

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

YERVOY 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 5 mg de ipilimumab.
Um frasco para injetáveis de 10 ml contém 50 mg de ipilimumab.
Um frasco para injetáveis de 40 ml contém 200 mg de ipilimumab.

O ipilimumab é um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 (IgG1 κ) totalmente humano, produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada ml de concentrado contém 0,1 mmol de sódio, equivalente a 2,30 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Líquido límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido que pode conter partículas claras (poucas), com um pH de 7,0 e uma osmolaridade de 260-300 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Melanoma

YERVOY, em monoterapia ou em associação com nivolumab, é indicado para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos (ver secção 4.4).

Em doentes com expressão reduzida de PD-L1 tumoral, foi estabelecido um aumento da sobrevivência livre de progressão (PFS) e sobrevivência global (OS) para a associação de nivolumab com ipilimumab, em relação a nivolumab em monoterapia (ver secções 4.4 e 5.1).

Carcinoma das células renais (CCR)

YERVOY em associação com nivolumab é indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com carcinoma de células renais avançado de risco intermédio/alto (ver secção 5.1).

Cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP)

YERVOY em associação com nivolumab e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina é indicado para o tratamento em primeira linha do cancro do pulmão de células não-pequenas metastático em adultos cujos tumores não têm mutação sensibilizante EGFR nem translocação ALK.

Mesotelioma pleural maligno (MPM)

YERVOY em associação com nivolumab é indicado para o tratamento em primeira linha de doentes adultos com mesotelioma pleural maligno irressecável.

Carcinoma colorretal (CRC) com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR) ou instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H)

YERVOY em associação com nivolumab é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma colorretal metastático com deficiência de reparação de incompatibilidade ou instabilidade de microssatélites elevada após quimioterapia prévia de associação baseada em fluoropirimidina (ver secção 5.1).

Carcinoma pavimentocelular do esófago (CPCE)

YERVOY em associação com nivolumab é indicado para o tratamento em primeira linha de doentes adultos com carcinoma pavimentocelular do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático com expressão PD-L1 \geq 1% das células tumorais.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por médicos especialistas com experiência no tratamento de cancro.

Teste PD-L1

Se especificado na indicação, a seleção dos doentes para tratamento com YERVOY com base na expressão de PD-L1 no tumor deve ser confirmada por um teste validado (ver secções 4.1, 4.4, e 5.1).

Posologia

YERVOY em monoterapia

Melanoma

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

O regime de indução de YERVOY recomendado é de 3 mg/kg administrado por via intravenosa durante um período de 30 minutos cada 3 semanas para um total de 4 doses. Os doentes devem receber todo o regime de indução (4 doses) como tolerado, independentemente do aparecimento de novas lesões ou agravamento de lesões já existentes. A avaliação da resposta tumoral deve ser realizada apenas após o final da terapia de indução.

YERVOY em associação com nivolumab

Melanoma

Em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e com um peso de, pelo menos, 50 kg, a dose recomendada é de 3 mg/kg de ipilimumab em associação com 1 mg/kg de nivolumab administrada por via intravenosa a cada 3 semanas durante as primeiras 4 doses. Segue-se uma segunda fase em que 240 mg de nivolumab em monoterapia são administrados por via intravenosa a cada 2 semanas **ou** 480 mg a cada 4 semanas (ver secções 5.1 e 5.2), como apresentado na Tabela 1. A primeira dose de nivolumab deve ser administrada para a fase de monoterapia:

- 3 semanas após a última dose da associação de nivolumab e ipilimumab se se administraram 240 mg a cada 2 semanas; ou
- 6 semanas após a última dose da associação de nivolumab e ipilimumab se se administraram 480 mg a cada 4 semanas.

Em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e com um peso inferior a 50 kg, a dose recomendada é de 3 mg/kg de ipilimumab em associação com 1 mg/kg de nivolumab administrada por

via intravenosa a cada 3 semanas durante as primeiras 4 doses. Segue-se uma segunda fase em que 3 mg/kg de nivolumab em monoterapia são administrados por via intravenosa a cada 2 semanas **ou** 6 mg/kg a cada 4 semanas (ver secções 5.1 e 5.2), como apresentado na Tabela 1. A primeira dose de nivolumab deve ser administrada para a fase de monoterapia:

- 3 semanas após a última dose da associação de nivolumab e ipilimumab se se administraram 3 mg/kg a cada 2 semanas; **ou**
- 6 semanas após a última dose da associação de nivolumab e ipilimumab se se administraram 6 mg/kg a cada 4 semanas.

Tabela 1: Doses e cronograma de perfusão recomendados para administração intravenosa de ipilimumab em associação com nivolumab

	Fase de associação, cada 3 semanas para 4 ciclos de administração	Fase de monoterapia
Nivolumab	Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos: 1 mg/kg durante 30 minutos	Adultos e adolescentes (idade igual ou superior a 12 anos e com um peso de, pelo menos, 50 kg): 240 mg a cada 2 semanas durante 30 minutos ou 480 mg a cada 4 semanas durante 60 minutos Adolescentes (idade igual ou superior a 12 anos e com um peso inferior a 50 kg): 3 mg/kg a cada 2 semanas durante 30 minutos ou 6 mg/kg a cada 4 semanas durante 60 minutos
Ipilimumab	Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos: 3 mg/kg durante 30 minutos	-

Carcinoma de células renais e carcinoma colorretal dMMR ou MSI-H

A dose recomendada é de 1 mg/kg de ipilimumab em associação com 3 mg/kg de nivolumab administrada por via intravenosa a cada 3 semanas durante as primeiras 4 doses. Segue-se uma segunda fase em que 240 mg de nivolumab em monoterapia são administrados por via intravenosa a cada 2 semanas **ou** 480 mg a cada 4 semanas (apenas CCR), como apresentado na Tabela 2. A primeira dose de nivolumab deve ser administrada para a fase de monoterapia;

- 3 semanas após a última dose da associação de ipilimumab e nivolumab se utilizando 240 mg a cada 2 semanas; **ou**
- 6 semanas após a última dose da associação de ipilimumab e nivolumab se utilizando 480 mg a cada 4 semanas (apenas CCR).

Tabela 2: Doses e cronograma de perfusão recomendados para administração intravenosa de ipilimumab em associação com nivolumab para CCR e CRC dMMR ou MSI-H

	Fase de associação, cada 3 semanas para 4 ciclos de administração	Fase de monoterapia
Nivolumab	3 mg/kg durante 30 minutos	240 mg a cada 2 semanas durante 30 minutos ou 480 mg a cada 4 semanas durante 60 minutos (apenas RCC)
Ipilimumab	1 mg/kg durante 30 minutos	-

Mesotelioma pleural maligno

A dose recomendada é de 1 mg/kg de ipilimumab administrado por via intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas em associação com 360 mg de nivolumab administrado por via intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. O tratamento é continuado até 24 meses em doentes sem progressão da doença.

