

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

YERVOY 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml de concentrado contiene 5 mg de ipilimumab.

Un vial de 10 ml contiene 50 mg de ipilimumab.

Un vial de 40 ml contiene 200 mg de ipilimumab.

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal (IgG1 $\kappa$ ) anti-CTLA-4 completamente humano, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

### Excipientes con efecto conocido:

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

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

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

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

#### Melanoma

YERVOY en monoterapia o en combinación con nivolumab está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad (ver sección 4.4).

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

#### Carcinoma de células renales (CCR)

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

#### Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

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

### Mesotelioma pleural maligno (MPM)

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

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

YERVOY en combinación con nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos o inestabilidad de microsatélites alta en los siguientes casos:

- tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal irresecable o metastásico;
- tratamiento del cáncer colorrectal metastásico después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina (ver sección 5.1).

### Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

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

### Carcinoma hepatocelular (CHC)

YERVOY en combinación con nivolumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o avanzado.

## **4.2 Posología y forma de administración**

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

### Evaluación de PD-L1

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

### Evaluación de MSI/MMR

Si se especifica en la indicación, la selección del paciente para el tratamiento con YERVOY en función del estado MSI-H/dMMR del tumor se debe evaluar mediante un producto sanitario para diagnóstico *in vitro* con marcado CE y previsto para este uso. Si no se dispone de un diagnóstico *in vitro* con marcado CE, se debe utilizar un ensayo validado alternativo (ver las secciones 4.1, 4.4 y 5.1).

### Posología

#### *YERVOY en monoterapia*

#### *Melanoma*

##### *Adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad*

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

## YERVOY en combinación con nivolumab

### Melanoma

En adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad y con un peso mínimo de 50 kg, la dosis recomendada es 3 mg/kg de ipilimumab en combinación con 1 mg/kg de nivolumab, administrados por vía intravenosa cada 3 semanas durante las 4 primeras dosis. Después se continúa con una segunda fase en la que se administra por vía intravenosa nivolumab en monoterapia, 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas (ver las secciones 5.1 y 5.2), como se presenta en la Tabla 1. Para la fase de monoterapia, la primera dosis de nivolumab se debe administrar:

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

En adolescentes a partir de 12 años de edad y con un peso inferior a 50 kg, la dosis recomendada es 3 mg/kg de ipilimumab en combinación con 1 mg/kg de nivolumab, administrados por vía intravenosa cada 3 semanas durante las 4 primeras dosis. Después se continúa con una segunda fase en la que se administra por vía intravenosa nivolumab en monoterapia, 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas (ver las secciones 5.1 y 5.2), como se presenta en la Tabla 1. Para la fase de monoterapia, la primera dosis de nivolumab se debe administrar:

- 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se administran 3 mg/kg cada 2 semanas; o
- 6 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se administran 6 mg/kg cada 4 semanas.

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

	Fase de combinación, cada 3 semanas durante 4 ciclos de administración	Fase de monoterapia
<b>Nivolumab</b>	Adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad: 1 mg/kg durante 30 minutos	Adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad y con un peso mínimo de 50 kg): 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos  Adolescentes (a partir de 12 años de edad y con un peso inferior a 50 kg): 3 mg/kg cada 2 semanas durante 30 minutos o 6 mg/kg cada 4 semanas durante 60 minutos
<b>Ipilimumab</b>	Adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad: 3 mg/kg durante 30 minutos	-

### Carcinoma de células renales

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

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

**Tabla 2: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de ipilimumab en combinación con nivolumab para CCR**

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

*Cáncer colorrectal dMMR o MSI-H*

La dosis recomendada para el tratamiento de primera línea del CRC dMMR o MSI-H es de 1 mg/kg de ipilimumab en combinación con 240 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa cada 3 semanas durante un máximo de 4 dosis, seguidas de nivolumab en monoterapia administrado por vía intravenosa con una dosis de 240 mg cada 2 semanas o de 480 mg cada 4 semanas, como se presenta en la Tabla 3. En la fase de monoterapia, la primera dosis de nivolumab se debe administrar 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab. Se recomienda el tratamiento con nivolumab hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada para el tratamiento del CRC dMMR o MSI-H en pacientes que han recibido quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina es de 1 mg/kg de ipilimumab en combinación con 3 mg/kg de nivolumab administrados por vía intravenosa cada 3 semanas durante las primeras 4 dosis, seguidas de nivolumab en monoterapia administrado por vía intravenosa con una dosis de 240 mg cada 2 semanas, como se presenta en la Tabla 3. En la fase de monoterapia, la primera dosis de nivolumab se debe administrar 3 semanas después de la última dosis de la combinación de ipilimumab y nivolumab.

**Tabla 3: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de ipilimumab en combinación con nivolumab para CRC dMMR o MSI-H**

		Fase de combinación, cada 3 semanas durante 4 ciclos de administración	Fase de monoterapia
<b>Nivolumab</b>	Primera línea	240 mg durante 30 minutos	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos
	Tras quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina	3 mg/kg durante 30 minutos	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos
<b>Ipilimumab</b>		1 mg/kg durante 30 minutos	-

*Mesotelioma pleural maligno*

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

*Carcinoma de células escamosas de esófago*

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

### Carcinoma hepatocelular

La dosis recomendada es 3 mg/kg de ipilimumab en combinación con 1 mg/kg de nivolumab administrados por vía intravenosa cada 3 semanas hasta un máximo de 4 dosis. Después se continúa con una segunda fase en la que se administra nivolumab por vía intravenosa en monoterapia, 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas (ver las secciones 5.1 y 5.2), como se presenta en la Tabla 4. Se recomienda el tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses. Para la fase de monoterapia, la primera dosis de nivolumab se debe administrar:

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

**Tabla 4: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de ipilimumab en combinación con nivolumab para CHC**

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

### *YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia*

#### *Cáncer de pulmón no microcítico*

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

#### *Duración del tratamiento*

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

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

Se deben evaluar pruebas de función hepática (PFH) y pruebas de función tiroidea a nivel basal y antes de cada dosis de YERVOY. Además, durante el tratamiento con YERVOY se debe evaluar cualquier signo o síntoma que pueda corresponder a reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, como diarrea y colitis (ver Tablas 5A, 5B y la sección 4.4).

#### *Niños menores de 12 años de edad*

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

### Suspensión permanente del tratamiento o suspensión de dosis

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

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

Las directrices para la suspensión permanente del tratamiento o la suspensión de dosis se describen en las Tablas 5A y 5B para YERVOY en monoterapia, y en la Tabla 5C para YERVOY en combinación con nivolumab o la administración de la segunda fase del tratamiento (nivolumab en monoterapia) tras el tratamiento en combinación. En la sección 4.4 se describen instrucciones detalladas para el manejo de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario.

**Tabla 5A: cuándo suspender permanentemente el tratamiento con YERVOY en monoterapia**

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

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

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

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

**Tabla 5B: cuándo suspender una dosis de YERVOY en monoterapia**

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

<sup>a</sup> No se recomienda reducción de la dosis de YERVOY.

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

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

<sup>d</sup> Hasta la administración de las 4 dosis o hasta que hayan transcurrido 16 semanas desde la primera dosis, lo que ocurra primero.

**Tabla 5C: modificaciones del tratamiento recomendadas para YERVOY en combinación con nivolumab o para la administración de la segunda fase del tratamiento (nivolumab en monoterapia) tras el tratamiento en combinación**

Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunorrelacionada	Neumonitis de Grado 2	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y mejoren las anomalías radiográficas y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado
	Neumonitis de Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Colitis inmunorrelacionada	Diarrea o colitis de Grado 2	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides, si fuese necesario, haya finalizado
	Diarrea o colitis Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento



<b>Reacción adversa inmunorrelacionada</b>	<b>Gravedad</b>	<b>Modificación del tratamiento</b>
Hepatitis inmunorrelacionada sin CHC	Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) o bilirrubina total de Grado 2	Suspender la(s) dosis hasta que los valores de laboratorio disminuyan hasta el valor basal y el tratamiento con corticosteroides, si fuese necesario, haya finalizado
	Elevación de AST, ALT o bilirrubina total de Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Hepatitis inmunorrelacionada con CHC	Si el valor basal de AST/ALT está dentro de los límites normales y aumenta a $> 3$ y $\leq 10$ veces el LSN o El valor basal de AST/ALT es $> 1$ y $\leq 3$ veces el LSN y aumenta a $> 5$ y $\leq 10$ veces el LSN o El valor basal de AST/ALT es $> 3$ y $\leq 5$ veces el LSN y aumenta a $> 8$ y $\leq 10$ veces el LSN	Detener la administración hasta que los valores de laboratorio disminuyan hasta el valor basal y el tratamiento con corticosteroides, si fuese necesario, haya finalizado
	AST/ALT aumenta a $> 10$ veces el LSN o La bilirrubina total aumenta a $> 3$ veces el LSN	Suspender de forma permanente el tratamiento
Nefritis e insuficiencia renal inmunorrelacionadas	Elevación de creatinina de Grado 2 o 3	Suspender la(s) dosis hasta que el valor de creatinina disminuya hasta el valor basal y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado
	Elevación de creatinina de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Endocrinopatías inmunorrelacionadas	Hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisitis sintomáticos de Grado 2 o 3, Insuficiencia suprarrenal de Grado 2 Diabetes de Grado 3	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides (si fuese necesario para los síntomas de inflamación aguda) haya finalizado. El tratamiento se debe continuar en presencia de tratamiento hormonal de sustitución <sup>a</sup> hasta que los síntomas desaparezcan
	Hipotiroidismo de Grado 4 Hipertiroidismo de Grado 4 Hipofisitis de Grado 4 Insuficiencia suprarrenal de Grado 3 o 4 Diabetes de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Reacciones adversas cutáneas inmunorrelacionadas	Erupción de Grado 3	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado
	Erupción de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Suspender de forma permanente el tratamiento (ver sección 4.4)
Miocarditis inmunorrelacionada	Miocarditis de Grado 2	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado <sup>b</sup>
	Miocarditis de Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento

Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas	Grado 3 (la primera vez que ocurre) Grado 4 o Grado 3 recurrente; Grado 2 o 3 persistente a pesar de la modificación del tratamiento; imposibilidad de reducir la dosis de corticosteroides hasta 10 mg de prednisona o equivalente por día	Suspender la(s) dosis  Suspender de forma permanente el tratamiento

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

<sup>a</sup> La recomendación para el uso de tratamiento hormonal de sustitución se incluye en la sección 4.4.

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

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

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

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

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de YERVOY en combinación con nivolumab en niños menores de 18 años de edad, salvo en adolescentes a partir de 12 años de edad con melanoma. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2.

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se han notificado diferencias en la seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad) y pacientes más jóvenes ( $< 65$  años de edad). Los datos de primera línea de CCR en pacientes de 75 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones sobre esta población (ver sección 5.1). No es necesario un ajuste específico de la dosis en esta población (ver sección 5.1).

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

### Forma de administración

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

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

YERVOY no se debe administrar como inyección en bolo intravenoso.

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

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

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

#### Evaluación del estado de PD-L1

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

#### Evaluación del estado de MSI/MMR

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

#### Ipilimumab en combinación con nivolumab

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

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

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

## Reacciones relacionadas con el sistema inmunitario

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

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

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

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

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

## Reacciones gastrointestinales relacionadas con el sistema inmunitario

### *Ipilimumab en monoterapia*

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

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

Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas gastrointestinales que puedan ser indicativos de colitis o perforación gastrointestinal relacionadas con el sistema inmunitario. La

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

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

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

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

### Colitis inmunorrelacionada

#### *Ipilimumab en combinación con nivolumab*

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

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

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

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

del tratamiento con corticosteroides, aumentar la dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona y suspender ipilimumab en combinación con nivolumab de forma permanente.

### Neumonitis inmunorrelacionada

#### *Ipilimumab en combinación con nivolumab*

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

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

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

### Hepatotoxicidad relacionada con el sistema inmunitario

#### *Ipilimumab en monoterapia*

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

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

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

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

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

elevaciones de las PFH durante la reducción progresiva se pueden manejar con un aumento de la dosis de corticoesteroides y una reducción progresiva más lenta.

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

#### *Ipilimumab en combinación con nivolumab*

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

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

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

#### Reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario

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

#### *Ipilimumab en monoterapia*

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

El síndrome DRESS se presenta como una erupción con eosinofilia asociada con una o más de las siguientes características: fiebre, linfadenopatía, edema facial e implicación en órganos internos (hepática, renal, pulmonar). El síndrome DRESS se puede caracterizar por un período de latencia largo (dos a ocho semanas) entre la exposición al medicamento y la aparición de la enfermedad.

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

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

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

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

#### *Ipilimumab en combinación con nivolumab*

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

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

#### Reacciones neurológicas relacionadas con el sistema inmunitario

##### *Ipilimumab en monoterapia*

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

Se deben evaluar los casos de neuropatía motora, debilidad muscular o neuropatía sensitiva inexplicados que duran > 4 días y se deben descartar las causas no inflamatorias como la progresión de la enfermedad, las infecciones, los síndromes metabólicos y la medicación concomitante. En pacientes con neuropatía moderada (de Grado 2) (motora con o sin componente sensitivo) probablemente relacionada con ipilimumab, se debe suspender la dosis programada. Si los síntomas neurológicos se resuelven hasta el nivel basal, el paciente puede reanudar el tratamiento con ipilimumab (ver sección 4.2).

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

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



## Nefritis e insuficiencia renal inmunorrelacionadas

### *Ipilimumab en combinación con nivolumab*

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

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

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

## Endocrinopatía relacionada con el sistema inmunitario

### *Ipilimumab en monoterapia*

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

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

Si existen signos de crisis suprarrenal como deshidratación grave, hipotensión o shock, se recomienda la administración inmediata de corticoesteroides intravenosos con actividad mineralocorticoide y se debe evaluar al paciente por si existe sepsis o infección. Si existen signos de insuficiencia suprarrenal pero el paciente no está en crisis suprarrenal, se deben considerar más investigaciones, incluyendo evaluaciones de laboratorio y de imagen. La evaluación de los resultados de laboratorio para estudiar la función endocrina se puede hacer antes de comenzar el tratamiento con corticoesteroides. Si las pruebas de imagen de la hipófisis o las pruebas de laboratorio de la función endocrina son anormales, se recomienda un ciclo corto de tratamiento con corticoesteroides a dosis altas (p. ej., dexametasona 4 mg cada seis horas o equivalente) para tratar la inflamación de la glándula afectada y se debe suspender la dosis programada de ipilimumab (ver sección 4.2). Actualmente se desconoce si el tratamiento con corticoesteroides revierte la insuficiencia glandular. También es necesario iniciar tratamiento hormonal sustitutivo, que podría tener que mantenerse a largo plazo.

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

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

#### *Ipilimumab en combinación con nivolumab*

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

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

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

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

Para hipofisitis sintomática de Grado 2 o 3, ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender e iniciar tratamiento de sustitución hormonal si fuese necesario. También se podría considerar el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente entre 1 y 2 mg/kg/día de metilprednisolona si se sospecha inflamación aguda de la glándula pituitaria. Una vez que se produzca una mejoría, se debe reiniciar ipilimumab en combinación con nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, si fuese necesario. Ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender de forma permanente por hipofisitis que pueda resultar potencialmente mortal (Grado 4). La monitorización de la función de la hipófisis y de los niveles hormonales debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución hormonal adecuado.

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

## Reacción a la perfusión

### *Ipilimumab en monoterapia o en combinación con nivolumab*

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

## Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

### *Ipilimumab en monoterapia*

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

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

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

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

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

### *Ipilimumab en combinación con nivolumab*

Las siguientes reacciones adversas inmunorrelacionadas se notificaron en menos del 1% de los pacientes tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab en ensayos clínicos con diversas dosis y tipos de tumores: pancreatitis, uveítis, desmielinización, neuropatía autoinmune (incluidas parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave, síndrome miasténico, meningitis aséptica, encefalitis, gastritis, sarcoidosis, duodenitis, miositis, miocarditis, rabdomiolisis y mielitis. Tras la comercialización se han notificado casos de Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, desprendimiento seroso de la retina y cistitis no infecciosa (ver secciones 4.2 y 4.8). Se ha notificado pérdida de visión transitoria en pacientes con inflamaciones oculares relacionadas con ipilimumab.

Para sospecha de reacciones adversas inmunorrelacionadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar su etiología y excluir otras causas. De acuerdo a la gravedad de las reacciones adversas, ipilimumab en combinación con nivolumab se deben suspender e iniciar tratamiento con corticosteroides. Una vez que se produzca la mejoría, se debe reiniciar ipilimumab en combinación con nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Ipilimumab en combinación

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

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

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

### Precauciones específicas de la enfermedad

#### *Melanoma*

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

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

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

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

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

En comparación con nivolumab en monoterapia se ha establecido un aumento de la SLP para la combinación de ipilimumab con nivolumab, solo en los pacientes con baja expresión de PD-L1 en el tumor. La mejora en SG fue similar entre ipilimumab en combinación con nivolumab y nivolumab en monoterapia en pacientes con alta expresión de PD-L1 en el tumor (PD-L1  $\geq 1\%$ ). Antes de iniciar el tratamiento con la combinación, se aconseja a los prescriptores que evalúen de forma cuidadosa tanto a los pacientes individualmente como a las características del tumor, teniendo en cuenta los beneficios observados y la toxicidad de la combinación con respecto a nivolumab en monoterapia (ver las secciones 4.8 y 5.1).

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

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

#### *Carcinoma de células renales*

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

#### *Cáncer de pulmón no microcítico*

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

#### *Mesotelioma pleural maligno*

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

#### *Cáncer colorrectal dMMR o MSI-H*

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

#### *Carcinoma de células escamosas de esófago*

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

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

### Carcinoma hepatocelular

Se excluyeron del ensayo clínico de CHC los pacientes con un estado funcional basal ECOG  $\geq 2$ , trasplante hepático previo, enfermedad hepática clase C según la escala Child-Pugh, antecedentes de metástasis cerebrales concurrentes, antecedentes de encefalopatía hepática (dentro de los 12 meses de la aleatorización), ascitis clínicamente relevante, infección por el VIH, o coinfección activa por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) o por el VHB y el virus de la hepatitis D (VHD), enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica (ver secciones 4.5 y 5.1). Se dispone de datos limitados en pacientes con CHC y Child-Pugh B. Ante la ausencia de datos, ipilimumab en combinación con nivolumab seguido de nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de considerar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

En el CHC, se observó un mayor número de muertes en el plazo de 6 meses con ipilimumab en combinación con nivolumab en comparación con lenvatinib o sorafenib. Las características de peor pronóstico pueden asociarse a un mayor riesgo de muerte. Los médicos deben tener en cuenta este riesgo antes de iniciar el tratamiento con ipilimumab en combinación con nivolumab en pacientes con características de peor pronóstico.

### Pacientes con enfermedad autoinmune

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

### Pacientes con dieta controlada de sodio

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

### Administración conjunta con vemurafenib

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

### Administración secuencial con vemurafenib

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

### Población pediátrica

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

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

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

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

##### Otras formas de interacción

###### Corticoesteroides

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

###### Anticoagulantes

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

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

##### Lactancia

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

## Fertilidad

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

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

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

### **4.8 Reacciones adversas**

#### *Ipilimumab en monoterapia (ver sección 4.2)*

##### a. Resumen del perfil de seguridad

Se ha administrado ipilimumab aproximadamente a 10 000 pacientes en un programa clínico en el que se ha evaluado su uso en diversas dosis y en distintos tipos tumorales. A menos que se especifique otra cosa, los datos siguientes reflejan la exposición a ipilimumab a una dosis de 3 mg/kg en ensayos clínicos de melanoma. En el estudio de Fase 3 MDX010-20 (ver sección 5.1), los pacientes recibieron una mediana de 4 dosis (rango 1-4).

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

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

##### b. Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en pacientes con melanoma avanzado que recibieron ipilimumab a dosis de 3 mg/kg en ensayos clínicos (n = 767) y en la vigilancia poscomercialización se presentan en la Tabla 6.

Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ); muy raras ( $< 1/10\,000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos de poscomercialización disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Las tasas de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario en pacientes con HLA-A2\*0201 positivo que recibieron ipilimumab en el estudio MDX010-20 fueron similares a las observadas en el programa clínico global.

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



Los datos de seguridad de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, tratados con ipilimumab (3 mg/kg, con un seguimiento mínimo de 3 años) e incluidos en el estudio observacional CA184143, prospectivo, multicéntrico (N = 1 151) fueron similares a los notificados en los ensayos clínicos de ipilimumab en melanoma avanzado.

**Tabla 6: reacciones adversas en pacientes con melanoma avanzado tratados con ipilimumab 3 mg/kg<sup>a</sup>**

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

<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	hipotensión, rubor, sofocos
Poco frecuentes	vasculitis, angiopatía <sup>b</sup> , isquemia periférica, hipotensión ortostática
Raras	arteritis temporal <sup>d</sup>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	disnea, tos, rinitis alérgica
Poco frecuentes	insuficiencia respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo <sup>b</sup> , infiltración pulmonar, edema pulmonar, neumonitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	diarrea <sup>c</sup> , vómitos, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal
Frecuentes	hemorragia gastrointestinal, colitis <sup>b,c</sup> , enfermedad por reflujo gastroesofágico, inflamación de la mucosa <sup>d</sup> , gastroenteritis, estomatitis
Poco frecuentes	perforación gastrointestinal <sup>b,c</sup> , perforación del intestino grueso <sup>b,c</sup> , perforación intestinal <sup>b,c</sup> , peritonitis <sup>b</sup> , diverticulitis, pancreatitis, enterocolitis, úlcera gástrica, úlcera del intestino grueso, esofagitis, íleo <sup>d</sup> , proctitis <sup>d</sup>
Raras	insuficiencia pancreática exocrina, enfermedad celíaca
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes	anomalías de la función hepática
Poco frecuentes	insuficiencia hepática <sup>b,c</sup> , hepatitis, hepatomegalia, ictericia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	erupción <sup>c</sup> , prurito <sup>c</sup>
Frecuentes	dermatitis, eritema, vitíligo, urticaria, eczema <sup>d</sup> , alopecia, sudores nocturnos, piel seca
Poco frecuentes	necrólisis epidérmica tóxica <sup>b,c</sup> , vasculitis leucocitoclástica, exfoliación cutánea, cambios en la coloración del cabello <sup>d</sup>
Raras	eritema multiforme <sup>d</sup> , psoriasis <sup>d</sup> , reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) <sup>d</sup>
Frecuencia no conocida	penfigoide
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético <sup>f</sup>
Frecuentes	artralgia, mialgia, espasmos musculares, artritis
Poco frecuentes	polimialgia reumática, miositis <sup>d</sup> , debilidad muscular <sup>d</sup>
Raras	polimiositis <sup>d</sup>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	insuficiencia renal <sup>b</sup>
Poco frecuentes	glomerulonefritis <sup>c</sup> , nefritis autoinmune <sup>d</sup> , acidosis tubular renal, hematuria <sup>d</sup> , cistitis no infecciosa <sup>g</sup> , proteinuria <sup>d</sup>
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Poco frecuentes	amenorrea
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	cansancio, reacción en el lugar de la inyección, pirexia, edema, dolor
Frecuentes	escalofríos, astenia, enfermedad similar a la gripe <sup>d</sup>
Poco frecuentes	fallo multiorgánico <sup>b,c</sup> , síndrome de respuesta inflamatoria sistémica <sup>d</sup> , reacción relacionada con la perfusión

<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes	elevación de la alanina aminotransferasa <sup>c</sup> , elevación de la aspartato aminotransferasa <sup>c</sup> , elevación de la fosfatasa alcalina sanguínea <sup>d</sup> , elevación de la bilirrubina sanguínea, elevación de la lipasa <sup>c</sup>
Poco frecuentes	elevación de la gamma-glutamyl transferasa <sup>d</sup> , elevación de la creatinina sanguínea, elevación de la hormona estimulante del tiroides en sangre, disminución del cortisol sanguíneo, disminución de la corticotropina sanguínea, elevación de la amilasa sanguínea <sup>c</sup> , anticuerpo antinuclear positivo <sup>d</sup> , disminución de la testosterona sanguínea
Raras	disminución de la hormona estimulante del tiroides en sangre <sup>d</sup> , disminución de la tiroxina <sup>d</sup> , prolactina anormal en sangre <sup>d</sup>

Las frecuencias de las reacciones adversas presentadas en la Tabla 6 pueden no ser totalmente atribuibles a ipilimumab, sino que pueden contener contribuciones de la enfermedad subyacente.

