatiroidismo
Distúrbios metabólicos e da nutrição	
Muito comuns	diminuição do apetite
Comuns	desidratação, hipoalbumemia, hipofosfatemia
Distúrbios do sistema nervoso	
Comuns	neuropatia periférica, tontura
Incomuns	polineuropatia, neuropatia autoimune (incluindo paresia facial e do nervo abducente), encefalite
Distúrbios oculares	
Comuns	olho seco
Incomuns	visão turva, episclerite
Distúrbios cardíacos	
Incomuns	taquicardia, fibrilação atrial, bradicardia
Distúrbios vasculares	
Incomuns	hipertensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Comuns	pneumonite, dispneia, tosse
Incomuns	derrame pleural
Distúrbios gastrointestinais	
Muito comuns	náusea, diarreia, vômito
Comuns	constipação, estomatite, dor abdominal, colite, boca seca, pancreatite
Distúrbios hepatobiliares	
Comuns	hepatite
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo	

Muito comuns	erupção cutânea ^a , prurido
Comuns	alopecia, pele seca, eritema, urticária
Incomuns	psoríase, síndrome de Stevens-Johnson, vitiligo
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Comuns	dor musculoesquelética ^b , artralgia, artrite
Incomuns	fraqueza muscular, espasmos musculares, polimialgia reumática
Distúrbios renais e urinários	
Comuns	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda)
Incomuns	nefrite
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Muito comuns	fadiga
Comuns	pirexia, edema (incluindo edema periférico)
Incomuns	calafrios, dor torácica
Investigações	
Muito comuns	anemia ^{c,d} , trombocitopenia ^c , leucopenia ^c , linfopenia ^c , neutropenia ^c , aumento de fosfatases alcalinas ^c , aumento de transaminases ^c , aumento de creatinina ^c , aumento de amilase ^c , aumento de lipase ^c , hipocalemia ^c , hipomagnesemia ^c , hiponatremia ^c
Comuns	aumento de hormônio tireoestimulante
Incomuns	gama-glutamilttransferase aumentada

^a Erupção cutânea é um termo composto que inclui erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção pruriginosa, erupção macular, erupção morbiliforme, erupção papular, erupção generalizada, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa e erupção medicamentosa.

^b Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor óssea, dor musculoesquelética torácica, mialgia, dor cervical, dor em extremidade e dor vertebral.

^c As frequências de termos laboratoriais refletem a proporção de pacientes que apresentaram uma piora desde a linha basal nas medições laboratoriais.

^d Anemia é um termo composto que inclui anemia ferropriva e redução de hemoglobina.

A descrição detalhada das anormalidades laboratoriais e das reações adversas selecionadas para YERVOY® em monoterapia e em combinação com nivolumabe ou com outros agentes terapêuticos pode ser encontrada diretamente no bulário eletrônico da ANVISA : <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=YERVOY> ou no sítio eletrônico da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.: <https://www.bms.com/br/our-medicines.html#YERVOY®>. Adicionalmente, os dados podem ser solicitados diretamente à equipe de Informações Médicas através do e-mail: informacoes-medicas.brz@bms.com ou pelo telefone: 0800-727-6160.

Atenção: Este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e,

embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0180.0402

Produzido por:

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company
Manati, Porto Rico - EUA

Importado e Registrado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.
São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/11/2025.





YERVOY®_VPS_v31_28082024

YERVOY®
(ipilimumabe)

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

**Informações adicionais da Bula para o Profissional
de Saúde**

(disponível apenas eletronicamente)



INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados pré-clínicos

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

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

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

urinária e edema subcutâneo escrotal. A relação destas malformações com o tratamento não é clara.

Dados clínicos

• MELANOMA METASTÁTICO OU IRRESSECÁVEL

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

- MDX010-20¹

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

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

(sobrevida global) no grupo de YERVOY® + gp100 vs. grupo de monoterapia com YERVOY® e no grupo de monoterapia com YERVOY® vs. grupo do gp100.

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

Foram randomizados 676 pacientes no total: 137 para o grupo de monoterapia com YERVOY®, 403 para o grupo de YERVOY® + gp100 e 136 para o grupo de gp100 isolado. A maioria recebeu todas as 4 doses durante a indução. Trinta e dois pacientes receberam reindução: 8 no grupo de monoterapia de YERVOY®, 23 no grupo de YERVOY® + gp100 e 1 no grupo de gp100. A duração do acompanhamento variou até 55 meses. As características basais foram bem equilibradas entre os grupos. A idade mediana foi de 57 anos. A maioria (71% - 73%) dos pacientes tinha a doença no estágio M1c e 37% a 40% dos pacientes tinham lactato desidrogenase (LDH) basal elevado. Um total de 77 pacientes tinham histórico de metástase cerebral previamente tratada.

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

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

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

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

	YERVOY® 3 mg/kg n = 137	YERVOY® 3 mg/kg + gp100^a n = 403	gp100^a n = 136
Mediana Meses (IC de 95%)	10 meses (8,0; 13,8)	10 meses (8,5; 11,5)	6 meses (5,5; 8,7)
OS de 1 ano % (IC de 95%)	46% (37,0; 54,1)	44% (38,6; 48,5)	25% (18,1; 32,9)
OS de 2 anos % (IC de 95%)	24% (16,0; 31,5)	22% (17,2; 26,1)	14% (8,0; 20,0)

^a A combinação de YERVOY® + gp100 não é um regime recomendado; a vacina peptídica gp100 é um controle experimental. Vide seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** para obter a dose recomendada.

No grupo de monoterapia de YERVOY® 3 mg/kg, a OS (sobrevida global) mediana foi de 22 meses e 8 meses para pacientes com doença estável (SD) e progressão de doença (PD), respectivamente. No momento desta análise, as medianas não foram atingidas pelos pacientes com resposta completa (CR) ou resposta parcial (PR).

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

Respostas tumorais foram observadas em até 5,5 meses a partir do início da terapia com YERVOY®.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Estudo de Fase 3 randomizado de nivolumabe em combinação com ipilimumabe ou nivolumabe como monoterapia vs. ipilimumabe (CA209-067)

A segurança e a eficácia de nivolumabe em combinação com ipilimumabe e nivolumabe monoterapia para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático) foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado e duplo-cego (CA209-067). O estudo incluiu pacientes adultos (18 anos ou mais) com melanoma irressecável em estágio III ou estágio IV confirmado, independentemente da expressão de PD-L1. Os pacientes deveriam apresentar capacidade funcional pelo ECOG de 0 ou 1. Pacientes que não tinham recebido terapia anti-neoplásica sistêmica anterior para melanoma irressecável ou metastático foram incluídos. Terapia adjuvante ou neoadjuvante anterior foi permitida se tivesse sido concluída pelo menos 6 semanas antes da randomização. Os pacientes com doença autoimune ativa, melanoma ocular/uveal ou metástases cerebrais ou leptomeníngicas ativas foram excluídos do estudo.

No total, 945 pacientes foram randomizados para receber nivolumabe em combinação com ipilimumabe (n=314), nivolumabe como monoterapia (n=316), ou ipilimumabe como monoterapia (n=315). Os pacientes no braço de combinação receberam 1 mg/kg de nivolumabe ao longo de 60 minutos e 3 mg/kg de ipilimumabe administrados por via intravenosa a cada 3 semanas durante as primeiras 4 doses, seguidos por 3 mg/kg de nivolumabe como monoterapia a cada 2 semanas. Os pacientes no braço de monoterapia de nivolumabe receberam 3 mg/kg de nivolumabe a cada 2 semanas e placebo correspondente a ipilimumabe por via intravenosa a cada 3 semanas por 4 ciclos. Os pacientes no braço comparador receberam 3 mg/kg de ipilimumabe e placebo correspondente a nivolumabe por via intravenosa a cada 3 semanas por 4 doses, seguidos por placebo a cada 2 semanas. A randomização foi estratificada pela expressão de PD-L1 ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ de expressão da membrana celular do tumor), status de BRAF e estágio metastático (M) de acordo com o sistema de estadiamento do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). O tratamento continuou até quando se observasse benefício clínico ou até que o tratamento não fosse mais tolerado. Avaliações tumorais foram conduzidas 12 semanas após a randomização, e então a cada 6 semanas durante o primeiro ano, e a cada 12 semanas posteriormente. Os desfechos co-primários foram a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG). A taxa de resposta objetiva (TRO) e a duração da resposta também foram avaliadas. Este estudo avaliou o papel preditivo da expressão de PD-L1 como biomarcador para os desfechos co-primários. A eficácia de nivolumabe em combinação com ipilimumabe e de nivolumabe em monoterapia foram comparadas com a de ipilimumabe. Além disso, as diferenças entre os dois grupos que contêm

nivolumabe foram avaliadas descritivamente, e não incluídas nos testes formais de hipótese.

Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HRQoL) foi avaliada pelo QLQ-C30 da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* [Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer] (EORTC).

As características basais foram equilibradas entre os três grupos de tratamento. A idade mediana era de 61 anos (variação: 18 - 90), 65% dos pacientes eram homens e 97% eram caucasianos. A capacidade funcional pelo ECOG foi de 0 (73%) ou 1 (27%). A maioria dos pacientes apresentava doença em estágio IV do AJCC (93%); 58% apresentavam doença M1c no momento da entrada no estudo. Vinte e dois por cento dos pacientes receberam terapia adjuvante anterior. Trinta e dois por cento dos pacientes apresentavam avaliação positiva para a mutação BRAF; 26,5% dos pacientes apresentavam expressão de PD-L1 na membrana celular tumoral $\geq 5\%$. Quatro por cento dos pacientes apresentavam história clínica de metástases cerebrais e 36% dos pacientes apresentavam um nível de LDH basal maior que o LSN (limite superior normal) no momento de entrada no estudo.

Ambos os braços contendo nivolumabe demonstraram ganho de SLP significativo, benefício de SG e maior TRO comparados com ipilimumabe monoterapia. Resultados de eficácia para todos os pacientes randomizados são mostrados na Tabela 3, Figura 1 e Figura 2.

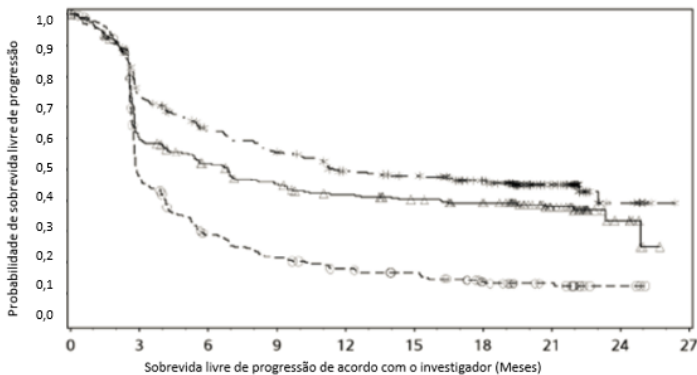
Os resultados observados de SLP, SG e TRO para nivolumabe em combinação com ipilimumabe e nivolumabe monoterapia foram consistentemente demonstrados através de subgrupos de pacientes incluindo o status de ECOG, status de BRAF, estágio M, idade, história de metástases cerebrais e nível de LDH basal.

Tabela 3: Resposta objetiva (CA209-067)

	nivolumabe + ipilimumabe (n=314)	nivolumabe (n=316)	ipilimumabe (n=315)
Resposta objetiva (IC de 95%)	185 (59%) (53,3; 64,4)	141 (45%) (39,1; 50,3)	60 (19%) (14,9; 23,8)
Razão de probabilidades (vs. ipilimumabe) (IC de 95%)	6,50 (3,81; 11,08)	3,54 (2,10; 5,95)	
Resposta completa (RC)	54 (17%)	47 (15%)	14 (4%)
Resposta parcial (RP)	131 (42%)	94 (30%)	46 (15%)
Doença estável (DE)	36 (12%)	31 (10%)	67 (21%)
Duração da resposta			
Mediana (variação), em meses	Não alcançado (0 ⁺ - 33,3 ⁺)	31,1 meses (0 ⁺ - 32,3 ⁺)	18,2 meses (0 ⁺ - 31,5 ⁺)
Proporção > 12 meses de duração	64%	70%	53%
Proporção > 24 meses de duração	50%	49%	32%
TRO (IC de 95%) por tumor expressão PD-L1			
< 5%	56% (49,2; 63,0) n=210	42% (35,5; 49,3) n=208	18% (12,8; 23,8) n=202
≥ 5%	74% (61,4; 83,5) n=68	59% (47,2; 69,6) n=80	21% (12,7; 32,3) n=75
< 1%	55% (45,2; 63,5) n=123	35% (26,5; 44,4) n=117	19% (11,9; 27,0) n=113
≥ 1%	65% (57,1; 72,6) n=155	55% (47,2; 62,6) n=171	19% (13,2; 25,7) n=164

“+” indica observação censurada.

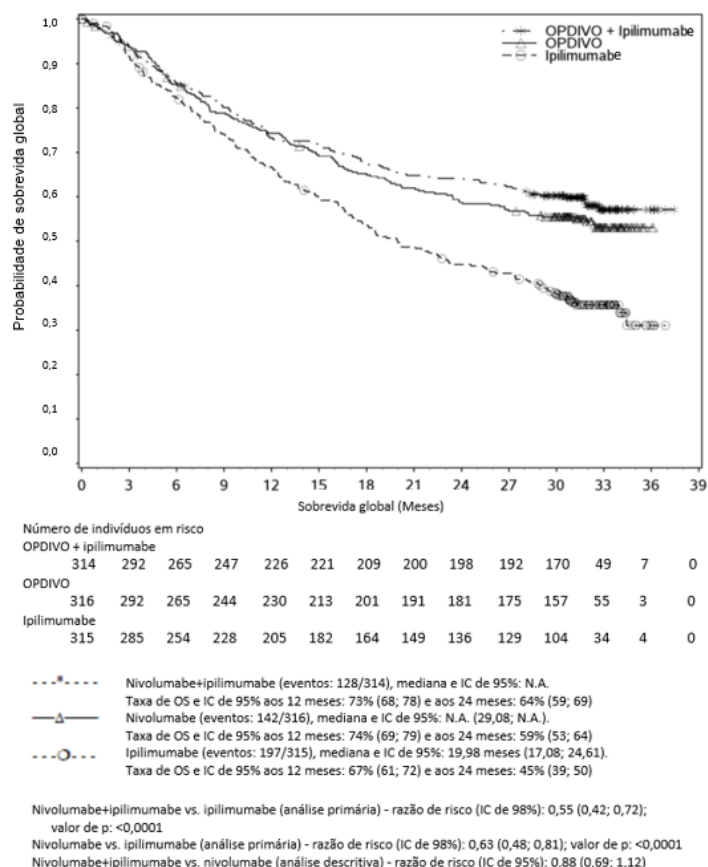
Figura 1: Sobrevida livre de progressão (CA209-067)



Número de indivíduos em risco									
Nivolumabe + ipilimumabe									
314	219	174	156	133	126	103	48	8	0
Nivolumabe									
316	177	148	127	114	104	94	46	8	0
Ipilimumabe									
315	137	78	58	46	40	25	15	3	0

---*--- Nivolumabe+ipilimumabe (eventos: 161/314), mediana e IC de 95%: 11,50 (8,90; 22,18).
Taxa de PFS aos 12 meses e IC de 95%: 49% (44; 55)
—△— Nivolumabe (eventos: 183/316), mediana e IC de 95%: 6,87 (4,34; 9,46).
Taxa de PFS aos 12 meses e IC de 95%: 42% (36; 47)
---○--- Ipilimumabe (eventos: 245/315), mediana e IC de 95%: 2,89 (2,79; 3,42).
Taxa de PFS aos 12 meses e IC de 95%: 18% (14; 23)

Nivolumabe+ipilimumabe vs. ipilimumabe (análise primária) - razão de risco (IC de 99,5%): 0,42 (0,32; 0,56);
valor de p: <0,0001
Nivolumabe vs. ipilimumabe (análise primária) - razão de risco (IC de 99,5%): 0,55 (0,42; 0,73); valor de p: <0,0001
Nivolumabe+ipilimumabe vs. nivolumabe (análise descritiva) - razão de risco (IC de 95%): 0,76 (0,62; 0,95)

Figura 2: Sobrevida global (CA209-067)

A qualidade de vida mensurada pelo EORTC QLQ-C30 Status de Saúde permaneceu estável em todos os grupos de tratamento, sem alteração significativa na linha basal alcançando a diferença mínima importante para o paciente (ex., alteração média ≥ 10 pontos) em qualquer ponto de tempo para qualquer um dos três braços de tratamento.

Entre 131 pacientes que descontinuaram nivolumabe em combinação com ipilimumabe devido a reação adversa, após 28 meses de acompanhamento, a SLP mediana correspondeu a 21,9 meses (IC de 95%: 11,1; NE), e a TRO correspondeu a 71% (93/131) com 20% (26/131) obtendo uma resposta completa e a mediana de SG não foi alcançada. A qualidade de vida (QoL) retornou aos níveis basais logo após a descontinuação devido à toxicidade.

Eficácia por status de BRAF: após 18 meses de acompanhamento, pacientes positivos para mutação BRAF (V600) e com BRAF tipo selvagem randomizados para nivolumabe em combinação com

ipilimumabe apresentaram uma SLP mediana de 15,5 meses (IC de 95%: 8,0; NA) e 11,3 meses (IC de 95%: 8,3; 22,2), ao passo que aqueles randomizados para o braço de nivolumabe monoterapia tiveram uma PFS mediana de 5,6 meses (IC de 95%: 2,8; 9,3) e 7,1 meses (IC de 95%: 4,9; 14,3), respectivamente. Os resultados de eficácia para o status BRAF são apresentados na Tabela 4 para SG e Tabela 5 para TRO.

Tabela 4: SG por status de mutação BRAF (V600) (CA209-067)

Tratamento	Positivo para mutação BRAF (V600)				BRAF do tipo selvagem			
	Mediana SG (IC de 95%)	RR vs. ipilimumabe (IC de 95%)	RR vs. monoterapia (IC de 95%)		Mediana SG (IC de 95%)	RR vs. ipilimumabe (IC de 95%)	RR vs. monoterapia (IC de 95%)	
nivolumabe + ipilimumabe	Não alcançado	0,43 (0,28; 0,66)	0,71 (0,45; 1,13)		Não alcançado (27,6; NE)	0,62 (0,48; 0,80)	0,97 (0,74; 1,28)	
nivolumabe	Não alcançado (26,4; NE)	0,60 (0,40; 0,89)	—		Não alcançado (25,8; NE)	0,64 (0,49; 0,83)	—	
ipilimumabe	24,6 meses (17,9; 31,0)	—	—		18,5 meses (14,8; 23,0)	—	—	

Acompanhamento mínimo de 28 meses.