Carcinoma pavimentocelular do esófago

A dose recomendada é de 1 mg/kg de ipilimumab administrado por via intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas em associação com ou 3 mg/kg de nivolumab cada 2 semanas ou 360 mg de nivolumab cada 3 semanas administrado por via intravenosa durante 30 minutos. O tratamento é recomendado até progressão da doença, toxicidade não aceitável, ou até 24 meses em doentes sem progressão da doença.

YERVOY em associação com nivolumab e quimioterapia

Cancro do pulmão de células não-pequenas

A dose recomendada é de 1 mg/kg de ipilimumab administrado por via intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas em associação com 360 mg de nivolumab administrado por via intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, e quimioterapia baseada em platina administrada cada 3 semanas. Após estarem completos 2 ciclos de quimioterapia, o tratamento é continuado com 1 mg/kg de ipilimumab cada 6 semanas em associação com 360 mg de nivolumab administrado por via intravenosa cada 3 semanas. O tratamento é recomendado até progressão da doença, toxicidade não aceitável, ou até 24 meses em doentes sem progressão da doença.

Duração do tratamento

O tratamento com YERVOY em associação com nivolumab deve ser continuado desde que se observe benefício clínico ou até que o tratamento deixe de ser tolerado pelo doente. (e até à duração máxima da terapêutica, se especificado para uma indicação)

Foram observadas respostas atípicas (isto é, um aumento transitório inicial no tamanho do tumor ou pequenas lesões novas nos primeiros meses seguido de encolhimento do tumor). É recomendada a continuação do tratamento com YERVOY em associação com nivolumab em doentes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença até ser confirmada a progressão da doença.

Os testes à função hepática (TFH) e à função da tiroide devem ser avaliados no início do tratamento e antes de cada dose de YERVOY. Adicionalmente, quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas imunitárias, incluindo diarreia e colite, devem de ser avaliadas durante o tratamento com YERVOY (ver tabelas 3A, 3B e secção 4.4).

Crianças com idade inferior a 12 anos

A segurança e a eficácia de ipilimumab em crianças com idade inferior a 12 anos não foram estabelecidas.

Interrupção permanente do tratamento ou atrasar doses

A gestão das reações adversas imunitárias pode requerer atrasar uma dose ou a interrupção permanente da terapia com YERVOY e a instituição de corticosteroides sistémicos em doses elevadas. Em alguns casos, pode ser considerada a adição de outra terapia imunossupressora (ver secção 4.4).

Não se recomenda o aumento ou a redução da dose. Pode ser necessário atrasar ou descontinuar a dose, com base na segurança e tolerabilidade individual.

As normas orientadoras para a descontinuação permanente ou interrupção das doses estão descritas nas tabelas 3A e 3B para YERVOY em monoterapia, e na tabela 3C para YERVOY em associação com nivolumab ou para administração da segunda fase de tratamento (nivolumab em monoterapia) após tratamento em associação. As normas orientadoras detalhadas para o controlo de reações adversas imunitárias estão descritas na secção 4.4.

Tabela 3A Quando interromper permanentemente YERVOY em monoterapia

Interromper permanentemente YERVOY em doentes com as seguintes reações adversas. A gestão destas reações adversas pode também requerer terapia com corticosteroides sistémicos em doses elevadas, caso tenha sido demonstrado ou se suspeite que sejam imunitárias (Ver secção 4.4 para normas orientadoras de gestão detalhadas).	
Reações adversas	Grau NCI-CTCAE v4^a
Gastrointestinais: Sintomas graves (dor abdominal, diarreia grave ou alteração significativa do número de defecações, sangue nas fezes, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarreia ou colite de grau 3 ou 4
Hepáticas: Elevações graves na aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina total ou sintomas de hepatotoxicidade	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elevações de grau 3 ou 4 da AST, ALT ou bilirrubina total
Tecidos cutâneos: Erupção cutânea potencialmente fatal (incluindo síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica) ou prurido grave disseminado interferindo com as atividades diárias ou requerendo intervenção médica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erupção cutânea de grau 4 ou prurido de grau 3
Neurológicas: Aparecimento ou agravamento de neuropatia grave motora ou sensorial	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Neuropatia motora ou sensorial de grau 3 ou 4
Outros sistemas de órgãos^b: (por exemplo, nefrite, pneumonite, pancreatite, miocardite não infecciosa, diabetes)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reações imunitárias de grau $\geq 3^c$ ▪ Afeções oculares imunitárias de grau ≥ 2 que NÃO respondem a terapia imunossupressora tópica ▪ Diabetes de grau 4

^a Os graus de toxicidade estão de acordo com a versão 4.0 dos critérios de terminologia comuns do National Cancer Institute. (NCI-CTCAE v4).

^b Quaisquer outras reações adversas que se tenha demonstrado, ou se suspeite, que sejam imunitárias, devem ser classificadas de acordo com CTCAE. A decisão relativamente à interrupção de YERVOY deve ser baseada na gravidade.

^c Os doentes com endocrinopatia grave (grau 3 ou 4) controlada com terapia de substituição hormonal podem prosseguir com a terapia.

Tabela 3B Quando atrasar uma dose de YERVOY em monoterapia

Atrasar uma dose de YERVOY^a em doentes com as seguintes reações adversas imunitárias. Ver secção 4.4 para normas orientadoras de gestão detalhadas.	
Reações adversas	Ação
Gastrointestinais: Diarreia ou colite moderadas que não são controladas com gestão médica, que persiste (5-7 dias) ou que é recorrente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Atrasar a dose até a reação adversa voltar ao grau 1 ou grau 0 (ou voltar ao estado inicial). 2. Se houver resolução, retomar a terapia.^d 3. Se não houver resolução, continuar a atrasar as doses até resolução e depois retomar o tratamento.^d 4. Interromper YERVOY se não
Hepáticas: Elevações de grau 2 da AST, ALT ou bilirrubina total	
Tecidos cutâneos: Erupção cutânea moderada a grave (grau 3) ^b ou prurido disseminado/intenso (grau 2) independentemente da etiologia	

Atrasar uma dose de YERVOY^a em doentes com as seguintes reações adversas imunitárias. Ver secção 4.4 para normas orientadoras de gestão detalhadas.