- <sup>a</sup> Las frecuencias están basadas en datos agrupados de 9 ensayos clínicos que investigaron la dosis de 3 mg/kg de ipilimumab en melanoma.
- <sup>b</sup> Incluyendo un resultado mortal.
- <sup>c</sup> Se facilita información adicional sobre estas reacciones adversas potencialmente inflamatorias en la "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" y en la sección 4.4. Los datos presentados en esas secciones reflejan fundamentalmente la experiencia de un estudio de Fase 3, MDX010-20.
- <sup>d</sup> Datos fuera de los 9 ensayos clínicos terminados en melanoma fueron incluidos en determinaciones de frecuencia.
- <sup>e</sup> Acontecimiento adverso posterior a la comercialización (ver también sección 4.4).
- <sup>f</sup> El dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, molestias musculoesqueléticas, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor en la columna vertebral.
- <sup>g</sup> Notificados en ensayos clínicos y después de la comercialización.
- <sup>h</sup> Diabetes mellitus tipo 1 que puede estar asociada con cetoacidosis diabética.

Se han notificado reacciones adversas adicionales no enumeradas en la Tabla 6 en pacientes que recibieron otras dosis (ya fueran < o > 3 mg/kg) de ipilimumab en ensayos clínicos de melanoma. Estas reacciones adicionales se produjeron con una frecuencia < 1% a menos que se notifique otro dato: meningismo, miocarditis, derrame pericárdico, miocardiopatía, hepatitis autoinmune, eritema nodoso, pancreatitis autoinmune, hiperpituitarismo, hipoparatiroidismo, peritonitis infecciosa, epiescleritis, escleritis, fenómeno de Raynaud, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, síndrome de liberación de citoquinas, sarcoidosis, disminución de la gonadotropina sanguínea, leucopenia, policitemia, linfocitosis, miositis ocular, e hipoacusia neurosensorial.

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

#### *Ipilimumab en combinación con nivolumab (con o sin quimioterapia) (ver sección 4.2)*

##### a. Resumen del perfil de seguridad

Cuando ipilimumab se administre en combinación, consulte la Ficha Técnica de los otros agentes terapéuticos antes del inicio del tratamiento. Para obtener información adicional sobre el perfil de seguridad de los otros agentes terapéuticos usados en combinación con ipilimumab, consulte la Ficha Técnica correspondiente.

En el conjunto de datos agrupados de ipilimumab administrado en combinación con nivolumab (con o sin quimioterapia) en los distintos tipos de tumores (n = 2 626) con un seguimiento mínimo de 6 a 47 meses, las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) fueron fatiga (47%), diarrea (35%), erupción (37%), náuseas (27%), prurito (29%), dolor musculoesquelético (26%), pirexia (23%), disminución del apetito (22%), tos (21%), dolor abdominal (18%), vómitos (18%), estreñimiento (18%), artralgia (18%), disnea (17%), hipotiroidismo (16%), cefalea (15%), infección del tracto respiratorio superior (13%), edema (13%) y mareos (10%). La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-5 fue del 66% para ipilimumab en combinación con nivolumab (con o sin quimioterapia), con un 1,0% de las reacciones adversas mortales atribuibles al fármaco del ensayo. En los pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg para el melanoma, se notificaron fatiga (62%), erupción (57%), diarrea (52%), náuseas (42%), prurito (40%), pirexia (36%) y cefalea (26%) con una tasa de incidencia  $\geq 10\%$  superior a las tasas de incidencia notificadas en el conjunto de datos agrupados de ipilimumab en combinación con nivolumab (con o sin quimioterapia).

En los pacientes tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 360 mg y quimioterapia para el CPNM, se notificaron anemia (32%) y neutropenia (15%) con una tasa de incidencia  $\geq 10\%$  superior a las tasas de incidencia notificadas en el conjunto de datos agrupados de ipilimumab en combinación con nivolumab (con o sin quimioterapia).

#### b. Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en el conjunto de datos agrupados de pacientes tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab (con o sin quimioterapia) (n = 2 626) y de poscomercialización se presentan en la Tabla 7. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ); muy raras ( $< 1/10\,000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos de poscomercialización disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

**Tabla 7: reacciones adversas con ipilimumab en combinación con otros agentes terapéuticos**

	<b>Combinación con nivolumab (con o sin quimioterapia)</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes	infección del tracto respiratorio superior
Frecuentes	neumonía, bronquitis, conjuntivitis
Raras	meningitis aséptica
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes	anemia <sup>b,i</sup> , trombocitopenia <sup>b</sup> , leucopenia <sup>b</sup> , linfopenia <sup>b</sup> , neutropenia <sup>b</sup>
Frecuentes	eosinofilia
Poco frecuentes	neutropenia febril
Frecuencia no conocida	linfocitosis hemofagocítica
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuentes	reacción relacionada con la perfusión (incluido el síndrome de liberación de citocinas), hipersensibilidad
Raras	sarcoidosis
Frecuencia no conocida	rechazo de trasplantes de órganos sólidos <sup>f</sup>
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Muy frecuentes	hipotiroidismo
Frecuentes	hipertiroidismo, tiroiditis, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, hipopituitarismo, diabetes mellitus
Poco frecuentes	cetoacidosis diabética
Raras	hipoparatiroidismo
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	disminución del apetito, hiperglucemia <sup>b</sup> , hipoglucemia <sup>b</sup>
Frecuentes	deshidratación, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, disminución de peso
Poco frecuentes	acidosis metabólica
Frecuencia no conocida	síndrome de lisis tumoral <sup>g</sup>

	<b>Combinación con nivolumab (con o sin quimioterapia)</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	cefalea
Frecuentes	mareo, neuropatía periférica
Poco frecuentes	polineuropatía, parálisis del nervio peroneo, neuropatía autoinmune (incluidas parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), encefalitis, miastenia grave
Raras	síndrome de Guillain-Barré, neuritis, mielitis (incluyendo mielitis transversa)
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	visión borrosa, ojo seco
Poco frecuentes	uveítis, episcleritis
Raras	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, desprendimiento seroso de la retina
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Frecuentes	taquicardia, fibrilación auricular
Poco frecuentes	miocarditis <sup>a</sup> , arritmia (incluida arritmia ventricular) <sup>a</sup> , bradicardia
Frecuencia no conocida	trastornos pericárdicos <sup>h</sup>
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	hipertensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy frecuentes	tos, disnea
Frecuentes	neumonitis <sup>a</sup> , embolia pulmonar <sup>a</sup> , derrame pleural
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento
Frecuentes	colitis <sup>a</sup> , pancreatitis, estomatitis, gastritis, boca seca
Poco frecuentes	duodenitis
Raras	perforación intestinal <sup>a</sup> , insuficiencia pancreática exocrina, enfermedad celíaca
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes	hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	erupción <sup>c</sup> , prurito
Frecuentes	alopecia, vitíligo, urticaria, piel seca, eritema
Poco frecuentes	síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, psoriasis, otros trastornos del liquen <sup>j</sup>
Raras	necrólisis epidérmica tóxica <sup>a,d</sup> , liquen escleroso
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético <sup>e</sup> , artralgia
Frecuentes	espasmos musculares, debilidad muscular, artritis
Poco frecuentes	polimialgia reumática, miopatía, miositis (incluida polimiositis) <sup>a</sup>
Raras	espondiloartropatía, síndrome de Sjögren, rabdomiolisis <sup>a</sup>

<b>Combinación con nivolumab (con o sin quimioterapia)</b>	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	fallo renal (incluido daño renal agudo) <sup>a</sup>
Poco frecuentes	nefritis tubulointersticial, nefritis
Raras	cistitis no infecciosa
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	fatiga, pirexia, edema (incluido edema periférico)
Frecuentes	dolor torácico, dolor, escalofríos
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Muy frecuentes	elevación de la fosfatasa alcalina <sup>b</sup> , elevación de la AST <sup>b</sup> , elevación de la ALT <sup>b</sup> , elevación de la bilirrubina total <sup>b</sup> , elevación de la creatinina <sup>b</sup> , elevación de la amilasa <sup>b</sup> , elevación de la lipasa <sup>b</sup> , hiponatremia <sup>b</sup> , hiperpotasemia <sup>b</sup> , hipopotasemia <sup>b</sup> , hipercalcemia <sup>b</sup> , hipocalcemia <sup>b</sup>
Frecuentes	hipernatremia <sup>b</sup> , hipermagnesemia <sup>b</sup> , elevación de la hormona estimulante tiroidea, elevación de la gamma-glutamyl transferasa

Las frecuencias de las reacciones adversas presentadas en la Tabla 7 pueden no ser totalmente atribuibles a ipilimumab solo o en combinación con otros agentes terapéuticos, sino que se pueden deber también a la enfermedad subyacente o al medicamento utilizado en combinación.

<sup>a</sup> Se han notificado casos mortales en ensayos clínicos finalizados o en curso.

<sup>b</sup> Las frecuencias de las exploraciones complementarias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento de los valores de laboratorio basales. Ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas; anomalías de laboratorio” a continuación.

<sup>c</sup> Erupción es un término compuesto que incluye erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción folicular, erupción macular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción pustular, erupción papuloescamosa, erupción vesicular, erupción generalizada, erupción exfoliativa, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa, erupción nodular y penfigoide.

<sup>d</sup> Notificado también en ensayos fuera del conjunto de datos agrupados. La frecuencia se basa en la exposición durante todo el programa.

<sup>e</sup> El dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, molestias musculoesqueléticas, mialgia, mialgia intercostal, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor en la columna vertebral.

<sup>f</sup> Acontecimiento poscomercialización (ver también sección 4.4).

<sup>g</sup> Notificados en ensayos clínicos y después de la comercialización.

<sup>h</sup> Trastornos pericárdicos es un término compuesto que incluye pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco y síndrome de Dressler.

<sup>i</sup> Anemia es un término compuesto que incluye, entre otras causas, anemia hemolítica y anemia autoinmune, disminución de hemoglobina, anemia por deficiencia de hierro y disminución del recuento de glóbulos rojos.

<sup>j</sup> Trastornos del liquen es un término compuesto que incluye queratosis liquenoide y liquen plano.

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Ipilimumab en combinación se asocia con reacciones adversas inmunorrelacionadas. Con el tratamiento médico adecuado, las reacciones adversas inmunorrelacionadas se resuelven en la mayoría de los casos. Generalmente, la suspensión permanente del tratamiento fue necesaria en una mayor proporción de pacientes que recibieron ipilimumab en combinación con nivolumab que en aquellos que recibieron nivolumab en monoterapia. La Tabla 8 indica el porcentaje de pacientes con reacciones adversas inmunorrelacionadas que suspendieron de forma permanente el tratamiento. Además, para los pacientes que experimentaron un acontecimiento, la Tabla 8 indica el porcentaje de pacientes que requirieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg al día de prednisona o equivalente). Las pautas de tratamiento para estas reacciones adversas se describen en la sección 4.4.

**Tabla 8: reacciones adversas inmunorrelacionadas que llevaron a la suspensión permanente o que requirieron dosis altas de corticosteroides**

	Ipilimumab en combinación con nivolumab (con o sin quimioterapia) %
<b>Reacción adversa inmunorrelacionada que llevó a la suspensión permanente</b>	
Neumonitis	2,1
Colitis	6
Hepatitis	5
Nefritis e insuficiencia renal	1,1
Endocrinopatías	2,2
Cutáneas	1,0
Hipersensibilidad/Reacción a la perfusión	0,3
<b>Reacción adversa inmunorrelacionada que requirió altas dosis de corticosteroides<sup>a,b</sup></b>	
Neumonitis	59
Colitis	32
Hepatitis	39
Nefritis e insuficiencia renal	27
Endocrinopatías	18
Cutáneas	8
Hipersensibilidad/Reacción a la perfusión	18

<sup>a</sup> al menos 40 mg al día de prednisona o equivalente

<sup>b</sup> la frecuencia se basa en el número de pacientes que experimentaron la reacción adversa inmunorrelacionada

#### Reacciones gastrointestinales relacionadas con el sistema inmunitario

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

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

#### Colitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de diarrea o colitis fue del 26,0% (682/2 626). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 8,1% (212/2 626), 6,4% (167/2 626) y 0,2% (4/2 626) de los pacientes, respectivamente. Dos pacientes (< 0,1%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 1,4 meses (rango: 0,0-48,9). La resolución se produjo en 618 pacientes (91%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,9 semanas (rango: 0,1-170,0<sup>+</sup>). En los pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg para el melanoma, la incidencia de diarrea o colitis fue 46,7%, incluyendo Grado 2 (13,6%), Grado 3 (15,8%) y Grado 4 (0,4%).

#### Neumonitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de neumonitis, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial fue 6,0% (157/2 626). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 3,0% (78/2 626), el 1,0% (27/2 626) y el 0,3%

(8/2 626) de los pacientes, respectivamente. Cuatro pacientes (0,2%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 2,7 meses (rango: 0,1-56,8). La resolución se produjo en 129 pacientes (82,2%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 6,1 semanas (rango: 0,1<sup>+</sup>-149,3<sup>+</sup>).

#### Hepatotoxicidad relacionada con el sistema inmunitario

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

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

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

En pacientes tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue del 21,2% (556/2 626). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 5,0% (132/2 626), el 8,3% (218/2 626) y el 1,3% (34/2 626) de los pacientes, respectivamente. Siete pacientes (0,3%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 1,5 meses (rango: 0,0-36,6). La resolución se produjo en 482 pacientes (87,0%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 5,9 semanas (rango: 0,1-175,9<sup>+</sup>). En los pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg para el melanoma, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue del 30,1%, incluyendo Grado 2 (6,9%), Grado 3 (15,8%) y Grado 4 (1,8%). En los pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg para el CHC, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue del 34,3%, incluyendo Grado 2 (8,4%), Grado 3 (14,2%) y Grado 4 (2,7%).

#### Reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario

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

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

En pacientes tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de erupción fue del 46,1% (1 210/2 626). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 14,3% (375/2 626), el 4,6% (120/2 626) y 0,1% (3/2 626) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 0,7 meses (rango: 0,0-33,8). La



resolución se produjo en 843 pacientes (70%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 12,1 semanas (rango: 0,1-268,7<sup>+</sup>). En los pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg para el melanoma, la incidencia de erupción fue del 65,2%, incluyendo Grado 2 (20,3%) y Grado 3 (7,8%).

#### Reacciones neurológicas relacionadas con el sistema inmunitario

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

#### Nefritis e insuficiencia renal inmunorrelacionadas

En pacientes tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue del 5,4% (141/2 626). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 2,0% (52/2 626), el 0,8% (21/2 626) y el 0,4% (11/2 626) de los pacientes, respectivamente. Dos pacientes (< 0,1%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 2,6 meses (rango: 0,0-34,8). La resolución se produjo en 110 pacientes (78,0%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 5,9 semanas (rango: 0,1-172,1<sup>+</sup>).

#### Endocrinopatía relacionada con el sistema inmunitario

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

En pacientes tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de trastornos tiroideos fue del 23,2% (608/2 626). Se notificaron casos de trastornos tiroideos de Grado 2 y Grado 3 en el 12,7% (333/2 626) y el 1,0% (27/2 626) de los pacientes, respectivamente. Se produjo hipofisitis de Grado 2 y Grado 3 (incluyendo hipofisitis linfocítica) en el 1,9% (49/2 626) y el 1,5% (40/2 626) de los pacientes, respectivamente. Se produjo hipopituitarismo de Grado 2 y Grado 3 en el 0,6% (16/2 626) y el 0,5% (13/2 626) de los pacientes, respectivamente. Se produjo insuficiencia suprarrenal de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 (incluyendo insuficiencia adrenocortical secundaria, insuficiencia adrenocortical aguda, disminución en sangre de la corticotropina e insuficiencia suprarrenal inmunomediada) en el 2,7% (72/2 626), el 1,6% (43/2 626) y el 0,2% (4/2 626) de los pacientes, respectivamente. Se produjo diabetes mellitus de Grado 1, Grado 2, Grado 3 y Grado 4 (incluyendo diabetes mellitus tipo 1 y cetoacidosis diabética) en el < 0,1% (1/2 626), el 0,3% (8/2 626), 0,3% (7/2 626) y el 0,2% (6/2 626) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue 2,1 meses (rango: 0,0-28,1). La resolución se produjo en 297 pacientes (40,0%). El tiempo hasta la resolución varió de 0,3 hasta 257,1<sup>+</sup> semanas.

#### Reacciones a la perfusión

En pacientes tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue del 4,5% (118/2 626). Se notificaron casos de Grado 1, Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 1,9% (49/2 626), el 2,4% (62/2 626), el 0,2% (6/2 626) y < 0,1% (1/2 626) de los pacientes, respectivamente. En los pacientes con MPM tratados con ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg, la incidencia de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue 12%.

#### Inmunogenicidad

Menos del 2% de los pacientes con melanoma avanzado que recibieron ipilimumab en los ensayos clínicos de Fase 2 y 3 desarrollaron anticuerpos frente a ipilimumab. Ninguno tuvo hipersensibilidad o reacciones anafilácticas relacionadas con la perfusión o peri perfusionales. No se detectaron

anticuerpos neutralizantes frente a ipilimumab. En conjunto, no se observó ninguna asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y las reacciones adversas.

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

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

#### Anomalías de laboratorio

En pacientes tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab (con o sin quimioterapia), la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento desde el nivel basal hasta anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 fue la siguiente: 4,8% para anemia, 1,8% para trombocitopenia, 2,2% para leucopenia, 6,9% para linfopenia, 3,3% para neutropenia, 2,7% para elevación de la fosfatasa alcalina, 9,8% para elevación de la AST, 9,3% para elevación de la ALT, 2,3% para elevación de la bilirrubina total, 1,8% para elevación de la creatinina, 1,4% para hipoalbuminemia, 7,1% para hiperglucemia, 0,7% para hipoglucemia, 7,8% para elevación de la amilasa, 16,3% para elevación de la lipasa, 0,8% para hipocalcemia, 0,2% para hipernatremia, 0,8% para hipercalcemia, 2,0% para hiperpotasemia, 0,8% para hipermagnesemia, 0,4% para hipomagnesemia, 3,0% para hipopotasemia y 8,7% para hiponatremia.

En los pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg para el melanoma, una mayor proporción de pacientes experimentaron un empeoramiento de la elevación de la ALT desde el nivel basal hasta Grado 3 o 4 (15,3%).

#### Población pediátrica

##### Ipilimumab en monoterapia

No se notificaron nuevas reacciones adversas a medicamentos en adolescentes a partir de 12 años de edad.

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

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

En la Tabla 9 se presenta un resumen de los acontecimientos adversos en adolescentes a partir de 12 años de edad, así como en adultos.

**Tabla 9: resumen de acontecimientos adversos después de hasta cuatro dosis de 3, 5 y 10 mg/kg. Todos los pacientes tratados**

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

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

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

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

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

### *Ipilimumab en combinación con nivolumab*

La seguridad de ipilimumab (1 mg/kg cada 3 semanas) en combinación con nivolumab (1 mg/kg o 3 mg/kg durante las primeras 4 dosis, seguido de 3 mg/kg de nivolumab en monoterapia cada 2 semanas) se evaluó en 33 pacientes pediátricos de edades entre ≥ 1 año y < 18 años de edad (incluidos 20 pacientes de 12 a < 18 años de edad) con tumores sólidos o hematológicos recurrentes o

refractarios, incluyendo melanoma avanzado, en el ensayo clínico CA209070. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue, en general, similar al observado en adultos tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab. No se observaron nuevas señales de seguridad. Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en al menos el 20% de los pacientes pediátricos) de ipilimumab en combinación con nivolumab fueron fatiga (33,3%) y prurito maculopapular (21,2%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas para ipilimumab en combinación con nivolumab fueron de Grado 1 o 2 de gravedad. Diez pacientes (30%) presentaron una o más reacciones adversas de Grado 3 a 4.

No se han observado nuevas señales de seguridad en el ensayo clínico CA209908 de 74 pacientes pediátricos con neoplasias malignas primarias del sistema nervioso central (SNC) de alto grado (ver sección 5.1), en relación con los datos disponibles de ensayos en adultos en las distintas indicaciones.

#### Pacientes de edad avanzada

En pacientes con MPM, hubo una tasa más alta de reacciones adversas graves y una tasa más alta de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas en los pacientes de 75 años de edad o mayores (68% y 35%, respectivamente) en relación a todos los pacientes que recibieron ipilimumab en combinación con nivolumab (54% y 28%, respectivamente). Los datos de pacientes con CRC dMMR o MSI-H de 75 años de edad o mayores son limitados (ver sección 5.1). En pacientes con CHC, hubo tasas más altas de reacciones adversas graves e interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas en los pacientes de 75 años de edad o mayores (67% y 35%, respectivamente) en relación a todos los pacientes que recibieron ipilimumab con nivolumab (53% y 27%, respectivamente).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

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

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

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

células-T efectoras/células-T reguladoras que conducirían, por tanto, a la muerte de las células tumorales.

### Efectos farmacodinámicos

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

### Eficacia y seguridad clínica

#### *Ipilimumab en combinación con nivolumab*

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

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

### Ensayos clínicos con ipilimumab en monoterapia

#### Melanoma

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

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

#### MDX010-20

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

buen estado funcional. La evaluación de la respuesta tumoral a ipilimumab se realizó aproximadamente en la Semana 12, después de completar el tratamiento de inducción.

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

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

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

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

En la Tabla 10 se presentan la mediana y las tasas estimadas de SG a 1 año y 2 años.

**Tabla 10: supervivencia global en el estudio MDX010-20**

	Ipilimumab 3 mg/kg n = 137	gp100 <sup>a</sup> n = 136
Mediana Meses (IC del 95%)	10 meses (8,0; 13,8)	6 meses (5,5; 8,7)
SG a 1 año % (IC del 95%)	46% (37,0; 54,1)	25% (18,1; 32,9)
SG a 2 años % (IC del 95%)	24% (16,0; 31,5)	14% (8,0; 20,0)

<sup>a</sup> La vacuna peptídica gp100 es un control experimental.

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

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

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

### CA184-169

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

En la dosis recomendada de 3 mg/kg, la mediana de SG fue similar en el subgrupo de mujeres  $\geq 50$  años de edad en comparación con la población general: (11,40 frente a 11,53 meses). La mediana de SG en el subgrupo con metástasis cerebrales al inicio fue de 5,67 meses a la dosis recomendada de 3 mg/kg.

### Otros estudios con ipilimumab en monoterapia

#### Melanoma

#### CA184332 y CA184338

La SG con ipilimumab 3 mg/kg en monoterapia en un grupo de pacientes naïve a quimioterapia de los ensayos Fase 2 y Fase 3 (N = 78; randomizados) y en pacientes naïve a cualquier tratamiento, en dos estudios observacionales retrospectivos (N = 273 y N = 157) fue generalmente consistente. En los dos estudios observacionales, el 12,1% y 33,1% de los pacientes tuvieron metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico de melanoma avanzado. La mediana de SG y la tasa estimada de supervivencia a 1, 2, 3 y 4 años se presentan en la Tabla 11. La tasa estimada de supervivencia a 1, 2 y 3 años para un grupo de pacientes naïve a quimioterapia (N = 78) de los ensayos clínicos Fase 2 y Fase 3 fue de 54,1% (IC 95%: 42,5 - 65,6), 31,6% (IC 95%: 20,7 - 42,9) y 23,7% (IC 95%: 14,3 - 34,4) respectivamente.