NE=não estimado.

Tabela 5: Resposta objetiva por status de mutação BRAF (V600) (CA209-067)^a

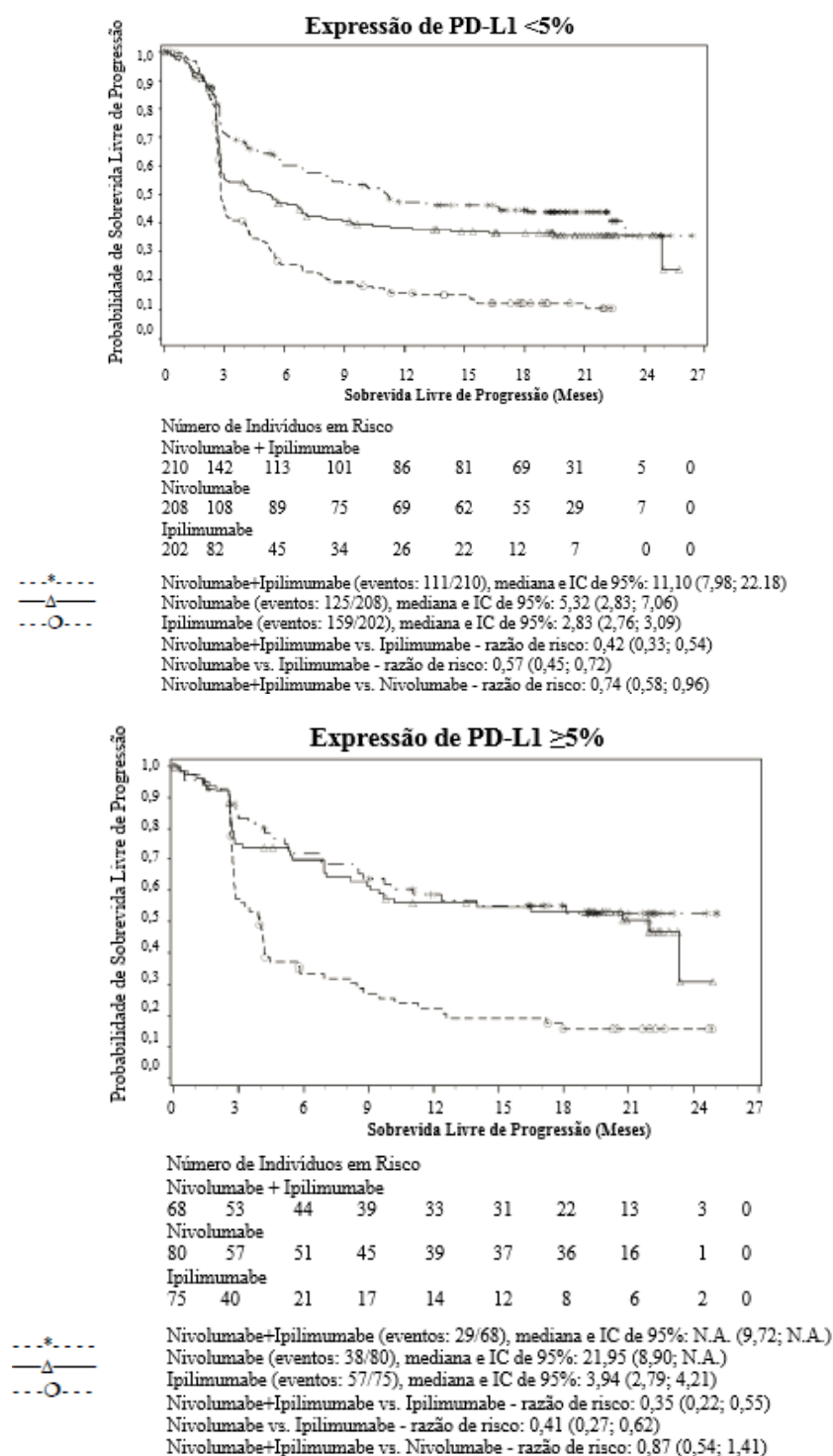
Positivo para mutação BRAF (V600)			BRAF tipo selvagem		
Tratamento	Número de respostas/pacientes	TRO% (IC de 95%)	Número de respostas/pacientes	TRO% (IC de 95%)	
nivolumabe + ipilimumabe	69/102	68 (58; 77)	116/212	55 (48; 62)	
nivolumabe	36/98	37 (27; 47)	105/218	48 (41; 55)	
ipilimumabe	23/100	23 (15; 33)	37/215	17 (12; 23)	

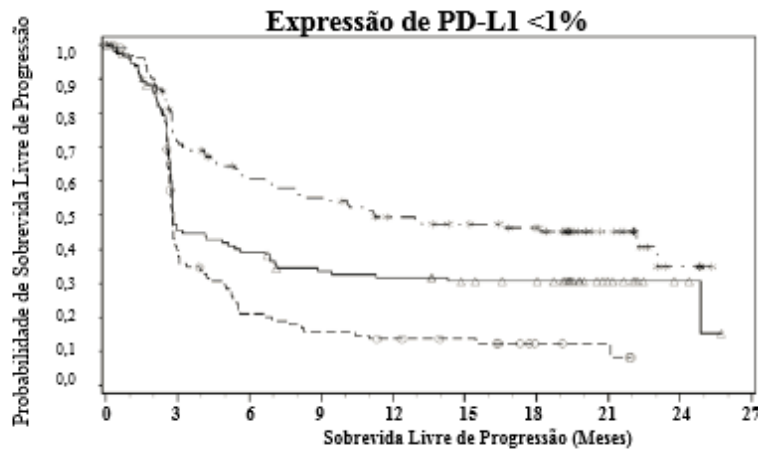
^a Acompanhamento mínimo de 28 meses.

Eficácia por expressão tumoral de PD-L1: amostras de tecido tumoral foram coletadas sistematicamente antes da randomização a fim de conduzir análises de eficácia planejadas de acordo com a expressão de PD-L1. A expressão de PD-L1 tumoral quantificável foi medida em 89% (278/314) dos pacientes randomizados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe, 91% (288/316) dos pacientes randomizados para nivolumabe em monoterapia e 88% (277/315) dos pacientes randomizados para ipilimumabe monoterapia. Entre pacientes com expressão quantificável de PD-L1 tumoral, a distribuição de pacientes foi equilibrada entre os três grupos de tratamento em cada um dos níveis predefinidos de expressão de PD-L1 tumoral $\geq 1\%$ (56% no braço de nivolumabe em combinação com ipilimumabe, 59% no braço de nivolumabe em monoterapia e 59% no braço de ipilimumabe) e $\geq 5\%$ (24%, 28% e 27%, respectivamente). A expressão de PD-L1 tumoral foi determinada usando o ensaio pharmDx™ IHC 28-8 para PD-L1.

Em pacientes com expressão de PD-L1 tumoral baixa ou ausente (com base no nível de expressão predefinido $< 5\%$ e $< 1\%$), nivolumabe em combinação com ipilimumabe e nivolumabe em monoterapia demonstraram ganhos significativos para SLP e SG em comparação com ipilimumabe monoterapia. Nivolumabe em combinação com ipilimumabe demonstrou ganho maior para SLP e SG do que a nivolumabe em monoterapia. Em pacientes com expressão de PD-L1 tumoral $\geq 5\%$ e $> 1\%$, também se observou um ganho significativo para SLP e SG em relação à ipilimumabe para ambos os braços contendo nivolumabe. O aumento na SLP e SG foi semelhante entre nivolumabe em combinação com ipilimumabe e nivolumabe em monoterapia. Os resultados por nível de expressão PD-L1 são demonstrados nas Figura 3 para SLP e Figura 4 para SG.

Figura 3: Sobrevida livre de progressão de acordo com a expressão de PD-L1 tumoral (CA209-067)

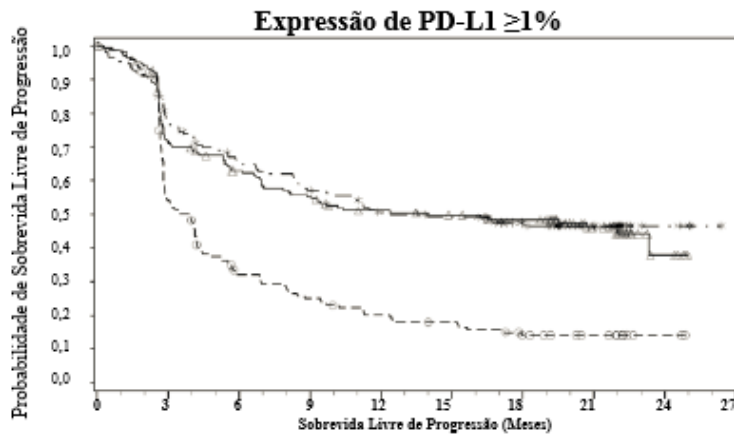




Número de Indivíduos em Risco

Nivolumabe + Ipilimumabe									
123	82	65	59	50	46	41	18	4	0
Nivolumabe									
117	50	43	62	33	29	27	11	3	0
Ipilimumabe									
113	39	20	15	12	10	4	3	0	0

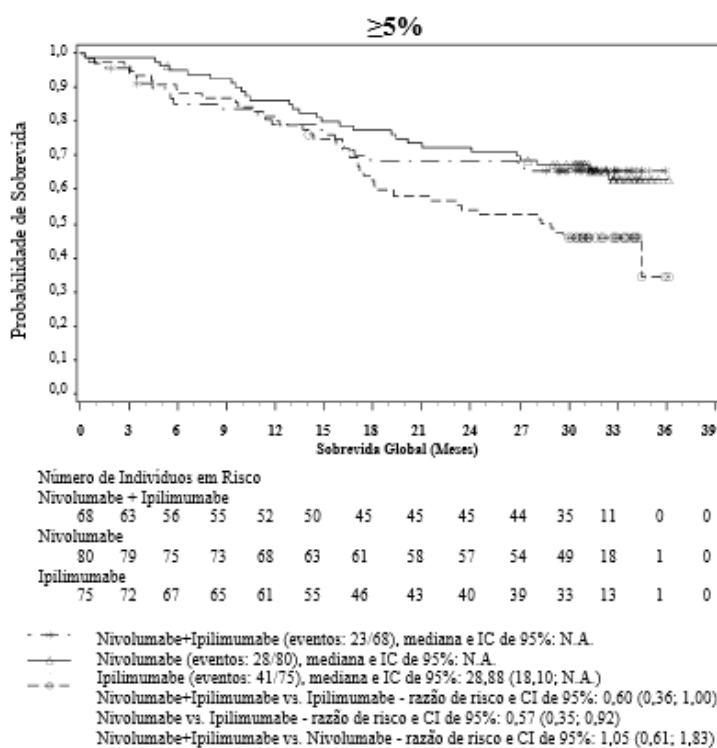
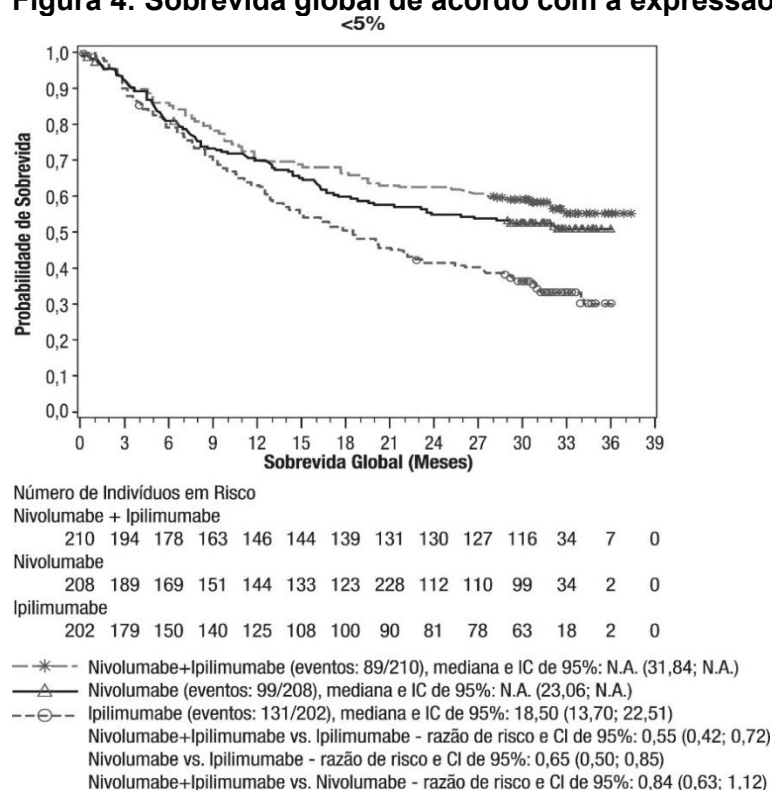
---*--- Nivolumabe+Ipilimumabe (eventos: 63/123), mediana e IC de 95%: 11,24 (6,93; 23,03)
 —△— Nivolumabe (eventos: 77/117), mediana e IC de 95%: 2,83 (2,76; 5,13)
 ---○--- Ipilimumabe (eventos: 87/113), mediana e IC de 95%: 2,79 (2,66; 2,96)
 Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco: 0,39 (0,28; 0,54)
 Nivolumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco: 0,65 (0,48; 0,88)
 Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Nivolumabe - razão de risco: 0,60 (0,43; 0,84)

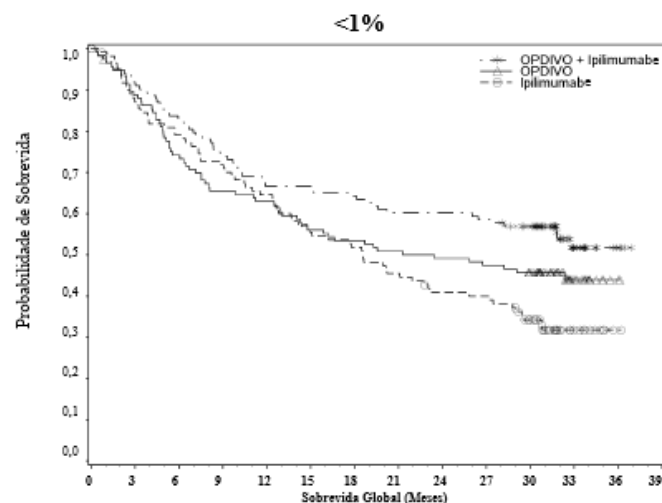


Número de Indivíduos em Risco

Nivolumabe + Ipilimumabe									
155	113	92	81	69	66	50	26	4	0
Nivolumabe									
171	115	97	85	75	70	64	34	5	0
Ipilimumabe									
164	83	46	36	28	24	16	10	2	0

---*--- Nivolumabe+Ipilimumabe (eventos: 77/155), mediana e IC de 95%: 12,35 (8,74; N.A.)
 —△— Nivolumabe (eventos: 86/171), mediana e IC de 95%: 14,00 (7,03; N.A.)
 ---○--- Ipilimumabe (eventos: 129/164), mediana e IC de 95%: 3,91 (2,83; 4,17)
 Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco: 0,42 (0,31; 0,55)
 Nivolumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco: 0,44 (0,34; 0,58)
 Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Nivolumabe - razão de risco: 0,94 (0,69; 1,28)

Figura 4: Sobrevida global de acordo com a expressão de PD-L1 tumoral (CA209-067)

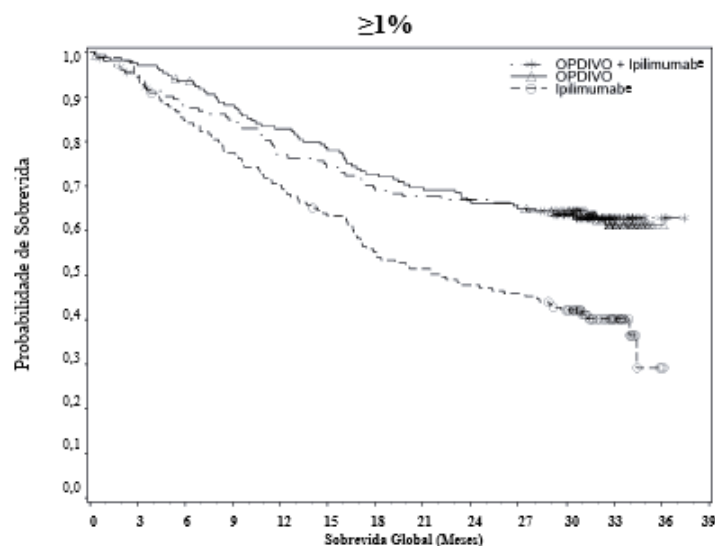


Número de Indivíduos em Risco

Nivolumabe + Ipilimumabe

	123	113	102	91	82	82	79	74	74	72	66	18	4	0
Nivolumabe														
	117	103	86	76	73	65	62	59	57	55	50	16	2	0
Ipilimumabe														
	113	96	87	79	71	61	57	50	44	43	32	10	1	0

- - - Nivolumabe+Ipilimumabe (eventos: 56/123), mediana e IC de 95%: N.A. (26,45; N.A.)
- x — Nivolumabe (eventos: 64/117), mediana e IC de 95%: 23,46 (13,01; N.A.)
- - o - - Ipilimumabe (eventos: 74/113), mediana e IC de 95%: 18,56 (13,67; 23,20)
- - - Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco e CI de 95%: 0,60 (0,42; 0,84)
- x — Nivolumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco e CI de 95%: 0,80 (0,57; 1,12)
- - o - - Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Nivolumabe - razão de risco e CI de 95%: 0,74 (0,52; 1,06)



Número de Indivíduos em Risco

Nivolumabe + Ipilimumabe

	155	144	132	127	116	112	105	102	101	99	85	27	3	0
Nivolumabe	171	165	158	148	139	131	122	117	112	109	98	36	1	0
Ipilimumabe	164	155	138	126	115	102	89	83	77	74	64	21	2	0

- - - Nivolumabe+Ipilimumabe (eventos: 56/155), mediana e IC de 95%: N.A.
- x — Nivolumabe (eventos: 63/171), mediana e IC de 95%: N.A.
- - o - - Ipilimumabe (eventos: 98/164), mediana e IC de 95%: 22,11 (17,08; 29,67)
- - - Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco e CI de 95%: 0,53 (0,38; 0,74)
- x — Nivolumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco e CI de 95%: 0,52 (0,38; 0,71)
- - o - - Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Nivolumabe - razão de risco e CI de 95%: 1,03 (0,72; 1,48)

Um limite claro de expressão de PD-L1 não pode ser estabelecido com confiança quando considerados os desfechos relevantes de resposta tumoral, SLP e SG.