Reações adversas	Ação
Endócrinas: Reações adversas graves nas glândulas endócrinas, tais como hipofisite e tiroidite que não são adequadamente controladas com terapia de substituição hormonal ou terapia imunossupressora em doses elevadas Diabetes de grau 3	ocorrer resolução para grau 1 ou grau 0, ou para o basal.
Neurológicas: Neuropatia motora inexplicada moderada (grau 2) ^b , fraqueza muscular ou neuropatia sensorial (duração superior a 4 dias)	
Outras reações adversas moderadas^c	

^a Não é recomendada a redução da dose de YERVOY.

^b Os graus de toxicidade estão de acordo a versão 3.0 dos critérios de terminologia comuns do National Cancer Institute (NCI-CTCAE v4).

^c Quaisquer outras reações adversas sistémicas de órgãos consideradas imunitárias, devem ser classificadas de acordo com CTCAE. A decisão relativamente a atrasar uma dose deve ser baseada na gravidade.

^d Até administração de todas as 4 doses ou 16 semanas após a primeira dose, a situação que ocorrer mais cedo.

Tabela 3C: Alterações de tratamento recomendadas para YERVOY em associação com nivolumab ou para administração da segunda fase de tratamento (nivolumab em monoterapia) após tratamento em associação

Reações adversas imunitárias	Gravidade	Alteração do tratamento
Pneumonite imunitária	Pneumonite de grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas desapareçam, as alterações radiológicas melhorem, e o controlo com corticosteroides estiver terminado
	Pneumonite de grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente o tratamento
Colite imunitária	Diarreia ou colite de grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas desapareçam e o controlo com corticosteroides, se necessário, estiver terminado
	Diarreia ou colite de grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente o tratamento
Hepatite imunitária	Elevações de grau 2 na aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) ou bilirrubina total	Suspender a(s) dose(s) até que os valores laboratoriais regressem aos valores basais e o controlo com corticosteroides, se necessário, estiver terminado
	Elevações de grau 3 ou 4 da AST, ALT ou bilirrubina total	Descontinuar permanentemente o tratamento
Nefrite e disfunção renal imunitárias	Elevação de creatinina de grau 2 ou 3	Suspender a(s) dose(s) até que a creatinina regresse aos valores basais e o controlo com corticosteroides estiver terminado
	Elevação de creatinina de grau 4	Descontinuar permanentemente o tratamento

Reações adversas imunitárias	Gravidade	Alteração do tratamento
Endocrinopatia imunitária	Hipotireoidismo sintomático de grau 2 ou 3, hipertireoidismo, hipofisite, Insuficiência suprarrenal de grau 2 Diabetes de grau 3	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas desapareçam e o controlo com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) estiver terminado. O tratamento deve ser continuado na presença de terapêutica hormonal de substituição ^a , desde que não se verifique a presença de sintomas
	Hipotireoidismo grau de 4 Hipertireoidismo grau de 4 Hipofisite de grau 4 Insuficiência suprarrenal de grau 3 ou 4 Diabetes de grau 4	Descontinuar permanentemente o tratamento
Reações adversas cutâneas imunitárias	Erupção cutânea de grau 3	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas desapareçam e o controlo com corticosteroides estiver terminado
	Erupção cutânea de grau 4	Descontinuar permanentemente o tratamento
	Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou necrólise epidérmica tóxica (NET)	Descontinuar permanentemente o tratamento (ver secção 4.4)
Miocardite imunitária	Miocardite de grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas desapareçam e o controlo com corticosteroides estiver terminado ^b
	Miocardite de grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente o tratamento
Outras reações adversas imunitárias	Grau 3 (primeira ocorrência) Grau 4 ou grau 3 recorrente; grau 2 ou 3 persistente apesar da alteração ao tratamento; impossibilidade para reduzir a dose de corticosteroide para 10 mg de prednisona ou equivalente por dia	Suspender a(s) dose(s) Descontinuar permanentemente o tratamento

Nota: Os graus de toxicidade estão de acordo a versão 4.0 dos critérios de terminologia comuns para as reações adversas do *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE v4).

^a As recomendações para a utilização de terapêutica hormonal de substituição são disponibilizadas na secção 4.4.

^b A segurança de reiniciar a terapêutica de associação de ipilimumab com nivolumab em doentes com miocardite imunitária prévia não é conhecida.

YERVOY em associação com nivolumab deve ser descontinuado permanentemente em caso de:

- Reações adversas de grau 4 ou de grau 3 recorrentes;
- Reações adversas persistentes de grau 2 ou 3, apesar do controlo.

Quando YERVOY é administrado em associação com nivolumab, se um dos fármacos é suspenso, o outro deverá ser igualmente suspenso. Caso a dose seja retomada após um atraso, o tratamento de associação como nivolumab em monoterapia devem ser retomados com base na avaliação de cada doente.

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e a eficácia de YERVOY em monoterapia em crianças com idade inferior a 12 anos não foram estabelecidas. Estão disponíveis dados muito limitados. YERVOY não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 12 anos.

A segurança e eficácia de YERVOY em associação com nivolumab em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas, exceto em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que tenham melanoma. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2.

Idosos

No geral, não foram notificadas diferenças na segurança ou eficácia entre os doentes idosos (≥ 65 anos) e mais jovens (< 65 anos). Os dados de doentes com CCR em primeira linha, com 75 anos ou mais são demasiado limitados para que se possam tirar conclusões acerca desta população (ver secção 5.1). Não é necessário ajuste posológico específico nesta população (ver secção 5.1).

Compromisso renal

A segurança e eficácia de YERVOY não foram estudadas em doentes com compromisso renal. Com base nos resultados da farmacocinética populacional, não é necessário ajuste posológico específico em doentes com disfunção renal ligeira a moderada (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

A segurança e eficácia de YERVOY não foram estudadas em doentes com compromisso hepático. Com base nos resultados da farmacocinética populacional, não é necessário ajuste posológico específico em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secção 5.2). YERVOY tem de ser administrado com precaução em doentes com níveis de transaminases ≥ 5 x LSN ou níveis de bilirrubina > 3 x LSN no basal (ver secção 5.1).

Modo de administração

YERVOY é para via intravenosa. O tempo de perfusão recomendado é 30 minutos.

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

YERVOY não pode ser administrado por via intravenosa rápida nem como injeção em bólus.

Quando administrado em associação com nivolumab ou em associação com nivolumab e quimioterapia, nivolumab deve ser administrado primeiro seguido por YERVOY e depois pela quimioterapia (se aplicável) no mesmo dia. Use sacos de perfusão e filtros em separado para cada perfusão.

Para instruções acerca da preparação e manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Avaliação do estado PD-L1

Ao avaliar o estado PD-L1 do tumor é importante que seja escolhida uma metodologia robusta e bem validada.