**Tabla 11: supervivencia global en estudios observacionales**

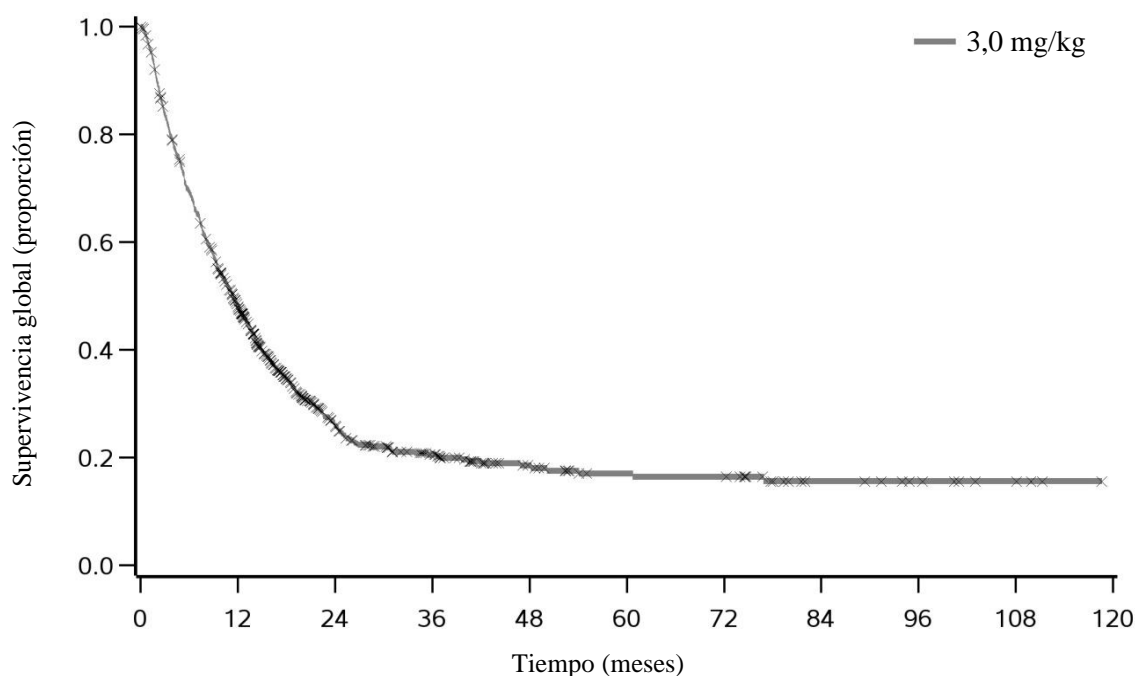
	CA184338 n = 273	CA184332 n = 157
Mediana de SG (IC del 95%)	14 meses (12,8-18,7)	10 meses (7,0-12,8)
SG a 1 año % (IC del 95%)	59% (52,5-64,3)	44% (35,5-51,4)
SG a 2 años % (IC del 95%)	39% (33,1-44,8)	26% (18,9-33,3)
SG a 3 años % (IC del 95%)	31% (25,5-36,7)	22% (15,5-29,2)
SG a 4 años % (IC del 95%)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

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

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

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

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



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

#### Ensayos clínicos con ipilimumab en combinación con nivolumab

##### Melanoma

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

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

Un total de 945 pacientes fueron aleatorizados para recibir ipilimumab en combinación con nivolumab (n = 314), nivolumab en monoterapia (n = 316), o ipilimumab en monoterapia (n = 315). Los pacientes en el grupo de combinación recibieron nivolumab 1 mg/kg durante 60 minutos e ipilimumab 3 mg/kg durante 90 minutos administrados de forma intravenosa cada 3 semanas durante las primeras 4 dosis, seguido de nivolumab 3 mg/kg en monoterapia cada 2 semanas. Los pacientes en el grupo de nivolumab en monoterapia recibieron nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas. Los pacientes en el grupo comparador recibieron ipilimumab 3 mg/kg y placebo de nivolumab administrados de forma



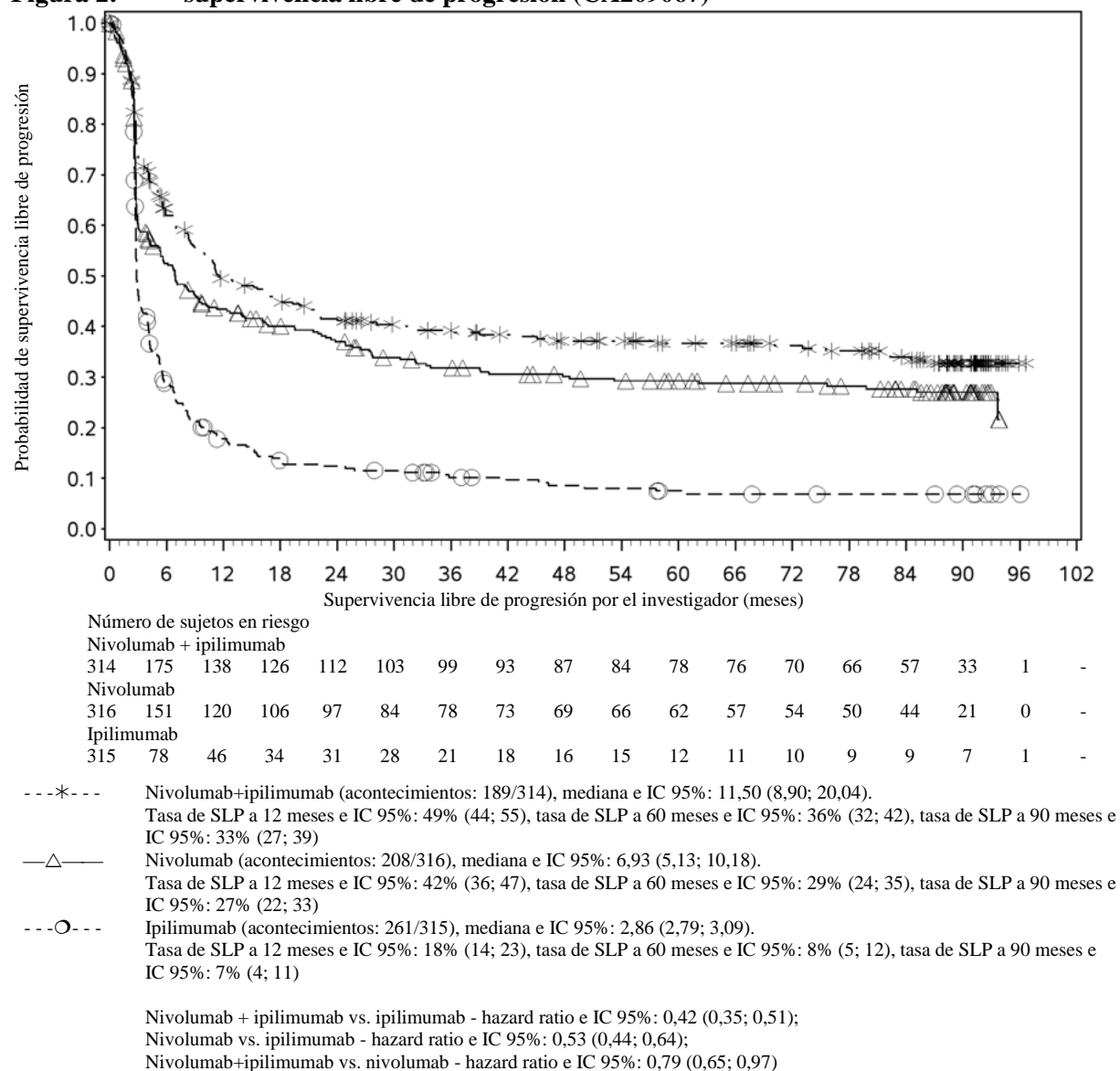
intravenosa cada 3 semanas, durante 4 dosis seguido de placebo cada 2 semanas. La aleatorización se estratificó según la expresión de PD-L1 ( $\geq 5\%$  vs.  $< 5\%$  de expresión en la membrana celular del tumor), el estado BRAF y el estadio M según el sistema de clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC por sus siglas en inglés). El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fue tolerado. Las evaluaciones del tumor se realizaron 12 semanas después de la aleatorización y se siguieron efectuando cada 6 semanas durante el primer año y cada 12 semanas posteriormente. Las variables primarias fueron la supervivencia libre de progresión y la SG. La TRO y la duración de la respuesta también se evaluaron.

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

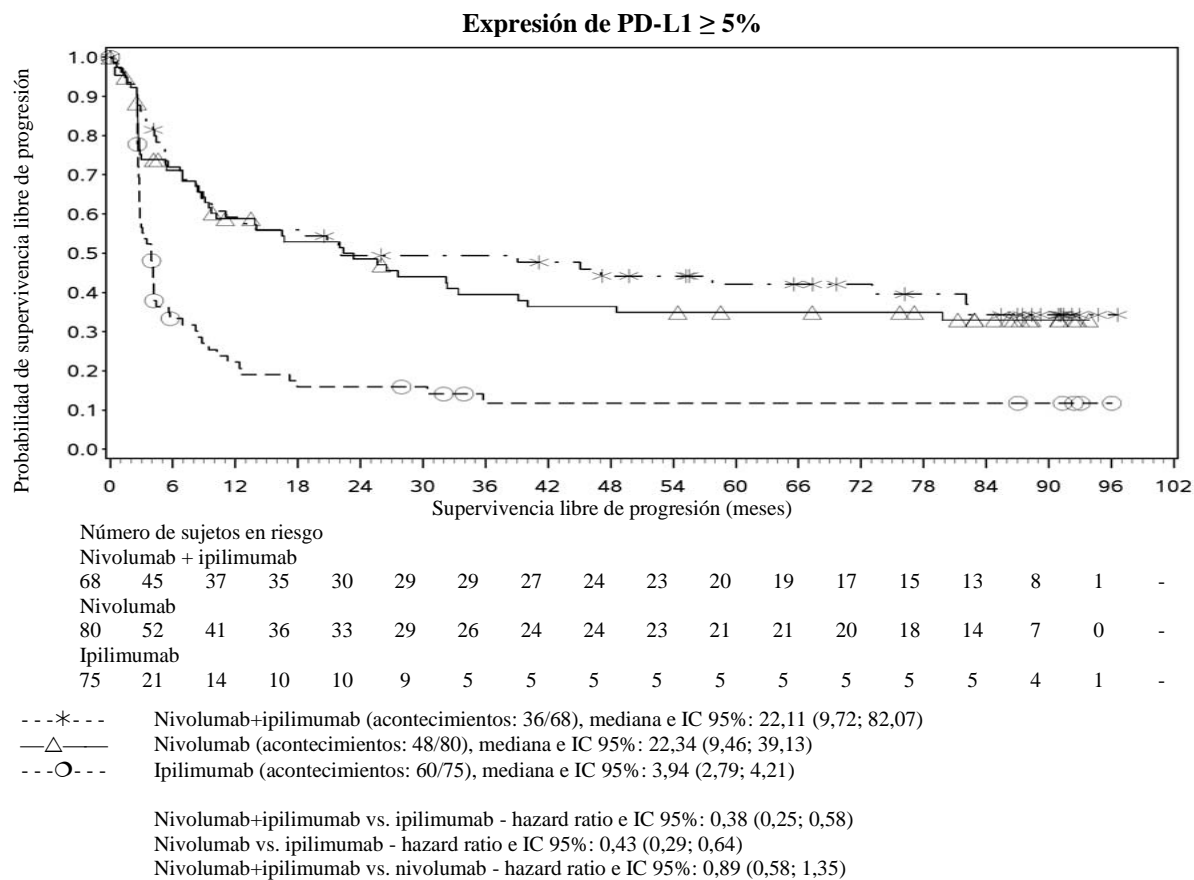
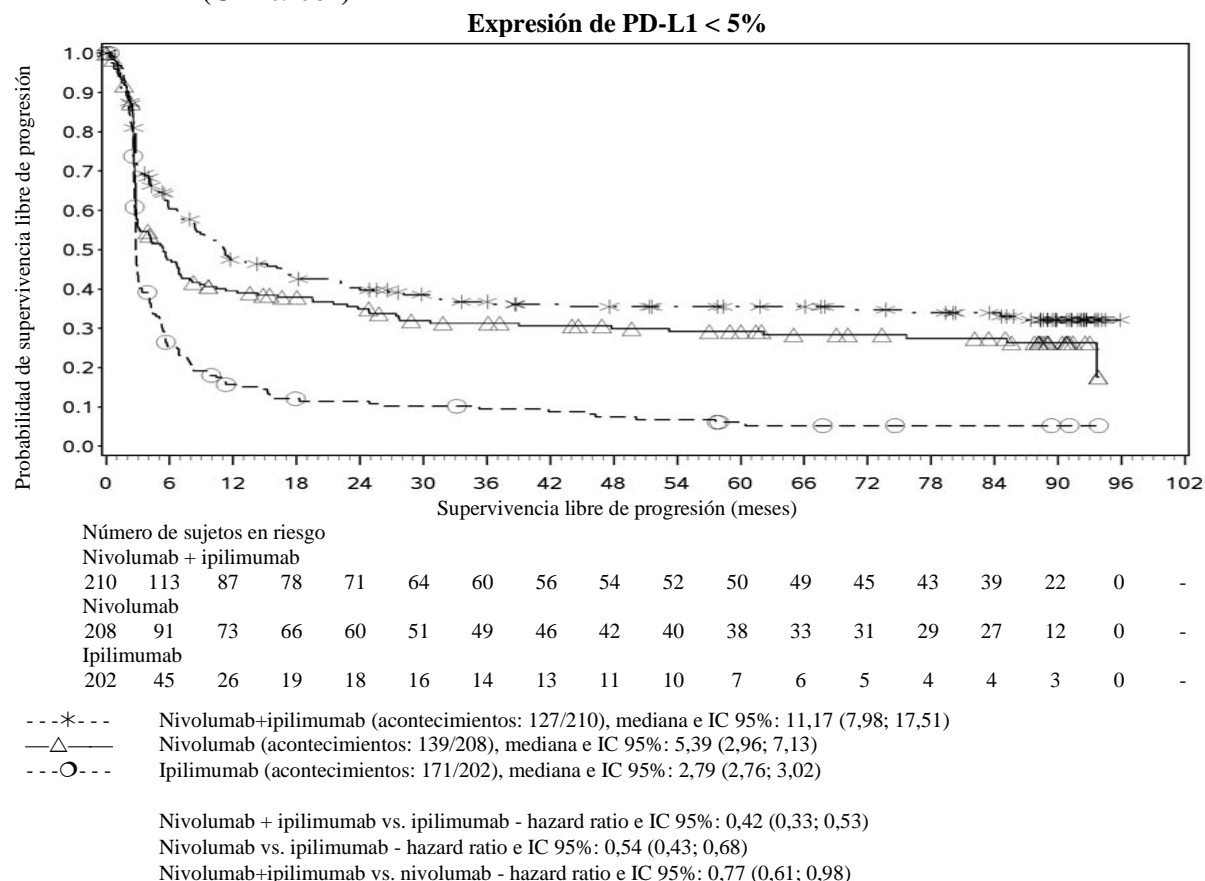
En el análisis primario (seguimiento mínimo de 9 meses) la mediana de la SLP fue de 6,9 meses en el grupo de nivolumab, en comparación con 2,9 meses en el grupo de ipilimumab (HR = 0,57; IC 99,5%: 0,43; 0,76;  $p < 0,0001$ ). La mediana de la SLP fue de 11,5 meses en el grupo de ipilimumab en combinación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

Los resultados de SLP del análisis descriptivo (con un seguimiento mínimo de 90 meses) se muestran en la Figura 2 (toda la población aleatorizada), Figura 3 (cut off del 5% de PD-L1 en el tumor) y Figura 4 (cut off del 1% de PD-L1 en el tumor).

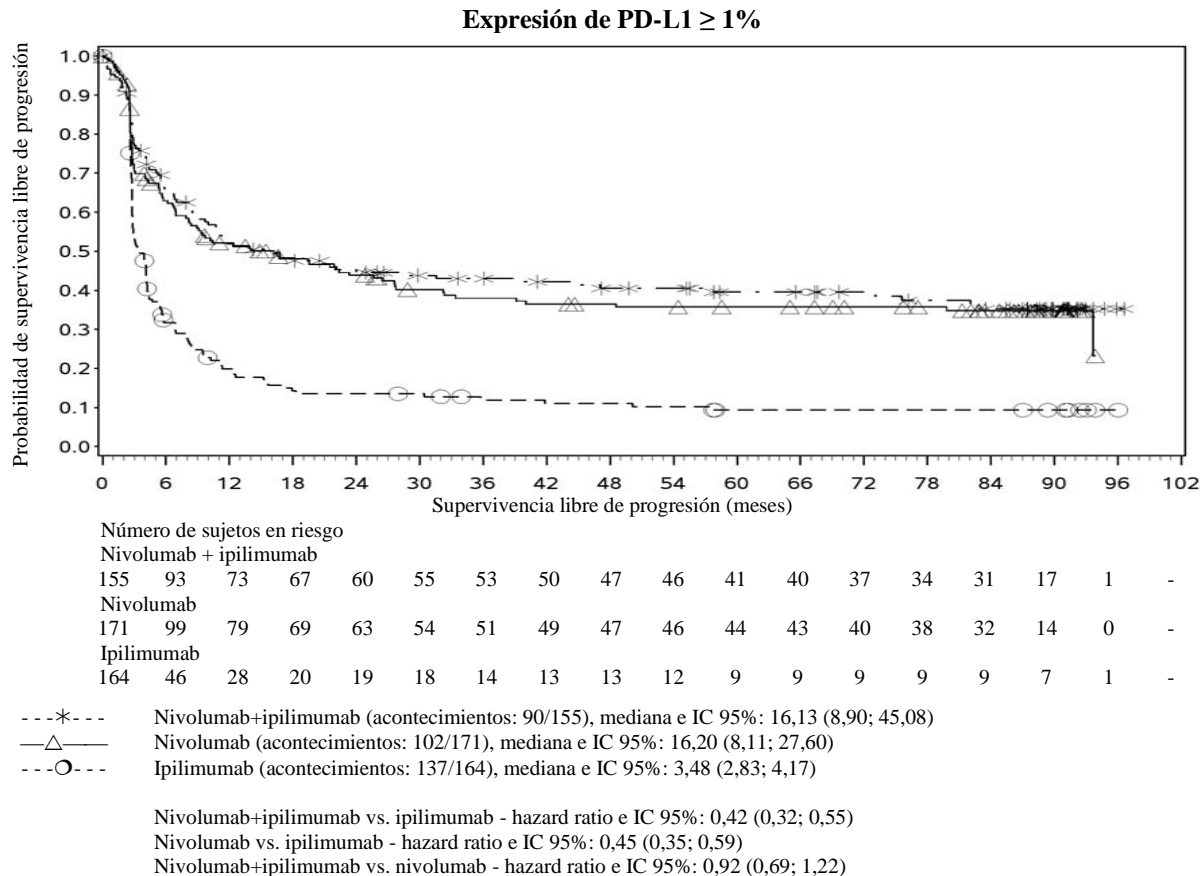
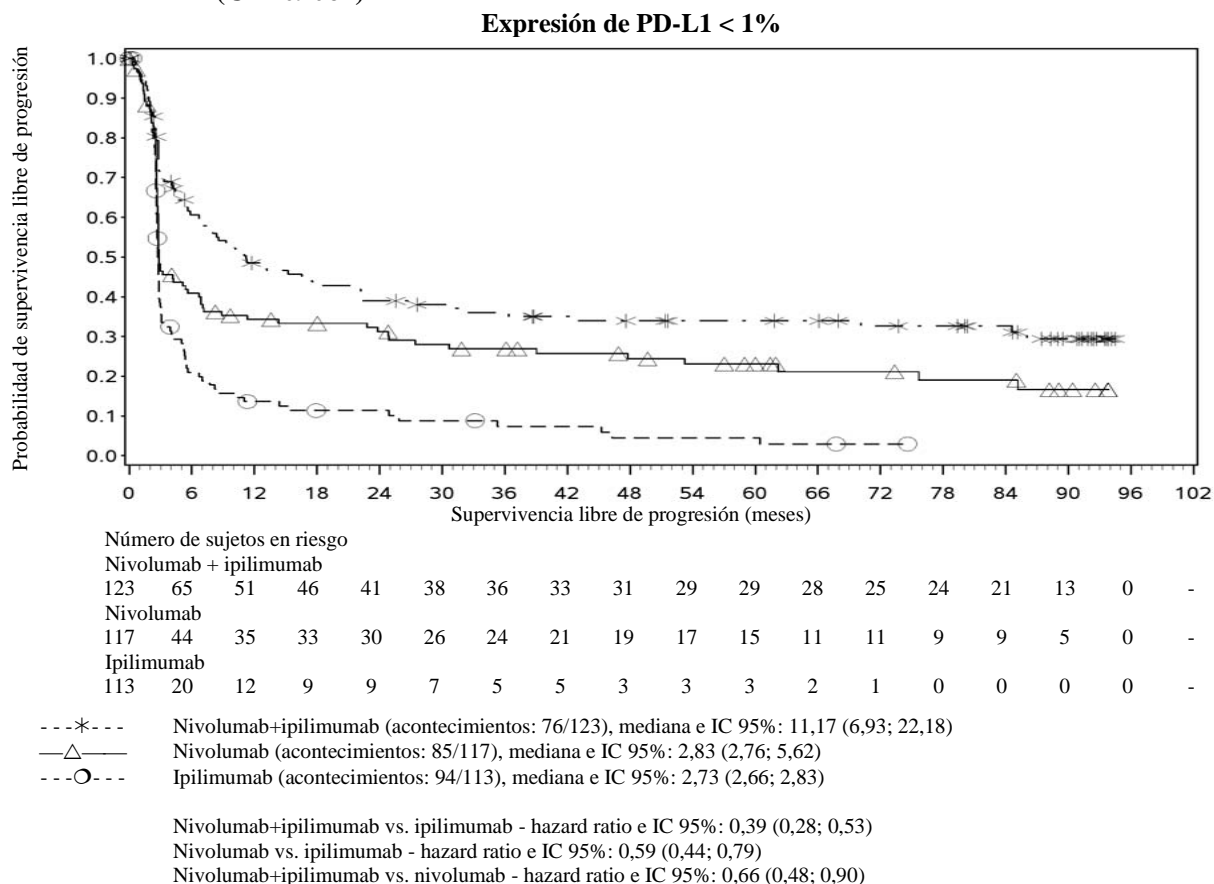
**Figura 2: supervivencia libre de progresión (CA209067)**



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



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

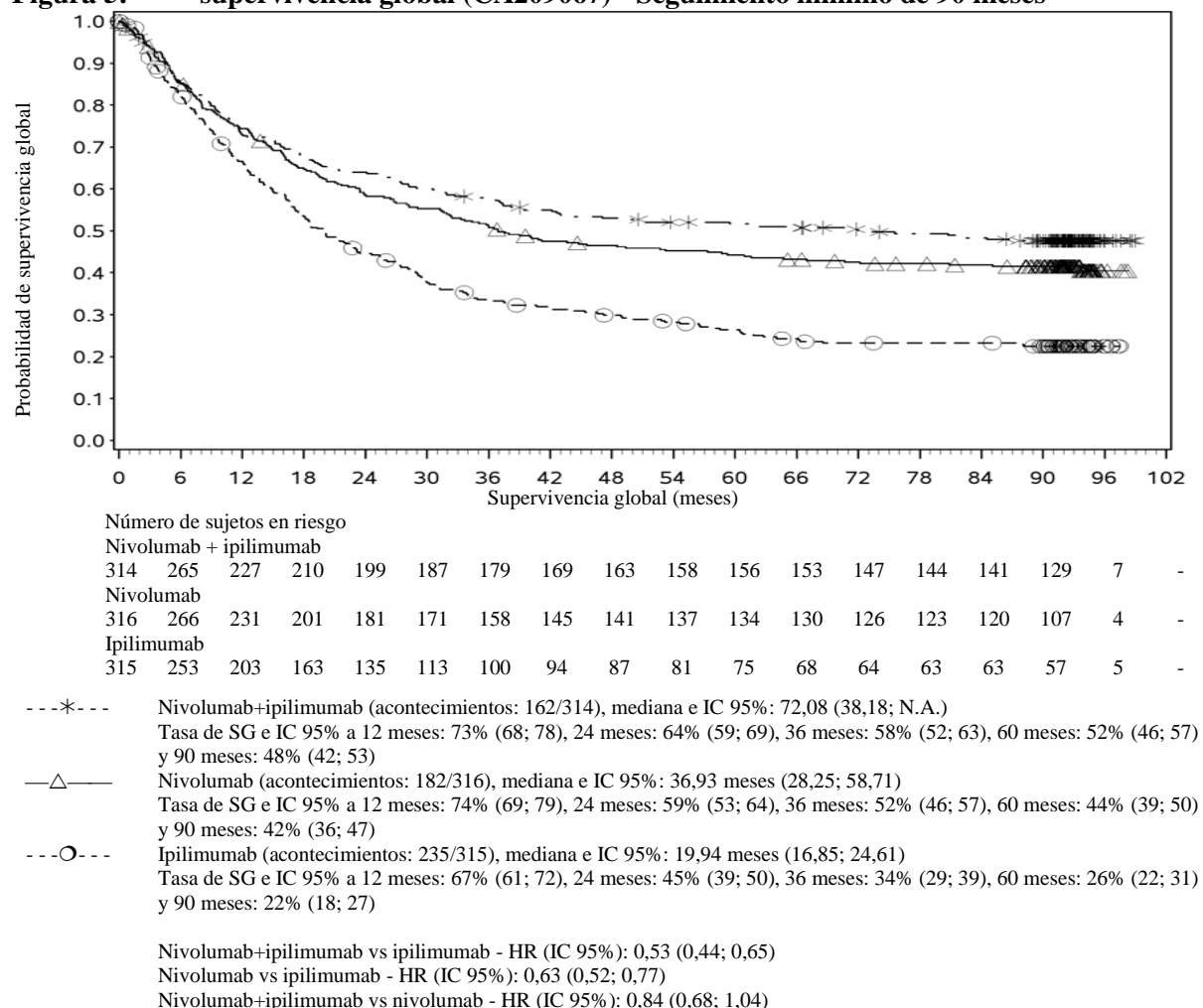


El análisis final (primario) de SG se realizó cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 28 meses. A 28 meses, la mediana de SG no se había alcanzado en el grupo de nivolumab en comparación con 19,98 meses en el grupo de ipilimumab (HR = 0,63, IC 98%: 0,48; 0,81; valor-p: < 0,0001).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