Em comparação com a população geral do estudo, não foram observadas diferenças significativas na segurança com base no status de BRAF ou níveis de expressão de PD-L1 tumoral de 1% ou 5%.

Estudo de Fase 2 randomizado de nivolumabe em combinação com ipilimumabe vs. ipilimumabe (CA209-069)

A segurança e eficácia de nivolumabe em combinação com ipilimumabe, em comparação com ipilimumabe monoterapia, para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático) foram avaliadas em um estudo de fase 2, randomizado e duplo-cego (CA209-069). Os principais critérios de elegibilidade foram semelhantes àqueles no CA209-067. Os pacientes foram incluídos independentemente da expressão de PD-L1. Os pacientes no braço de combinação receberam nivolumabe a 1 mg/kg e ipilimumabe a 3 mg/kg por via intravenosa a cada 3 semanas para as primeiras 4 doses, seguido por nivolumabe a 3 mg/kg como um agente isolado a cada 2 semanas. Os pacientes no braço comparador receberam ipilimumabe a 3 mg/kg monoterapia e placebo correspondente a nivolumabe por via intravenosa a cada 3 semanas por 4 doses, seguido por placebo a cada 2 semanas. O desfecho primário de eficácia foi TRO determinada pelo investigador em pacientes com melanoma irressecável ou metastático com BRAF tipo selvagem usando RECIST 1.1. A magnitude da redução do tumor e a duração da resposta também foram avaliadas. Desfechos adicionais foram SLP em pacientes com melanoma BRAF tipo selvagem, TRO e SLP em pacientes com melanoma positivo para mutação BRAF e Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HRQoL) conforme avaliada pelo QLQ-C30 da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* [Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer] (EORTC). A SG também foi avaliada como um desfecho exploratório.

Um total de 142 pacientes foram randomizados: 95 para nivolumabe em combinação com ipilimumabe e 47 para ipilimumabe. As características basais da população do estudo foram geralmente equilibradas entre os grupos de tratamento, exceto com relação à história clínica de metástases cerebrais (4% no braço de nivolumabe em combinação com ipilimumabe e ausente no braço de ipilimumabe), melanoma acral/da mucosa (8% e 21%, respectivamente) e melanoma cutâneo (84% e 62%, respectivamente). Setenta e sete por cento dos pacientes foi de BRAF tipo selvagem e 23% dos pacientes apresentou status positivo para mutação BRAF.

Os resultados de eficácia para BRAF tipo selvagem são apresentados na Tabela 6 e na Figura 5.

Tabela 6: Resultados de eficácia para BRAF tipo selvagem (CA209-069)

	nivolumabe + ipilimumabe (n=72)	ipilimumabe (n=37)
Desfecho		
Taxa de resposta objetiva n (%)	44 (61%)	4 (11%)
(IC de 95%)	(48,9; 72,4)	(3,0; 25,4)
Razão de probabilidade (IC de 95%)	12,96 (3,91; 54,49)	
Valor-p	< 0,0001	
Resposta completa (RC)	16 (22%)	0
Resposta parcial (RP)	28 (39%)	4 (11%)
Doença estável (DE)	9 (13%)	13 (35%)
Duração de resposta (meses)		
Mediana (variação)	Não alcançada (0,0 ⁺ - 12,1 ⁺)	Não alcançada (6,9 - 9,8 ⁺)
Sobrevida Livre de Progressão^a		
Eventos (%)	30 (42%)	25 (68%)
Razão de Risco (IC de 95%)	0,40 (0,23; 0,68)	
Valor-p	0,0006	
Mediana (IC de 95%)	Não alcançada	4,4 meses (2,8; 5,8)
Taxa (IC de 95%)		
Em 6 meses	68% (55; 77)	31% (16; 47)
Em 12 meses	55% (42; 66)	22% (9; 39)
SG^b		
Eventos (%)	28 (38%)	20 (54%)
Razão de Risco (IC de 95%)	0,62 (0,35; 1,10)	
Mediana (IC de 95%)	Não alcançada (29,3; NE)	32,9 meses (10,3; NE)
Taxa (IC de 95%)		
em 12 meses	78% (66; 86)	62% (44; 75)
em 24 meses	68% (56; 78)	53% (36; 68)

Tabela 6: Resultados de eficácia para BRAF tipo selvagem (CA209-069)

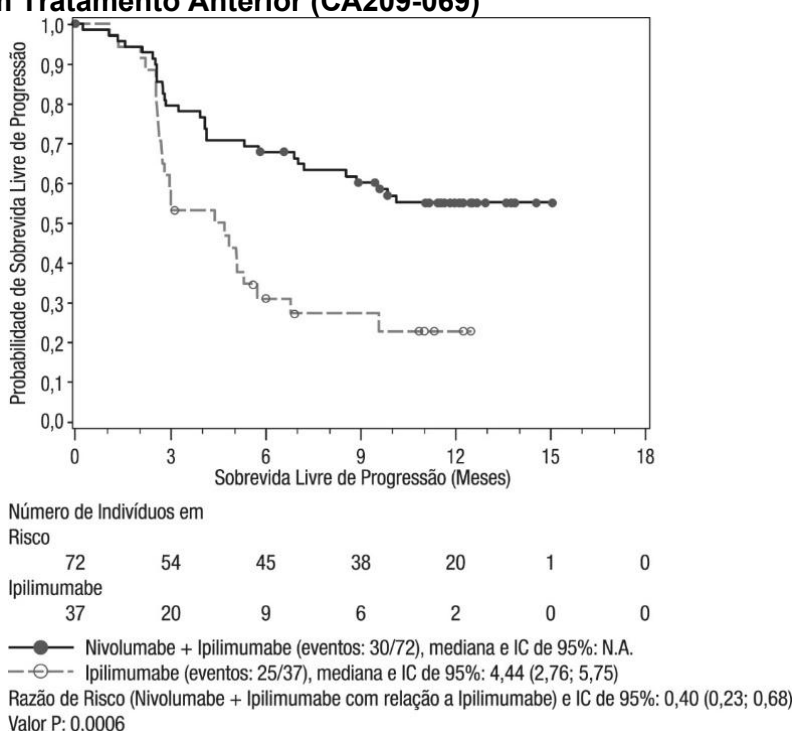
	nivolumabe + ipilimumabe (n=72)	ipilimumabe (n=37)
Desfecho		
em 36 meses	61% (49; 71)	44% (28; 60)

^a Acompanhamento mínimo de 11 meses.

^b Acompanhamento mínimo de 36 meses.

NE = não estimado.

“+” indica observação censurada.

Figura 5: Sobrevida Livre de Progressão para Melanoma Irressecável ou Metastático BRAF Tipo Selvagem Sem Tratamento Anterior (CA209-069)

Entre os 44 pacientes com BRAF do tipo selvagem randomizados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe que apresentaram uma resposta objetiva, 38 (86%) apresentaram suas respostas durante os 3 primeiros meses e 36 (82%) apresentavam respostas em andamento no momento da análise. Os pacientes randomizados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe apresentaram uma redução mediana no volume tumoral de 68%, ao passo que pacientes tratados com ipilimumabe monoterapia apresentaram um aumento mediano de 5%.

Entre os 38 pacientes com melanoma BRAF tipo selvagem que descontinuaram nivolumabe em combinação com ipilimumabe devido a uma reação adversa, a TRO confirmada correspondeu a 71%

(27/38) com 26% (10/38) obtendo uma resposta completa. O resultado de TRO foi demonstrado consistentemente entre os subgrupos de pacientes (estágio M, estágio do AJCC, idade, sexo, raça, ECOG basal, história clínica de metástase cerebral e LDH basal).

Os resultados para pacientes positivos para mutação BRAF foram consistentes com as análises primárias em pacientes com BRAF tipo selvagem. Entre os 23 pacientes positivos para mutação BRAF randomizados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe, TRO foi de 52% (IC de 95%: 30,6; 73,2); 5 respostas completas e 7 respostas parciais. A SLP mediana correspondeu a 8,5 meses (IC de 95%: 2,79; NE) em pacientes randomizados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe e 2,7 meses (IC de 95%: 0,99; 5,42) em pacientes randomizados para ipilimumabe monoterapia (RR 0,38; IC de 95%: 0,15; 1,00).

As respostas foram observadas entre os níveis de expressão de PD-L1 na membrana tumoral.

- **CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIIS (CCR)**

Estudo de Fase 3, aberto, randomizado de ipilimumabe em combinação com nivolumabe vs. sunitinibe (CA209-214)²

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

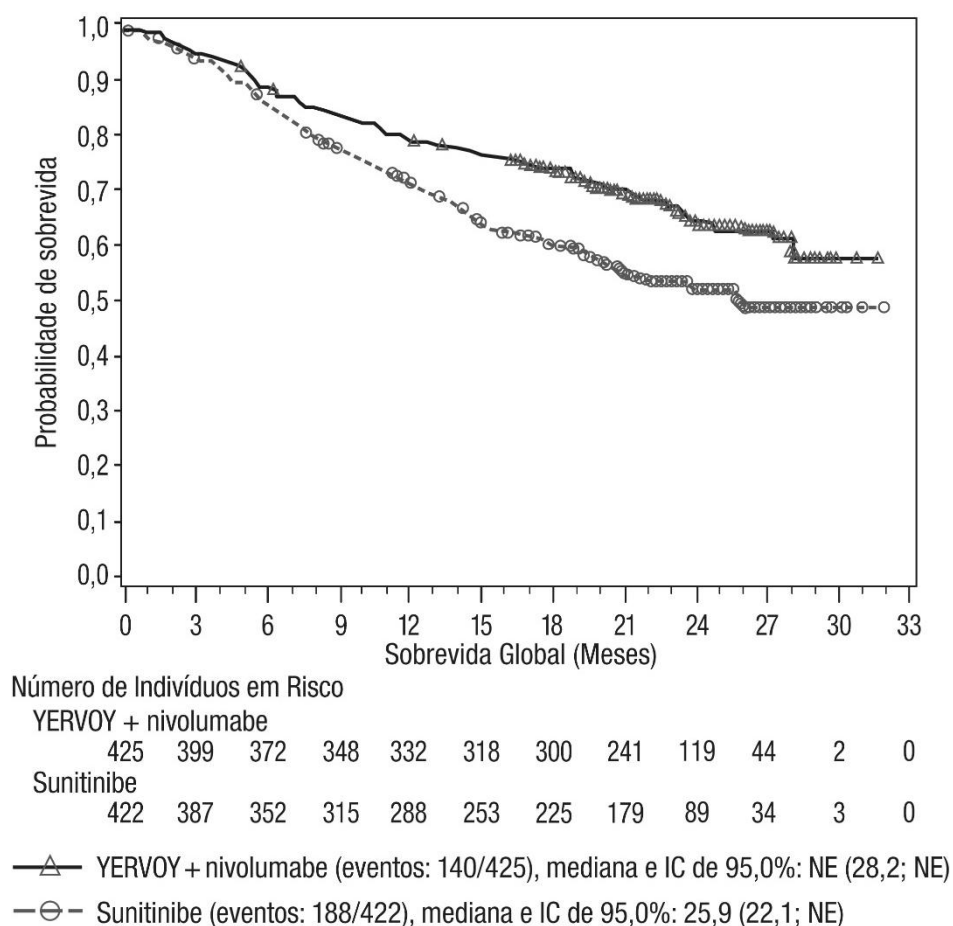
O estudo incluiu pacientes (18 anos de idade ou mais) com carcinoma de células renais metastático ou avançado sem tratamento prévio. A população de eficácia primária inclui os pacientes de risco intermediário/desfavorável com no mínimo 1 ou mais dos 6 fatores de risco prognóstico conforme os critérios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

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

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

As curvas de Kaplan-Meier para OS em pacientes de risco intermediário/desfavorável são apresentadas na Figura 6.

Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier da OS em pacientes de risco intermediário/desfavorável (CA209-214)



Para pacientes com risco intermediário ou alto, o estudo demonstrou OS e ORR superiores e uma melhora na PFS (não estatisticamente significativa) para os pacientes randomizados para nivolumabe + YERVOY® em comparação com sunitinibe (Tabela 7). O benefício da OS foi observado independentemente do nível de expressão tumoral do PD-L1.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Resultados de eficácia (CA209-214)

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

- ^a Com base em um modelo estratificado de riscos proporcionais.
- ^b Com base em um teste de *log-rank* estratificado.
- ^c O valor *p* é comparado a um alfa de 0,002 a fim de alcançar a significância estatística.
- ^d Diferença ajustada por estratos.
- ^e Com base no teste estratificado de DerSimonian-Laird.
- ^f O valor *p* é comparado a um alfa de 0,001 a fim de alcançar a significância estatística.
- ^g Computada pelo método de Kaplan-Meier.
- ^h O valor *p* é comparado a um alfa de 0,009 a fim de alcançar a significância estatística.

“+” indica uma observação censurada.

NE = não estimável

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

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

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

- **CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)**

Tratamento de Carcinoma Hepatocelular (CHC) Irressecável, Primeira Linha (CA209-9DW)

A segurança e eficácia de ipilimumabe 3 mg/kg em combinação com nivolumabe 1 mg/kg a cada 3 semanas por no máximo 4 doses, seguido de nivolumabe em monoterapia 480 mg a cada 4 semanas para o tratamento de primeira linha de carcinoma hepatocelular (CHC) irressecável ou avançado foram avaliadas em um estudo de fase 3, aberto, randomizado, ativo-controlado (CA2099DW). O estudo incluiu pacientes adultos (18 anos ou mais) com CHC histologicamente confirmado, Child Pugh Classe A, status de desempenho ECOG de 0 ou 1, e sem terapia sistêmica anterior para doença avançada. Esofagogastroduodenoscopia não foi mandatória antes do recrutamento. O estudo recrutou adultos cuja doença não era favorável ou progrediu após terapias cirúrgicas e/ou locorregionais. Terapias sistêmicas neoadjuvantes ou adjuvantes anteriores foram permitidas. Pacientes com doença autoimune ativa, metástase cerebral ou leptomeníngea, transplante hepático prévio, histórico de encefalopatia hepática (dentro de 12 meses da randomização), ascite clinicamente significativa, condições médicas que requerem imunossupressão sistêmica, infecção por HIV ou coinfeção ativa pelo vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV) ou HBV e vírus da hepatite D (HDV) foram excluídos do estudo. A randomização foi estratificada por etiologia (HBV vs. HCV vs. não viral), invasão macrovascular e/ou disseminação extra-hepática (presente ou ausente) e níveis de alfafetoproteína (≥ 400 ou < 400 ng/mL).

Um total de 688 pacientes foram randomizados para receber ipilimumabe em combinação com nivolumabe (n=335) ou escolha do investigador (n=333) de lenvatinibe ou sorafenibe. No braço de escolha do investigador, 85% e 15% dos pacientes tratados receberam lenvatinibe ou sorafenibe, respectivamente. Pacientes no braço de ipilimumabe mais nivolumabe receberam ipilimumabe 3 mg/kg a cada 3 semanas em combinação com nivolumabe 1 mg/kg a cada 3 semanas, até um máximo de 4 doses, seguidos de nivolumabe em monoterapia 480 mg a cada 4 semanas. Pacientes no braço de escolha do investigador receberam lenvatinibe 8 mg por via oral diariamente (se o peso corporal < 60 kg) ou 12 mg por via oral diariamente (se o peso corporal ≥ 60 kg) ou sorafenibe 400 mg por via oral duas vezes ao dia. O tratamento continuou até à progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 24 meses para ipilimumabe em combinação com nivolumabe. Pacientes que descontinuaram a terapia combinada devido a uma reação adversa atribuída ao ipilimumabe foram autorizados a continuar com

o nivolumabe como agente único.

As avaliações do tumor foram conduzidas na linha de base, após randomização na semana 9 e na semana 16, depois a cada 8 semanas até 48 semanas e, a partir de então, a cada 12 semanas até a progressão da doença, descontinuação do tratamento ou início da terapia subsequente.

As características basais foram geralmente equilibradas entre os grupos de tratamento. A idade mediana foi de 66 anos (variação: 20 a 89), com 53% $\geq$ 65 anos e 16% $\geq$ 75 anos, 53% eram brancos, 44% eram asiáticos, 2,2% eram negros e 82% eram do sexo masculino. O status de desempenho ECOG basal foi de 0 (71%) ou 1 (29%). Trinta e quatro por cento (34%) dos pacientes tinham infecção por HBV, 28% tinham infecção por HCV e 36% não tinham evidência de infecção por HBV ou HCV. Dezenove por cento (19%) dos pacientes tinham doença hepática alcoólica e 11% tinham doença hepática gordurosa não alcoólica. A maioria dos pacientes tinha doença BCLC (Barcelona-Clínica Liver Cancer) estágio C (73%) na linha de base, 19% tinham estágio B e 6% tinham estágio A. Pacientes com pontuação de Child-Pugh de 5, 6 e $\geq$ 7 foram 77%, 20% e 3%, respectivamente. Um total de 54% dos pacientes apresentaram disseminação extra-hepática; 25% apresentaram invasão macrovascular; e 33% apresentaram níveis de AFP (alfafetoproteína) $\geq$ 400 μ g/L.

O estudo demonstrou um benefício estatisticamente significativo na SG e TRO para pacientes randomizados para ipilimumabe em combinação com nivolumabe em comparação com a escolha do investigador de lenvatinibe ou sorafenibe. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 8 e na Figura 7.