Ipilimumab em associação com nivolumab

Quando ipilimumab é administrado em associação, consulte o Resumo das Características do Medicamento dos outros componentes da terapêutica de associação antes de iniciar o tratamento. Para obter informações adicionais sobre os avisos e precauções associados ao tratamento com nivolumab,

consulte o RCM do nivolumab. A maioria das reações adversas imunitárias melhoraram ou foram resolvidas com um controle adequado, incluindo a iniciação de corticosteroides e alterações do tratamento (ver seção 4.2). As reações adversas imunitárias ocorreram com maior frequência quando nivolumab foi administrado em associação com o ipilimumab em comparação com o nivolumab em monoterapia.

Com a terapêutica de associação foram também notificados acontecimentos adversos cardíacos e pulmonares, incluindo embolia pulmonar. Os doentes devem ser monitorizados continuamente para reações adversas cardíacas e pulmonares, assim como para sinais clínicos, sintomas e alterações laboratoriais indicativas de distúrbios de eletrólitos e desidratação prévia e periódica, durante o tratamento. Ipilimumab em associação com nivolumab deve ser descontinuado em situações potencialmente fatais ou em situações de reações adversas cardíacas e pulmonares graves recorrentes (ver seção 4.2).

Os doentes devem ser monitorizados continuamente (pelo menos até 5 meses após a última dose), uma vez que pode ocorrer uma reação adversa com ipilimumab em associação com nivolumab em qualquer momento durante ou após a descontinuação da terapêutica.

Reações relacionadas com o sistema imunitário

Ipilimumab está associado a reações adversas inflamatórias resultantes de atividade imunitária aumentada ou excessiva (reações adversas imunitárias), provavelmente relacionadas com o seu mecanismo de ação. As reações adversas imunitárias, que podem ser graves ou potencialmente fatais, podem ser gastrointestinais, hepáticas, cutâneas, do sistema nervoso, do sistema endócrino ou de outros sistemas de órgãos. Apesar da maioria das reações adversas imunitárias ocorrer durante o período de indução, foi também notificado o aparecimento meses após a última dose de ipilimumab. Caso não tenha sido identificada uma etiologia alternativa, a diarreia, frequência de defecação aumentada, o sangue nas fezes, as elevações nos testes da função hepática, a erupção cutânea e a endocrinopatia têm de ser considerados inflamatórios e relacionados com ipilimumab. Um diagnóstico precoce e uma gestão adequada são essenciais para minimizar as complicações potencialmente fatais.

Os corticosteroides sistêmicos em doses elevadas com ou sem terapia imunossupressora adicional podem ser necessários para a gestão das reações adversas imunitárias graves.

As orientações de tratamento específicas do ipilimumab quanto a reações adversas imunitárias, são descritas abaixo quando utilizado em monoterapia e em associação com nivolumab.

No caso de suspeitas de reações adversas imunitárias, deve ser realizada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, ipilimumab, ou ipilimumab em associação com nivolumab deve ser suspenso e devem ser administrados corticosteroides. Se for utilizada a imunossupressão com corticosteroides para tratar uma reação adversa que ocorra como consequência da terapêutica de associação, após melhoria, deve ser iniciado um ciclo de diminuição de pelo menos 1 mês de duração. Uma diminuição rápida pode levar a agravamento ou reincidência da reação adversa. Deve ser adicionada terapêutica imunossupressora não corticosteroide se, apesar da utilização de corticosteroides, houver agravamento ou não houver melhoria.

Ipilimumab em associação com nivolumab não deve ser retomado enquanto o doente estiver a receber doses imunossupressoras de corticosteroides ou outra terapêutica imunossupressora. Devem ser utilizados antibióticos profiláticos para prevenir infeções oportunistas em doentes que estejam a receber terapêutica imunossupressora.

Ipilimumab em associação com nivolumab deve ser descontinuado permanentemente no caso da recorrência de qualquer tipo de reação adversa imunitária grave e para qualquer tipo de reação adversa imunitária fatal.

Reações gastrointestinais imunitárias

Ipilimumab em monoterapia

Ipilimumab está associado a reações gastrointestinais imunitárias graves. Em ensaios clínicos foram notificadas mortes devido a perfuração gastrointestinal (ver secção 4.8).

Em doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia num estudo de fase 3 de melanoma avançado (irressecável ou metastático) (MDX01020, ver secção 5.1), a mediana do tempo para aparecimento de reações gastrointestinais imunitárias graves ou fatais (grau 3-5) foi de 8 semanas (intervalo 5 a 13 semanas) desde o início do tratamento. Com as normas orientadoras de gestão especificadas no protocolo, na maioria dos casos (90%) ocorreu a resolução (definida como melhoria para ligeiro [grau 1] ou inferior ou para a gravidade no basal) com uma mediana de tempo de 4 semanas (intervalo 0,6 a 22 semanas) desde o aparecimento até à resolução.

Os doentes têm de ser monitorizados quanto a sinais e sintomas gastrointestinais que podem ser indicativos de colite ou perfuração gastrointestinal imunitárias. A apresentação clínica pode incluir diarreia, aumento da frequência de defecações, dor abdominal ou hematoquezia, com ou sem febre. Em ensaios clínicos, a colite imunitária foi associada a evidência de inflamação das mucosas, com ou sem ulcerações, e infiltração de linfócitos e neutrófilos. Têm sido notificados casos pós-comercialização de infeção/reativação do citomegalovírus (CMV) em doentes com colite imunitária refratária a corticosteroides. Para excluir infeções ou outras etiologias, deve ser realizado um exame microbiológico às fezes na presença de diarreia ou colite.

As recomendações de gestão da diarreia ou colite são baseadas na gravidade dos sintomas (pela classificação de gravidade NCI-CTCAE v4). Os doentes com diarreia (um aumento de defecações até 6 vezes por dia) ligeira a moderada (grau 1 ou 2) ou com suspeita de colite ligeira a moderada (por exemplo dor abdominal ou sangue nas fezes) podem permanecer em tratamento com ipilimumab. São aconselhados tratamento sintomático (por exemplo loperamida, reposição de fluidos) e monitorização cuidadosa. Se os sintomas ligeiros a moderados recorrerem ou persistirem durante 5-7 dias, a dose programada de ipilimumab deve ser atrasada e deve ser iniciada a terapia com corticosteroides (por exemplo, 1 mg/kg de prednisona por via oral uma vez por dia, ou equivalente). Se ocorrer resolução para graus 0-1 ou para o valor inicial, ipilimumab pode ser retomado (ver secção 4.2).