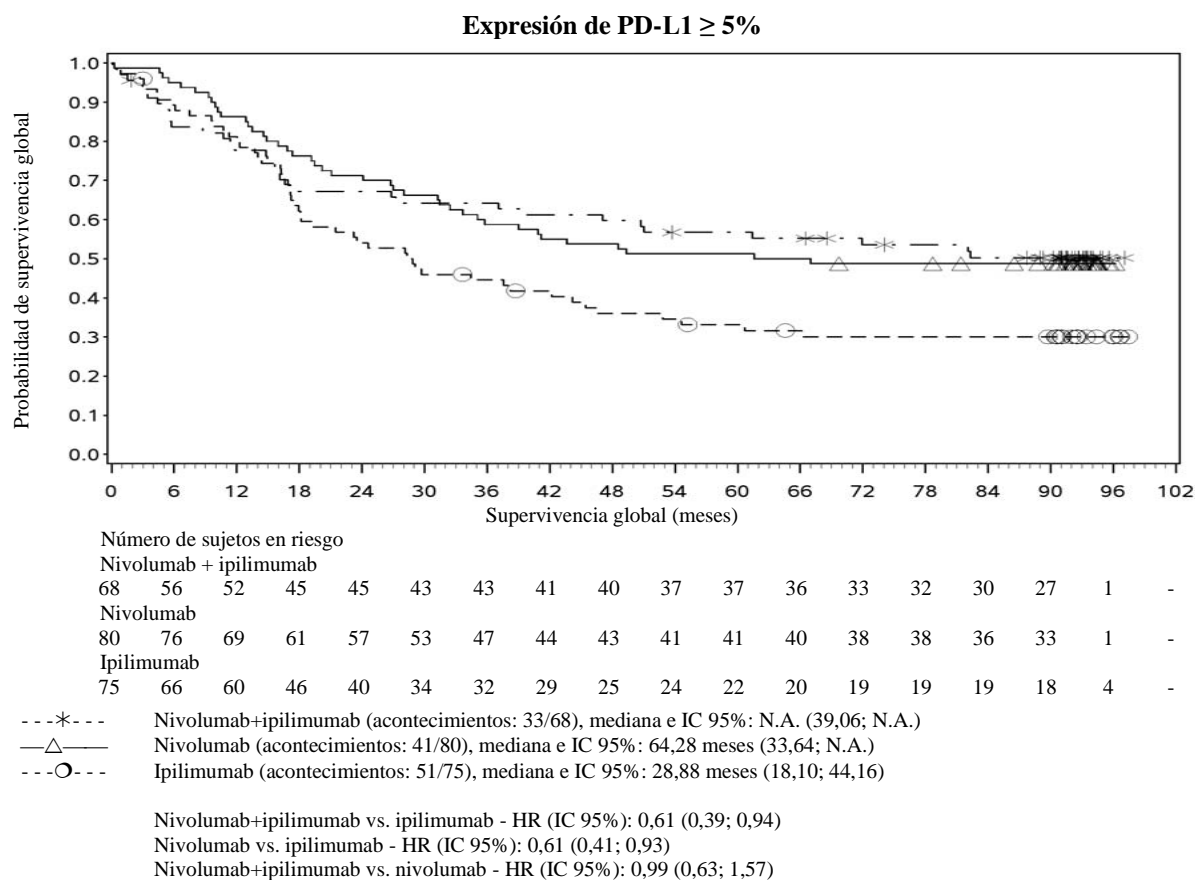
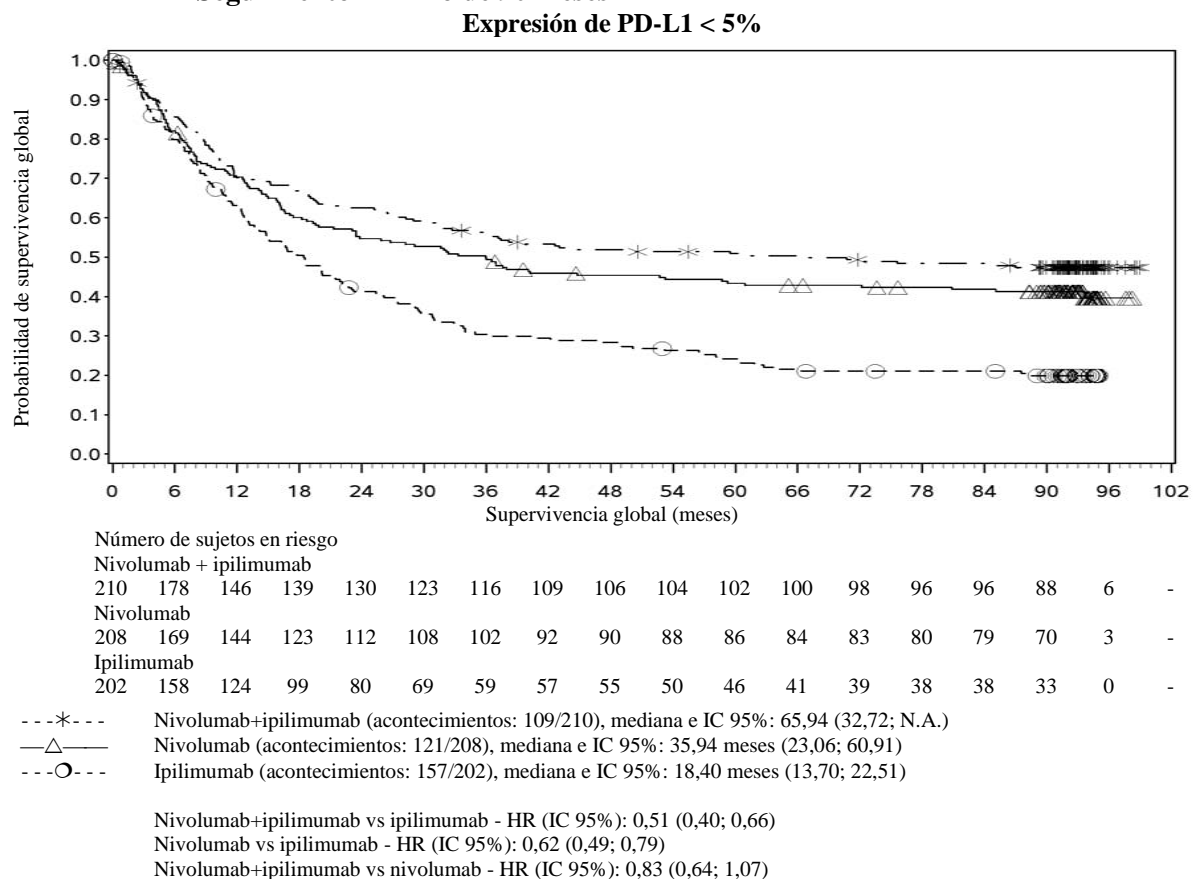
Los resultados de SG en un análisis descriptivo adicional realizado con un seguimiento mínimo de 90 meses muestran resultados consistentes con el análisis primario original. Los resultados de este análisis de seguimiento de SG se muestran en la Figura 5 (todos los pacientes aleatorizados), Figura 6 y 7 (cut off del 5% y 1% de PD-L1 en el tumor).

El análisis de SG no se ajustó para tener en cuenta los tratamientos posteriores recibidos. El 36,0%, 49,1% y 66,3% de los pacientes en los grupos de la combinación, nivolumab en monoterapia e ipilimumab, respectivamente, recibieron tratamiento sistémico posterior. El 19,1%, 34,2% y 48,3% de los pacientes en los grupos de la combinación, nivolumab en monoterapia e ipilimumab, respectivamente, recibieron inmunoterapia posterior (incluido tratamiento anti-PD1, anticuerpo anti-CTLA-4 u otra inmunoterapia).

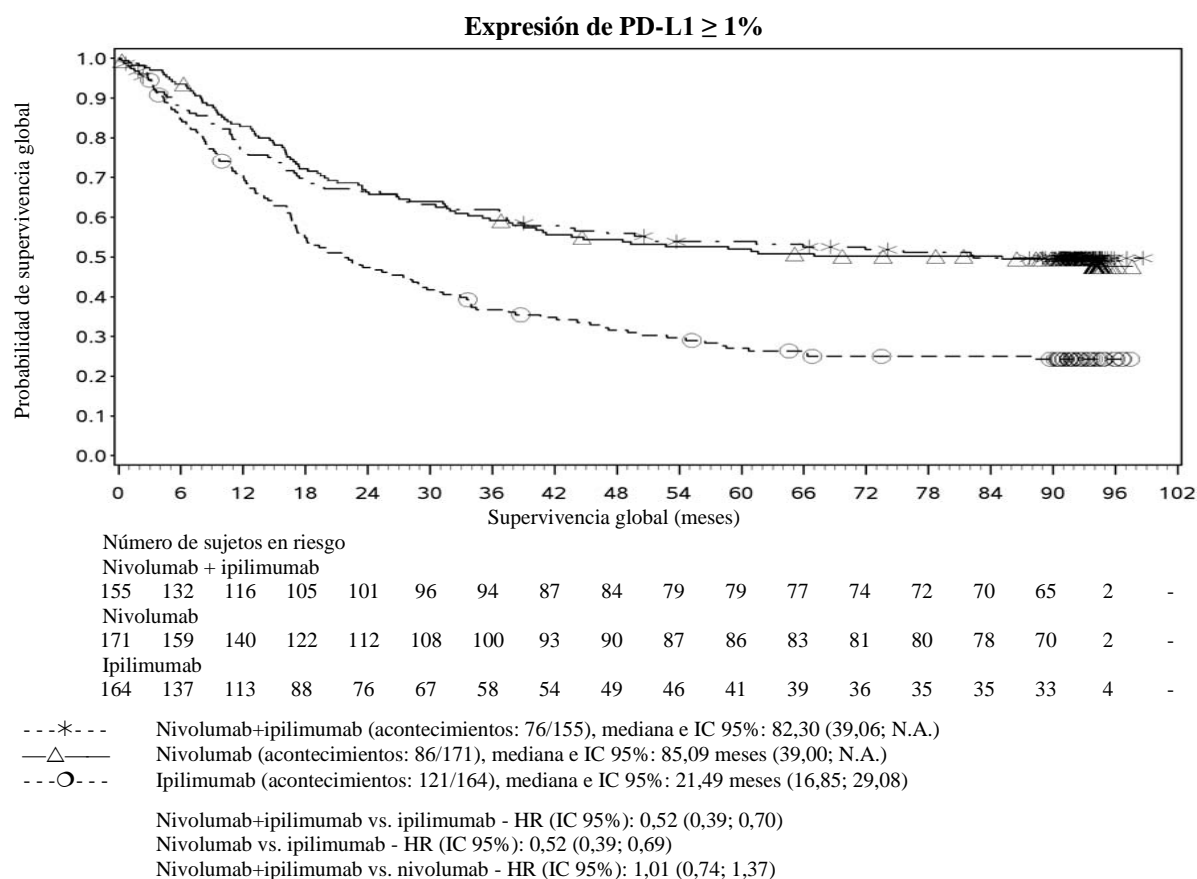
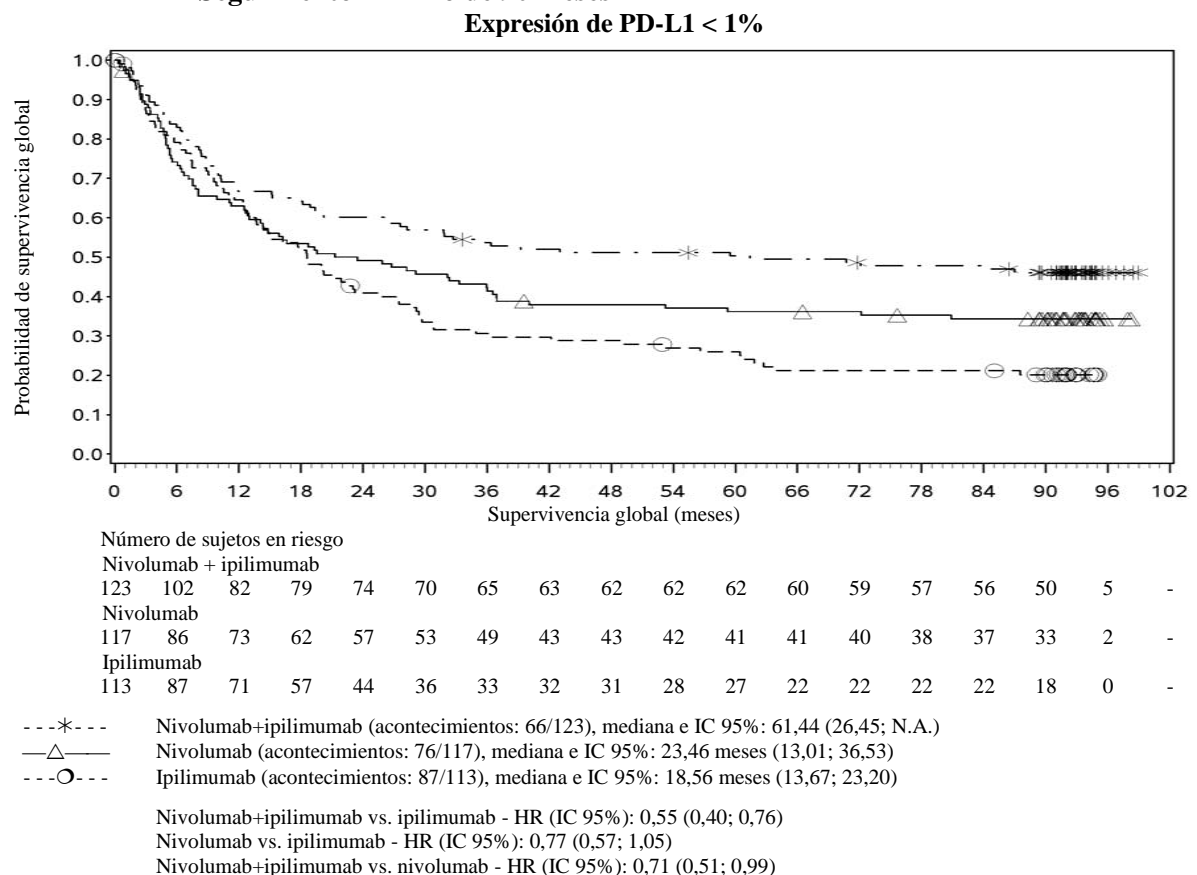
**Figura 5: supervivencia global (CA209067) - Seguimiento mínimo de 90 meses**



**Figura 6: supervivencia global según la expresión de PD-L1: cut off del 5% (CA209067) - Seguimiento mínimo de 90 meses**



**Figura 7: supervivencia global según la expresión de PD-L1: cut off del 1% (CA209067) - Seguimiento mínimo de 90 meses**



El seguimiento mínimo para el análisis de TRO fue 90 meses. Las respuestas se resumen en la Tabla 12.

**Tabla 12: respuesta objetiva (CA209067)**

	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 314)</b>	<b>nivolumab (n = 316)</b>	<b>ipilimumab (n = 315)</b>
<b>Respuesta objetiva</b>	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(IC 95%)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Odds ratio (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(IC 95%)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Respuesta completa (RC)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Respuesta parcial (RP)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Enfermedad estable (EE)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
<b>Duración de la respuesta</b>			
Mediana (rango), meses	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Proporción ≥12 meses en duración	68%	73%	44%
Proporción ≥24 meses en duración	58%	63%	30%
<b>TRO (IC 95%) según expresión de PD-L1 en el tumor</b>			
< 5%	56% (48,7; 62,5) n = 210	43% (36; 49,8) n = 208	18% (12,8; 23,8) n = 202
≥ 5%	72% (59,9; 82,3) n = 68	59% (47,2; 69,6) n = 80	21% (12,7; 32,3) n = 75
< 1%	54% (44,4; 62,7) n = 123	36% (27,2; 45,3) n = 117	18% (11,2; 26,0) n = 113
≥ 1%	65% (56,4; 72) n = 155	55% (47,2; 62,6) n = 171	20% (13,7; 26,4) n = 164

Ambos grupos que contienen nivolumab demostraron beneficio significativo en SLP y SG y una mayor TRO comparado con ipilimumab solo. Los resultados observados de SLP a los 18 meses de seguimiento y resultados de TRO y SG a los 28 meses de seguimiento fueron consistentemente demostrados en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo el nivel basal del estado funcional ECOG, estado BRAF, estadio M, edad, antecedentes de metástasis cerebral y LDH en el nivel basal. Esta observación se mantuvo con los resultados de SG con un seguimiento mínimo de 90 meses.

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

Ambos grupos que contienen nivolumab demostraron mayores tasas de respuesta objetiva que ipilimumab, independientemente de los niveles de expresión de PD-L1. Las TRO fueron mayores para la combinación de nivolumab e ipilimumab con respecto a nivolumab en monoterapia en todos los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor (Tabla 12) después de 90 meses de seguimiento, con una mejor respuesta global de respuesta completa que se correlaciona con una tasa de supervivencia mejorada.



Después de 90 meses de seguimiento, la mediana de la duración de la respuesta para pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor  $\geq 5\%$  fue 78,19 meses (rango: 18,07-N.A.) en el grupo de la combinación, 77,21 meses (rango: 26,25-N.A.) en el grupo de nivolumab en monoterapia y 31,28 meses (rango: 6,08-N.A.) en el grupo de ipilimumab. Para pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor  $< 5\%$ , la mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó (rango: 61,93-N.A.) en el grupo de la combinación, fue 90,84 meses (rango: 50,43-N.A.) en el grupo de nivolumab en monoterapia y 19,25 meses (rango: 5,32-47,44) en el grupo de ipilimumab en monoterapia.

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

#### Eficacia según el estado BRAF:

Después de 90 meses de seguimiento, los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva y BRAF wild-type aleatorizados a ipilimumab en combinación con nivolumab tuvieron una mediana de SLP de 16,76 meses (IC 95%: 8,28; 32,0) y 11,17 meses (IC 95%: 7,0; 19,32), mientras que aquellos en el grupo de nivolumab en monoterapia tuvieron una mediana de SLP de 5,62 meses (IC 95%: 2,79; 9,46) y 8,18 meses (IC 95%: 5,13; 19,55), respectivamente. Los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva y BRAF wild-type aleatorizados a ipilimumab en monoterapia tuvieron una mediana de SLP de 3,09 meses (IC 95%: 2,79; 5,19) y 2,83 meses (IC 95%: 2,76; 3,06), respectivamente.

Después de 90 meses de seguimiento, los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva y BRAF wild-type aleatorizados a ipilimumab en combinación con nivolumab tuvieron una TRO de 67,0% (IC 95%: 57,0; 75,9; n = 103) y 54,0% (IC 95%: 47,1; 60,9; n = 211), mientras que los pacientes en el grupo de nivolumab en monoterapia tuvieron una TRO de 37,87% (IC 95%: 28,2; 48,1; n = 98) y 48,2% (IC 95%: 41,4; 55,0; n = 218), respectivamente. Los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva y BRAF wild-type aleatorizados a ipilimumab en monoterapia tuvieron una TRO de 23,0% (IC 95%: 15,2; 32,5; n = 100) y 17,2% (IC 95%: 12,4; 22,9; n = 215).

Después de 90 meses de seguimiento, en los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva, la mediana de SG no se alcanzó en el grupo de la combinación y fue de 45,5 meses en el grupo de nivolumab en monoterapia. La mediana de la SG en los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva fue de 24,6 meses en el grupo de ipilimumab en monoterapia. En pacientes BRAF wild-type, la mediana de SG fue de 39,06 meses en el grupo de la combinación, 34,37 meses en el grupo de nivolumab en monoterapia y 18,5 meses en el grupo de ipilimumab en monoterapia. Los HRs de SG para ipilimumab en combinación con nivolumab vs. nivolumab en monoterapia fueron 0,66 (IC 95%: 0,44; 0,98) para los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva y 0,95 (IC 95%: 0,74; 1,22) para los pacientes BRAF wild-type.

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

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

## Carcinoma de células renales

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

La seguridad y eficacia de ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del CCR avanzado/metastásico se evaluó en un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto (CA209214). El estudio incluyó pacientes (18 años de edad o mayores) con carcinoma de células renales con un componente de células claras avanzado o metastásico, no tratado previamente. La población evaluada para la eficacia primaria incluyó pacientes de riesgo intermedio/alto con al menos 1 o más de 6 factores de riesgo pronósticos de acuerdo al criterio del consorcio internacional sobre bases de datos del carcinoma de células renales metastásico (IMDC, por sus siglas en inglés) (menos de un año desde el momento del diagnóstico inicial de carcinoma de células renales hasta la aleatorización, puntuación de <80% del Karnofsky Performance Score (KPS), hemoglobina menor del límite inferior normal, calcio corregido mayor de 10 mg/dl, recuento de plaquetas mayor del límite superior normal y recuento absoluto de neutrófilos mayor del límite superior normal). Este ensayo incluyó pacientes con independencia de su expresión de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del estudio los pacientes con puntuación Karnofsky de <70% y pacientes con algún antecedente o presencia de metástasis cerebrales, enfermedad autoinmune activa, o condiciones médicas que requirieran tratamiento sistémico de inmunosupresión. Los pacientes se estratificaron por la puntuación pronóstica IMDC y la región.

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

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

Los resultados de eficacia para los pacientes de riesgo intermedio/alto se muestran en la Tabla 13 (análisis primario con un seguimiento mínimo de 17,5 meses y con un seguimiento mínimo de 60 meses) y en la Figura 8 (seguimiento mínimo de 60 meses).