Tabela 8: Resultados de eficácia em primeira linha CHC (CA2099DW)^a

	YERVOY® + nivolumabe (n = 335)	lenvatinibe ou sorafenibe (n = 333)
Sobrevida Global		
Eventos	194 (58%)	228 (68%)
Mediana (meses) (IC de 95%)	23,7 (18,8, 29,4)	20,6 (17,5, 22,5)
Razão de risco (IC de 95%) ^b	0,79 (0,65, 0,96)	
Valor-p ^c	0,0180	
Taxa de Resposta Global, n (%)^d	121 (36,1)	44 (13,2)
(IC de 95%)	(31,0, 41,5)	(9,8, 17,3)
Valor-p ^e	<0,0001	
Resposta completa (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Resposta parcial (%)	98 (29,3)	38 (11,4)
Duração da Resposta (meses)^d		
Mediana (IC de 95%)	30,4 (21,2, N/A)	12,9 (10,2, 31,2)

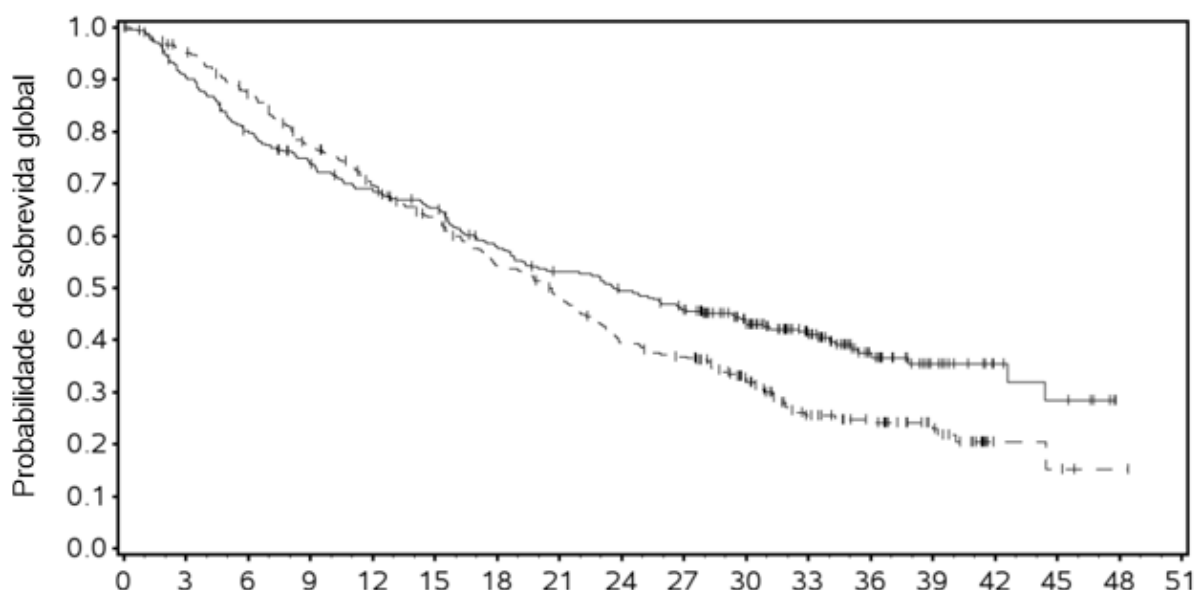
^a Acompanhamento mínimo de 26,8 meses. Acompanhamento mediano de 35,2 meses.

^b Baseado em um modelo de riscos proporcionais estratificados de Cox.

^c Baseado em um teste bilateral de log-rank estratificado. Limite para significância estatística: valor-p ≤ 0,0257.

^d Avaliado por BICR usando RECIST 1.1.

^e Baseado em um teste bilateral estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel. Limite para significância estatística: valor-p ≤ 0,025.

Figura 7: Curva de Kaplan Meier de SG em primeira linha em pacientes com CHC (CA2099DW)

Número de participantes de pesquisa em risco	Sobrevida global (Meses)																	
Nivo+ipi	335	300	264	239	220	206	179	162	150	137	104	71	42	24	11	8	0	0
Sora/Lenva	333	310	280	245	216	194	164	144	116	106	76	44	34	20	4	3	1	0

—+— Nivo+ipi (eventos: 194/335), mediana e IC de 95%: 23,66 (18,83, 29,44)
- + - Sora/Lenva (eventos: 228/333), mediana e IC de 95%: 20,63 (17,48, 22,54)
Nivo+ipi vs. Sora/Lenva - razão de risco (IC de 95%): 0.79 (0.65, 0.96), valor de p: 0.0180

- Carcinoma Hepatocelular (CHC) Tratado Previamente**

Estudo de fase 1/2 aberto (CA209-040)³

A segurança e a eficácia de YERVOY® 3 mg/kg em combinação com nivolumabe 1 mg/kg foram avaliadas no CHECKMATE-040, um estudo aberto, multicêntrico, realizado em pacientes com carcinoma hepatocelular que apresentaram progressão ou intolerância durante o tratamento com sorafenibe.

O estudo incluiu pacientes com confirmação histológica de CHC e Child-Pugh Classe A, e excluiu pacientes com doença autoimune ativa, metástase cerebral, uma história clínica de encefalopatia hepática, ascite clinicamente significativa, infecção por HIV ou coinfecção ativa pelo vírus da hepatite B (HBV) e pelo vírus da hepatite C (HCV) ou pelo HBV e pelo vírus da hepatite D (HDV); no entanto, pacientes somente com HBV ou HCV ativa eram elegíveis.

No total, 50 pacientes foram randomizados para o regime de combinação, que foi administrado a cada 3 semanas por quatro doses, seguido por nivolumabe como agente único a uma dose de 240 mg a cada 2 semanas, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

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

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9: Resultados de Eficácia - CHECKMATE-040 (YERVOY® e Nivolumabe)

	YERVOY® 3 mg/kg e nivolumabe 1 mg/kg (n=50)
Taxa de Resposta Global conforme BICR, a n (%) , RECIST v1.1	16 (32%)
(IC de 95%) ^b	(19,5, 46,7)
Resposta completa	4 (8%)
Resposta parcial	12 (24%)
Duração da Resposta conforme BICR, ^a RECIST v1.1	
Variação (meses)	4,6, 30,5+
Porcentagem com duração ≥ 6 meses	88%
Porcentagem com duração ≥ 12 meses	56%
Porcentagem com duração ≥ 24 meses ^c	31%
Taxa de Resposta Global conforme BICR, ^a n (%), mRECIST	17 (34%)
(IC de 95%) ^b	(21,2, 48,8)
Resposta completa	6 (12%)
Resposta parcial	11 (22%)

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

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

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

• MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO (MPM)

Estudo de Fase 3, randomizado e aberto (CA209-743)⁴CA209-743 foi um estudo randomizado e aberto realizado em pacientes com mesotelioma pleural maligno irresssecável. O estudo incluiu pacientes (de 18 anos de idade ou mais) com mesotelioma pleural maligno confirmado histologicamente e não tratado anteriormente, de histologia epitelióide ou não epitelióide, com capacidade funcional ECOG 0 ou 1, e sem radioterapia paliativa no período de 14 dias antes da primeira terapia do estudo. Os pacientes com mesotelioma primitivo peritoneal, pericárdico, testicular ou da túnica vaginal, doença pulmonar intersticial, doença autoimune ativa, condições médicas que exijam

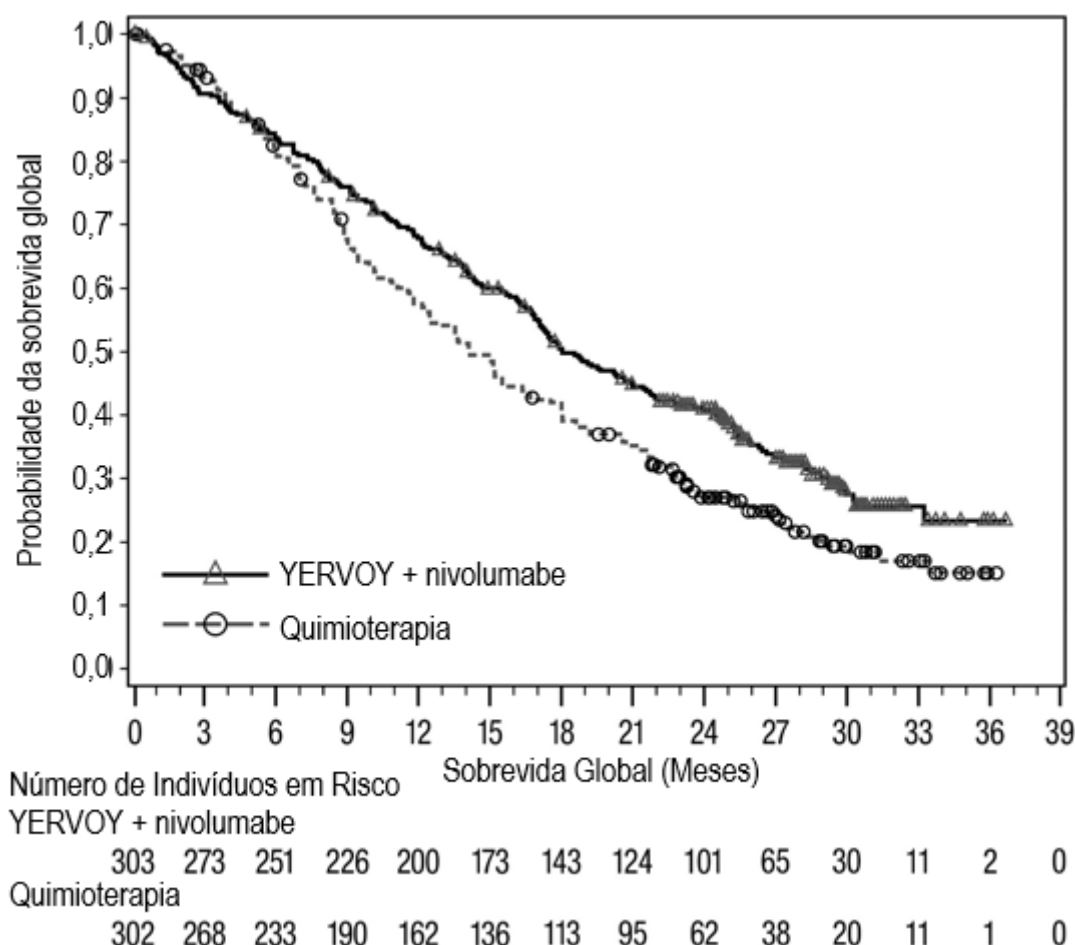
imunossupressão sistêmica e metástase cerebral (a menos que tenha sido submetida a ressecção cirúrgica ou tratada com radioterapia estereotáxica e sem evolução no período de 3 meses antes da inclusão no estudo) foram excluídos do estudo. Os pacientes receberam YERVOY® 1 mg/kg durante 30 minutos por infusão intravenosa a cada 6 semanas e nivolumabe 3 mg/kg durante 30 minutos por infusão intravenosa a cada 2 semanas por até 2 anos, ou quimioterapia que consiste em cisplatina 75 mg/m² e pemetrexede 500 mg/m² ou carboplatina AUC 5 e pemetrexede 500 mg/m² por até 6 ciclos (cada ciclo dura 21 dias). Os fatores de estratificação para randomização foram a histologia do tumor (subtipos epitelióide vs. sarcomatóide ou de histologia mista) e o sexo (masculino vs. feminino). O tratamento do estudo continuou até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 24 meses. Foi permitido que os pacientes que descontinuaram uma terapia de combinação devido a uma reação adversa atribuída ao YERVOY® continuassem recebendo nivolumabe como agente único como parte do estudo. O tratamento continuava após a progressão da doença se um paciente estivesse clinicamente estável e se o investigador considerasse que ele estava obtendo benefício clínico. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas a partir da primeira dose do tratamento do estudo durante os primeiros 12 meses e, depois, a cada 12 semanas até a progressão da doença ou até que o tratamento do estudo fosse descontinuado. A medida de resultado de eficácia primária foi a sobrevida global (SG). As medidas adicionais de eficácia incluíam sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta global (TRG), duração da resposta e taxa de controle da doença (TCD) conforme avaliado pela BICR utilizando os critérios RECIST modificados.

No total, 605 pacientes foram randomizados para receber YERVOY® em combinação com nivolumabe (n=303) ou quimioterapia (n=302). A idade mediana era de 69 anos (faixa: 25 a 89), com 72% dos pacientes ≥65 anos e 26% ≥75 anos, 85% caucasianos e 77% do sexo masculino. A capacidade funcional ECOG basal foi 0 (40%) ou 1 (60%), 75% eram de histologia epitelióide e 25% não epitelióide. O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SG para os pacientes randomizados para YERVOY® em combinação com nivolumabe em comparação à quimioterapia com um acompanhamento mínimo de 22 meses. Os resultados de eficácia da análise interina pré-especificada realizada quando pelo menos 403 eventos foram observados (85% do número planejado de eventos para a análise final) são apresentados na Tabela 10 e na Figura 8.

Tabela 10: Resultados de Eficácia - CA209-743

	YERVOY® e Nivolumabe (n=303)	Quimioterapia (n=302)
Sobrevida Global		
Eventos (%)	200 (66)	219 (73)
Mediana (meses) ^a (IC de 95%)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Razão de risco (96,6% CI) ^b	0,74 (0,60; 0,91)	
Valor p - <i>log-rank</i> estratificado ^c	0,002	
Taxa (IC de 95%) aos 24 meses ^a	41% (35,1; 46,5)	27% (21,9; 32,4)
Sobrevida Livre de Progressão		
Eventos (%)	218 (72)	209 (69)
Razão de risco (IC de 95%) ^b	1,0 (0,82; 1,21)	
Mediana (meses) ^a (IC de 95%)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)
Taxa de Resposta Global		
(IC de 95%)	(34,1; 45,4)	(37,1; 48,5)
Resposta completa	1,7%	0
Resposta parcial	38%	43%
Duração da Resposta		
Mediana (meses) ^a (IC de 95%)	11,0 (8,1; 16,5)	6,7 (5,3; 7,1)
% com duração ≥ 6 meses	69%	53%
% com duração ≥ 24 meses	32%	8%
Taxa de Controle da Doença (IC de 95%)	77% (71,4; 81,2)	85% (80,6; 88,9)

^a Estimativa de Kaplan-Meier.^b Modelo de riscos proporcionais estratificado Cox.^c O valor p é comparado ao alfa alocado de 0,0345 para essa análise interina.

Figura 8: Sobrevida Global - CA209-743

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

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

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

Estudo de fase 3, randomizado e aberto (CA209-648)⁶

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

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

L1 e todos os pacientes randomizados. As avaliações do tumor por RECIST v1.1 foram conduzidas a cada 6 semanas até a semana 48 (inclusive) e, em seguida, a cada 12 semanas.

Os pacientes foram randomizados para receber um dos seguintes tratamentos:

- YERVOY® 1 mg/kg a cada 6 semanas em combinação com nivolumabe 3 mg/kg a cada 2 semanas;
- Fluorouracil 800 mg/m²/dia intravenosa nos dias 1 a 5 (por 5 dias) e cisplatina 80 mg/m² intravenosa no dia 1 (ciclo de 4 semanas);

Os pacientes foram tratados até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou por até 2 anos.

Pacientes que descontinuaram o tratamento com a combinação devido a alguma reação adversa atribuída ao YERVOY® poderiam continuar o tratamento com nivolumabe como agente único.

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

O estudo CHECKMATE-648 demonstrou melhora estatisticamente significativa na SG para todos os pacientes randomizados. O acompanhamento mínimo foi de 13,1 meses. Resultados de eficácia são apresentados na Tabela 11 e na Figura 9.

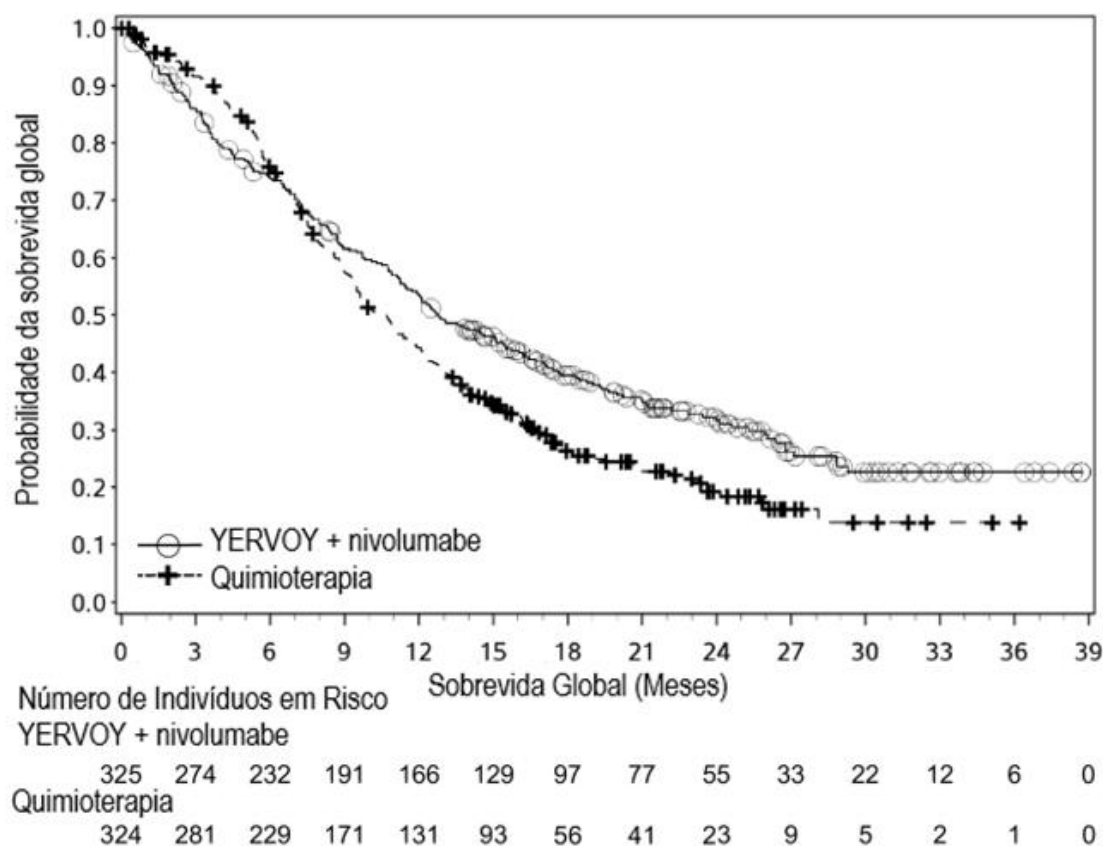
Tabela 11: Resultados de Eficácia – CA209-648

	YERVOY® e nivolumabe (n=325)	Cisplatina e Fluorouracila (n=324)
	Todos os pacientes	
Sobrevida Global		
Mortes (%)	216 (67)	232 (72)
Mediana (meses) (95% IC)	12,8 (11,3, 15,5)	10,7 (9,4, 11,9)
Razão de Risco (95% IC) ^b	0,78 (0.65, 0,95)	
p-valor ^c	0,0110	
Sobrevida Livre de Progressão ^a		
Progressão da doença ou morte (%)	258 (79)	210 (65)
Mediana (meses) (95% IC)	2,9 (2,7, 4,2)	5,6 (4,3, 5,9)
Razão de Risco (IC) ^b	1,26 (1,04, 1,52)	
p-valor ^c	-	
Taxa de Resposta Global, n (%) ^a	90 (28)	87 (27)
(95% IC)	(23, 33)	(22, 32)
Resposta completa (%)	36 (11)	20 (6)
Resposta parcial (%)	54 (17)	67 (21)
Duração da Resposta (meses) ^a		
Mediana (95% IC)	11,1 (8,3, 14,0)	7,1 (5,7, 8,2)
Intervalo	1,4+, 34,5+	1,4+, 31,8+

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

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

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

Figura 9: Sobrevida Global (todos os pacientes randomizados) – CA209-648

Dentre os 315 pacientes com status positivo de tumor PD-L1, a razão de riscos (HR) para SG foi 0,64 (95% IC: 0,49,0,84) com SG mediana de 13,7 (95% IC: 11,2, 17,0) e 9,1 (95% IC: 7,7, 10,0) meses para YERVOY® em combinação com nivolumabe e quimioterapia isolada, respectivamente. O HR para SLP foi 1,02 (95% IC: 0,78, 1,34) com SLP mediana de 4,0 (95% IC: 2,4, 4,9) e 4,4 (95% IC: 2,9, 5,8) meses para YERVOY® em combinação com nivolumabe e quimioterapia isolada, respectivamente. Em pacientes com status positivo de tumor PD-L1, as taxas de resposta global foram 35% e 20% com duração mediana de resposta de 11,8 (95% IC: 7,1, 27,4) e 5,7 (95% IC: 4,4, 8,7) meses para YERVOY® em combinação com nivolumabe e quimioterapia isolada, respectivamente.