Ipilimumab tem de ser interrompido permanentemente em doentes com diarreia ou colite graves (grau 3 ou 4) (ver secção 4.2) e deve ser iniciada imediatamente terapia intravenosa sistémica com doses elevadas de corticosteroides (em ensaios clínicos foram utilizados 2 mg/kg/dia de metilprednisolona). Quando a diarreia e outros sintomas estiverem controlados, pode-se começar a diminuir a dose de corticosteroides com base na avaliação clínica. Em ensaios clínicos, a diminuição rápida (durante períodos < 1 mês) resultou na recorrência de diarreia ou colite em alguns doentes. Os doentes têm de ser avaliados quanto a evidência de perfuração gastrointestinal ou peritonite.

A experiência de ensaios clínicos na gestão da diarreia ou colite refratária a corticosteroides é limitada. Deve ser considerada a adição de um agente imunossupressor alternativo ao regime de corticosteroides nos casos de colite imunitária refratária a corticosteroides na ausência de outras causas, (incluindo infeção/reativação do citomegalovírus (CMV), avaliada por PCR viral numa amostra de tecidos obtida por biópsia, e outras etiologias viral, bacteriana e parasitária). Em ensaios clínicos, foi adicionada uma dose única de 5 mg/kg de infliximab, a não ser que estivesse contraindicado. O infliximab não pode ser utilizado se houver suspeita de perfuração gastrointestinal ou septicemia (ver o Resumo das Características do Medicamento de infliximab).

Colite imunitária

Ipilimumab em associação com nivolumab

Foram observadas diarreia ou colite graves com o tratamento com ipilimumab em associação com nivolumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sintomas de diarreia e sintomas adicionais de colite, tais como dor abdominal e muco ou sangue nas fezes. Deve ser excluída a possibilidade de etiologia infecciosa e etiologia relacionada com a doença.

No caso de diarreia ou colite de grau 4, ipilimumab em associação com nivolumab deve ser descontinuado permanentemente e devem ser iniciados corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona.

A diarreia ou colite de grau 3 observadas com ipilimumab em associação com nivolumab requer a descontinuação permanente do tratamento e o início de corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona.

No caso de diarreia ou colite de grau 2, ipilimumab em associação com nivolumab deve ser suspenso. A diarreia ou colite persistentes devem ser controladas com corticosteroides numa dose equivalente de 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona. Após a melhoria, retomar ipilimumab em associação com nivolumab após redução gradual do corticosteroide, se necessário. Se, apesar da utilização dos corticosteroides, os sintomas se agravarem ou se não houver melhorias, aumentar a dose para o equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona e ipilimumab em associação com nivolumab deve ser descontinuado permanentemente.

Pneumonite imunitária

Ipilimumab em associação com nivolumab

Foram observadas pneumonite ou doença intersticial pulmonar graves, incluindo casos fatais, foram observada com ipilimumab em associação com nivolumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de pneumonite, tais como alterações radiológicas (por exemplo, opacidades focais em vidro fosco, infiltrados fragmentados), dispneia e hipoxia. Deve ser excluída a possibilidade de etiologia infecciosa e etiologia relacionada com a doença.

No caso de pneumonite de grau 3 ou 4, ipilimumab em associação com nivolumab tem que ser descontinuado permanentemente, e deve iniciada a terapêutica com corticosteroides numa equivalente a 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona.

No caso de pneumonite (sintomática) de grau 2, ipilimumab em associação com nivolumab deve ser suspenso permanentemente e deve iniciar-se a terapêutica com corticosteroides numa dose equivalente a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona. Após a melhoria, ipilimumab em associação com nivolumab pode ser retomado após redução gradual do corticosteroide. Se, apesar da utilização dos corticosteroides, os sintomas se agravarem ou se não houver melhorias, a dose de corticosteroides deve ser aumentada para o equivalente a 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona e ipilimumab em associação com nivolumab têm que ser descontinuados permanentemente.

Hepatotoxicidade imunitária

Ipilimumab em monoterapia

Ipilimumab é associado a hepatotoxicidade imunitária grave. Em ensaios clínicos foi notificada insuficiência hepática fatal (ver secção 4.8).

Em doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia no estudo MDX01020, o tempo para o aparecimento de hepatotoxicidade imunitária moderada a grave ou fatal (grau 2-5) variou de 3 a 9 semanas desde o início do tratamento. Com as normas orientadoras de gestão especificadas no protocolo, o tempo para a resolução variou de 0,7 a 2 semanas.

As transaminases hepáticas e a bilirrubina têm de ser avaliadas antes de cada dose de ipilimumab, uma vez que as alterações laboratoriais precoces podem ser indicativas do aparecimento de hepatite imunitária (ver secção 4.2). Podem-se desenvolver elevações nos testes à função hepática com ausência de sintomas clínicos. As elevações na AST e ALT ou bilirrubina total devem ser avaliadas para excluir outras causas de lesão hepática, incluindo infeções, progressão do tumor ou medicação concomitante e monitorizar até à resolução. As biópsias hepáticas de doentes que tinham hepatotoxicidade imunitária mostraram evidência de inflamação aguda (neutrófilos, linfócitos e macrófagos).

Para os doentes com elevações de grau 2 das transaminases ou da bilirrubina total, a dose programada de ipilimumab deve ser atrasada e os testes à função hepática têm de ser monitorizados até à resolução. Após melhoria, ipilimumab pode ser retomado (ver secção 4.2).

Para os doentes com elevações de grau 3 ou 4 das transaminases ou da bilirrubina total, o tratamento tem de ser permanentemente interrompido (ver secção 4.2) e deve ser instituída imediatamente terapia com corticosteroides sistémicos intravenosos em doses elevadas (por exemplo, 2 mg/kg/dia de metilprednisolona, ou equivalente). Nestes doentes, os testes à função hepática têm de ser monitorizados até à normalização. Após resolução dos sintomas e os testes à função hepática mostrarem uma melhoria sustentada ou voltarem aos valores basais, o início da diminuição dos corticosteroides deve ser baseado na avaliação clínica. A diminuição deve ocorrer durante um período de, pelo menos, 1 mês. As elevações nos testes à função hepática durante a diminuição podem ser geridas com um aumento na dose de corticosteroide e uma diminuição mais lenta.

Para os doentes com elevações significativas nos testes à função hepática refratários à terapia com corticosteroides, pode ser considerada a adição de agente imunossupressor alternativo ao regime com corticosteroides. Nos ensaios clínicos foi utilizado o micofenolato de mofetil nos doentes sem resposta à terapia com corticosteroides, ou que tivessem uma elevação no teste à função hepática durante a diminuição de corticosteroides que não respondeu a um aumento da dose de corticosteroides (ver o Resumo das Características do Medicamento do micofenolato de mofetil).