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

**Tabla 13: resultados de eficacia en pacientes de riesgo intermedio/alto (CA209214)**

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

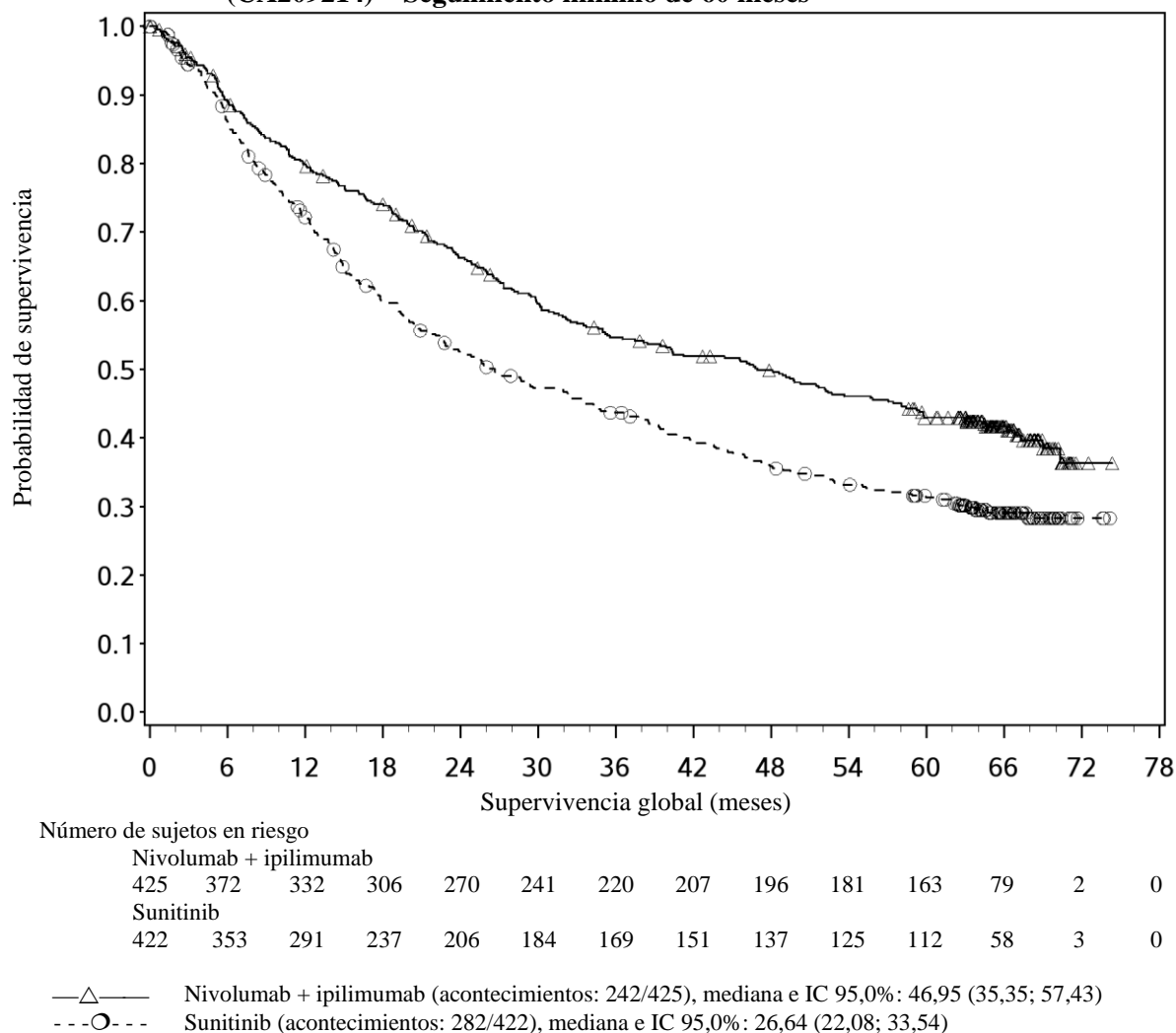
	<b>nivolumab + ipilimumab (n = 425)</b>	<b>sunitinib (n = 422)</b>
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Acontecimientos	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Hazard ratio <sup>a</sup>		0,73
IC 95%		(0,61; 0,87)
Mediana (IC 95%)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
<b>Respuesta objetiva confirmada (BICR)</b>		
(IC 95%)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Diferencia en TRO (IC 95%) <sup>d,e</sup>		16,2 (10,0; 22,5)
Respuesta completa (RC)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Respuesta parcial (RP)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Enfermedad estable (EE)	131 (30,8%)	187 (44,3%)
<b>Mediana de la duración de la respuesta<sup>g</sup></b>		
Meses (rango)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
<b>Mediana del tiempo hasta la respuesta</b>		
Meses (rango)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

- <sup>a</sup> Basado en un modelo de riesgo proporcional estratificado.  
<sup>b</sup> Basado en una prueba de rangos logarítmicos estratificada.  
<sup>c</sup> El valor-p se compara con un alfa de 0,002 para conseguir significación estadística.  
<sup>d</sup> Diferencia ajustada por estrato.  
<sup>e</sup> Basado en el método DerSimonian-Laird estratificado.  
<sup>f</sup> El valor-p se compara con un alfa de 0,001 para conseguir significación estadística.  
<sup>g</sup> Calculada utilizando el método de Kaplan-Meier.  
<sup>h</sup> El valor-p se compara con un alfa de 0,009 para conseguir significación estadística.  
<sup>“+”</sup> indica una observación censurada.

NE = no estimable

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

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



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

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

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

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

#### *Tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico*

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

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

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

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

La quimioterapia basada en platino consistió en carboplatino (AUC 5 o 6) y pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>; o cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> y pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> para los pacientes con CPNM de histología no escamosa; o carboplatino (AUC 6) y paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> para los pacientes con CPNM de histología escamosa.

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

Las características basales de los pacientes del ensayo CA2099LA estaban generalmente equilibradas en todos los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 65 años (rango: 26-86) con 51%  $\geq 65$  años de edad y 10%  $\geq 75$  años de edad. La mayoría de los pacientes fueron de raza blanca (89%) y varones (70%). El estado funcional basal ECOG fue 0 (31%) o 1 (68%), 57% de pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$  y 37% con PD-L1  $< 1\%$ , un 31% eran de histología escamosa y un 69% de histología no escamosa, 17%

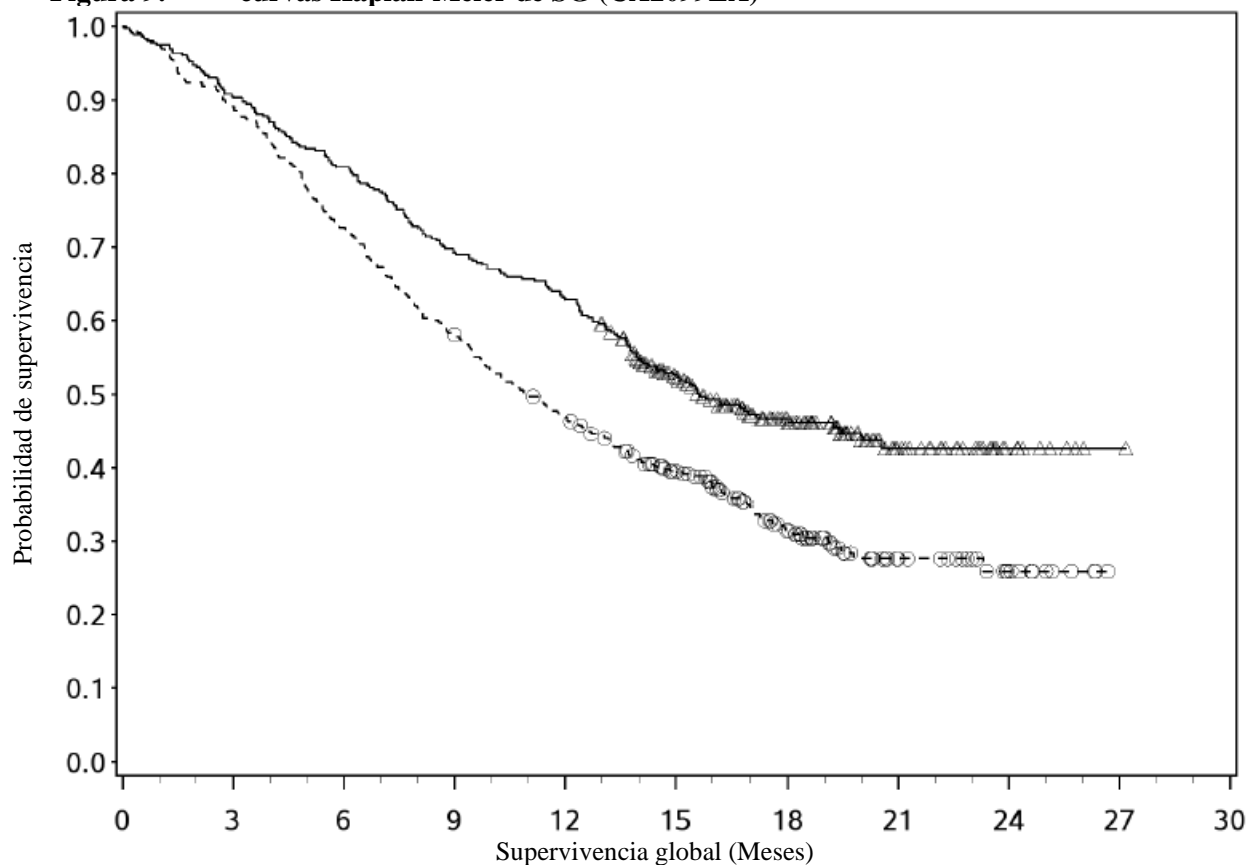
tenían metástasis cerebrales, y un 86% eran ex-fumadores/actualmente fumadores. Ningún paciente había recibido inmunoterapia previa.

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

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

Los resultados de eficacia se muestran en la Figura 9 (análisis de SG actualizada con un seguimiento mínimo de 12,7 meses) y la Tabla 14 (análisis primario con un seguimiento mínimo de 8,1 meses). Se realizó un análisis de eficacia actualizado cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 12,7 meses (ver Figura 9). En el momento de este análisis, el hazard ratio para SG fue 0,66 (IC 95%: 0,55; 0,80) y el hazard ratio para SLP fue 0,68 (IC 95%: 0,57; 0,82).

**Figura 9: curvas Kaplan-Meier de SG (CA2099LA)**



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab + quimioterapia

361 326 292 250 227 153 86 33 10 1 0

Quimioterapia

358 319 260 208 166 116 67 26 11 0 0

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

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

**Tabla 14: resultados de eficacia (CA2099LA)**

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

<sup>a</sup> Basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado.

<sup>b</sup> Valor-p comparado con el alfa alocado de 0,0329 para este análisis intermedio.

<sup>c</sup> Valor-p comparado con el alfa alocado de 0,0252 para este análisis intermedio.

<sup>d</sup> Estimado Kaplan-Meier.

<sup>e</sup> Proporción con respuesta completa o parcial; IC basado en el “Método Clopper y Pearson”.

<sup>f</sup> Valor-p comparado con el alfa alocado de 0,025 para este análisis intermedio.

<sup>g</sup> Basado en los estimados Kaplan-Meier de duración de respuesta.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

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

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



La Tabla 15 resume los resultados de eficacia de SG, SLP y TRO por expresión de PD-L1 en el tumor en los análisis de subgrupos pre-especificados.

**Tabla 15: resultados de eficacia por expresión de PD-L1 en el tumor (CA2099LA)**

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

<sup>a</sup> Hazard ratio basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox no estratificado.

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

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

### Mesotelioma pleural maligno

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

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

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

Un total de 605 pacientes fueron aleatorizados para recibir ipilimumab en combinación con nivolumab (n = 303) o quimioterapia (n = 302). Los pacientes en el grupo de ipilimumab en combinación con nivolumab recibieron ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos mediante perfusión intravenosa cada 6 semanas en combinación con nivolumab 3 mg/kg durante 30 minutos mediante perfusión intravenosa cada 2 semanas hasta 2 años. Los pacientes en el grupo de quimioterapia recibieron hasta

6 ciclos de quimioterapia (cada ciclo fue de 21 días). La quimioterapia consistió en 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino y 500 mg/m<sup>2</sup> de pemetrexed o carboplatino 5 AUC y 500 mg/m<sup>2</sup> de pemetrexed.

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

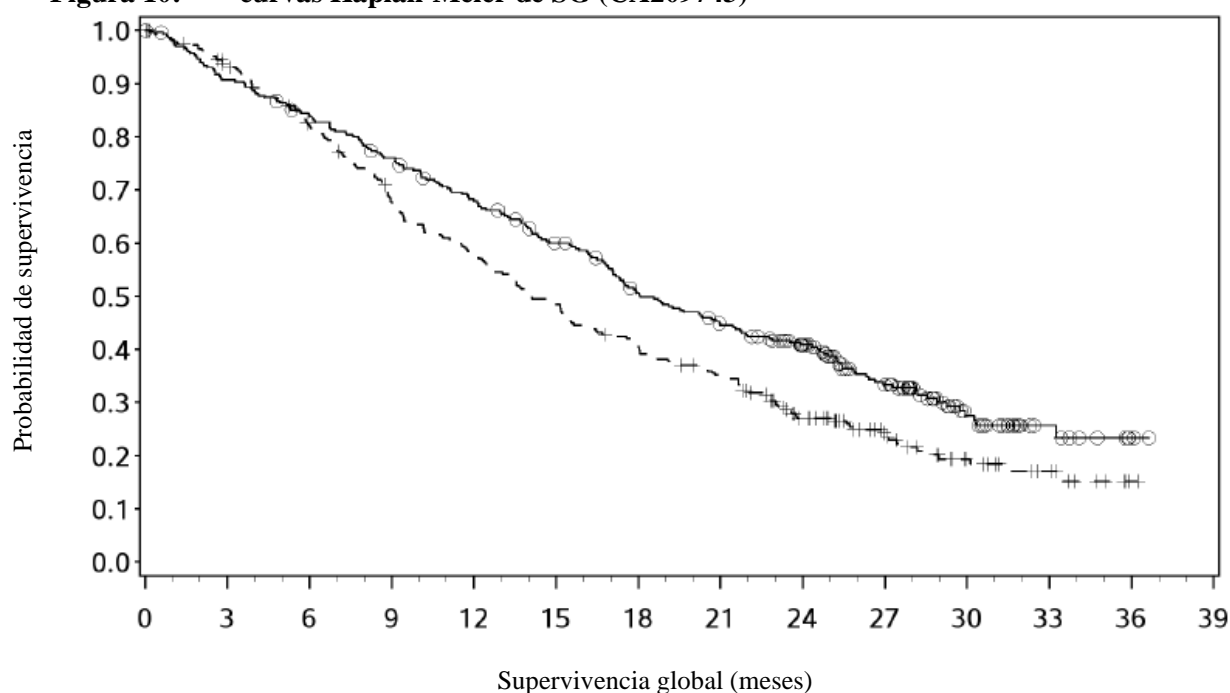
Las características basales del ensayo CA209743 estaban generalmente equilibradas en todos los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 69 años (rango: 25-89) con 72%  $\geq$  65 años de edad y 26%  $\geq$  75 años de edad. La mayoría de los pacientes fueron de raza blanca (85%) y hombres (77%).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

La variable primaria de eficacia del ensayo CA209743 fue SG. Las variables de eficacia secundarias clave fueron SLP, TRG y duración de la respuesta evaluadas por BICR utilizando criterios RECIST modificados para mesotelioma pleural. En la Tabla 16 se presentan análisis descriptivos para estas variables secundarias.

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

Los resultados de eficacia se muestran en la Figura 10 y en la Tabla 16.

**Figura 10: curvas Kaplan-Meier de SG (CA209743)**



Número de sujetos en riesgo													
Nivolumab + ipilimumab													
303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
Quimioterapia													
302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

—○— Nivolumab + ipilimumab (acontecimientos: 200/303), mediana e IC 95%: 18,07 (16,82; 21,45)  
 ---+--- Quimioterapia (acontecimientos: 219/302), mediana e IC 95%: 14,09 (12,45; 16,23)

**Tabla 16: resultados de eficacia (CA209743)**

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

	<b>ipilimumab + nivolumab (n = 303)</b>	<b>quimioterapia (n = 302)</b>
<b>Duración de la respuesta</b>		
Mediana (meses) <sup>c</sup> (IC 95%)	11,0 (8,1; 16,5)	6,7 (5,3; 7,1)

<sup>a</sup> Modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado.

<sup>b</sup> Valor-p comparado con el alfa alocado de 0,0345 para este análisis intermedio.

<sup>c</sup> Estimado Kaplan-Meier.

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

La Tabla 17 resume los resultados de eficacia de SG, SLP y TRG por histología en los análisis de subgrupos pre-especificados.

**Tabla 17: resultados de eficacia por histología (CA209743)**

	<b>Epiteloide (n = 471)</b>		<b>No-epiteloide (n = 134)</b>	
	<b>ipilimumab + nivolumab (n = 236)</b>	<b>quimioterapia (n = 235)</b>	<b>ipilimumab + nivolumab (n = 67)</b>	<b>quimioterapia (n = 67)</b>
<b>Supervivencia global</b>				
Acontecimientos	157	164	43	55
Hazard ratio (IC 95%) <sup>a</sup>	0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)	
Mediana (meses) (IC 95%)	18,73 (17,05; 21,72)	16,23 (14,09; 19,15)	16,89 (11,83; 25,20)	8,80 (7,62; 11,76)
Tasa (IC 95%) a 24 meses	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
<b>Supervivencia libre de progresión</b>				
Hazard ratio (IC 95%) <sup>a</sup>	1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)	
Mediana (meses) (IC 95%)	6,18 (5,49; 7,03)	7,66 (7,03; 8,31)	8,31 (3,84; 11,01)	5,59 (5,13; 7,16)
<b>Tasa de respuesta objetiva</b> (IC 95%) <sup>b</sup>	38,6% (32,3; 45,1)	47,2% (40,7; 53,8)	43,3% (31,2; 56,0)	26,9% (16,8; 39,1)
<b>Duración de la respuesta</b>				
Mediana (meses) (IC 95%) <sup>c</sup>	8,44 (7,16; 14,59)	6,83 (5,59; 7,13)	24,02 (8,31; N.A.)	4,21 (2,79; 7,03)

<sup>a</sup> Hazard ratio basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox no estratificado.

<sup>b</sup> Intervalo de confianza basado en el "Método Clopper y Pearson"

<sup>c</sup> Mediana computada usando el método Kaplan-Meier

La Tabla 18 resume los resultados de eficacia de SG, SLP y TRG por expresión basal de PD-L1 en el tumor en los análisis de subgrupos pre-especificados.

**Tabla 18: resultados de eficacia por expresión de PD-L1 en el tumor (CA209743)**

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

<sup>a</sup> Hazard ratio basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox no estratificado.

<sup>b</sup> Mediana computada usando el método Kaplan-Meier.

<sup>c</sup> Intervalo de confianza basado en el "Método Clopper y Pearson".

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

#### Cáncer colorrectal dMMR o MSI-H

##### Ensayo abierto de nivolumab en combinación con ipilimumab frente a quimioterapia en pacientes con CRC dMMR o MSI-H sin tratamiento previo en el estadio metastásico

La seguridad y eficacia de ipilimumab 1 mg/kg en combinación con nivolumab 240 mg cada 3 semanas durante un máximo de 4 dosis, seguidas de nivolumab 480 mg en monoterapia cada 4 semanas, como primera línea de tratamiento del CRC irresecable o metastásico con estado de MSI-H o dMMR conocidos, se evaluaron en un ensayo abierto, aleatorizado, de varios grupos y de fase 3 (CA2098HW). Los grupos del estudio fueron nivolumab en monoterapia, nivolumab en combinación con ipilimumab o quimioterapia a elección del investigador. El estado de MSI-H o dMMR del tumor se determinó de acuerdo con las prácticas locales estándar mediante ensayos de PCR, NGS o IHC. Se llevó a cabo una evaluación central del estado de MSI-H mediante un ensayo de PCR (Idylla MSI) y del estado de dMMR mediante un ensayo de IHC (Omnis MMR) de forma retrospectiva en muestras tumorales de los pacientes utilizadas para la determinación local del estado de MSI-H/dMMR. Los pacientes con estado de MSI-H/dMMR confirmado por cualquier tipo de evaluación central constituyeron la población principal de eficacia. Se excluyeron del ensayo a los pacientes con metástasis cerebrales que eran sintomáticos, con enfermedad autoinmune activa, que utilizaban corticosteroides sistémicos o inmunosupresores o que habían recibido un tratamiento con inhibidores de los puntos de control. La aleatorización se estratificó según la localización del tumor (derecha

frente a izquierda). Los pacientes aleatorizados al grupo de quimioterapia podían recibir la combinación de ipilimumab más nivolumab hasta progresión evaluada por BICR.

Se aleatorizó en el estudio a un total de 303 pacientes sin tratamiento previo en estadio metastásico; 202 pacientes recibieron nivolumab en combinación con ipilimumab y 101 pacientes recibieron quimioterapia. De ellos, 255 pacientes tenían estado de MSI-H/dMMR confirmado centralmente, 171 en el grupo de ipilimumab en combinación con nivolumab y 84 en el grupo de quimioterapia. Los pacientes del grupo de ipilimumab más nivolumab recibieron 1 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas en combinación con 240 mg de nivolumab cada 3 semanas durante un máximo de 4 dosis, seguidas de 480 mg de nivolumab en monoterapia cada 4 semanas. Los pacientes del grupo de quimioterapia recibieron: mFOLFOX6 (oxaliplatino, leucovorina y fluorouracilo) con o sin bevacizumab o cetuximab: Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup>, leucovorina 400 mg/m<sup>2</sup> y fluorouracilo 400 mg/m<sup>2</sup> en bolo seguidos de fluorouracilo 2 400 mg/m<sup>2</sup> en el transcurso de 46 horas cada 2 semanas. Bevacizumab 5 mg/kg o cetuximab 500 mg/m<sup>2</sup> administrados antes de mFOLFOX6 cada 2 semanas; o FOLFIRI (irinotecán, leucovorina y fluorouracilo) con o sin bevacizumab o cetuximab: Irinotecán 180 mg/m<sup>2</sup>, leucovorina 400 mg/m<sup>2</sup> y fluorouracilo 400 mg/m<sup>2</sup> en bolo y fluorouracilo 2 400 mg/m<sup>2</sup> en el transcurso de 46 horas cada 2 semanas. Bevacizumab 5 mg/kg o cetuximab 500 mg/m<sup>2</sup> administrados antes de FOLFIRI cada 2 semanas. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, la toxicidad inaceptable o, para ipilimumab en combinación con nivolumab, hasta 24 meses. A los pacientes que interrumpieron el tratamiento de combinación debido a una reacción adversa atribuida a ipilimumab se les permitió continuar recibiendo nivolumab como monoterapia. Se realizaron evaluaciones del tumor mediante RECIST versión 1.1 cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas, posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 96, posteriormente cada 16 semanas hasta la semana 146 y, por último, cada 24 semanas.

Las características basales de todos los pacientes aleatorizados con enfermedad metastásica sin tratamiento previo fueron: mediana de edad 63 años (rango: 21 a 87), con el 46%  $\geq$  65 años de edad y el 18%  $\geq$  75 años de edad; 46% hombres y 86% de raza blanca. El estado funcional ECOG basal fue 0 (54 %) y  $\geq$  1 (46%), la localización del tumor fue un 68% en el lado derecho y un 32% en el lado izquierdo, y 39 pacientes tenían síndrome de Lynch confirmado de entre los 223 pacientes con un estado conocido. Las características basales de los pacientes con enfermedad metastásica sin tratamiento previo con confirmación central de MSI-H/dMMR fueron consistentes con las de todos los pacientes aleatorizados sin tratamiento previo. De los 101 pacientes aleatorizados para recibir quimioterapia, 88 recibieron quimioterapia según el protocolo, incluyendo regímenes basados en oxaliplatino (58%) y regímenes basados en irinotecán (42%). Adicionalmente, 66 pacientes recibieron un fármaco dirigido, ya fuera bien bevacizumab (64%) o cetuximab (11%).