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

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

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

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

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

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

O tratamento continuou até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 24 meses. O tratamento poderia continuar após progressão da doença se o paciente estivesse clinicamente estável e fosse considerado como tendo benefício clínico pelo investigador. Pacientes que descontinuaram a terapia de combinação devido a um evento adverso atribuído a ipilimumabe puderam continuar a monoterapia com nivolumabe. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas após a primeira dose do tratamento em estudo pelos primeiros 12 meses, então a cada 12 semanas até progressão da doença ou até descontinuação do tratamento em estudo.

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

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

O estudo demonstrou um benefício estatisticamente significativo em OS, PFS e ORR, e um benefício clinicamente significativo na duração de resposta para pacientes randomizados a nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia à base de platina em comparação à quimioterapia à base de platina isoladamente. O acompanhamento mínimo quanto à OS foi de 8,1 meses. Os resultados de eficácia são ilustrados na Figura 10 e Tabela 12.

Tabela 12: Resultados de eficácia - CA2099LA

	Nivolumabe + ipilimumabe + quimioterapia (n=361)	Quimioterapia (n=358)
OS		
Eventos (%)	156 (43,2)	195 (54,5)
Mediana (meses) (IC de 95%)	14,1 (13,24, 16,16)	10,7 (9,46, 12,45)
Razão de risco (IC de 96,71%) ^a	0,69 (0,55, 0,87)	
Valor p de log-rank estratificado ^b	0,0006	
Taxa (IC de 95%) aos 6 meses	80,9 (76,4, 84,6)	72,3 (67,4, 76,7)
PFS		
Eventos (%)	232 (64,3)	249 (69,6)
Razão de risco (IC de 97,48%) ^a	0,70 (0,57, 0,86)	
Valor p de log-rank estratificado ^c	0,0001	
Mediana (meses) ^d (IC de 95%)	6,83 (5,55, 7,66)	4,96 (4,27, 5,55)
Taxa (IC de 95%) aos 6 meses	51,7 (46,2, 56,8)	35,9 (30,5, 41,3)
ORR (%)^e	136 (37,7)	90 (25,1)
(IC de 95%)	(32,7, 42,9)	(20,7, 30,0)
Valor p do teste estratificado de CMH ^f	0,0003	
Resposta completa (%)	7 (1,9)	3 (0,8)
Resposta parcial (%)	129 (36)	87 (24)
Duração da resposta		
Mediana (meses) (IC de 95%) ^d	10,02 (8,21, 13,01)	5,09 (4,34, 7,00)

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

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

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

^d Cálculo de Kaplan-Meier.

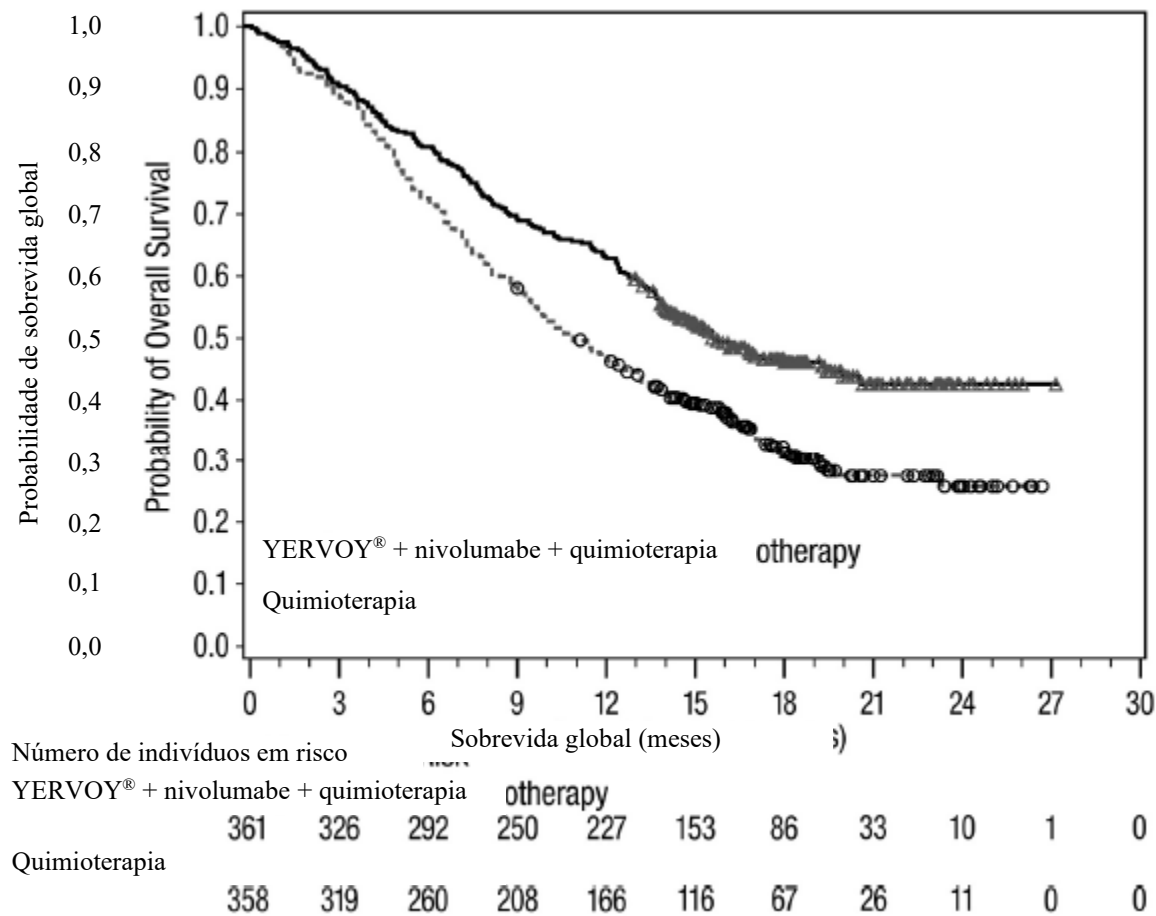
^e Proporção com resposta completa ou parcial; intervalo de confiança com base no Método de Clopper e

Pearson.

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

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

Figura 10: Plotagem de Kaplan-Meier de OS – CA2099LA



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

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

A Tabela 13 resume os resultados de eficácia de SG por expressão tumoral de PD-L1 em análises de subgrupos pré-especificados.

Tabela 13: Resultados de eficácia por expressão tumoral de PD-L1 (CA2099LA)

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

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

Um total de 70 pacientes com CPCNP de idade ≥ 75 anos foram incluídos no estudo CA2099LA (37 pacientes no braço de nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia e 33 pacientes no braço de quimioterapia). Foi observada uma HR de 1,36 (IC 95%: 0,74; 2,52) na OS e uma HR de 1,12 (IC 95%: 0,64; 1,96) na PFS para o nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia vs. Quimioterapia dentro deste subgrupo de estudo. A ORR foi de 27,0% no braço de nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia e de 15,2% no braço de quimioterapia. Quarenta e três

por cento dos pacientes de idade ≥ 75 anos descontinuaram o tratamento com nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia. Os dados de eficácia e segurança de nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia são limitados nesta população de pacientes. Numa análise de subgrupo foi observado, nos pacientes que nunca foram fumantes, um benefício reduzido na sobrevida para o nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia e comparação com quimioterapia. No entanto, devido ao reduzido número de pacientes, não se podem tirar conclusões definitivas destes dados.

- **CÂNCER COLORRETAL (CRC) IRRESSECÁVEL OU METASTÁTICO COM ALTA INSTABILIDADE DE MICROSSATÉLITES (MSI-H) OU DEFICIÊNCIA NO REPARO DE DNA (DMMR)**

Estudo aberto de nivolumabe em combinação com ipilimumabe versus quimioterapia em pacientes com CRC MSI-H ou dMMR metastático virgens de tratamento^{9,10} (CA2098HW)

O CHECKMATE-8HW (NCT03143153) foi um estudo randomizado, aberto de 3 braços, em pacientes virgens de imunoterapia em todas as linhas de tratamento com CRC irressecável ou metastático com status de tumor MSI-H ou dMMR conhecido (MSI-H/dMMR), conforme determinado de acordo com o padrão local de prática usando ensaios de PCR, NGS ou IHC. A avaliação central do status de MSI-H usando o teste de PCR (Idylla MSI) e o status de dMMR usando o teste IHC (Omnis MMR) foi realizada retrospectivamente em amostras de tumor de pacientes usadas para determinação local do status de MSI-H/dMMR. Pacientes com status confirmado de MSI-H / dMMR por qualquer teste central compuseram a população primária do estudo.

O estudo excluiu pacientes com metástase cerebral sintomáticos, com doença autoimune ativa, que usaram corticosteróides sistêmicos ou imunossupressores ou que foram tratados com inibidores de checkpoint. Os pacientes foram randomizados para receber um dos seguintes tratamentos:

- Nivolumabe 240 mg a cada 3 semanas e ipilimumabe 1 mg/kg a cada 3 semanas e por um máximo de 4 doses, seguido de nivolumabe 480 mg a cada 4 semanas.
- Nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas por 6 doses, seguido de nivolumabe 480 mg a cada 4 semanas.
- Quimioterapia à escolha do investigador
 - mFOLFOX6 (oxaliplatina, leucovorina e FU) com ou sem bevacizumabe ou cetuximabe: Oxaliplatina 85 mg/m², leucovorina 400 mg/m² e FU 400 mg/m² em bolus seguido por

FU 2400 mg/m² durante 46 horas a cada 2 semanas. Bevacizumabe 5 mg/kg ou cetuximabe 500 mg/m² administrado antes do mFOLFOX6 a cada 2 semanas.

- FOLFIRI (irinotecano, leucovorina e FU) com ou sem bevacizumabe ou cetuximabe: irinotecano 180 mg/m², leucovorina 400 mg/m² e bolus FU 400 mg/m² e FU 2400 mg/m² durante 46 horas a cada 2 semanas. Bevacizumabe 5 mg/kg ou cetuximabe 500 mg/m² administrado antes do FOLFIRI a cada 2 semanas.

A randomização foi estratificada pela localização do tumor (direita vs esquerda) e por linhas anteriores de terapia (0, 1, 2L +). Os pacientes randomizados para o braço de quimioterapia poderiam receber nivolumabe em combinação com ipilimumabe após a progressão avaliada pelo BICR.

O tratamento do estudo foi administrado até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 2 anos para pacientes que receberam ipilimumabe com nivolumabe ou nivolumabe em monoterapia. Os pacientes que interromperam a terapia combinada devido a uma reação adversa atribuída ao ipilimumabe foram autorizados a continuar nivolumabe como agente único. Nivolumabe com ou sem ipilimumabe poderia ser administrado além da doença progressiva avaliada por RECIST 1.1 se houvesse um benefício clínico conforme determinado pelo investigador e a terapia fosse tolerada. As avaliações do tumor de acordo com o RECIST v1.1 foram realizadas a cada 6 semanas durante as primeiras 24 semanas, depois a cada 8 semanas até a semana 96, em seguida a cada 16 semanas até a semana 144 e depois a cada 24 semanas.

A avaliação da eficácia baseou-se na comparação de pacientes com CRCm MSI-H/dMMR confirmado centralmente randomizados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe versus quimioterapia em cenário de primeira linha (1L) e na comparação de pacientes com CRCm MSI-H/dMMR confirmado centralmente randomizados para nivolumabe mais ipilimumabe vs nivolumabe em todas as linhas.

A principal medida de resultado de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo BICR por RECIST 1.1. Medidas adicionais de resultados de eficácia incluíram TRO e duração da resposta avaliada por BICR e SG.

As características basais do total de 839 pacientes randomizados foram: a mediana de idade foi de 63 anos (variação: 20 a 87 anos), com 46% ≥ 65 anos e 14% ≥ 75 anos; 50% eram do sexo masculino e 87% eram brancos, 9,3% eram asiáticos, 1,5% negros ou afro-americanos e 2,3% de outras raças; 9,2% eram hispânicos ou latinos, 50% não hispânicos ou latinos, 41% de etnia desconhecida. O status de desempenho ECOG basal foi 0 (52%) e 1 (48%); o número de linhas de terapia anteriores foi 0 (56%), 1 (24%) e ≥2 (19%); e a localização do tumor foi do lado direito ou esquerdo para 69% e 31%

dos pacientes. As características basais em pacientes com CRCm MSI-H/dMMR confirmado centralmente são consistentes com as de todos os pacientes randomizados.

Nivolumabe em primeira linha em combinação com ipilimumabe

Dentre 303 pacientes no cenário de primeira linha que foram aleatoriamente designados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe (202) e quimioterapia (101), 171 e 84 pacientes tiveram status MSI-H / dMMR confirmado centralmente em nivolumabe em combinação com braço de ipilimumabe e braço de quimioterapia, respectivamente.

No cenário de primeira linha, 200 dos 202 pacientes designados para receber nivolumabe combinado com ipilimumabe e 88 dos 101 pacientes designados para receber quimioterapia receberam pelo menos 1 dose do tratamento do estudo. Entre os 88 pacientes que receberam quimioterapia, 58% e 42% dos pacientes receberam regimes contendo oxaliplatina e regimes contendo irinotecano, respectivamente, e 66 (75%) pacientes receberam um agente direcionado, bevacizumabe (64%) ou cetuximabe (11%).

Os resultados de eficácia da SLP avaliados pelo BICR para pacientes com CRCm MSI-H/dMMR confirmado centralmente randomizados para o braço nivolumabe e ipilimumabe em comparação com quimioterapia no cenário de 1L são apresentados na Tabela 14 e na Figura 11. Os resultados comparativos de TRO e SG entre os braços não estavam disponíveis no momento da análise da SLP devido à estratégia de teste estatístico.

Tabela 14: Resultados de eficácia, primeira linha - CHECKMATE-8HW

	Nivolumabe e ipilimumabe (n=171)	Quimioterapia (n=84)
Sobrevida livre de progressão (SLP)		
Progressão da doença ou óbito (%)	48 (28)	52 (62)
Mediana em meses ^b (95% IC)	NA (38,4, NE)	5,8 (4,4, 7,8)
Razão de risco ^c (95% IC)	0,21 (0,14, 0,32)	
Valor de p ^a	<0.0001	

NA: Não alcançado; NE: Não estimável.

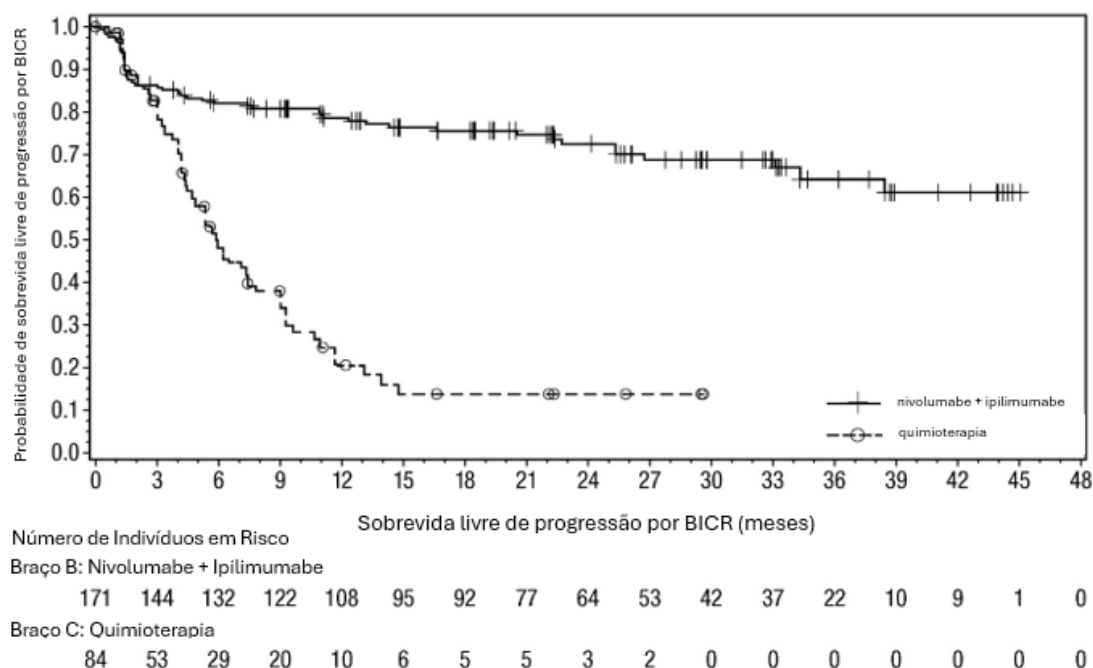
O acompanhamento mínimo foi de 6,1 meses na data limite de dados 12 de outubro de 2023.