Ipilimumab em associação com nivolumab

Foi observada hepatite grave com ipilimumab em associação com nivolumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hepatite, tais como elevação das transaminases e da bilirrubina total. Deve ser excluída a possibilidade de etiologia infecciosa e etiologia relacionada com a doença.

No caso de elevações de grau 3 ou 4 das transaminases ou da bilirrubina total, ipilimumab em associação com nivolumab deve ser descontinuado permanentemente, devendo ser iniciada a terapêutica com corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona.

Para elevações das transaminases ou da bilirrubina total de grau 2, ipilimumab em associação com nivolumab deve ser suspenso. As elevações persistentes nestes valores laboratoriais devem ser controladas com corticosteroides numa dose equivalente a 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona. Após a melhoria, retomar ipilimumab em associação com nivolumab após redução gradual do corticosteroide, se necessário. Se, apesar da utilização dos corticosteroides, os sintomas se agravarem ou se não houver melhorias, aumentar a dose para o equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona e ipilimumab em associação com nivolumab deve ser descontinuado permanentemente.

Reações adversas cutâneas imunitárias

Deve ter-se precaução ao considerar se o uso de ipilimumab ou nivolumab em associação com nivolumab em doentes que experienciaram previamente uma reação adversa grave ou uma reação fatal da pele no tratamento prévio com outros agentes estimulantes imunitários anticancerígenos).

Ipilimumab em monoterapia

Ipilimumab é associado a reações adversas cutâneas graves que podem ser imunitárias. Foram observados casos raros de necrólise epidérmica tóxica (NET) (incluindo a síndrome de Steven Johnson), alguns com desfecho fatal. Casos raros de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) também têm sido notificados em ensaios clínicos e durante a utilização pós-comercialização (ver secção 4.8).

A DRESS apresenta-se como uma erupção cutânea com eosinofilia associada a uma ou mais das seguintes características: febre, linfadenopatia, edema facial, e envolvimento de órgãos internos (envolvimento hepático, renal, pulmonar). A DRESS pode ser caracterizada por um período longo de latência (duas a oito semanas) entre a exposição ao medicamento e o aparecimento da doença.

As erupções cutâneas e o prurido induzidos por ipilimumab foram predominantemente ligeiros ou moderados (grau 1 ou 2) e responderam à terapia sintomática. Nos doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia no estudo MDX010-20, a mediana do tempo para o aparecimento de reações adversas cutâneas moderadas a graves ou fatais (grau 25) desde o início do tratamento foi de 3 semanas (intervalo 0,9-16 semanas). Com as normas orientadoras especificadas no protocolo, a resolução ocorreu na maioria dos casos (87%), com uma mediana do tempo desde o aparecimento até à resolução de 5 semanas (intervalo 0,6 a 29 semanas).

As erupções cutâneas e o prurido induzidos por ipilimumab devem ser geridos com base na gravidade. Os doentes com erupção cutânea ligeira a moderada (grau 1 ou 2) podem permanecer na terapia com ipilimumab com tratamento sintomático (por exemplo, anti-histamínicos). Para a erupção cutânea ligeira a moderada ou prurido ligeiro que persistem durante 1 a 2 semanas e não melhoram com corticosteroides tópicos, deve ser iniciada a terapia oral com corticosteroides (por exemplo, 1 mg/kg de prednisona uma vez por dia, ou equivalente).

Para os doentes com erupção cutânea grave (grau 3), a dose programada de ipilimumab deve ser atrasada. Se os sintomas iniciais melhorarem para ligeiros (grau 1) ou se houver resolução, a terapia com ipilimumab pode ser retomada (ver secção 4.2).

Ipilimumab tem de ser interrompido permanentemente em doentes com uma erupção cutânea muito grave (grau 4) ou prurido grave (grau 3) (ver secção 4.2), e deve ser instituída imediatamente terapia com corticosteroides sistémicos intravenosos em doses elevadas (por exemplo, 2 mg/kg/dia de metilprednisolona). Quando a erupção cutânea ou o prurido estiverem controlados, o início da diminuição de corticosteroides deve ser baseado na avaliação clínica. A diminuição deve ocorrer durante um período de, pelo menos, 1 mês.

Ipilimumab em associação com nivolumab

Foi observada erupção cutânea grave com ipilimumab em associação com nivolumab (ver secção 4.8). Ipilimumab em associação com nivolumab deve ser suspenso no caso de erupção cutânea de grau 3 e descontinuado permanentemente no caso de erupção cutânea de grau 4. A erupção cutânea grave deve ser controlada com doses elevadas de corticosteroide equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona.

Foram observados casos raros de SJS e NET, alguns deles com desfecho fatal. Caso se verifique o aparecimento de sintomas ou sinais de SJS ou NET, o tratamento com ipilimumab em associação com nivolumab deve ser descontinuado e o doente deve ser encaminhado para uma unidade especializada para avaliação e tratamento. Caso o doente tenha desenvolvido SJS ou NET devido à administração de ipilimumab em associação com nivolumab, recomenda-se a descontinuação permanente do tratamento (ver secção 4.2).

Reações neurológicas imunitárias

Ipilimumab em monoterapia

Ipilimumab é associado a reações adversas neurológicas imunitárias graves. Em ensaios clínicos foi notificado síndrome de GuillainBarré fatal. Foram também notificados sintomas tipo miastenia grave (ver secção 4.8). Os doentes podem apresentar fraqueza muscular. Pode também ocorrer neuropatia sensorial.

A neuropatia motora inexplicável, a fraqueza muscular ou a neuropatia sensorial com duração > 4 dias têm de ser avaliadas e devem ser excluídas as causas não inflamatórias, tais como a progressão da doença, infeções, síndromes metabólicas e medicação concomitante. Para os doentes com neuropatia (motora, sensorial ou não) moderada (grau 2), provavelmente relacionada com ipilimumab, deve ser atrasada a dose programada. Se os sintomas neurológicos voltarem ao basal, o doente pode retomar ipilimumab (ver secção 4.2).

Ipilimumab tem de ser interrompido permanentemente em doentes com neuropatia sensorial grave (grau 3 ou 4) que se suspeite ser relacionada com ipilimumab (ver secção 4.2). Os doentes têm de ser tratados de acordo com as normas orientadoras institucionais para a gestão da neuropatia sensorial e devem ser imediatamente iniciados corticosteroides intravenosos (por exemplo, 2 mg/kg/dia de metilprednisolona).

Os sinais progressivos de neuropatia motora têm de ser considerados imunitários e geridos em conformidade. Ipilimumab tem de ser permanentemente interrompido em doentes com neuropatia motora grave (grau 3 ou 4), independentemente da causalidade (ver secção 4.2).