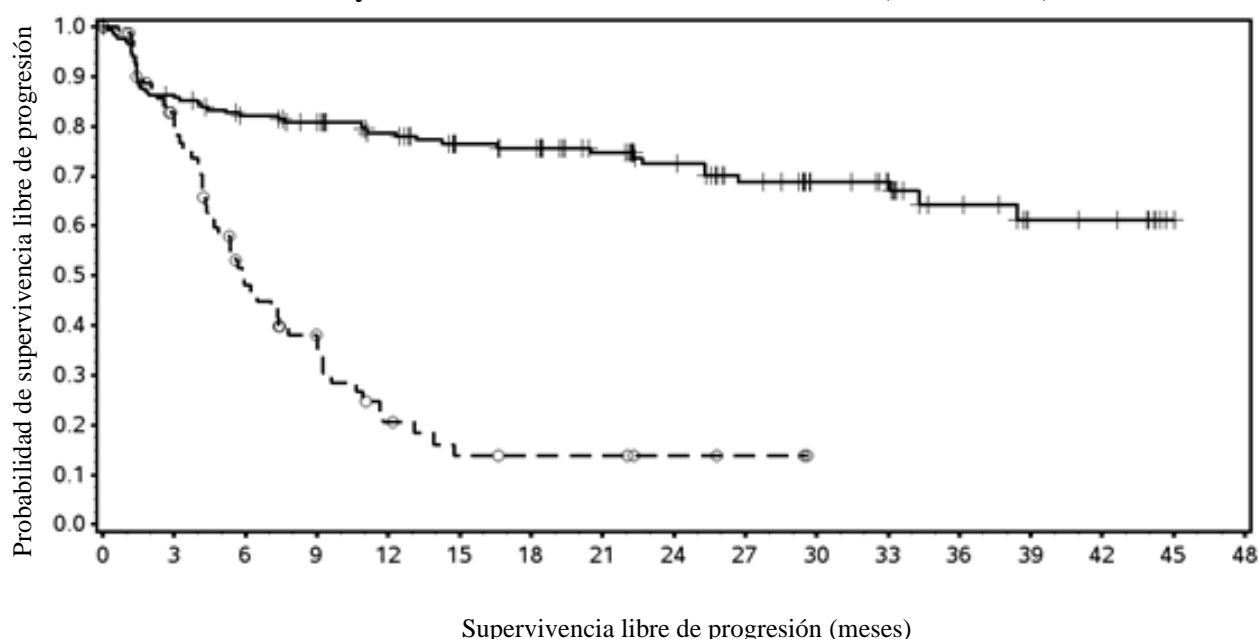
La variable primaria de eficacia del ensayo fue la SLP evaluada por RECIST versión 1.1 y evaluada por BICR. Las variables adicionales de eficacia incluyeron la TRO evaluada por BICR, la SG y la duración de la respuesta.

En el ensayo se alcanzó la variable primaria en el análisis intermedio planificado y se demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP evaluada por BICR para los pacientes con confirmación central de MSI-H/dMMR en el grupo de ipilimumab en combinación con nivolumab, en comparación con los pacientes del grupo de quimioterapia. Los resultados de SLP evaluados por BICR se presentan en la Tabla 19 y en la Figura 11. En el momento de este análisis intermedio no se evaluaron el resto de variables, incluyendo los datos del grupo de monoterapia con nivolumab, debido a la jerarquía de los análisis.

**Tabla 19: resultados de eficacia en primera línea en CRC con confirmación central de MSI-H/dMMR (CA2098HW)<sup>a</sup>**

	ipilimumab + nivolumab (n = 171)	quimioterapia (n = 84)
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Acontecimientos	48 (28%)	52 (62%)
Hazard ratio	0,21	
IC del 95%	(0,14; 0,32)	
valor de p <sup>b</sup>	< 0,0001	
Mediana (IC del 95%) (meses)	NA (38,4; NA)	5,9 (4,4; 7,8)
<sup>a</sup>	Mediana de seguimiento de 31,5 meses (rango: 6,1 a 48,4 meses).	
<sup>b</sup>	Basado en un análisis estratificado de log rank bilateral.	

**Figura 11: curva de Kaplan-Meier de la SLP en el tratamiento de primera línea de pacientes con CRC y confirmación central de MSI-H/dMMR (CA2098HW)**



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab

171 144 132 122 108 95 92 77 64 53 42 37 22 10 9 1 0

Quimioterapia

84 53 29 20 10 6 5 5 3 2 0 0 0 0 0 0 0

—+— Nivolumab + ipilimumab (acontecimientos: 48/171), mediana e IC del 95%: N.A. (38,44; N.A.)

---○--- Quimioterapia (acontecimientos: 52/84), mediana e IC del 95%: 5,85 (4,37; 7,79)

**Ensayo abierto de nivolumab en combinación con ipilimumab en pacientes con CRC dMMR o MSI-H que han recibido quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina**

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

El ensayo incluyó pacientes (18 años de edad o mayores) con estatus dMMR o MSI-H determinados localmente, que habían experimentado progresión de la enfermedad durante, después o fueron intolerantes a un tratamiento previo con fluoropirimidina y oxaliplatino o irinotecan. Los pacientes que habían recibido su tratamiento previo más reciente en el escenario de adyuvancia debían haber progresado durante o dentro de los 6 meses de haber completado la quimioterapia adyuvante. Los

pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1 y fueron reclutados independientemente de su estatus de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del ensayo los pacientes con metástasis cerebrales activas, enfermedad autoinmune activa, o cualquier condición médica que requería inmunosupresión sistémica.

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

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

Los resultados de eficacia (seguimiento mínimo de 46,9 meses; mediana de seguimiento de 51,1 meses) se muestran en la Tabla 20.

**Tabla 20: resultados de eficacia (CA209142) en pacientes con CRC dMMR o MSI-H\***

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

\* por evaluación del investigador

“+” indica una observación censurada.

NA = no alcanzada

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

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



## Carcinoma de células escamosas de esófago

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

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

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

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

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

En el análisis primario preespecificado, con un seguimiento mínimo de 13,1 meses, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales  $\geq 1\%$ . Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 21.

**Tabla 21: resultados de eficacia en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales  $\geq 1\%$  (CA209648)**

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

<sup>a</sup> Fluorouracilo y cisplatino.

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

<sup>c</sup> Basado en un análisis estratificado de log-rank bilateral.

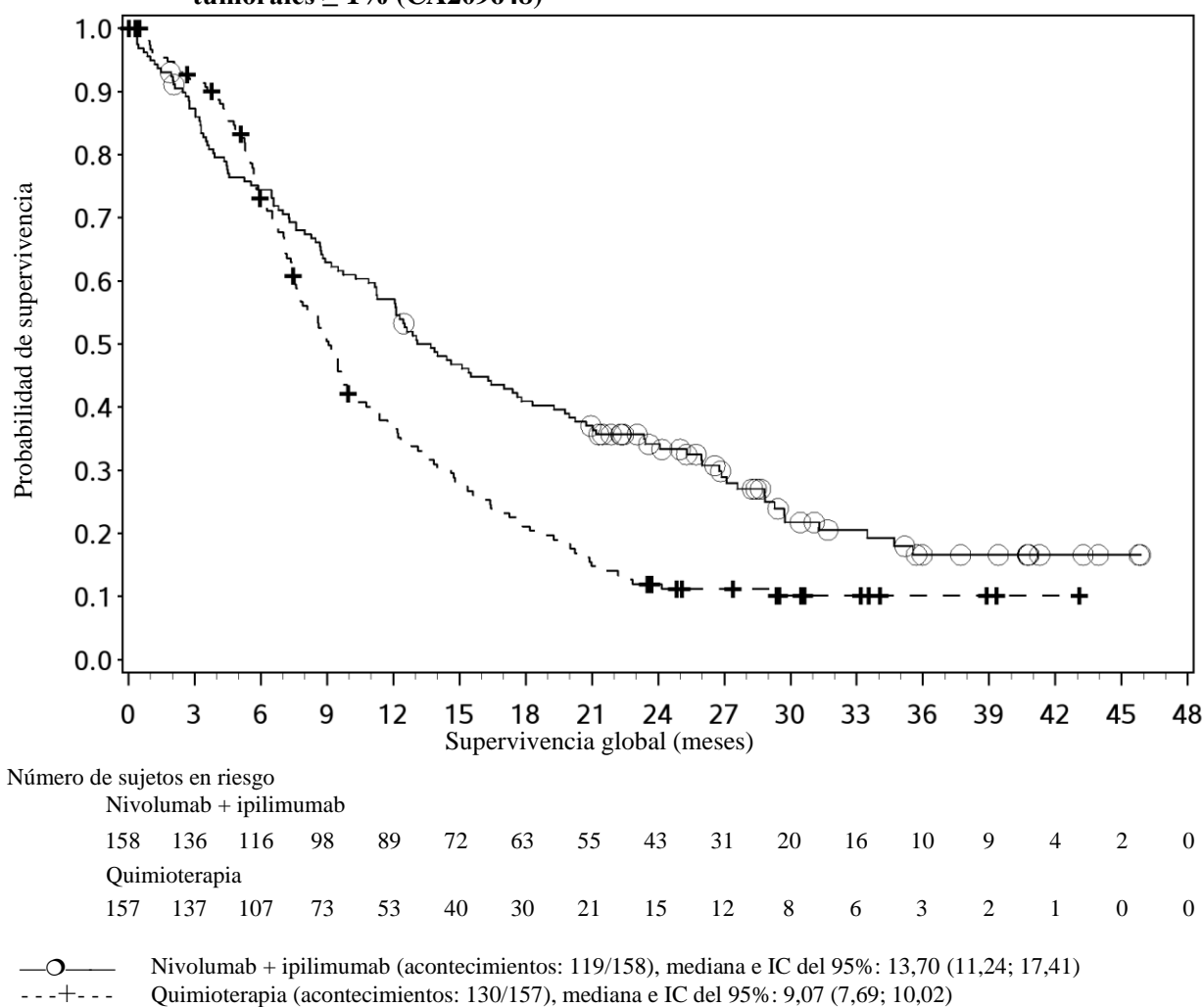
<sup>d</sup> Basado en los estimados de Kaplan-Meier.

<sup>e</sup> Evaluado por BICR.

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

Las curvas de Kaplan-Meier para la SG con un seguimiento mínimo de 20 meses se muestran en la Figura 12.

**Figura 12: curvas de Kaplan-Meier de SG en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales  $\geq 1\%$  (CA209648)**



### Carcinoma hepatocelular

La seguridad y eficacia de ipilimumab 3 mg/kg en combinación con nivolumab 1 mg/kg cada 3 semanas hasta un máximo de 4 dosis, seguidos de nivolumab 480 mg en monoterapia cada 4 semanas, como tratamiento de primera línea del carcinoma hepatocelular (CHC) irresecable o avanzado se evaluaron en un ensayo fase 3 abierto, aleatorizado, con control activo (CA2099DW). El ensayo incluyó pacientes adultos (18 años o mayores) con CHC histológicamente confirmado, clase A según la escala Child-Pugh, estado funcional ECOG 0 o 1 y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. No era obligatorio realizar una esofagogastroduodenoscopia antes del reclutamiento. El ensayo incluyó adultos cuya enfermedad no era susceptible de cirugía o había progresado después de cirugía y/o tratamientos locorregionales. Se permitió el uso de tratamiento sistémico neoadyuvante o adyuvante previo. Se excluyeron del ensayo los pacientes con enfermedad autoinmune activa, metástasis cerebrales o leptomeníngicas, trasplante hepático previo, antecedentes de encefalopatía hepática (dentro de los 12 meses de la aleatorización), ascitis clínicamente relevante, condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica, infección por VIH o coinfección activa por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) o por el VHB y el virus de la hepatitis D (VHD). La aleatorización se estratificó por etiología (VHB frente a VHC frente a no vírica), invasión macrovascular y/o diseminación extrahepática (presente o ausente), y niveles de alfafetoproteína ( $\geq 400$  o  $< 400$  ng/ml).

Un total de 668 pacientes fueron aleatorizados para recibir ipilimumab en combinación con nivolumab (n = 335), o bien lenvatinib o sorafenib, a elección del investigador (n = 333). En el grupo de elección del investigador, el 85% y el 15% de los pacientes tratados recibieron lenvatinib o sorafenib,

respectivamente. Los pacientes del grupo de ipilimumab más nivolumab recibieron 3 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas en combinación con 1 mg/kg de nivolumab cada 3 semanas hasta un máximo de 4 dosis, seguidas de 480 mg de nivolumab en monoterapia cada 4 semanas. Los pacientes en el grupo de elección del investigador recibieron 8 mg de lenvatinib diarios por vía oral (si el peso corporal era < 60 kg) o 12 mg diarios por vía oral (si el peso corporal era ≥ 60 kg), o 400 mg de sorafenib dos veces al día por vía oral. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses. A los pacientes que interrumpieron el tratamiento de combinación debido a una reacción adversa atribuida a ipilimumab se les permitió continuar recibiendo nivolumab como agente único. Las evaluaciones tumorales se realizaron en el estado basal, después de la aleatorización en la semana 9 y en la semana 16, posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 48 y, desde ese momento, cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad, la suspensión del tratamiento o el comienzo de un tratamiento posterior.

Las características basales estuvieron equilibradas en general entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 66 años (rango: 20 a 89), con un 53% de pacientes de ≥ 65 años y un 16% de pacientes de ≥ 75 años; el 53% de los pacientes eran de raza blanca, el 44% eran asiáticos, el 2,2% eran de raza negra y el 82% eran hombres. El estado funcional basal ECOG fue 0 (71%) o 1 (29%). El 34% de los pacientes tenía infección por el VHB, el 28% tenía infección por el VHC y el 36% no presentaba evidencias de infección por el VHB ni por el VHC. El diecinueve (19%) de los pacientes tenía enfermedad hepática alcohólica y el 11% tenía enfermedad por hígado graso no alcohólico. En el momento basal, la mayoría de los pacientes tenía enfermedad en estadio C según la clasificación BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) (73%); el 19% tenían enfermedad en estadio B y el 6% en estadio A. Los porcentajes de pacientes con puntuación Child-Pugh de 5, 6 y ≥ 7 fueron del 77%, 20% y 3%, respectivamente. El 54% de los pacientes tenía diseminación extrahepática, el 25% tenía invasión macrovascular y el 33% tenía niveles de AFP ≥ 400 µg/l.

El ensayo demostró un beneficio estadísticamente significativo en la SG y la TRO para los pacientes aleatorizados a ipilimumab en combinación con nivolumab en comparación con lenvatinib o sorafenib como elección del investigador. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 22 y la Figura 13.

**Tabla 22: resultados de eficacia en el tratamiento de primera línea del CHC (CA2099DW)<sup>a</sup>**

	<b>ipilimumab + nivolumab (n = 335)</b>	<b>lenvatinib o sorafenib (n = 333)</b>
<b>Supervivencia global</b>		
Acontecimientos	194 (58%)	228 (68%)
Mediana (meses)	23,7	20,6
(IC 95%)	(18,8; 29,4)	(17,5; 22,5)
Hazard ratio (IC 95%) <sup>b</sup>	0,79 (0,65; 0,96)	
Valor de p <sup>c</sup>	0,0180	
<b>Tasa de respuesta objetiva, n (%)<sup>d</sup></b>	121 (36,1)	44 (13,2)
(IC 95%)	(31,0; 41,5)	(9,8; 17,3)
Valor de p <sup>e</sup>	< 0,0001	
Respuesta completa (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Respuesta parcial (%)	98 (29,3)	38 (11,4)
<b>Duración de la respuesta (meses)<sup>d</sup></b>		
Mediana	30,4	12,9
(IC 95%)	(21,2; NA)	(10,2; 31,2)

<sup>a</sup> Seguimiento mínimo de 26,8 meses. Mediana de seguimiento de 35,2 meses.

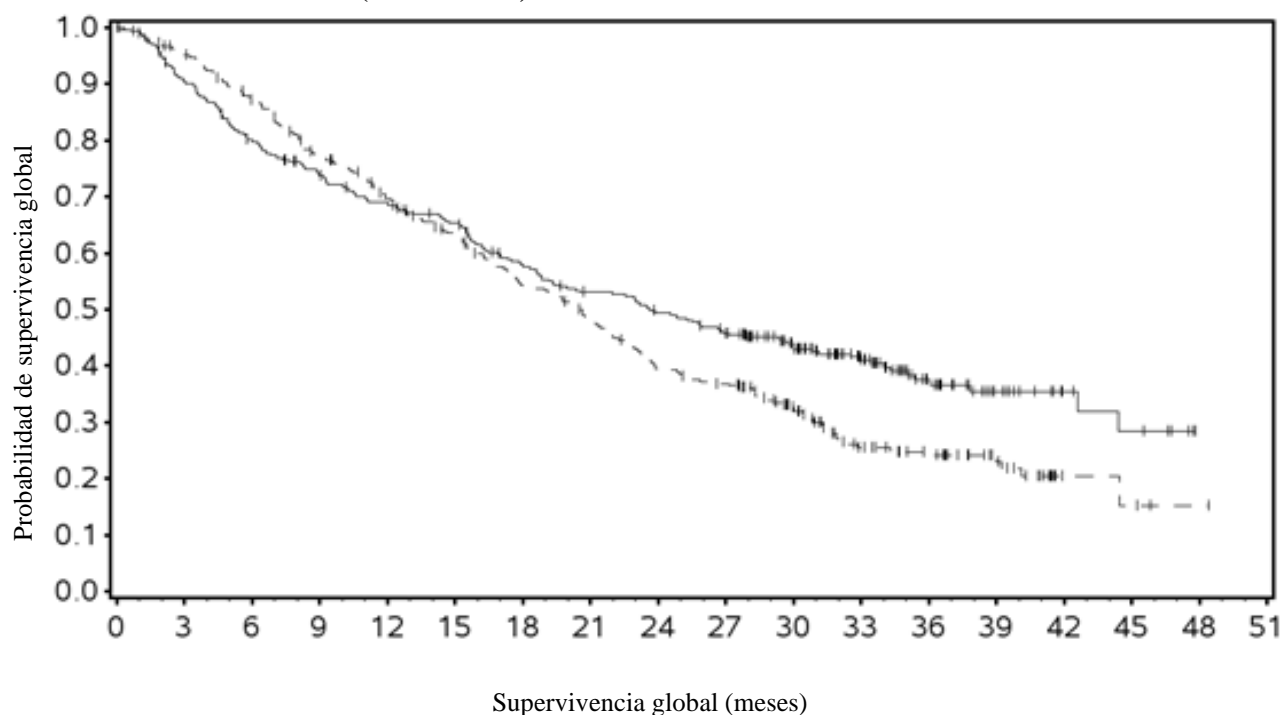
<sup>b</sup> Basado en un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

<sup>c</sup> Basado en un análisis estratificado de log-rank bilateral. Límite de significación estadística: valor de p ≤ 0,0257.

<sup>d</sup> Evaluado por BICR utilizando RECIST 1.1.

<sup>e</sup> Basado en un análisis estratificado Cochran-Mantel-Haenszel bilateral. Límite de significación estadística: valor de p ≤ 0,025.

**Figura 13:** curva de Kaplan-Meier de la SG en el tratamiento de primera línea de pacientes con CHC (CA2099DW)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab

335 300 264 239 220 206 179 162 150 137 104 71 42 24 11 8 0 0

Elección del investigador

333 310 280 245 216 194 164 144 116 106 76 44 34 20 4 3 1 0

—+— Nivolumab + ipilimumab (acontecimientos: 194/335), mediana e IC 95%: 23,66 (18,33; 29,44)

--+-- Lenvatinib o sorafenib (acontecimientos: 228/333), mediana e IC 95%: 20,63 (17,48; 22,54)

### Población pediátrica

#### Ipilimumab en monoterapia

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

El estudio CA184178 fue un estudio de fase 2 no aleatorizado, multicéntrico, abierto, en pacientes adolescentes de 12 a  $< 18$  años de edad con melanoma maligno en estadio III o estadio IV sin tratamiento previo o no tratado. Ipilimumab se administró cada 3 semanas por 4 dosis. La variable primaria de eficacia fue la tasa de supervivencia a 1 año. Las variables secundarias de eficacia fueron la mejor tasa de respuesta global (MTRG), enfermedad estable (EE), tasa de control de la enfermedad (TCE) y supervivencia libre de progresión (SLP) basados en los criterios de mOMS y determinados por la evaluación del investigador. La supervivencia global (SG) también se evaluó. La evaluación del tumor se realizó en la semana 12. Todos los pacientes fueron controlados durante al menos 1 año. Se administró ipilimumab 3 mg/kg a cuatro pacientes y se administró ipilimumab 10 mg/kg a ocho pacientes. La mayoría de los pacientes eran varones (58%) y blancos (92%). La mediana de edad era

de 15 años. La estabilidad de la enfermedad se logró durante 260 días en un paciente con ipilimumab 3 mg/kg y aproximadamente 14 meses en un paciente con ipilimumab 10 mg/kg. Dos pacientes tratados con ipilimumab 10 mg/kg experimentaron una respuesta parcial, uno de los cuales fue una respuesta duradera durante más de 1 año. Los resultados de eficacia adicionales se presentan en la Tabla 23.

**Tabla 23: resultados de eficacia en CA184178**

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

<sup>a</sup> NE = no estimable

#### Ipilimumab en combinación con nivolumab

El estudio CA209070 fue abierto, de un solo grupo, de confirmación y ampliación de dosis y de fase 1/2 de nivolumab como agente único y en combinación con ipilimumab en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con tumores sólidos y hematológicos recurrentes o refractarios, incluidos el neuroblastoma, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, melanoma avanzado, linfoma de Hodgkin clásico (LHc) y linfoma no Hodgkin (LNH). De los 126 pacientes tratados, 97 fueron pacientes pediátricos de entre 12 meses y < 18 años de edad. De los 97 pacientes pediátricos, 64 fueron tratados con nivolumab en monoterapia (3 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas) y 33 fueron tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab (1 mg/kg o 3 mg/kg de nivolumab administrados por vía intravenosa durante 60 minutos en combinación con 1 mg/kg de ipilimumab administrado por vía intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas durante las primeras 4 dosis, seguido de 3 mg/kg de nivolumab en monoterapia cada 2 semanas). Los pacientes recibieron nivolumab en monoterapia durante una mediana de 2 dosis (rango: 1, 89) o ipilimumab en combinación con nivolumab durante una mediana de 2 dosis (rango: 1, 24). Las variables primarias fueron la seguridad, tolerabilidad y actividad antitumoral evaluada mediante TRO y SG descriptivas.

De los 64 pacientes pediátricos tratados con nivolumab en monoterapia, 60 pacientes presentaron una respuesta evaluable (melanoma n = 1, tumores sólidos n = 47 y tumores hematológicos n = 12). No se observaron respuestas objetivas en los 48 pacientes pediátricos que presentaron una respuesta evaluable con melanoma o tumores sólidos. En los 12 pacientes pediátricos que presentaron una respuesta evaluable con tumores hematológicos, la TRO fue del 25,0% (IC del 95%: 5,5; 57,2), incluida 1 respuesta completa en el LHc y 2 respuestas parciales, una en el LHc y otra en el LNH. En los análisis descriptivos de los 64 pacientes pediátricos tratados con nivolumab en monoterapia, la mediana de SG fue de 6,67 meses (IC del 95%: 5,98; NA); 6,14 meses (IC del 95%: 5,39; 24,67) para los pacientes con melanoma o tumores sólidos, y no se alcanzó para los pacientes con tumores hematológicos.

No se observaron respuestas objetivas en los 30 pacientes pediátricos que presentaron una respuesta evaluable y que fueron tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab (solo tumores sólidos distintos del melanoma). Para los 33 pacientes pediátricos tratados con ipilimumab en combinación con nivolumab, la mediana de SG fue de 8,25 meses (IC del 95%: 5,45; 16,95) en un análisis descriptivo.

El ensayo CA209908 fue un ensayo clínico abierto, secuencial, de fase 1b/2 de nivolumab en monoterapia e ipilimumab en combinación con nivolumab en pacientes pediátricos y adultos jóvenes

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se estudió la farmacocinética de ipilimumab en 785 pacientes con melanoma avanzado que recibieron dosis de inducción que oscilaban entre 0,3 y 10 mg/kg administradas una vez cada 3 semanas con un total de 4 dosis. Se observó que la  $C_{\text{máx}}$ , la  $C_{\text{mín}}$  y el AUC de ipilimumab eran proporcionales a la dosis dentro del rango de dosis examinado. Con la administración repetida de ipilimumab cada 3 semanas, se observó que el CL no variaba con el tiempo y se observó una acumulación sistémica mínima, apreciable por un índice de acumulación de 1,5 veces o menor. Se alcanzó el estado estacionario de ipilimumab con la tercera dosis. De acuerdo con un análisis farmacocinético de la población, se obtuvieron los siguientes parámetros medios (porcentaje del coeficiente de variación) para ipilimumab: semivida terminal de 15,4 días (34,4%); CL sistémico de 16,8 ml/h (38,1%); y volumen de distribución en el estado estacionario de 7,47 l (10,1%). La media (porcentaje del coeficiente de variación) de la  $C_{\text{mín}}$  de ipilimumab alcanzada en el estado estacionario con un régimen de inducción de 3 mg/kg fue de 19,4  $\mu\text{g/ml}$  (74,6%).