^a Com base no teste de log-rank estratificado pelos mesmos fatores usados no modelo de riscos proporcionais de Cox. O limite de valor de p para significância estatística foi de 0,0209.

^b Com base nas estimativas de Kaplan-Meier.

^c RR de um modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado por lado do tumor (esquerda vs direita) por TRI.

Figura 11: Sobrevida livre de progressão (primeira linha de nivolumabe + ipilimumabe vs quimioterapia) - CHECKMATE-8HW.



Nivolumabe em combinação com ipilimumabe em todas as linhas

Entre 707 pacientes em todas as linhas de tratamento que foram randomizadas para nivolumabe em combinação com ipilimumabe (354) e nivolumabe (353) como agente único, 296 e 286 pacientes tiveram status MSI-H / dMMR confirmado centralmente no braço de nivolumabe em combinação com o ipilimumabe e no braço de nivolumabe, respectivamente. Os pacientes que receberam pelo menos 1 dose do tratamento do estudo incluíram 352 de 354 pacientes randomizados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe e 351 de 353 pacientes randomizados para nivolumabe como agente único.

Os resultados de eficácia da SLP e TRO avaliados pelo BICR para pacientes com MSI-H/dMMR confirmado centralmente randomizados para o nivolumabe em associação com ipilimumabe em comparação com o agente único de nivolumabe em todas as linhas de tratamento são apresentados na Tabela 15 e na Figura 12. Os resultados comparativos da sobrevida global entre os braços não estavam disponíveis no momento da análise da SLP devido à estratégia de teste estatístico.

Tabela 15: Resultados de Eficácia, Todas as Linhas - CHECKMATE-8HW

	nivolumabe e Ipilimumabe (n=296)	nivolumabe (n=286)
Sobrevida livre de progressão		
Progressão da doença ou morte (%)	101 (34)	136 (48)
Mediana (meses) ^b (95% IC)	NA (53,8, NE)	39.3 (22,1, NE)
Razão de risco ^c (95% IC)	0,62 (0,48, 0,81)	
Valor de P ^a	0.0003	
Taxa de resposta objetiva (TRO)		
Taxa de resposta, n (%) (95% IC)	209 (71%) (65, 76)	165 (58%) (52, 63)
Taxa de resposta completa, n (%)	90 (30%)	80 (28%)
Taxa de resposta parcial, n (%)	119 (40%)	85 (30%)
Valor de P ^d	0.0011	

NA: Não alcançado; NE: Não estimável.

O acompanhamento mínimo foi de 16,7 meses na data limite de dados 28 de agosto de 2024.

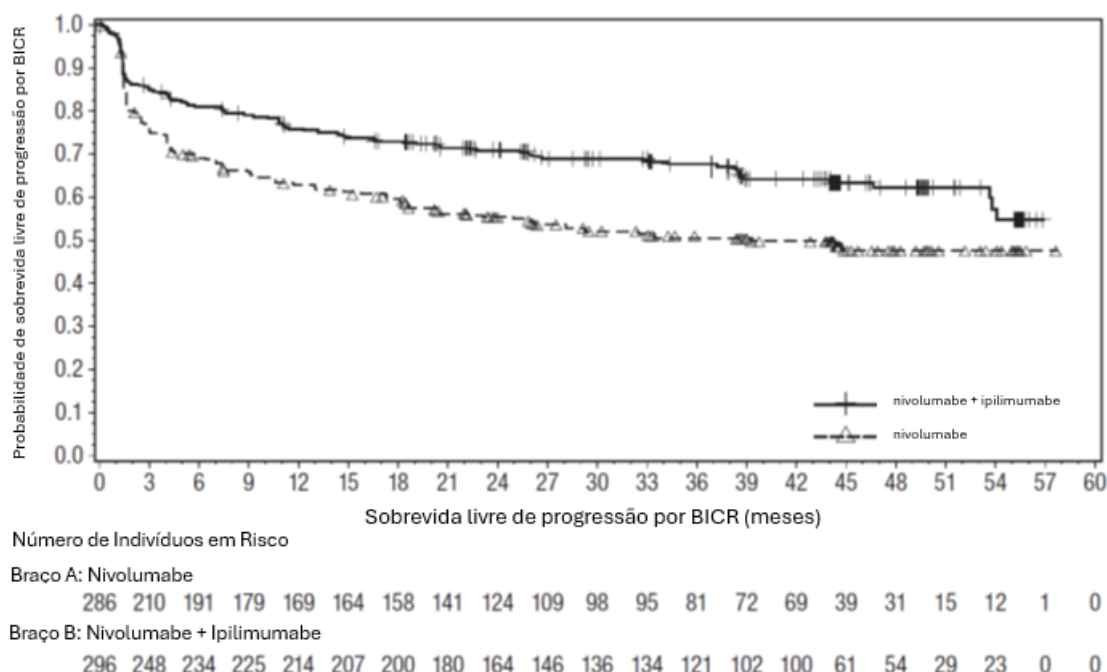
^a Com base no teste de log-rank estratificado pelos mesmos fatores usados no modelo de riscos proporcionais de Cox. O limiar de valor de p para significância estatística foi de 0,0095.

^b Com base nas estimativas de Kaplan-Meier.

^c HR de um modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado por lado do tumor (esquerda vs direita) e linhas anteriores de terapia (0, 1, ≥2) por TRI.

^d Com base no teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado pelos mesmos fatores usados no modelo de riscos proporcionais de Cox. O limite de valor de p para significância estatística foi de 0,006.

Figura 12: Sobrevida livre de progressão (todas as linhas, nivolumabe + ipilimumabe vs nivolumabe) - CHECKMATE-8HW.



Tratamento de CRCm MSI-H ou dMMR após progressão seguido de tratamento com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano

O CHECKMATE-142 (NCT02060188) foi um estudo multicêntrico, não randomizado, de coorte paralela múltipla e aberto, conduzido em pacientes com CRCm dMMR ou MSI-H determinado localmente que tiveram progressão da doença durante ou após o tratamento prévio com quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina ou de irinotecano. Os principais critérios de elegibilidade foram pelo menos uma linha anterior de tratamento para doença metastática, status de desempenho ECOG 0 ou 1 e ausência do seguinte: metástases cerebrais ativas, doença autoimune ativa ou condições médicas que requerem imunossupressão sistêmica.

Os pacientes incluídos na coorte de CRCm MSI-H de nivolumabe em agente único receberam nivolumabe 3 mg/kg por infusão intravenosa (IV) a cada 2 em 2 semanas. Os pacientes inscritos na coorte CRCm MSI-H de nivolumabe e ipilimumabe receberam nivolumabe 3 mg/kg e ipilimumabe 1 mg/kg por via intravenosa a cada 3 semanas por 4 doses, seguidos por nivolumabe como agente único na dose de 3 mg/kg como infusão intravenosa a cada 2 semanas. O tratamento em ambas as coortes continuou até toxicidade inaceitável ou progressão radiográfica.

As avaliações do tumor foram realizadas a cada 6 semanas durante as primeiras 24 semanas e posteriormente a cada 12 semanas. As medidas de resultado de eficácia incluíram TRO e duração de resposta (DR) conforme avaliado pelo BICR usando RECIST v1.1.

Um total de 74 pacientes foram incluídos na coorte CRCm MSI-H nivolumabe de agente único. A idade média foi de 53 anos (variação: 26 a 79 anos) com 23% $\geq$ 65 anos de idade e 5% $\geq$ 75 anos de idade, 59% eram do sexo masculino e 88% eram brancos. O status de desempenho ECOG basal foi 0 (43%), 1 (55%) ou 3 (1,4%) e 36% foram relatados apresentando Síndrome de Lynch. Entre os 74 pacientes, 72% receberam tratamento prévio com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano; 7%, 30%, 28%, 19% e 16% receberam 0, 1, 2, 3 ou $\geq$ 4 linhas anteriores de terapia para doença metastática, respectivamente, e 42% dos pacientes receberam um anticorpo anti-EGFR.

Um total de 119 pacientes foram incluídos na coorte CRCm MSI-H de nivolumabe e ipilimumabe. A mediana de idade foi de 58 anos (variação: 21 a 88 anos), com 32% $\geq$ 65 anos e 9% $\geq$ 75 anos; 59% eram do sexo masculino e 92% eram brancos. O status de desempenho ECOG basal foi 0 (45%) e 1 (55%), e 29% foram relatados apresentando Síndrome de Lynch. Entre os 119 pacientes, 69% receberam tratamento prévio com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano; 10%, 40%, 24% e 15% receberam 1, 2, 3 ou $\geq$ 4 linhas anteriores de terapia para doença metastática, respectivamente, e 29% receberam um anticorpo anti-EGFR.

Os resultados de eficácia para cada uma dessas coortes de braço único são mostrados na Tabela 16.

Tabela 16: Resultados de Eficácia - CHECKMATE-142

	nivolumabe ^a Coorte MSI-H/dMMR		nivolumabe e ipilimumabe ^b Coorte MSI-H/dMMR	
	Todos os pacientes (n=74)	Tratamento prévio (fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano) (n=53)	Todos os pacientes (n=119)	Tratamento prévio (fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano) (n=82)
Taxa de resposta objetiva por BICR; n (%)	28 (38%)	17 (32%)	71 (60%)	46 (56%)
(95% IC) ^c	(27, 50)	(20, 46)	(50, 69)	(45, 67)
Resposta Completa (%)	8 (11%)	5 (9%)	17 (14%)	11 (13%)
Resposta parcial (%)	20 (27%)	12 (23%)	54 (45%)	35 (43%)

Duração de resposta

Proporção de respondedores com duração de resposta de ≥6 meses	86%	94%	89%	87%
Proporção de respondedores com duração de resposta de ≥12 meses	82%	88%	77%	74%

^a Seguimento mínimo de 33,7 meses para todos os pacientes tratados com nivolumabe (n=74).

^b Seguimento mínimo de 27,5 meses para todos os pacientes tratados com nivolumabe e ipilimumabe (n=119).

^c Estimado pelo método de Clopper-Pearson.

9. REAÇÕES ADVERSAS**Descrição de reações adversas selecionadas YERVOY® em monoterapia**

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

- Reações gastrointestinais relacionadas ao sistema imunológico

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

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

- **Hepatotoxicidade relacionada ao sistema imunológico**

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

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

- **Reações adversas cutâneas relacionadas ao sistema imunológico**

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

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

Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) têm sido raramente relatados com YERVOY® no uso pós-comercialização.

- **Reações neurológicas relacionadas ao sistema imunológico**

YERVOY® está associado a reações neurológicas graves relacionadas ao sistema imunológico. Meningite severa (Grau 3) e síndrome de Guillain-Barré fatal foram relatadas em < 1% dos pacientes

que receberam YERVOY® 3 mg/kg em combinação com gp100. Sintomas semelhantes a miastenia grave também foram relatados em < 1% dos pacientes que receberam doses maiores de YERVOY® em estudos clínicos.

- Endocrinopatia relacionada ao sistema imunológico

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

- Outras reações adversas relacionadas ao sistema imunológico

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

- Experiência pós-comercialização

Os seguintes eventos foram identificados durante o uso pós-comercialização de YERVOY®. Como os relatos são voluntários de uma população de tamanho desconhecido, uma estimativa de frequência não pode ser feita.

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: linfocitose hemofagocítica (HLH).

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

Distúrbios gastrointestinais: insuficiência pancreática exócrina.

Descrição de reações adversas selecionadas de YERVOY® em combinação com nivolumabe

- Pneumonite relacionada ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com YERVOY® 3 mg/kg em

melanoma, a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial, correspondeu a 7,8% (35/448). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 4,7% (21/448), 1,1% (5/448) e 0,2% (1/448) dos pacientes, respectivamente. Um dos casos de pneumonite de Grau 3 se agravou ao longo de 11 dias, com um resultado fatal.

O tempo mediano até a manifestação foi de 2,6 meses (variação: 0,7 - 12,6). Nove pacientes (2,0%) exigiram descontinuação permanente do nivolumabe em combinação com o YERVOY®. Vinte e dois pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 1,2 mg/kg (variação: 0,4 - 5,0) por uma duração mediana de 4,2 semanas (variação: 0,7 - 106,6). A resolução ocorreu em 33 pacientes (94%) com um tempo mediano até a resolução de 6,1 semanas (variação: 0,3 - 35,1).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC irresssecável, a incidência de pneumonite foi de 2,1% (7/332). Foram relatados casos de Grau 2 e Grau 3 em 1,2% (4/332) e 0,3% (1/332) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado neste estudo. O tempo mediano até o início foi de 2,1 meses (intervalo: 1,1-7,7). A resolução ocorreu em 5 pacientes (71,4%), com um tempo mediano de resolução de 16,1 semanas (intervalo: 3,9-100,1+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC previamente tratados, a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial foi de 8,2% (4/49). Casos de Grau 3 e Grau 4 foram reportados em 4,1% (2/49) e 2,0% (1/49) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 3 ou 5 foi reportado neste estudo. O tempo mediano até o início foi de 4,9 meses (variação: 1,2 a 17,5). A resolução ocorreu em 4 pacientes (100%) com um tempo mediano de 3,2 semanas (variação: 2,4 a 9,0).

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

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

(faixa: 0,1+ -119,3+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg no tratamento de primeira linha do CRC metastático que progrediu após o tratamento com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, a incidência de pneumonite foi de 5% (6/119). Casos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 1,7% (2/119) e 0,8% (1/119) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de grau 4 ou 5 foi relatado neste estudo. O tempo médio para o início foi de 2,4 meses (variação: 0,9-3,4). A resolução ocorreu em 5 pacientes (83%) com um tempo mediano de resolução de 4,5 semanas (intervalo: 1-49,4+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg no tratamento de primeira linha de CRC metastático ou irressecável, a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial, foi de 2,5% (5/200). Casos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 0,5% (1/200) e 1,0% (2/200) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de grau 4 ou grau 5 foi relatado neste estudo. O tempo médio para o início foi de 1,4 meses (intervalo: 1,2-2,8). A resolução ocorreu em 5 pacientes (100%) com um tempo mediano para resolução de 7,1 semanas (intervalo: 4,0-20,1).

- Colite relacionada ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com YERVOY® 3 mg/kg em melanoma, a incidência de diarreia ou colite correspondeu a 46,7% (209/448). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 13,6% (61/448), 15,8% (71/448) e 0,4% (2/448) dos pacientes, respectivamente. Não houve relato de nenhum caso de Grau 5.

O tempo mediano até a manifestação foi de 1,2 meses (variação: 1 dia - 22,6 meses). Setenta e três pacientes (16,3%) exigiram descontinuação permanente do nivolumabe em combinação com YERVOY®. Noventa e seis pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 1,1 mg/kg (variação: 0,3 - 12,5) por uma duração mediana de 4,4 semanas (variação: 0,1 - 130,1). A resolução ocorreu em 186 pacientes (89%) com um tempo mediano até a resolução de 3,0 semanas (variação: 0,1 - 159,4+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC irressecável, a incidência de diarreia ou colite foi de 16,9% (56/332). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 5,4% (18/332) e 5,1% (17/332) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado neste estudo. O tempo mediano até o início foi de 1,4 meses (intervalo: 0,1-21,5). A resolução ocorreu em 51 pacientes (91,1%), com um tempo mediano de resolução de 3,6 semanas (intervalo: 0,3-170,0+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC previamente tratados, a incidência de diarreia ou colite foi de 26,5% (13/49) dos pacientes. Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 2,0% (1/49) e 6,1% (3/49) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado no estudo. O tempo mediano até a manifestação foi de 1,7 mês (variação: 0,1 – 20,7). A resolução ocorreu em 13 pacientes (100%) com um tempo mediano até a resolução de 4,3 semanas (variação: 0,6 – 76,1).

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

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

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CRC previamente tratado que progrediu após o tratamento com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, a incidência de diarreia ou colite foi de 22,7% (27/119). Casos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 4,2% (5/119) e 3,4% (4/119) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de grau 4 ou 5 foi relatado. O tempo médio para o início foi de 2,1 meses (variação: 0,1-9,5). A resolução ocorreu em 25 pacientes (96,2%) com um tempo mediano para resolução de 1,5 semanas (variação: 0,1-28,4).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg no tratamento de primeira linha do CRC metastático ou irresssecável, a incidência de diarreia ou colite foi de 23% (46/200). Casos de grau 2, grau 3 e grau 4 foram relatados em 5,0% (10/200), 4,0% (8/200) e 0,5% (1/200) dos pacientes, respectivamente. O tempo médio para o início foi de 2,8 meses (variação: 0,1-18,5). A resolução ocorreu em 43 pacientes (93,5%) com um tempo mediano de resolução de 4,1 semanas (intervalo: 0,1-93,0⁺).

- Hepatite relacionada ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em melanoma, a incidência de anormalidades no teste de função hepática correspondeu a 29,5%

(132/448). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 6,7% (30/448), 15,4% (69/448) e 1,8% (8/448) dos pacientes, respectivamente. Não houve relato de nenhum caso de Grau 5. O tempo mediano até a manifestação foi de 1,5 meses (variação: 1 dia - 30,1 meses). Quarenta e um pacientes (9,2%) exigiram descontinuação permanente do nivolumabe em combinação com o ipilimumabe. Sessenta pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 1,2 mg/kg (variação: 0,4 - 5,2) por uma duração mediana de 3,8 semanas (variação: 0,1 - 138,1). A resolução ocorreu em 124 pacientes (94%) com um tempo mediano até a resolução de 5,1 semanas (variação: 0,1 - 106,9).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC irressecável, a incidência de alterações no teste de função hepática foi de 34,3% (114/332). Foram relatados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 8,4% (28/332), 14,2% (47/332) e 2,7% (9/332) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 5 foi relatado neste estudo. O tempo mediano até o início foi de 1,1 meses (intervalo: 0,2-20,4). A resolução ocorreu em 94 pacientes (82,5%), com um tempo mediano de resolução de 6,0 semanas (intervalo: 0,4+-129,3+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC previamente tratados, a incidência de anormalidades no teste de função hepática foi de 26,5% (13/49). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 4,1% (2/49), 20,4% (10/49) e 2,0% (1/49) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação foi de 1,2 meses (variação: 0,7 – 3,7). A resolução ocorreu em 12 pacientes (92,3%) com um tempo mediano até a resolução de 3,1 semanas (variação: 0,4 – 58,7).