Nefrite e disfunção renal imunitárias

Ipilimumab em associação com nivolumab

Foram observadas nefrite grave e disfunção renal com ipilimumab em associação com nivolumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de nefrite ou disfunção renal. A maioria dos doentes apresenta aumento assintomático da creatinina sérica. Deve ser excluída a possibilidade de etiologia relacionada com a doença.

No caso de elevação da creatinina sérica de grau 4, ipilimumab em associação com nivolumab tem de ser descontinuado permanentemente e deve ser iniciada a terapêutica com corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona.

Para elevações da creatinina sérica de grau 2 ou 3, ipilimumab em associação com nivolumab deve ser suspenso, e devem ser iniciados corticosteroides numa dose equivalente a 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona. Após a melhoria, ipilimumab em associação com nivolumab pode ser retomado após redução gradual do corticosteroide. Se, apesar da utilização dos corticosteroides, os sintomas se agravarem ou se não houver melhorias, a dose de corticosteroides deve ser aumentada para o equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona e ipilimumab em associação com nivolumab terá de ser descontinuado permanentemente.

Endocrinopatia imunitária

Ipilimumab em monoterapia

Ipilimumab pode causar inflamação dos órgãos do sistema endócrino, manifestando-se por hipofisite, hipofunção hipofisária, insuficiência suprarrenal, hipotiroidismo, diabetes mellitus do tipo I e cetoacidose diabética (ver secções 4.2 e 4.8), e os doentes podem apresentar sintomas não específicos que podem assemelhar-se a outras causas, como metástases cerebrais ou doença subjacente. A apresentação clínica mais frequente inclui cefaleias e fadiga. Os sintomas também podem incluir defeito do campo visual, alterações do comportamento, perturbação dos eletrólitos e hipotensão. A crise suprarrenal tem de ser excluída como causa dos sintomas do doente. A experiência clínica de endocrinopatia associada ao ipilimumab é limitada.

Nos doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia no estudo MDX01020, o tempo para o aparecimento de endocrinopatia imunitária moderada a muito grave (grau 2-4) variou de 7 a perto de 20 semanas desde o início do tratamento. A endocrinopatia imunitária observada nos ensaios clínicos foi geralmente controlada com terapia imunossupressora e terapia de substituição hormonal.

Se houver quaisquer sinais de crise suprarrenal tais como desidratação grave, hipotensão ou choque, é recomendada a administração imediata de corticosteroides intravenosos com atividade mineralocorticóide, e o doente tem de ser avaliado quanto à presença de sepsia ou infeções. Se houver sinais de insuficiência suprarrenal mas o doente não estiver em crise suprarrenal, devem ser consideradas investigações adicionais, incluindo avaliação laboratorial e imagiológica. A avaliação dos resultados laboratoriais para avaliar a função endócrina pode ser realizada antes de ser iniciada a terapia com corticosteroides. Se a imagiologia da hipófise ou os testes à função endócrina estiverem alterados, é recomendado um ciclo curto de terapia com corticosteroides em dose elevada (por exemplo, 4 mg de dexametasona cada 6 horas, ou equivalente) para tratar a inflamação da glândula afetada, e a dose de ipilimumab programada deve ser atrasada (ver secção 4.2). Atualmente

desconhece-se se o tratamento com corticosteroides reverte a disfunção da glândula. Também deve ser iniciada a substituição hormonal adequada. Pode ser necessária a terapia de substituição hormonal a longo prazo.

Em caso de diabetes sintomática, ipilimumab deve ser suspenso e deve ser iniciada a reposição com insulina se necessário. A monitorização da glicemia deve ser continuada de modo a assegurar que é utilizada a reposição de insulina apropriada. Ipilimumab tem de ser descontinuado permanentemente no caso de diabetes potencialmente fatal.

Quando os sintomas ou alterações laboratoriais estiverem controlados e for evidente a melhoria geral do doente, o tratamento com ipilimumab pode ser retomado e o início da diminuição de corticosteroides deve ser baseada na avaliação clínica. A diminuição deve ocorrer durante um período de, pelo menos, 1 mês.

Ipilimumab em associação com nivolumab

Foram observadas endocrinopatias graves, incluindo hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência suprarrenal (incluindo insuficiência suprarrenal secundária), hipofisite (incluindo hipopituitarismo), diabetes mellitus e cetoacidose diabética com ipilimumab em associação com nivolumab (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados em relação aos sinais e sintomas clínicos de endocrinopatias e hiperglicemia e alterações da função tiroideia (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento e conforme indicado com base na avaliação clínica). Os doentes podem apresentar fadiga, dor de cabeça, alterações do estado mental, dor abdominal, hábitos intestinais anormais e hipotensão, ou sintomas inespecíficos que podem se assemelhar a outras causas, como metástase cerebral ou doença subjacente. A menos que uma etiologia alternativa tenha sido identificada, sinais e sintomas de endocrinopatias devem ser considerados como estando relacionados com o sistema imunitário.

Em caso de hipotireoidismo sintomático, ipilimumab em associação com o nivolumab deve ser suspenso, e deve ser iniciada terapêutica de substituição da hormona da tiroide, conforme necessário. Em caso de hipertireoidismo sintomático, ipilimumab em associação com nivolumab deve ser suspenso e deve ser iniciada medicação antitiroideia, conforme necessário. Deve considerar-se a utilização de corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona para suspeitas de inflamação aguda da tiroide. Após a melhoria, ipilimumab em associação com nivolumab pode ser retomado após redução gradual do corticosteroide, se necessário. A monitorização da função da tiroide deve ser continuada de modo a assegurar que é utilizada a reposição hormonal apropriada. Ipilimumab em associação com nivolumab deve ser descontinuado permanentemente em caso de hipertireoidismo ou hipotireoidismo potencialmente fatais.

No caso de insuficiência suprarrenal sintomática de grau 2, ipilimumab em associação com nivolumab deve ser interrompido e deve ser iniciada a substituição fisiológica com corticosteroides conforme necessário. Ipilimumab em associação com nivolumab deve ser descontinuado permanentemente no caso de insuficiência suprarrenal grave (grau 3) ou potencialmente fatal (grau 4). A monitorização da função suprarrenal e dos níveis hormonais deve ser continuada para assegurar que se utiliza a reposição de corticosteroides apropriada.

Em caso de hipofisite sintomática de grau 2 ou 3, ipilimumab em associação com o nivolumab deve ser suspenso e o tratamento de substituição hormonal deve ser iniciado conforme necessário. Deve considerar-se a utilização de corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona se houver suspeita de inflamação aguda da hipófise. Após a melhoria, ipilimumab em associação com nivolumab pode ser retomado após redução gradual do corticosteroide, se necessário. Ipilimumab em associação com nivolumab deve ser descontinuado permanentemente no caso de hipofisite potencialmente fatal (grau 4). A monitorização da função da hipófise e dos níveis hormonais deve ser continuada de modo a assegurar a utilização da reposição hormonal apropriada.