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

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

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

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

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

#### Insuficiencia renal

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

#### Insuficiencia hepática

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

#### Población pediátrica

Para ipilimumab en monoterapia, basado en un análisis farmacocinético de la población con los datos disponibles agrupados de 565 pacientes de 4 estudios de fase 2 en adultos (N = 521) y 2 estudios pediátricos (N = 44), el CL de ipilimumab aumentó al aumentar el peso corporal a nivel basal. La edad (2-87 años) no tuvo un efecto clínicamente importante en el CL de ipilimumab. La media geométrica estimada del CL es de 8,72 ml/h en pacientes adolescentes con edades  $\geq 12$  a  $< 18$  años de edad. Las exposiciones en adolescentes son comparables con las de los adultos que reciben la misma dosis de mg/kg. Basado en la simulación en adultos y pediátricos, se logra una exposición comparable en adultos y pediátricos a la dosis recomendada de 3 mg/kg cada 3 semanas.

Para ipilimumab en combinación con nivolumab, se espera que la exposición a ipilimumab y nivolumab en pacientes pediátricos a partir de 12 años de edad sea comparable a la de los pacientes adultos que reciben la dosis recomendada.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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



obstrucción urinaria y edema subcutáneo escrotal. La relación de estas malformaciones con el tratamiento no está clara.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

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

Cloruro sódico

Manitol (E421)

Ácido pentético (ácido dietilenetriaminopentaacético)

Polisorbato 80

Hidróxido sódico (para el ajuste del pH)

Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

Vial sin abrir

3 años

Después de la apertura

Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto, el medicamento se debería perfundir o diluir y perfundir inmediatamente. Se ha demostrado la estabilidad química y física en el uso del concentrado no diluido o diluido (entre 1 y 4 mg/ml) durante 24 horas a 25 °C y de 2 °C a 8 °C. Si no se usa inmediatamente, la solución para perfusión (no diluida o diluida) se puede conservar hasta 24 horas en nevera (entre 2 °C y 8 °C) o a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C).

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

### Cálculo de la dosis:

Ipilimumab en monoterapia o ipilimumab en combinación con nivolumab:

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

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

### Preparación de la perfusión:

Asegúrese de realizar una manipulación aseptica al preparar la perfusión.

YERVOY puede utilizarse para administración intravenosa ya sea:

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

### PASO 1

- Deje reposar el número adecuado de viales de YERVOY a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos.
- Inspeccione el concentrado de YERVOY por si tiene partículas o cambios de color. El concentrado de YERVOY es un líquido transparente a ligeramente opalescente, incoloro a amarillo pálido, que puede contener algunas (pocas) partículas. No lo utilice si hay una cantidad inusual de partículas y signos de cambio de color.
- Extraiga el volumen necesario de YERVOY concentrado utilizando una jeringa estéril adecuada.

### PASO 2

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

### Administración:

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

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

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

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

La perfusión de YERVOY es compatible con:

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

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

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/698/001-002

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

Fecha de la primera autorización: 13/julio/2011

Fecha de la última renovación: 21/abril/2016

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DEL(DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Lotte Biologics USA, LLC  
6000 Thompson Road  
East Syracuse, New York 13057  
Estados Unidos

Samsung Biologics Co. Ltd  
300, Songdo Bio Way (Daero)  
Yeonsu-gu, Incheon 21987  
Corea

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Italia

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics  
Cruiserath Road, Mulhuddart  
Dublin 15, D15 H6EF  
Irlanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de

la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El titular de la autorización de comercialización debe asegurar que todos los médicos que se espera que prescriban YERVOY dispongan/tengan acceso a la siguiente documentación para proporcionar a sus pacientes:

- Tarjeta de Información para el Paciente

Elementos clave de la Tarjeta de Información para el Paciente:

- Información sobre que ipilimumab puede causar reacciones adversas graves en muchas partes del cuerpo lo que puede producir la muerte y necesitan ser controladas inmediatamente
- Pedir información al médico de todas las condiciones médicas antes del tratamiento.
- Descripción de los síntomas principales de las irRAs y reacciones graves a la perfusión y la importancia de la notificación de su tratamiento al médico inmediatamente si los síntomas aparecen, persisten o empeoran.
  - Gastrointestinales: diarrea, deposiciones sanguinolentas, dolor abdominal, náuseas o vómitos
  - Hígado: color amarillento de la piel o del blanco de los ojos, sangrado, orina oscura
  - Piel: erupción, exfoliación y/o ampollas, boca reseca
  - Nervios: debilidad, entumecimiento u hormigueo de las piernas, brazos o cara
  - Glándulas endocrinas: cambio de peso, cefalea, sensación de cansancio, mareos o desvanecimiento, cambios de comportamiento, como disminución del deseo sexual, estar irritable u olvidadizo, hambre y/o sed excesivos, cambio en la cantidad y/o frecuencia de la necesidad de orinar
  - Pulmones: falta de aliento, tos, dolor de pecho
  - Ojos: visión borrosa, cambios en la visión, dolor ocular
  - Reacciones graves a la perfusión: fiebre, escalofríos, sofocos, falta de aliento
- La importancia de no intentar tratar por sí mismo cualquier síntoma sin consultar primero con un Profesional Sanitario.
- Página web del Titular incluyendo el link al Prospecto en la página web de la EMA
- La importancia de llevar una cartera con Tarjetas de Información para el Paciente para mostrárselas en la visita médica a los profesionales sanitarios distintos de los médicos prescriptores (p.ej. profesionales sanitarios de los equipos de urgencias). La Tarjeta recuerda a los pacientes los síntomas claves que se necesita reportar inmediatamente al médico/enfermera. También contiene detalles para contactar al médico rápidamente y para alertar a otros médicos de que el paciente está en tratamiento con ipilimumab.

EL TAC acordará con la Autoridad Nacional Competente el formato y contenido de los materiales arriba descritos antes de lanzar este medicamento en el Estado Miembro.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): con el objetivo de dilucidar la contribución de ipilimumab a la eficacia y toxicidad de la combinación de nivolumab e ipilimumab, el TAC debe realizar y presentar los resultados de un ensayo clínico aleatorizado comparando la eficacia y seguridad de la combinación de nivolumab e ipilimumab con nivolumab en monoterapia en pacientes adultos no tratados previamente con carcinoma de células renales avanzado de riesgo intermedio/alto y con un espectro adecuado de niveles de expresión de PD-L1. Este estudio se debe realizar de acuerdo a un protocolo acordado.	28 febrero 2027

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**



## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CARTONAJE**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

YERVOY 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión  
ipilimumab

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de concentrado contiene 5 mg de ipilimumab.  
Cada vial contiene 50 mg de ipilimumab.  
Cada vial contiene 200 mg de ipilimumab.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: tris hidrocloreuro, cloruro sódico, manitol (E421), ácido pentético, polisorbato 80, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión

50 mg/10 ml  
200 mg/40 ml

1 vial

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intravenosa.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Para un solo uso.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/698/001

EU/1/11/698/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES</b>
---

PC

SN

<NN>

<b>INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO</b> <b>ETIQUETA DEL VIAL</b>
--

<b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO</b>
----------------------------------

YERVOY 5 mg/ml concentrado estéril  
ipilimumab

<b>2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)</b>
----------------------------------

Cada ml de concentrado contiene 5 mg de ipilimumab.  
Cada vial contiene 50 mg de ipilimumab.  
Cada vial contiene 200 mg de ipilimumab.

<b>3. LISTA DE EXCIPIENTES</b>
--------------------------------

Excipientes: tris hidrocloreuro, cloruro sódico, manitol (E421), ácido pentético, polisorbato 80, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables.

<b>4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE</b>
---

Concentrado estéril

50 mg/10 ml  
200 mg/40 ml

<b>5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN</b>
--

Vía IV  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

<b>6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS</b>
---

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

<b>7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO</b>
--

Para un solo uso.

<b>8. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.  
No congelar.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/698/001  
EU/1/11/698/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### YERVOY 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión ipilimumab

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es YERVOY y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar YERVOY
3. Cómo usar YERVOY
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de YERVOY
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es YERVOY y para qué se utiliza

YERVOY contiene como principio activo ipilimumab, una proteína que ayuda a su sistema inmune a atacar y destruir las células cancerosas mediante sus células inmunitarias.

Ipilimumab solo se utiliza para tratar el melanoma avanzado (un tipo de cáncer de piel) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

Ipilimumab en combinación con nivolumab se utiliza para tratar

- melanoma avanzado (un tipo de cáncer de piel) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad
- carcinoma de células renales avanzado (cáncer de riñón avanzado) en adultos
- mesotelioma pleural maligno (un tipo de cáncer que afecta al revestimiento de los pulmones) en adultos
- cáncer colorrectal avanzado (cáncer de colon o recto) en adultos
- cáncer de esófago avanzado (cáncer del tubo que une la boca con el estómago) en adultos
- carcinoma hepatocelular (cáncer de hígado) irresecable o avanzado en adultos.

Ipilimumab en combinación con nivolumab y quimioterapia se utiliza para tratar el cáncer de pulmón no microcítico avanzado (un tipo de cáncer de pulmón) en adultos.

Como YERVOY se puede dar en combinación con otros medicamentos anticancerosos, es importante que también lea el prospecto de estos otros medicamentos. Si tiene alguna duda sobre estos medicamentos, por favor consulte a su médico.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar YERVOY

##### No debe recibir YERVOY

- si es **alérgico** a ipilimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 "Contenido del envase e información adicional"). **Consulte a su médico** si no está seguro.



## Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar YERVOY, ya que puede producir:

- **Problemas en su corazón** como una alteración en el ritmo o la frecuencia del latido cardíaco o un ritmo cardíaco anormal.
- **Inflamación del intestino (colitis)** que puede empeorar hasta causar sangrados o perforación intestinal. Los signos y síntomas de la colitis pueden incluir diarrea (heces acuosas, sueltas o blandas), un aumento del número de deposiciones con respecto al habitual, sangre en las heces o heces de color más oscuro, dolor o aumento de la sensibilidad en la zona del estómago.
- **Problemas en sus pulmones** como dificultad para respirar o tos. Estos pueden ser signos de inflamación de los pulmones (neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial).
- **Inflamación del hígado (hepatitis)** que puede provocar fallo hepático. Los signos y síntomas de hepatitis pueden incluir coloración amarillenta de los ojos o la piel (ictericia), dolor en el lado derecho del estómago, cansancio.
- **Inflamación de la piel** que puede provocar una reacción cutánea grave (conocida como necrólisis epidérmica tóxica; síndrome de Stevens-Johnson y Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (Síndrome DRESS)). Los signos y síntomas de la reacción cutánea grave pueden incluir erupción cutánea con o sin picor, descamación de la piel, piel seca, fiebre, fatiga, hinchazón de la cara o de los ganglios linfáticos, aumento de eosinófilos (un tipo de glóbulo blanco) y efectos en el hígado, los riñones o los pulmones. Por favor tenga en cuenta que el síndrome DRESS se puede desarrollar semanas o meses después de su última dosis.
- **Inflamación de los nervios** que puede provocar parálisis. Los síntomas de los problemas nerviosos pueden incluir debilidad muscular, entumecimiento u hormigueos en las manos o los pies, pérdida de conciencia o dificultad para despertarse.
- **Inflamación o problemas con sus riñones.** Los signos y síntomas pueden incluir pruebas de función renal anormales o disminución del volumen de orina.
- **Inflamación de las glándulas productoras de hormonas** (especialmente la hipófisis, glándula adrenal y tiroidea) que podrían afectar al funcionamiento de estas glándulas. Los signos y síntomas de que sus glándulas no están funcionando adecuadamente pueden incluir dolores de cabeza, visión borrosa o doble, cansancio, disminución del impulso sexual, cambios de conducta.
- **Diabetes tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética** (ácido en la sangre producido por la diabetes).
- **Inflamación de los músculos** como miocarditis (inflamación del músculo cardíaco), miositis (inflamación de los músculos) y rabdomiolisis (rigidez en los músculos y articulaciones, espasmos musculares). Los signos y síntomas pueden incluir dolor muscular, rigidez, debilidad, dolor torácico o fatiga grave.
- **Inflamación de los ojos.** Los signos y síntomas pueden incluir enrojecimiento de los ojos, dolor en los ojos, problemas de visión, visión borrosa o pérdida temporal de la visión.
- **Linfocitosis hemofagocítica.** Una enfermedad rara en la que nuestro sistema inmunitario genera demasiadas células que combaten la infección, por lo demás normales, llamadas histiocitos y linfocitos. Los síntomas pueden incluir agrandamiento del hígado y/o del bazo, erupción cutánea, aumento de los ganglios linfáticos, problemas respiratorios, formación de hematomas con facilidad, anomalías renales y problemas cardíacos.
- **Rechazo de trasplantes de órganos.**

**Informe a su médico inmediatamente** si tiene cualquiera de estos signos o síntomas o si estos empeoran. **No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos.** Su médico podría darle otros medicamentos para prevenir complicaciones más graves y reducir sus síntomas, suspender la siguiente dosis de YERVOY, o finalizar totalmente su tratamiento con YERVOY.

Por favor, tenga en cuenta que estos signos y síntomas **a veces se producen de forma tardía** y se pueden desarrollar semanas o meses después de la última dosis. Antes del tratamiento, su médico comprobará su estado de salud general. Se le realizarán también **análisis de sangre** durante el tratamiento.

#### **Consulte con su médico o enfermero antes de recibir YERVOY**

- si tiene una **enfermedad autoinmune** (un problema en el que el cuerpo ataca a sus propias células);
- si tiene o ha tenido alguna vez una **infección viral crónica del hígado**, incluyendo hepatitis B (VHB) o hepatitis C (VHC);
- si tiene infección por el **virus de la inmunodeficiencia humana** (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
- si ha tenido experiencia previa de una reacción adversa cutánea grave después de un tratamiento previo para el cáncer.
- si tiene antecedentes de inflamación de los pulmones.

#### **Niños y adolescentes**

YERVOY no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, salvo en adolescentes a partir de 12 años de edad con melanoma.

#### **Otros medicamentos y YERVOY**

##### **Antes de recibir YERVOY, informe a su médico**

- si usted está tomando cualquier otro medicamento que suprima su sistema inmunitario, como corticoesteroides. Estos medicamentos podrían interferir con el efecto de YERVOY. Sin embargo, una vez que usted esté en tratamiento con YERVOY, su médico debería darle corticoesteroides para reducir los efectos adversos que podría tener con YERVOY.
- si usted está tomando cualquier medicamento que pare la coagulación de la sangre (anticoagulantes). Estos medicamentos podrían incrementar la probabilidad de sangrado en el estómago o intestino, que es un efecto adverso de YERVOY.
- si se le ha prescrito recientemente Zelboraf (vemurafenib, otro medicamento para el tratamiento del cáncer de piel). Cuando YERVOY se administra tras vemurafenib puede aumentar el riesgo de efectos adversos cutáneos.

**También, informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos.**

**No tome otros medicamentos** durante su tratamiento sin consultar antes con su médico. De acuerdo a los datos iniciales, la combinación de YERVOY (ipilimumab) y vemurafenib no está recomendada debido al aumento de la toxicidad en el hígado.

#### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada, si tiene intención de quedarse embarazada o si está en período de lactancia, **consulte a su médico** antes de utilizar este medicamento.

**No debe utilizar YERVOY si está usted embarazada**, a menos que su médico se lo recomiende específicamente. Se desconocen los efectos de YERVOY en mujeres embarazadas, pero es posible que el principio activo, ipilimumab, pueda dañar al feto.

- Usted debe utilizar **métodos anticonceptivos eficaces** mientras esté en tratamiento con YERVOY si es usted una mujer que puede quedarse embarazada.
- Si se queda embarazada mientras utiliza YERVOY **informe a su médico.**

Se desconoce si ipilimumab llega a la leche materna. Sin embargo, no se espera una exposición significativa a ipilimumab para el lactante a través de la leche materna, y no se prevén efectos sobre el lactante. Pregunte a su médico si puede continuar la lactancia durante o después del tratamiento con YERVOY.

### **Conducción y uso de máquinas**

**No conduzca, monte en bicicleta ni utilice máquinas** después de haber recibido YERVOY a menos que esté seguro de encontrarse bien. Sentirse cansado o débil es un efecto adverso muy frecuente de YERVOY. Esto puede afectar a su capacidad para conducir, montar en bicicleta o usar máquinas.

### **YERVOY contiene sodio**

**Informe a su médico** si usted tiene una dieta baja en sodio (baja en sal) antes de recibir YERVOY.

Este medicamento contiene 23 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial de 10 ml. Esto equivale al 1,15% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Este medicamento contiene 92 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial de 40 ml. Esto equivale al 4,60% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

## **3. Cómo usar YERVOY**

### **Cómo se administra YERVOY**

El tratamiento con YERVOY se le administrará en un hospital o una clínica bajo la supervisión de un médico con experiencia.

Cuando se administre YERVOY solo para el tratamiento del cáncer de piel, YERVOY se le administrará como una perfusión (un goteo) en una vena (por vía intravenosa) a lo largo de un periodo de 30 minutos.

Cuando se administre YERVOY en combinación con nivolumab para el tratamiento del cáncer de piel, se administrará como una perfusión a lo largo de un periodo de 30 minutos cada 3 semanas durante las primeras 4 dosis (fase de combinación). A partir de entonces, nivolumab se administrará en perfusión durante un período de 30 o 60 minutos, cada 2 semanas o 4 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo (fase de un único medicamento).

Cuando se administre YERVOY en combinación con nivolumab para el tratamiento del cáncer de riñón avanzado, se administrará como una perfusión a lo largo de un periodo de 30 minutos cada 3 semanas durante las primeras 4 dosis (fase de combinación). A partir de entonces, nivolumab se administrará en perfusión durante un período de 30 o 60 minutos, cada 2 semanas o 4 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo (fase de un único medicamento).

Cuando se administre YERVOY en combinación con nivolumab para el tratamiento del cáncer de colon o recto avanzado en adultos, se administrará como una perfusión a lo largo de un periodo de 30 minutos cada 3 semanas durante las primeras 4 dosis (fase de combinación). A partir de entonces, nivolumab se administrará en perfusión durante un período de 30 minutos, cada 2 semanas o 4 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo (fase de un único medicamento).

Cuando se administre YERVOY en combinación con nivolumab para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno o del cáncer de esófago avanzado, se administrará como una perfusión a lo largo de un periodo de 30 minutos cada 6 semanas.

Cuando se administra YERVOY en combinación con nivolumab, para el tratamiento del cáncer de hígado irresecable o avanzado, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos, cada 3 semanas hasta un máximo de 4 dosis (fase de combinación), dependiendo de su

tratamiento. A partir de entonces, nivolumab se administrará en perfusión durante un período de 30 minutos, cada 2 semanas o 4 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo (fase de un único medicamento).

Cuando se administre YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado, se administrará como una perfusión a lo largo de un periodo de 30 minutos cada 6 semanas. Después de completar 2 ciclos de quimioterapia, ipilimumab se administra en combinación con nivolumab, como una perfusión a lo largo de un periodo de 30 minutos cada 6 semanas.

### **Cuánto YERVOY se administra**

Cuando se administre YERVOY solo para el tratamiento del cáncer de piel, la dosis recomendada es de 3 mg de ipilimumab por kilogramo de peso corporal.

La cantidad de YERVOY que recibirá se calculará de acuerdo con su peso corporal. Dependiendo de la dosis, parte o todo el contenido del vial de YERVOY se podría diluir con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%) antes del uso. Podría ser necesario más de un vial para obtener la dosis necesaria.

Se le tratará con YERVOY una vez cada 3 semanas, un total de 4 dosis. Usted podría notar la aparición de nuevas lesiones o el crecimiento de las lesiones existentes en su piel, cuando esté en tratamiento con YERVOY. Su médico continuará dándole YERVOY hasta un total de 4 dosis, dependiendo de su tolerancia al tratamiento.

Cuando se administre YERVOY en combinación con nivolumab para el tratamiento del cáncer de piel en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad, la dosis recomendada de YERVOY es de 3 mg de ipilimumab por kilogramo de peso cada 3 semanas durante las primeras 4 dosis (fase de combinación). A partir de entonces, la dosis recomendada de nivolumab (fase de un único medicamento) es de 240 mg administrados cada 2 semanas o de 480 mg administrados cada 4 semanas en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad y con un peso mínimo de 50 kg o 3 mg de nivolumab por kilogramo de peso administrados cada 2 semanas o 6 mg de nivolumab por kilogramo de peso administrados cada 4 semanas en adolescentes a partir de 12 años de edad y con un peso inferior a 50 kg.

Cuando se administre YERVOY en combinación con nivolumab para el tratamiento del cáncer de riñón avanzado, la dosis recomendada de YERVOY es de 1 mg de ipilimumab por kilogramo de peso cada 3 semanas durante las primeras 4 dosis (fase de combinación). A partir de entonces, la dosis recomendada de nivolumab es de 240 mg administrados cada 2 semanas o de 480 mg administrados cada 4 semanas (fase de un único medicamento).

Cuando se administre YERVOY en combinación con nivolumab para el tratamiento del cáncer de colon o recto avanzado, la dosis recomendada de YERVOY es de 1 mg de ipilimumab por kilogramo de peso cada 3 semanas durante las primeras 4 dosis (fase de combinación). A partir de entonces, la dosis recomendada de nivolumab es de 240 mg administrados cada 2 semanas o de 480 mg administrados cada 4 semanas (fase de un único medicamento) dependiendo del tratamiento.

Cuando se administre YERVOY en combinación con nivolumab para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno o del cáncer de esófago avanzado, la dosis recomendada de YERVOY es de 1 mg de ipilimumab por kilogramo de peso cada 6 semanas.

Cuando se administra YERVOY en combinación con nivolumab para el tratamiento del cáncer de hígado irresecable o avanzado, la dosis recomendada de YERVOY es 3 mg de ipilimumab por kilogramo de peso hasta un máximo de 4 dosis (fase de combinación), dependiendo de su tratamiento. A partir de entonces, la dosis recomendada de nivolumab es de 240 mg administrados cada 2 semanas o de 480 mg administrados cada 4 semanas (fase de un único medicamento) dependiendo de su tratamiento.

Cuando se administre YERVOY en combinación con nivolumab y quimioterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado, la dosis recomendada de YERVOY es de 1 mg de ipilimumab por kilogramo de peso. Se administrará como una perfusión a lo largo de un periodo de 30 minutos cada 6 semanas.

#### **Si olvidó una dosis de YERVOY**

Es muy importante que acuda a todas las citas para recibir YERVOY. Si falta a una cita, pregunte a su médico cuándo programar su próxima dosis.

#### **Si interrumpe el tratamiento con YERVOY**

Interrumpir el tratamiento podría detener el efecto del medicamento. No interrumpa el tratamiento con YERVOY a menos que lo haya comentado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre su tratamiento o el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

Cuando se administre YERVOY en combinación con nivolumab o en combinación con nivolumab y quimioterapia, primero se administra nivolumab seguido de YERVOY y después la quimioterapia.

Por favor, consulte el prospecto de los otros medicamentos anti-cancerosos para poder entender la utilización de estos otros medicamentos. Si tiene alguna duda sobre estos medicamentos, por favor consulte a su médico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Su médico los comentará con usted y le explicará los riesgos y beneficios de su tratamiento.

#### **Esté atento a los síntomas importantes de inflamación**

YERVOY actúa sobre el sistema inmune y puede causar **inflamación** en algunas partes del cuerpo. La inflamación puede causar daños graves en el cuerpo y algunos cuadros inflamatorios podrían ser potencialmente mortales.