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

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

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg em CRC

previamente tratados, a incidência de alterações nos testes da função hepática foi de 19,3% (23/119). Casos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 3,4% (4/119) e 10,9% (13/119) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de grau 4 ou 5 foi relatado. O tempo médio para o início foi de 1,6 meses (variação: 0,3-9,8). A resolução ocorreu em 17 pacientes (73,9%) com um tempo mediano de resolução de 5 semanas (intervalo: 0,3-65,9+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg no tratamento de primeira linha de CRC metastático ou irresssecável, a incidência de alterações nos testes da função hepática foi de 19,5% (39/200). Casos de grau 2, grau 3 e grau 4 foram relatados em 7,5% (15/200), 4,0% (8/200) e 0,5% (1/200) dos pacientes, respectivamente. O tempo médio para o início foi de 2,8 meses (variação: 0,4-15,8). A resolução ocorreu em 36 pacientes (92,3%) com um tempo mediano de resolução de 7,1 semanas (intervalo: 0,9-98,3+).

- Nefrite ou disfunção renal relacionada ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com YERVOY® 3 mg/kg em melanoma, a incidência de nefrite e disfunção renal correspondeu a 5,1% (23/448). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 1,6% (7/448), 0,9% (4/448) e 0,7% (3/448) dos pacientes, respectivamente. Não houve relato de nenhum caso de Grau 5.

O tempo mediano até a manifestação foi de 2,6 meses (variação: 0,5 - 21,8). Cinco pacientes (1,1%) exigiram descontinuação permanente do nivolumabe em combinação com YERVOY®. Quatro pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 2,1 mg/kg (variação: 1,2 - 6,6) por uma duração mediana de 2,5 semanas (variação: 0,1 - 6,9). Ocorreu resolução em 21 pacientes (91%) com um tempo mediano até a resolução de 2,1 semanas (variação: 0,1 - 125,1+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC irresssecável, a incidência de nefrite ou disfunção renal foi de 1,8% (6/332). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 0,6% (2/332) e 0,3% (1/332) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado neste estudo. O tempo mediano até o início foi de 2,9 meses (intervalo: 0,4-13,4). A resolução ocorreu em 6 pacientes (100%), com um tempo mediano de resolução de 3,6 semanas (intervalo: 0,6-23,9).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC previamente tratados, a incidência de nefrite ou disfunção renal foi 0% (0/49).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com YERVOY® 1 mg/kg em CCR, a incidência de nefrite ou disfunção renal foi de 8,8% (48/547). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram

relatados em 4,4% (24/547), 0,7% (4/547) e 0,5% (3/547) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação foi de 2,1 meses (variação: 1 dia - 16,1). A resolução ocorreu em 37 pacientes (77,1%) com um tempo mediano até a resolução de 13,2 semanas (variação: 0,1+ - 106,0+).

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

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg em CRC previamente tratado, a incidência de nefrite ou disfunção renal foi de 5% (6/119). Casos de grau 4 foram relatados em 1,7% (2/119) dos pacientes. Nenhum caso de grau 2, 3 ou 5 foi relatado. O tempo médio para o início foi de 2,9 meses (intervalo: 0,3-8,3). A resolução ocorreu em 5 pacientes (83,3%) com um tempo mediano para resolução de 6,3 semanas (intervalo: 2,7-20,6+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg no tratamento de primeira linha do CRC metastático ou irresssecável, a incidência de nefrite ou disfunção renal foi de 3,5% (2/200). Casos de grau 2 e grau 4 foram relatados em 0,5% (1/200) e 0,5% (1/200) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de grau 3 ou 5 foi relatado. O tempo médio para o início foi de 4,6 meses (variação: 0,6-17,5). A resolução ocorreu em 7 pacientes (100,0%) com um tempo mediano de resolução de 1,1 semanas (intervalo: 0,3-12,3).

- Endocrinopatias relacionadas ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com YERVOY® 3 mg/kg em melanoma, a incidência de distúrbios da tireoide correspondeu a 25,2% (113/448). Distúrbios da tireoide de Grau 2 ou Grau 3 foram relatados em 14,5% (65/448) e 1,3% (6/448) dos pacientes. Hipofisite de Grau 2 e Grau 3 ocorreu em 5,8% (26/448) e 2,0% (9/448) dos pacientes, respectivamente. Hipopituitarismo Grau 2 e Grau 3 ocorreram em 0,4% (2/448) e 0,7% (3/448) dos pacientes, respectivamente. Insuficiência adrenal de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 ocorreram em 1,6% (7/448), 1,3 (6/448) e em 0,2% (1/448) dos pacientes, respectivamente. Diabetes mellitus de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 e cetoacidose diabética de Grau 4 foram cada relatadas em 0,2% (1/448) dos pacientes. Não houve relato de nenhuma endocrinopatia de Grau 5.

O tempo mediano até o início dessas endocrinopatias foi de 1,9 meses (variação: 1 dia - 28,1 meses).

Doze pacientes (2,7%) exigiram descontinuação permanente do nivolumabe em combinação com o YERVOY®. Trinta e oito pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 1,0 mg/kg (variação: 0,4 - 9,3) por uma duração mediana de 2,8 semanas (variação: 0,1 - 12,7). A resolução ocorreu em 64 pacientes (45,0%). O tempo até a resolução variou de 0,4 a 155,4+ semanas.

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC irresssecável, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 28,3% (94/332). Distúrbios da tireoide de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 16,6% (55/332) e 3,6% (12/332) dos pacientes, respectivamente. Hipofisite (incluindo hipofisite linfocítica) ocorreu em 2,1% (7/332) dos pacientes. Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 1,2% (4/332) e 0,9% (3/332) dos pacientes, respectivamente. Hipopituitarismo de Grau 3 ocorreu em 0,3% (1/332) dos pacientes. Insuficiência adrenal de Grau 2 e Grau 3 (incluindo insuficiência adrenocortical secundária, insuficiência adrenocortical aguda, diminuição de corticotrofina no sangue e insuficiência adrenal imunomediada) ocorreu em 3,0% (10/332) e 1,2% (4/332) dos pacientes, respectivamente. Diabetes mellitus de Grau 3 (incluindo diabetes mellitus tipo 1 e cetoacidose diabética) ocorreu em 0,6% (2/332) dos pacientes. O tempo mediano até o início dessas endocrinopatias foi de 2,0 meses (intervalo: 0-23,5). A resolução ocorreu em 43 pacientes (45,7%). O tempo para resolução variou de 0,6 a 191,1+ semanas.

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC previamente tratados, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 22,4% (11/49). Distúrbios da tireoide de Grau 2 foram relatados em 16,3% (8/49) dos pacientes. Hipofisite ocorreu em 0% (0/49) dos pacientes. Hipopituitarismo ocorreu em 2,0% (1/49) dos pacientes. Insuficiência adrenal ocorreu em 14,3% (7/49) dos pacientes. Casos de Grau 2 e Grau 3 de insuficiência adrenal foram relatados em 12,2% (6/49) e 2,0% (1/49) dos pacientes, respectivamente. Diabetes mellitus ocorreu em 0% (0/49) dos pacientes. Nenhum caso de endocrinopatia de Grau 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação dessas endocrinopatias foi de 2,8 meses (variação: 1,3-16,2). A resolução ocorreu em 5 pacientes (31,3%). O tempo até a resolução variou de 1,9 a 145,6+ semanas.

Em pacientes tratados com YERVOY® 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em CCR, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 27,2% (149/547). Distúrbios da tireoide de Grau 2 ou Grau 3 foram relatados em 15,7% (86/547) e 1,3% (7/547) dos pacientes, respectivamente. Hipofisite ocorreu em 4,0% (22/547) dos pacientes. Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 0,5% (3/547), 2,4% (13/547) e 0,4% (2/547) dos pacientes, respectivamente. Hipopituitarismo de Grau 2 ocorreu em 0,4% (2/547) dos pacientes. Insuficiência adrenal de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 (incluindo insuficiência adrenocortical secundária) ocorreu em 2,9% (16/547), 2,2% (12/547) e 0,4% (2/547) dos pacientes,

respectivamente. Diabetes mellitus, incluindo diabetes mellitus Tipo 1 (3 de Grau 2, 2 de Grau 3 e 3 de Grau 4) e cetoacidose diabética (1 de Grau 4) foram relatadas. Nenhum caso de endocrinopatia de Grau 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação dessas endocrinopatias foi de 1,9 mês (variação: 1 dia – 22,3). A resolução ocorreu em 76 pacientes (42,7%). O tempo até a resolução variou de 0,4 a 130,3⁺ semanas.

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

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg em CRC previamente tratados, a incidência de doenças da tireoide foi de 20,2% (24/119). Distúrbios tireoidianos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 10,9% (13/119) e 2,5% (3/119) dos pacientes, respectivamente. A hipofisite ocorreu em 2,5% (3/119) dos pacientes. Casos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 0,8% (1/119) e 1,7% (3/119) dos pacientes, respectivamente. O hipopituitarismo de grau 2 e grau 3 ocorreu em 0,8% (1/119) e 0,8% (1/119) dos pacientes, respectivamente. A insuficiência adrenal de grau 2 e grau 3 (incluindo insuficiência adrenocortical secundária) ocorreu em 4,2% (5/119) e 1,7% (2/119) dos pacientes, respectivamente. Diabetes mellitus não foi relatado. Nenhuma endocrinopatia de grau 5 foi relatada. O tempo mediano para o início dessas endocrinopatias foi de 2,1 meses (intervalo: 0,7-9,8). A resolução ocorreu em 12 pacientes (40%). O tempo para resolução variou de 1,6 a 93,1⁺ semanas.

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg no tratamento de primeira linha de CRC metastático ou irresssecável, a incidência de doenças da tiroide foi de 24% (48/200). Distúrbios tireoidianos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 10,0% (20/200) e 1,5% (3/200) dos pacientes, respectivamente. A hipofisite ocorreu em 4,5% (9/200) dos pacientes. Casos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 1,5% (3/200) e 2,0% (4/200) dos pacientes, respectivamente. O hipopituitarismo de grau 3 ocorreu em 0,5% (1/200) dos pacientes. A insuficiência adrenal de grau 2 e

grau 3, incluindo diminuição da corticotrofina no sangue e insuficiência adrenocortical secundária, ocorreu em 6,0% (12/200) e 3,0% (6/200) dos pacientes, respectivamente. Diabetes mellitus, incluindo diabetes mellitus tipo 1 e cetoacidose diabética, ocorreu em 1,0% (2/200) dos pacientes (dois Grau 2). O tempo mediano para o início dessas endocrinopatias foi de 2,9 meses (variação: 0,7-23,5). A resolução ocorreu em 27 pacientes (40,3%). O tempo de resolução variou de 0,9+ a 201,6+ semanas.

- Reações adversas cutâneas relacionadas ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em melanoma, a incidência de erupção cutânea correspondeu a 65,0% (291/448). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 20,3% (91/448) e 7,6% (34/448) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado.

O tempo mediano até a manifestação foi de 0,5 mês (variação: 1 dia - 19,4 meses). Quatro pacientes (0,9%) exigiram descontinuação permanente do nivolumabe em combinação com o ipilimumabe. Vinte pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 0,9 mg/kg (variação: 0,3 - 1,8) por uma duração mediana de 1,6 semanas (variação: 0,3 - 17,0). A resolução ocorreu em 191 pacientes (66%) com um tempo mediano até a resolução de 11,4 semanas (variação: 0,1 - 150,1+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC irressecável, a incidência de erupção cutânea (rash) foi de 51,8% (172/332). Foram relatados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 18,7% (62/332), 5,4% (18/332) e 0,3% (1/332) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 5 foi relatado neste estudo. O tempo mediano até o início foi de 0,7 meses (intervalo: 0-23,9). A resolução ocorreu em 119 pacientes (69,6%), com um tempo mediano de resolução de 15,7 semanas (intervalo: 0,1-170,7+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC previamente tratados, a incidência de erupção cutânea foi de 59,2% (29/49). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 16,3% (8/49) e 8,2% (4/49) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação foi de 0,7 mês (variação: 0,0 – 6,7). A resolução ocorreu em 16 pacientes (55,2%) com um tempo mediano até a resolução de 63,1 semanas (variação: 0,6 – 149,1+).

Em pacientes tratados com YERVOY® 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em CCR, a incidência de erupção cutânea foi de 48,8% (267/547). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em

13,7% (75/547) e 3,7% (20/547) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação foi de 0,9 mês (variação: 1 dia – 17,9). A resolução ocorreu em 192 pacientes (72,2%) com um tempo mediano até a resolução de 11,6 semanas (variação: 0,1 – 126,7⁺).

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

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg em CRC previamente tratado, a incidência de erupção cutânea foi de 28,6% (34/119). Casos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 9,2% (11/119) e 4,2% (5/119) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de grau 4 ou 5 foi relatado. O tempo médio para o início foi de 1,2 meses (variação: 0,1-8,8). A resolução ocorreu em 24 pacientes (70,6%) com um tempo mediano de resolução de 9 semanas (intervalo: 0,4-106+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg no tratamento de primeira linha do CRC metastático ou irresssecável, a incidência de erupção cutânea foi de 34,5% (69/200). Casos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 7,5% (15/20) e 2,5% (5/200) dos pacientes, respectivamente. O tempo médio para o início foi de 1,2 meses (variação: 0,0-14,6). A resolução ocorreu em 52 pacientes (75,4%) com um tempo mediano de resolução de 11,9 semanas (intervalo: 0,1-154,6⁺).

- Reações à infusão

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em melanoma, a incidência de reações de hipersensibilidade/reações à infusão correspondeu a 3,8% (17/448); todos foram de Grau 1 ou 2 em termos de gravidade. Casos de Grau 2 foram relatados em 2,2% (10/448) dos pacientes. Não houve nenhum relato de caso de Grau 3-5.

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC irresssecável, a incidência de hipersensibilidade/reações à infusão foi de 2,4% (8/332); todos foram de Grau 1, 2 ou 3 em gravidade. Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 1,5% (5/332) e 0,3% (1/332) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado.

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC

previamente tratados, a incidência de hipersensibilidade/reações à infusão foi de 8,2% (4/49); todas foram de Grau 1 ou 2 em gravidade. Nenhum caso de Grau 3 - 5 foi relatado.

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

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

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg//kg em CRC previamente tratado, a incidência de hipersensibilidade/reações à infusão foi de 3,4% (4/119); todos eram de grau 2 em gravidade. Nenhum caso de grau 3-5 foi relatado.

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg no tratamento de primeira linha de CRC metastático ou irressecável, a incidência de reações de hipersensibilidade/infusão foi de 4,0% (8/200); todos eram de grau 1 ou 2 em gravidade. Casos de grau 2 foram relatados em 2,5% (5/200) dos pacientes.

- Experiência pós-comercialização

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

Distúrbios oculares: síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada;

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

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

Distúrbios cardíacos: pericardite.

Distúrbios do sistema nervoso: mielite, incluindo mielite transversa.

Distúrbios gastrointestinais: insuficiência pancreática exócrina.

Distúrbios do metabolismo e nutrição: síndrome de lise tumoral.

- Anormalidades laboratoriais – YERVOY® em combinação com nivolumabe

Um resumo de anormalidades laboratoriais que pioraram em relação à linha basal com YERVOY® em combinação com nivolumabe é apresentado nas Tabela 17, Tabela 18, Tabela 19, Tabela 20, e Tabela 21.

Tabela 17: Anormalidades laboratoriais no melanoma e CHC previamente tratado

Número (%) de Pacientes com piora do teste laboratorial em relação à linha basal

Teste	Nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em melanoma			Nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC previamente tratado		
	N ^a	Graus 1 - 4	Graus 3 - 4	N ^a	Graus 1 - 4	Graus 3 - 4
Anemia ^b	424	215 (50,7)	12 (2,8)	47	20 (42,6)	2 (4,3)
Trombocitopenia	422	51 (12,1)	5 (1,2)	47	16 (34,0)	2 (4,3)
Leucopenia	426	60 (14,1)	2 (0,5)	47	19 (40,4)	1 (2,1)
Linfopenia	421	173 (41,1)	28 (6,7)	47	25 (53,2)	6 (12,8)
Neutropenia	423	64 (15,1)	3 (0,7)	47	20 (42,6)	4 (8,5)
Fosfatase alcalina elevada	418	160 (38,3)	18 (4,3)	47	19 (40,4)	2 (4,3)
AST elevada	420	207 (49,3)	52 (12,4)	47	31 (66,0)	19 (40,4)
ALT elevada	425	225 (52,9)	65 (15,3)	47	31 (66,0)	10 (21,3)
Bilirrubina total elevada	422	54 (12,8)	5 (1,2)	47	26 (55,3)	5 (10,6)
Creatinina elevada	424	107 (25,2)	10 (2,4)	47	10 (21,3)	0
Amilase total elevada	366	96 (26,2)	32 (8,7)	47	18 (38,3)	7 (14,9)
Lipase total elevada	401	164 (40,9)	78 (19,5)	47	24 (51,1)	12 (25,5)
Hipercalcemia	406	29 (7,1)	1 (0,2)	47	2 (4,3)	0
Hipocalcemia	406	133 (32,8)	5 (1,2)	47	22 (46,8)	0
Hipercalcemia	421	73 (17,3)	2 (0,5)	47	11 (23,4)	2 (4,3)
Hipocalcemia	421	84 (20,0)	20 (4,8)	47	12 (25,5)	1 (2,1)
Hipermagnesemia	370	11 (3,0)	1 (0,3)	47	2 (4,3)	0
Hipomagnesemia	370	58 (15,7)	0	47	5 (10,6)	0
Hipernatremia	422	20 (4,7)	1 (0,2)	47	3 (6,4)	0
Hiponatremia	422	185 (43,8)	40 (9,5)	47	23 (48,9)	15 (31,9)
Hiperglicemia	75	39 (52,0)	4 (5,3)	-	-	-
Hipoglicemia	71	8 (11,3)	0	-	-	-

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

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

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

Tabela 18. Anormalidades laboratoriais - ipilimumabe em combinação com nivolumabe em CHC irressecável

Número (%) de pacientes com piora do teste laboratorial desde a linha basal			
Teste	YERVOY® 3 mg/kg em combinação com nivolumabe 1 mg/kg em CHC irressecável		
	N ^a	Graus 1-4	Graus 3-4
Anemia ^b	329	145 (44,1%)	17 (5,2%)
Linfopenia	328	130 (39,6%)	20 (6,1%)
Trombocitopenia	329	89 (27,1%)	13 (4,0%)
Neutropenia	328	78 (23,8%)	13 (4,0%)
Leucopenia	329	54 (16,4%)	11 (3,3%)
AST elevada	330	205 (62,1%)	94 (28,5%)
ALT elevada	331	201 (60,7%)	55 (16,6%)
Lipase total elevada	310	181 (58,4%)	50 (16,1%)
Aumento de albumina	329	160 (48,6%)	3 (0,9%)
Hiponatremia	328	149 (45,4%)	18 (5,5%)
Hiperglicemia	168	74 (44,0%)	25 (14,9%)
Bilirrubina total elevada	331	142 (41,9%)	30 (9,1%)
Amilase total elevada	291	120 (41,2%)	17 (5,8%)
Fosfatase alcalina elevada	329	119 (36,2%)	4 (1,2%)
Hipocalcemia	326	104 (31,9%)	3 (0,9%)
Creatinina elevada	330	85 (25,8%)	8 (2,4%)
Hipocalemia	328	68 (20,7%)	7 (2,1%)
Hipomagnesemia	326	62 (19,0%)	3 (0,9%)
Hipercalemia	328	62 (18,9%)	9 (2,7%)
Hipercalcemia	326	30 (9,2%)	2 (0,6%)
Hipoglicemia	322	27 (8,4%)	2 (0,6%)
Hipermagnesemia	326	23 (7,1%)	7 (2,1%)
Hipernatremia	328	14 (4,3%)	0

Escala de Toxicidade: Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos (CTCAE Common Terminology

Criteria for Adverse Events) versão 4.0 ara AST, ALP, bilirrubina total, ALT e hiperglicemia; e 5.0 para outros parâmetros no CA2099DW. Inclui resultados laboratoriais relatados após a primeira dose e dentro de 30 dias após a última dose da terapia do estudo. As frequências são independentes da causalidade.