Se han notificado los siguientes efectos adversos en pacientes que habían recibido 3 mg/kg de ipilimumab solo:

#### **Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)**

- pérdida de apetito
- diarrea (deposiciones acuosas, sueltas o blandas), vómitos o sentirse enfermo (náuseas), estreñimiento, dolor de estómago
- erupción cutánea, picor
- dolor en los músculos, huesos, ligamentos, tendones y nervios
- sentirse cansado o débil, reacción en el lugar de la inyección, fiebre, edema (hinchazón), dolor

➔ **Informe inmediatamente a su médico** si tiene cualquiera de estos efectos adversos.  
**No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos.**

#### **Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)**

- infección bacteriana grave de la sangre (sepsis), infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias
- dolor tumoral
- una disminución del número de glóbulos rojos (que transportan oxígeno), glóbulos blancos (que son importantes para combatir las infecciones) o plaquetas (células que ayudan a la coagulación sanguínea)

- disminución de la función de la glándula tiroidea, que puede causar cansancio o aumento de peso, disminución de la función (hipopituitarismo) o inflamación (hipofisitis) de la hipófisis situada en la base del cerebro
- deshidratación
- confusión, depresión
- acumulación excesiva del líquido en el cerebro, daño en los nervios (que causa dolor, debilidad y calambres), mareos, dolor de cabeza
- visión borrosa, dolor en el ojo
- latido cardíaco irregular o anormal
- presión arterial baja, enrojecimiento transitorio de la cara y el cuello, sensación de intenso calor con sudoración y latido cardíaco rápido
- dificultad para respirar (disnea), tos, fiebre del heno
- sangrado en el estómago o el intestino, inflamación del intestino (colitis), ardor de estómago, úlceras en la boca y herpes (estomatitis)
- alteración de la función del hígado
- inflamación de la superficie interna de un órgano en particular
- inflamación y enrojecimiento de la piel, cambios del color de la piel en parches (vitíligo), urticaria (erupción con picor, abultada), pérdida o debilitamiento del cabello, sudoración excesiva por la noche, piel seca
- dolor en los músculos y las articulaciones (artralgia), espasmos musculares, inflamación de las articulaciones (artritis)
- fallo de la función renal
- escalofríos, falta de energía
- enfermedad similar a la gripe
- disminución del peso corporal

**→ Informe inmediatamente a su médico si tiene cualquiera de estos efectos adversos.  
No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos.**

#### **Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)**

- infección bacteriana grave de la sangre (shock séptico), inflamación alrededor del cerebro o la médula espinal, inflamación del estómago y los intestinos, inflamación de la pared intestinal (que causa fiebre, vómitos y dolor de estómago), infección pulmonar (neumonía)
- síntomas debidos al cáncer en el organismo como niveles altos de calcio y colesterol en sangre, y niveles bajos de azúcar en sangre (síndrome paraneoplásico)
- aumento de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos)
- reacción alérgica
- disminución de la secreción de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales (glándulas situadas por encima de los riñones), exceso de función de la glándula tiroidea, que puede causar un latido cardíaco rápido, sudoración y pérdida de peso, defecto de las glándulas que producen hormonas sexuales
- disminución de la función de las glándulas suprarrenales causada por un descenso en la función del hipotálamo (parte del cerebro)
- un grupo de complicaciones metabólicas que ocurren después de un tratamiento del cáncer caracterizadas por niveles altos de potasio y fosfato en sangre y niveles bajos de calcio en sangre (síndrome de lisis tumoral)
- cambios en la salud mental, disminución del impulso sexual
- inflamación de los nervios grave y posiblemente mortal que causa dolor, debilidad o parálisis de las extremidades (síndrome de Guillain-Barré), desmayos, inflamación de los nervios dentro del cerebro, dificultad para coordinar los movimientos (ataxia), agitación, contracciones musculares breves involuntarias, dificultades al hablar
- inflamación del ojo (conjuntivitis), sangrado en el ojo, inflamación de la parte coloreada del ojo, visión reducida, sensación de un cuerpo extraño en los ojos, ojos hinchados y llorosos, hinchazón del ojo, inflamación del párpado
- inflamación de los vasos sanguíneos, enfermedad de los vasos sanguíneos, restricción del aporte sanguíneo a las extremidades, presión arterial baja al ponerse de pie

- dificultad extrema para respirar, acumulación de líquido en los pulmones, inflamación de los pulmones
- perforación intestinal, inflamación del intestino delgado, inflamación del intestino o el páncreas (pancreatitis), úlcera péptica, inflamación del esófago, obstrucción intestinal, inflamación del ano y de la pared rectal (caracterizada por heces con sangre y necesidad urgente de defecar)
- fallo hepático, inflamación del hígado, aumento de tamaño del hígado, coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia)
- descamación grave y posiblemente mortal de la piel (necrólisis epidérmica tóxica)
- inflamación de los músculos, que causa dolor o rigidez en la cadera y el hombro
- inflamación del riñón, o del sistema nervioso central
- inflamación multiorgánica
- inflamación del músculo esquelético
- debilidad muscular
- enfermedad renal
- ausencia de períodos menstruales
- fallo multiorgánico, reacción relacionada con la perfusión del medicamento
- cambios en la coloración del cabello
- inflamación de la vejiga, los signos y síntomas pueden incluir micción (acto de orinar) frecuente y/o dolorosa, necesidad urgente de orinar, sangre en la orina, dolor o presión en la parte inferior del abdomen

➔ **Informe inmediatamente a su médico** si tiene cualquiera de estos efectos adversos.  
**No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos.**

#### **Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 pacientes)**

- enfermedad inflamatoria de los vasos sanguíneos (generalmente las arterias de la cabeza)
- hinchazón de la glándula tiroides (tiroiditis)
- enfermedad de la piel caracterizada por parches secos y rojizos cubiertos con escamas (psoriasis)
- inflamación y enrojecimiento de la piel (eritema multiforme)
- un tipo de reacción cutánea grave caracterizada por erupción acompañada de una o más de las siguientes características: fiebre, hinchazón de la cara o de los ganglios linfáticos, aumento de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos), efectos en el hígado, los riñones o los pulmones (reacción llamada síndrome DRESS)
- un trastorno inflamatorio (muy probablemente de origen autoinmune) que afecta a los ojos, la piel y las membranas de los oídos, el cerebro y la médula espinal (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada), separación de la membrana en la parte posterior del ojo (desprendimiento seroso de la retina)
- síntomas de diabetes tipo 1 o cetoacidosis diabética que incluyen sentir más hambre o sed de lo habitual, necesidad de orinar con más frecuencia, pérdida de peso, sensación de cansancio, malestar, dolor de estómago, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia inusual, un olor dulce en su aliento, un sabor dulce o metálico en su boca o un olor diferente en su orina o sudor
- debilidad muscular y cansancio sin atrofia (miastenia grave)
- Ausencia o reducción de enzimas digestivas producidas por el páncreas (insuficiencia pancreática exocrina)
- Enfermedad celíaca (caracterizada por síntomas como dolor de estómago, diarrea e hinchazón tras el consumo de alimentos que contienen gluten)

➔ **Informe inmediatamente a su médico** si tiene cualquiera de estos efectos adversos.  
**No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos.**

#### **Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 pacientes)**

- reacciones alérgicas graves, potencialmente mortales

➔ **Informe inmediatamente a su médico** si tiene cualquiera de estos efectos adversos.  
**No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos.**

Además, se han comunicado los siguientes efectos adversos poco frecuentes (que pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes) que recibieron otras dosis distintas de 3 mg/kg de YERVOY en ensayos clínicos:

- triada de síntomas (meningismo): rigidez de nuca, intolerancia a la luz brillante y dolor de cabeza, malestar similar a la gripe
- inflamación del músculo del corazón, debilidad del músculo del corazón, líquido alrededor del corazón
- inflamación del hígado, o del páncreas, nódulos formados por células inflamatorias en varios órganos de su cuerpo
- infección dentro del abdomen
- lesiones dolorosas de la piel de los brazos, las piernas y la cara (eritema nodoso)
- aumento de la función de la glándula pituitaria
- disminución de la función de la glándula paratiroidea
- inflamación del ojo, inflamación del músculo del ojo
- disminución de la audición
- mala circulación sanguínea, que causa entumecimiento o palidez en los dedos de los pies y de las manos
- daño en los tejidos de las manos y los pies que produce enrojecimiento, hinchazón y ampollas

**→ Informe inmediatamente a su médico** si tiene cualquiera de estos efectos adversos.  
**No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos.**

**Se han notificado otros efectos adversos con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):**

- rechazo de trasplantes de órganos
- un tipo de enfermedad ampollosa de la piel (llamada penfigoide)
- una afección en la que el sistema inmunitario produce demasiadas células que combaten las infecciones llamadas histiocitos y linfocitos que pueden causar diversos síntomas (llamada linfohistiocitosis hemofagocítica). Los síntomas pueden incluir agrandamiento del hígado y/o del bazo, erupción cutánea, aumento de los ganglios linfáticos, problemas respiratorios, formación de hematomas con facilidad, anomalías renales y problemas cardíacos
- dolor, entumecimiento, hormigueo o debilidad en los brazos o piernas; problemas de vejiga o intestinos, incluida la necesidad de orinar con más frecuencia, incontinencia urinaria, dificultad para orinar y estreñimiento (mielitis)

**→ Informe inmediatamente a su médico** si tiene cualquiera de estos efectos adversos.  
**No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos.**

### **Cambios en los resultados de análisis de laboratorio**

YERVOY puede causar cambios en los resultados de análisis realizados por su médico. Entre ellos están:

- variación del número de glóbulos rojos (que transportan oxígeno), glóbulos blancos (que son importantes para combatir las infecciones) o de plaquetas (células que ayudan a la sangre a coagular)
- variación anormal de los niveles de hormonas y de enzimas del hígado en la sangre
- alteraciones en los análisis de la función del hígado
- niveles anormales de calcio, sodio, fosfato o potasio en la sangre
- presencia de sangre o proteínas en la orina
- alcalinidad anormalmente elevada de la sangre y otros tejidos corporales
- incapacidad del riñón para eliminar los ácidos de la sangre de manera normal
- presencia de anticuerpos en la sangre frente a algunas de sus propias células



Se han notificado los siguientes efectos adversos **con ipilimumab en combinación con otros medicamentos anti-cancerosos** (la frecuencia y gravedad de los efectos adversos puede variar con la combinación de medicamentos anti-cancerosos recibidos):

**Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)**

- infecciones del tracto respiratorio superior
- disminución de la actividad de la glándula tiroidea (que puede causar cansancio o aumento de peso)
- una disminución del número de glóbulos rojos (que transportan oxígeno), glóbulos blancos (que son importantes para combatir las infecciones) o plaquetas (células que ayudan a la coagulación sanguínea)
- pérdida de apetito, niveles de azúcar altos (hiperglucemia) o bajos (hipoglucemia) en la sangre
- dolor de cabeza
- dificultad para respirar (disnea), tos
- diarrea (heces acuosas, sueltas o blandas), vómitos o sensación de malestar (náuseas), dolor de estómago, estreñimiento
- erupción cutánea, en ocasiones con ampollas, picor
- dolor en los músculos y huesos (dolor musculoesquelético), dolor en las articulaciones (artralgia)
- sentirse cansado o débil, fiebre, edema (hinchazón)

➔ **Informe inmediatamente a su médico** si tiene cualquiera de estos efectos adversos.  
**No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos.**

**Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)**

- infección pulmonar (neumonía), bronquitis, inflamación del ojo (conjuntivitis)
- elevación de eosinófilos (un tipo de células de la serie blanca de la sangre)
- reacción alérgica, reacciones relacionadas con la perfusión del medicamento
- aumento de la actividad de la glándula tiroidea (que puede causar aumento de la frecuencia cardíaca, sudoración y pérdida de peso), disminución de la secreción de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales (glándulas situadas encima de los riñones), disminución de la actividad (hipopituitarismo) o inflamación (hipofisitis) de la glándula pituitaria situada en la base del cerebro, hinchazón de la glándula tiroidea, diabetes
- deshidratación, disminución de los niveles de albúmina y fosfatos en sangre, disminución del peso corporal
- inflamación de los nervios (que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o quemazón de los brazos y las piernas), mareo
- visión borrosa, ojo seco
- latido cardíaco rápido, cambios en el ritmo o la frecuencia del latido cardíaco, latido cardíaco irregular o anormal
- elevación de la tensión sanguínea (hipertensión)
- inflamación de los pulmones (neumonitis, caracterizada por tos y dificultad para respirar), líquido alrededor de los pulmones
- inflamación del intestino (colitis), úlceras en la boca y herpes (estomatitis), inflamación del páncreas (pancreatitis), boca seca, inflamación del estómago (gastritis)
- inflamación del hígado
- cambio del color de la piel en parches (vitíligo), enrojecimiento de la piel, pérdida inusual o debilitamiento del cabello, urticaria (erupción cutánea con picor, abultada), piel seca
- inflamación de las articulaciones (artritis), espasmo muscular, debilidad muscular
- insuficiencia renal (incluyendo pérdida repentina de la función renal)
- dolor, dolor torácico, escalofríos

➔ **Informe inmediatamente a su médico** si tiene cualquiera de estos efectos adversos.  
**No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos.**

**Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)**

- disminución de los neutrófilos con fiebre

- ácido en la sangre producido por diabetes (cetoacidosis diabética)
- aumento de los niveles de ácido en la sangre
- inflamación del cerebro; nervios dañados causando entumecimiento y debilidad (polineuropatía); pie caído (parálisis del nervio peroneo); inflamación de los nervios causada por el ataque del cuerpo a sí mismo, que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o quemazón (neuropatía autoinmune); debilidad muscular y cansancio sin atrofia (miastenia grave)
- inflamación de los ojos que produce enrojecimiento o dolor
- latido cardíaco irregular anormal, inflamación del músculo cardíaco, frecuencia cardíaca lenta
- inflamación del duodeno
- enfermedad cutánea con zonas abultadas de piel roja, con frecuencia con escamas plateadas (psoriasis), enfermedad grave de la piel que causa manchas rojas, a menudo con picor, similares a la erupción del sarampión, que comienza en las extremidades y a veces en la cara y el resto del cuerpo (eritema multiforme), descamación de la piel grave y posiblemente mortal (síndrome de Stevens-Johnson), cambios en cualquier zona de la piel y/o zona genital asociados con sequedad, adelgazamiento de la piel, picor y dolor (u otros trastornos del liquen)
- dolor en los músculos, sensibilidad o debilidad muscular, no causadas por el ejercicio (miopatía), inflamación de los músculos (miositis), inflamación de los músculos causando dolor o rigidez (polimialgia reumática)
- inflamación del riñón

**➔ Informe inmediatamente a su médico si tiene cualquiera de estos efectos adversos.  
No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos.**

#### **Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)**

- inflamación no infecciosa temporal y reversible de las membranas protectoras que rodean el cerebro y la médula espinal (meningitis aséptica)
- enfermedades crónicas asociadas con la acumulación de células inflamatorias en varios órganos y tejidos, más frecuentemente en los pulmones (sarcoidosis)
- disminución de la función de la glándula paratiroidea
- inflamación temporal de los nervios que causa dolor, debilidad y parálisis en las extremidades (síndrome de Guillain-Barré), inflamación de los nervios
- dolor, entumecimiento, hormigueo o debilidad en los brazos o piernas; problemas de vejiga o intestinos, incluyendo la necesidad de orinar con más frecuencia, incontinencia urinaria, dificultad para orinar y estreñimiento (mielitis/mielitis transversa)
- perforación intestinal
- descamación de la piel grave y posiblemente mortal (necrólisis epidérmica tóxica), cambios en cualquier zona de la piel y/o zona genital asociados con sequedad, adelgazamiento de la piel, picor y dolor (liquen escleroso)
- enfermedad crónica de las articulaciones (espondiloartropatía), enfermedad en la cual el sistema inmunitario ataca las glándulas que producen la hidratación del cuerpo, tales como lágrimas y saliva (síndrome de Sjögren), rigidez en los músculos y las articulaciones, espasmos musculares (rabdomiolisis)
- un trastorno inflamatorio (muy probablemente de origen autoinmune) que afecta a los ojos, la piel y las membranas de los oídos, el cerebro y la médula espinal (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada), separación de la membrana en la parte posterior del ojo (desprendimiento seroso de la retina)
- inflamación de la vejiga, los signos y síntomas pueden incluir micción (acto de orinar) frecuente y/o dolorosa, necesidad urgente de orinar, sangre en la orina, dolor o presión en la parte inferior del abdomen

- Ausencia o reducción de enzimas digestivas producidas por el páncreas (insuficiencia pancreática exocrina)
- Enfermedad celíaca (caracterizada por síntomas como dolor de estómago, diarrea e hinchazón tras el consumo de alimentos que contienen gluten)

➔ **Informe inmediatamente a su médico** si tiene cualquiera de estos efectos adversos.  
**No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos.**

**Se han notificado otros efectos adversos con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):**

- rechazo de trasplantes de órganos
- un grupo de complicaciones metabólicas que ocurren después de un tratamiento del cáncer caracterizadas por niveles altos de potasio y fosfato en sangre y niveles bajos de calcio en sangre (síndrome de lisis tumoral)
- inflamación de la cubierta del corazón y acumulación de líquido alrededor del corazón (trastornos pericárdicos)
- una afección en la que el sistema inmunitario produce demasiadas células que combaten las infecciones llamadas histiocitos y linfocitos que pueden causar diversos síntomas (llamada linfohistiocitosis hemofagocítica). Los síntomas pueden incluir agrandamiento del hígado y/o del bazo, erupción cutánea, aumento de los ganglios linfáticos, problemas respiratorios, formación de hematomas con facilidad, anomalías renales y problemas cardíacos.

### **Cambios en los resultados de análisis de laboratorio**

YERVOY en combinación puede causar cambios en los resultados de análisis realizados por su médico. Entre ellos están:

- pruebas de función hepática anormales (aumento de la concentración en sangre de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, gamma-glutamyl transferasa o fosfatasa alcalina, aumento de los niveles sanguíneos del producto de desecho bilirrubina)
- pruebas de función renal anormales (aumento de la concentración de creatinina en sangre)
- aumento del nivel de la enzima que rompe las grasas y de la enzima que rompe el almidón
- aumento o disminución de la cantidad de calcio o potasio
- aumento o disminución de los niveles de magnesio o sodio en la sangre
- aumento de la cantidad de la hormona estimulante tiroidea

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, **consulte a su médico**, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de YERVOY**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No almacene la solución no utilizada para una posible reutilización. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de YERVOY

- El principio activo es ipilimumab.  
Cada ml de concentrado contiene 5 mg de ipilimumab.  
Cada vial de 10 ml contiene 50 mg de ipilimumab.  
Cada vial de 40 ml contiene 200 mg de ipilimumab.
- Los demás componentes son tris-hidrocloruro, cloruro sódico (ver sección 2 "YERVOY contiene sodio"), manitol (E421), ácido pentético, polisorbato 80, hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables.

### Aspecto de YERVOY y contenido del envase

YERVOY concentrado para solución para perfusión es un líquido de incoloro a amarillo pálido, de transparente a ligeramente opalescente, que podría contener algunas (pocas) partículas.

Está disponible en envases que contienen 1 vial de vidrio de 10 ml o 1 vial de vidrio de 40 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

### Titular de la autorización de comercialización

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

### Responsable de la fabricación

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Italia

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics  
Cruiserath Road, Mulhuddart  
Dublin 15, D15 H6EF  
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11  
[medicalinfo.belgium@bms.com](mailto:medicalinfo.belgium@bms.com)

#### Lietuva

Swixx Biopharma UAB  
Tel: + 370 52 369140  
[medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com)

#### България

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: + 359 2 4942 480  
[medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com)

#### Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11  
[medicalinfo.belgium@bms.com](mailto:medicalinfo.belgium@bms.com)

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Tel: + 420 221 016 111

[medinfo.czech@bms.com](mailto:medinfo.czech@bms.com)

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb Denmark

Tlf: + 45 45 93 05 06

[medinfo.denmark@bms.com](mailto:medinfo.denmark@bms.com)

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)

[medwiss.info@bms.com](mailto:medwiss.info@bms.com)

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ

Tel: + 372 640 1030

[medinfo.estonia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.estonia@swixxbiopharma.com)

**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

[medinfo.greece@bms.com](mailto:medinfo.greece@bms.com)

**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

[informacion.medica@bms.com](mailto:informacion.medica@bms.com)

**France**

Bristol-Myers Squibb SAS

Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

[infomed@bms.com](mailto:infomed@bms.com)

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 385 1 2078 500

[medinfo.croatia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.croatia@swixxbiopharma.com)

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc

Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)

[medical.information@bms.com](mailto:medical.information@bms.com)

**Ísland**

Vistor ehf.

Sími: + 354 535 7000

[medical.information@bms.com](mailto:medical.information@bms.com)

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.

Tel.: + 36 1 301 9797

[Medinfo.hungary@bms.com](mailto:Medinfo.hungary@bms.com)

**Malta**

A.M. Mangion Ltd

Tel: + 356 23976333

[pv@ammangion.com](mailto:pv@ammangion.com)

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.

Tel: + 31 (0)30 300 2222

[medischeafdeling@bms.com](mailto:medischeafdeling@bms.com)

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway AS

Tlf: + 47 67 55 53 50

[medinfo.norway@bms.com](mailto:medinfo.norway@bms.com)

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

[medinfo.austria@bms.com](mailto:medinfo.austria@bms.com)

**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 2606400

[informacja.medyczna@bms.com](mailto:informacja.medyczna@bms.com)

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

[portugal.medinfo@bms.com](mailto:portugal.medinfo@bms.com)

**România**

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.

Tel: + 40 (0)21 272 16 19

[medinfo.romania@bms.com](mailto:medinfo.romania@bms.com)

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 386 1 2355 100

[medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com)

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: + 421 2 20833 600

[medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com)

**Italia**

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Tel: + 39 06 50 39 61  
[medicalinformation.italia@bms.com](mailto:medicalinformation.italia@bms.com)

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230  
[medinfo.finland@bms.com](mailto:medinfo.finland@bms.com)

**Κύπρος**

Bristol-Myers Squibb A.E.  
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)  
[medinfo.greece@bms.com](mailto:medinfo.greece@bms.com)

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag  
Tel: + 46 8 704 71 00  
[medinfo.sweden@bms.com](mailto:medinfo.sweden@bms.com)

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: + 371 66164750  
[medinfo.latvia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.latvia@swixxbiopharma.com)

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

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

**Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:**

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

**Cálculo de la dosis:**

Ipilimumab en monoterapia o ipilimumab en combinación con nivolumab:

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

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

**Preparación de la perfusión:**

**Asegúrese de realizar una manipulación aséptica** al preparar la perfusión.

YERVOY se puede utilizar para administración intravenosa ya sea:

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

**PASO 1**

- Deje reposar el número adecuado de viales de YERVOY a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos.

- Inspeccione el concentrado de YERVOY por si tiene partículas o alteraciones del color. El concentrado de YERVOY es un líquido de transparente a ligeramente opalescente, de incoloro a amarillo pálido, que puede contener algunas (pocas) partículas. No lo utilice si hay una cantidad inusual de partículas y signos de cambio de color.
- Extraiga el volumen necesario de YERVOY concentrado utilizando una jeringa estéril adecuada.

## PASO 2

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

### Administración:

La perfusión de YERVOY no debe administrarse como inyección en bolo intravenoso. Administre la perfusión de YERVOY por vía intravenosa **a lo largo de un periodo de 30 minutos**.

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

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

La perfusión de YERVOY es compatible con:

- Equipos de perfusión de PVC
- Filtros en línea de polietersulfona (0,2  $\mu$ m a 1,2  $\mu$ m) y nylon (0,2  $\mu$ m)

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

### Condiciones de almacenamiento y período de validez:

#### Vial sin abrir

YERVOY se debe conservar **en nevera** (entre 2 °C y 8 °C). Los viales se deben conservar en el envase original para protegerlos de la luz. No congelar.

No utilice YERVOY después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

#### Perfusión de YERVOY

Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto, el medicamento **se debería perfundir o diluir y perfundir inmediatamente**. Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución para perfusión no diluida o diluida (entre 1 y 4 mg/ml) durante 24 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o refrigerada (entre 2 °C y 8 °C). Si no se utiliza inmediatamente, la solución para perfusión (no diluida o diluida) se debe utilizar en el plazo de 24 horas cuando se conserva ya sea refrigerada (entre 2 °C y 8 °C) o a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C). Otros tiempos y condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario.

### Eliminación:

No almacene la solución no utilizada para una posible reutilización. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.