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

b Pelo critério de anemia no CTC versão 5.0, não houve caso de Grau 4 para hemoglobina.

Tabela 19: Anormalidades Laboratoriais: nivolumabe em combinação com ipilimumabe em CCR, MPM e CCEE

Número (%) de Pacientes com Agravamento do Teste Laboratorial desde a Linha Basal						
Teste	Nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR			Nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em MPM e em CCEE		
	N ^a	Graus 1-4	Graus 3-4	N ^a	Graus 1-4	Graus 3-4
Anemia ^b	541	231 (42,7)	18 (3,3)	604	287 (47,5)	27 (4,5)
Trombocitopenia	541	96 (17,7)	7 (1,3)	603	62 (10,3)	6 (1,0)
Leucopenia	541	85 (15,7)	8 (1,5)	605	51 (8,4)	7 (1,2)
Linfopenia	540	204 (37,8)	36 (6,7)	604	283 (46,9)	64 (10,6)
Neutropenia	540	76 (14,1)	11 (2)	605	57 (9,4)	8 (1,3)
Elevação de fosfatase alcalina	542	167 (30,8)	14 (2,6)	600	187 (31,2)	19 (3,2)
Elevação de AST	541	225 (41,6)	33 (6,1)	600	231 (38,5)	38 (6,3)
Elevação de ALT	542	235 (43,4)	44 (8,1)	601	210 (34,9)	39 (6,5)
Elevação de bilirrubina total	541	74 (13,7)	8 (1,5)	600	61 (10,2)	7 (1,2)
Elevação de creatinina	541	215 (39,7)	14 (2,6)	599	107 (17,9)	3 (0,5)
Elevação de amilase total	491	188 (38,3)	61 (12,4)	259 ^c	68 (26,3)	14 (5,4)
Elevação de lipase total	518	236 (45,6)	97 (18,7)	281 ^c	96 (34,2)	36 (12,8)
Hipercalcemia	529	71 (13,4)	9 (1,7)	601	36 (6,0)	4 (0,7)
Hipocalcemia	529	115 (21,7)	6 (1,1)	601	235 (39,1)	60 (10,0)
Hipercalemia	534	147 (27,5)	15 (2,8)	601	156 (26,0)	17 (2,8)
Hipocalemia	534	61 (11,4)	13 (2,4)	601	92 (15,3)	22 (3,7)
Hipermagnesemia	528	34 (6,4)	6 (1,1)	588	76 (12,9)	6 (1,0)
Hipomagnesemia	528	86 (16,3)	2 (0,4)	588	180 (30,6)	1 (0,2)
Hipernatremia	534	40 (7,5)	0	346	19 (5,5)	1 (0,3)
Hiponatremia	534	206 (38,6)	56 (10,5)	346	63 (18,2)	0

Número (%) de Pacientes com Agravamento do Teste Laboratorial desde a Linha Basal						
Teste	Nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR			Nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em MPM e em CCEE		
	N ^a	Graus 1-4	Graus 3-4	N ^a	Graus 1-4	Graus 3-4
Hiperglicemia	-	-	-	247	116 (47,0)	9 (3,6)
Hipoglicemia	-	-	-	352	48 (13,6)	3 (0,9)

Escala de toxicidade: CTC Versão 4.0.

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

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

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

^c Os dados relativos à amilase e à lipase não foram incluídos no estudo CA209648 (ver protocolo do estudo); portanto, os números são apenas para MPM

Tabela 20: Anormalidades laboratoriais: nivolumabe 3mg/kg em combinação com ipilimumabe 1mg/kg (CRC previamente tratado)

Número (%) de Pacientes com piora do teste laboratorial em relação à linha basal			
Teste	Nivolumabe 3 mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg em CRC previamente tratado		
	N ^a	Graus 1 - 4	Graus 3 - 4
Anemia ^b	114	48 (42,1)	10 (8,8)
Trombocitopenia	113	29 (25,7)	1 (0,9)
Leucopenia	114	18 (15,8)	0
Linfopenia	112	28 (25)	7 (6,3)
Neutropenia	114	21 (18,4)	0
Aumento da fosfatase alcalina	112	31 (27,7)	6 (5,4)
Aumento da AST	113	45 (39,8)	14 (12,4)
Aumento da ALT	113	37 (32,7)	13 (11,5)
Aumento da bilirrubina total	112	24 (21,4)	6 (5,4)
Aumento da creatinina	112	28 (25)	4 (3,6)
Amilase total aumentada	87	31 (35,6)	3 (3,4)
Aumento da lipase total	111	43 (38,7)	13 (11,7)
Hipercalcemia	110	8 (7,3)	0
Hipocalcemia	110	20 (18,2)	0
Hipercalcemia	112	26 (23,2)	1 (0,9)
Hipocalcemia	112	17 (15,2)	2 (1,8)
Hipermagnesemia	111	2 (1,8)	0
Hipomagnesemia	111	21 (18,9)	0
Hipernatremia	113	4 (3,5)	0
Hiponatremia	113	29 (25,7)	6 (5,3)

Escala de toxicidade: CTC versão 4.0.

Inclui resultados laboratoriais relatados após a primeira dose e dentro de 30 dias após a última dose da terapia do estudo. As frequências são independentes da causalidade.

^a O número total de pacientes que tinham medições laboratoriais basais e no estudo disponíveis.

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

Tabela 21: Anormalidades laboratoriais: nivolumabe 240 mg em combinação com ipilimumabe

1 mg/kg (tratamento de primeira linha de CRC MSI-H/dMMR)**Número (%) de pacientes com piora do teste laboratorial em relação a linha basal**

Teste	Nivolumabe 240 mg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CRC MSI-H/dMMR		
	N ^a	Graus 1-4	Graus 3 - 4
Anemia ^b	195	72 (36,9)	6 (3,1)
Trombocitopenia	195	19 (9,7)	1 (0,5)
Leucopenia	195	25 (12,8)	0
Linfopenia	195	58 (29,7)	7 (3,6)
Neutropenia	195	36 (18,5)	2 (1,0)
Aumento da fosfatase alcalina	195	48 (24,6)	3 (1,5)
Aumento da AST	194	78 (40,2)	7 (3,6)
Aumento da ALT	195	80 (41,0)	8 (4,1)
Aumento da bilirrubina total	195	35 (17,9)	3 (1,5)
Aumento da creatinina	195	56 (28,7)	6 (3,1)
Amilase total aumentada	101	40 (39,6)	4 (4,0)
Aumento da lipase total	103	43 (41,7)	10 (9,7)
Hipernatremia	194	13 (6,7)	0
Hiponatremia	194	65 (33,5)	7 (3,6)
Hipercalcemia	194	57 (29,4)	2 (1,0)
Hipocalcemia	194	26 (13,4)	2 (1,0)
Hipercalcemia	194	34 (17,5)	0
Hipocalcemia	194	47 (24,2)	1 (0,5)
Hipoglicemia	189	25 (13,2)	0

Escala de toxicidade: CTCAE Versão 5.0.

Inclui resultados laboratoriais relatados após a primeira dose e dentro de 30 dias após a última dose da terapia do estudo. As frequências são independentes da causalidade. A hiperglicemia não foi relatada como um termo laboratorial porque os intervalos de valores na classificação de gravidade foram removidos no CTCAE V.5.0 em comparação com o V.4.0 e alterados para definições de qualidade.

^a O número total de pacientes que tinham medições laboratoriais, basais e no estudo, disponíveis.

^b De acordo com os critérios de anemia no CTC versão 5.0, não há Grau 4 para hemoglobina.

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

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

- Pneumonite relacionada ao sistema imunológico

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

- Colite relacionada ao sistema imunológico

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

- Hepatite relacionada ao sistema imunológico

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

- Nefrite e disfunção renal relacionadas ao sistema imunológico

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

- **Endocrinopatias relacionadas ao sistema imunológico**

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

- **Reações adversas cutâneas relacionadas ao sistema imunológico**

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

- **Reações à infusão**

Em pacientes tratados com ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 360 mg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP, a incidência de hipersensibilidade/reações à infusão foi de 4,7% (17/358). Casos de grau 2, 3 e 4 foram relatados em 2,2% (8/358), 0,3% (1/358) e 0,3% (1/358) dos pacientes, respectivamente. Não foram relatados casos de Grau 5.

- **Anormalidades laboratoriais**

Um resumo das anormalidades laboratoriais que pioraram desde a linha basal com YERVOY® em combinação com nivolumabe é apresentado na Tabela 22.

Tabela 22: Anormalidades laboratoriais

Número (%) de pacientes com piora do teste laboratorial desde a linha basal

Nivolumabe a 360 mg em combinação com ipilimumabe a 1 mg/kg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP			
Teste	N^a	Graus 1-4	Graus 3-4
Anemia ^b	347	243 (70,0)	32 (9,2)
Trombocitopenia	347	80 (23,1)	15 (4,3)
Leucopenia	347	126 (36,3)	34 (9,8)
Linfopenia	257	105 (40,9)	15 (5,8)
Neutropenia	346	140 (40,5)	51 (14,7)
Aumento de fosfatase alcalina	342	106 (31,0)	4 (1,2)
Aumento de AST	345	102 (29,6)	12 (3,5)
Aumento de ALT	345	118 (34,2)	15 (4,3)
Aumento de bilirrubina total	344	26 (7,6)	0
Aumento de creatinina	346	91 (26,3)	4 (1,2)
Aumento de amilase total	312	95 (30,4)	21 (6,7)
Aumento de lipase total	337	105 (31,2)	40 (11,9)
Hipercalcemia	345	39 (11,3)	4 (1,2)
Hipocalcemia	345	95 (27,5)	5 (1,4)
Hipercalemia	345	77 (22,3)	6 (1,7)
Hipocalemia	345	53 (15,4)	12 (3,5)
Hipermagnesemia	334	35 (10,5)	1 (0,3)
Hipomagnesemia	334	107 (32,0)	4 (1,2)
Hipernatremia	345	15 (4,3)	0
Hiponatremia	345	128 (37,1)	37 (10,7)
Hiperglicemia	197	89 (45,2)	14 (7,1)
Hipoglicemia	273	35 (12,8)	0

Escala de toxicidade: CTC Versão 4.0.

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

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

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

11. REFERÊNCIAS

1. Hodi, F. Stephen; O'Day, Steven J.; McDermott, David F.; Weber, Robert W.; et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 2010 Aug; vol. 363: nº 8.
2. Motzer RJ, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018
3. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389:2492-502.
4. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Jahan T, Antonia S, Oulkhoudir Y, Bautista Y, Cornelissen R, Greillier L, Grossi F, Kowalski D, Rodríguez-Cid J, Aanur P, Oukessou A, Baudalet C, Zalcman G. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):375-386. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32714-8. Epub 2021 Jan 21. Erratum in: *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):670.
5. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Lingua A, Salman P, Souquet PJ, De Marchi P, Martin C, Pérol M, Scherpereel A, Lu S, John T, Carbone DP, Meadows-Shropshire S, Agrawal S, Oukessou A, Yan J, Reck M. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):198-211.
6. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, Ogata T, Kawakami H, Hsu CH, Adenis A, El Hajbi F, Di Bartolomeo M, Braghiroli MI, Holtved E, Ostoich SA, Kim HR, Ueno M, Mansoor W, Yang WC, Liu T, Bridgewater J, Makino T, Xynos I, Liu X, Lei M, Kondo K, Patel A, Gricar J, Chau I, Kitagawa Y; CheckMate 648 Trial Investigators. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2022 Feb 3;386(5):449-462. doi: 10.1056/NEJMoa2111380
7. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy

in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.

8. Hodi FS, Chesney J, Pavlick, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1558-68.

9. Yau T, Galle PR, Decaens T, Sangro B, Qin S, da Fonseca LG, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;403(10434):1234–45. doi:10.1016/S0140-6736(24)00001-2.

10. André, T. (2025). Opdivo (Nivolumab) plus Yervoy (Ipilimumab) versus Opdivo (Nivolumab) in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer: CheckMate 8HW, a randomised open-label phase 3 trial. *The Lancet*. Published online January 25, 2025. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02848-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02848-4)

11. André, T. (2024). Opdivo (Nivolumab) plus Yervoy (Ipilimumab) in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 439(1), 201-426. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402141>

12. André, T. (2022). Opdivo (Nivolumab) plus low-dose Yervoy (Ipilimumab) in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Annals of Oncology*, Virtual. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.06.008>

13. Lenz, H.-J. (2024). First-line Opdivo (Nivolumab) plus Yervoy (Ipilimumab) in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 64-month follow-up from CheckMate 142. Abstract 97 presented at the 2024 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, January 18-20, San Francisco, CA.

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Histórico de alteração para a bula

VERVOY®

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20.07.2012	0602893/12-4	Notificação da Alteração de Texto de Bula	20.07.2012	0602893/12-4	Notificação da Alteração de Texto de	20.07.2012	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
19.10.2012	0854880/12-3	Notificação da Alteração de Texto de Bula	19.10.2012	0854880/12-3	Notificação da Alteração de Texto de	19.10.2012	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
17.05.2013	0392715/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17.05.2013	0392715/13-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17.05.2013	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
26.11.2013	991258/13-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26.11.2013	991258/13-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26.11.2013	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
28.11.2013	1002467/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28.11.2013	1002467/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28.11.2013	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
25.02.2015	171602/15-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25.02.2015	171602/15-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25.02.2015	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
02.07.2015	586601/15-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19.03.2015	0245877/15-2	7158 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMORTADORA do produto - RAZÃO SOCIAL	06.04.2015	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
01.09.2016	2246728/16-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13.12.2013	1057723/13-8	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	08.08.2016	1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL

18.04.2017	0649938/17-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18.04.2017	0649938/17-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18.04.2017	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
03.01.2018	0002535/18-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17.12.2015	1106070/15-1	1921 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel	04.12.2017	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
27.09.2018	0936948/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27.09.2018	0936948/18-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27.09.2018	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
16.10.2018	0999963/18-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15.06.2018	0493590/18-0	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	15.10.2018	1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
				0493752/18-0	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia				
11.01.2019	0028455/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11.01.2019	0028455/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11.01.2019	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	200mg/40mL e 50mg/10mL
09.08.2019	1954991/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09.08.2019	1954991/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09.08.2019	APRESENTAÇÃO COMPOSIÇÃO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
07.10.2019	2371061/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07.10.2019	2371061/19-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07.10.2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	50mg/10mL

18.12.2019	3496452/19-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18.12.2019	3496452/19-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18.12.2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
12.03.2020	0754319/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12.03.2020	0754319/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12.03.2020	9. REAÇÕES ADVERSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
19.11.2020	4085684/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06.12.2019	3394947/19-6 3394941/19-7	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia 1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	09.11.2020	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
01.12.2020	4238668/20-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18.09.2020	3177866/20-6 3177656/20-6	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia 1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	30.11.2020	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
08.09.2021	3542573/21-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/06/2020 02/06/2020	1768004/20-2 1737713/20-7	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia 1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	06.09.2021	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL

16.12.2021	7325960/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16.12.2021	7325960/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16.12.2021	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	50mg/10mL
23.05.2022	4199862/22-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23.03.2022	202203230005PR	Carta de solicitação de excepcionalidade	05.05.2022	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS	VPS	50mg/10mL
05.10.2022	4781693/22-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01.09.2021	3447144/21-8	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	03.10.2022	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
22.08.2023	0884580/23-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30.11.2021	4712945/21-0	11968 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	24.07.2023	1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	50mg/10mL
			30.11.2021	4713347/21-3	11966 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 76. Alteração de posologia	24.07.2023	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		
09.11.2023	1236265238	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30.11.2021	4712945/21-0	11968 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	24.07.2023	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50mg/10mL
			09.11.2023	1236265238	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09.11.2023	7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	50mg/10mL

20.05.2024	0672107/24-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20.05.2024	0672107/24-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20.05.2024	8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	50mg/10mL
17.10.2024	1430251/24-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17.10.2024	1430251/24-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17.10.2024	8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	50mg/10mL
14.08.2025	1073612/25-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28-Mar-25 19-Ago-24	0427089/25-4 1132809/24-6	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica 11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	04-Ago-25 11-Ago-25	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL

28.11.2025	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28.11.2025	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28.11.2025	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VP e VPS	50mg/10mL
------------	---	---	------------	---	---	------------	--	----------	-----------