Em caso de diabetes sintomática, ipilimumab em associação com nivolumab deve ser suspenso e deve ser iniciada a reposição com insulina se necessário. A monitorização da glicemia deve ser continuada

de modo a assegurar que é utilizada a reposição de insulina apropriada. Ipilimumab em associação com nivolumab tem de ser descontinuado permanentemente no caso de diabetes potencialmente fatal.

Reações relacionadas com a perfusão

Ipilimumab em monoterapia ou em associação com nivolumab

Foram notificadas reações graves à perfusão em ensaios clínicos de ipilimumab ou ipilimumab em associação com nivolumab (ver secção 4.8). No caso da ocorrência de uma reação grave ou potencialmente fatal à perfusão, a perfusão de ipilimumab ou ipilimumab em associação com nivolumab deve ser interrompida e deve ser administrada terapêutica médica adequada. Os doentes com reação ligeira ou moderada à perfusão podem receber ipilimumab ou ipilimumab em associação com nivolumab com seguimento rigoroso e deve-lhes ser administrada pré-medicação de acordo com as orientações de tratamento locais para a profilaxia de reações relacionadas com a perfusão.

Outras reações adversas imunitárias

Ipilimumab em monoterapia

Em doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia no estudo MDX01020 foram notificadas as reações adversas, que se suspeita serem imunitárias: uveíte, eosinofilia, elevação da lipase e glomerulonefrite. Adicionalmente, em doentes tratados com 3 mg/kg de ipilimumab + vacina péptido gp100 no estudo MDX01020 foram notificados irite, anemia hemolítica, elevações da amilase, insuficiência multiorgânica e pneumonite. Foram notificados casos da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, descolamento seroso da retina, e cistite não infecciosa pós-comercialização (ver secções 4.2 e 4.8).

Estas reações, se forem graves (grau 3 ou 4), podem requerer a terapia sistémica imediata com corticosteroides em dose elevada e a interrupção de ipilimumab (ver secção 4.2). Para a uveíte, irite, descolamento seroso da retina ou episclerite relacionados com ipilimumab, devem ser considerados colírios com corticosteroides tópicos conforme medicamento indicado. Foi notificada perda transitória de visão em doentes com inflamação ocular relacionada ao ipilimumab.

No período de pós-comercialização foram notificadas rejeições de transplante de órgão sólido em doentes tratados com ipilimumab. O tratamento com ipilimumab pode aumentar o risco de rejeição nos recetores de transplante de órgão sólido. O benefício do tratamento com ipilimumab versus o risco de uma possível rejeição de órgão deverá ser considerado nestes doentes.

Ipilimumab em monoterapia ou em associação com um inibidor PD-1 ou PD-L1

A linfocitose hemofagocítica (LHH) tem sido observada com ipilimumab em monoterapia e ipilimumab em associação com inibidores PD-1 ou PD-L1 (incluindo com nivolumab). Deve-se ter cuidado quando ipilimumab é administrado em monoterapia ou em associação com um inibidor de PD-1 ou PD-L1. Se a LHH for confirmada, a administração de ipilimumab ou ipilimumab em associação com um inibidor de PD-1 ou PD-L1 deve ser interrompida e o tratamento para a LHH deve ser iniciado.

Ipilimumab em associação com nivolumab

As seguintes reações adversas imunitárias foram notificadas em menos de 1% dos doentes tratados com ipilimumab em associação com nivolumab em ensaios clínicos entre doses e tipos de tumores: pancreatite, uveíte, desmielinização, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo facial e abducente), síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis, síndrome miasténico, meningite asséptica, encefalite, gastrite, sarcoidose, duodenite, miosite, miocardite, rabdomiólise e mielite. Foram notificados casos da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, descolamento seroso da retina e cistite não infecciosa pós-comercialização (ver secções 4.2 e 4.8). Foi notificada perda transitória de visão em doentes com inflamação ocular relacionada ao ipilimumab.

No caso de suspeitas de reações adversas imunitárias, deve ser realizada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, ipilimumab em associação com nivolumab deve ser suspenso e devem ser administrados corticosteroides. Após a

melhoria, ipilimumab em associação com nivolumab pode ser retomado após redução gradual do corticosteroide. Ipilimumab em associação com nivolumab deve ser descontinuado permanentemente no caso da recorrência de qualquer tipo de reação adversa imunitária grave e para qualquer tipo de reação adversa imunitária fatal.

Foram notificados casos de miotoxicidade (miosite, miocardite e rabdomiólise), alguns com desfecho fatal, com ipilimumab em associação com nivolumab. Se um doente desenvolver sinais e sintomas de miotoxicidade, deve ser efetuado um seguimento rigoroso, e o doente deve ser encaminhado de imediato para um especialista para avaliação e tratamento. Com base na gravidade da miotoxicidade, ipilimumab em associação com nivolumab deve ser suspenso ou descontinuado permanentemente (ver secção 4.2), e deve ser instituído tratamento adequado.

O diagnóstico de miocardite requer um alto índice de suspeita. Doentes com sintomas cardíacos ou cardiopulmonares devem ser avaliados quanto à potencial miocardite. De acordo com as orientações clínicas atuais, se houver suspeita de miocardite, deve iniciar imediatamente uma dose alta de esteróides (prednisona 1 a 2 mg/kg/dia ou metilprednisolona 1 a 2 mg/kg/dia) e consultar imediatamente a cardiologia com o diagnóstico. Uma vez estabelecido o diagnóstico de miocardite, ipilimumab em associação com o nivolumab deve ser suspenso ou descontinuado permanentemente (ver secção 4.2).

Precauções específicas da doença

Melanoma

Os doentes com melanoma ocular, melanoma primário do SNC e metástases cerebrais ativas não foram incluídos no ensaio MDX010-20 (ver secção 5.1).

Os doentes com melanoma ocular não foram incluídos no ensaio clínico CA184-169. No entanto, os doentes com metástases cerebrais foram incluídos neste estudo, se não apresentassem sintomas neurológicos relacionados com lesões cerebrais metastáticas e se não precisassem nem tivessem recebido terapia sistémica com corticosteroides nos 10 dias anteriores ao início da terapia com ipilimumab (ver secção 5.1).

Os doentes com melanoma ocular, metástases cerebrais ativas e terapia prévia com ipilimumab não foram incluídos no ensaio pediátrico CA184070 (ver secção 5.1).

Os doentes com melanoma ocular, metástases cerebrais ativas e terapia prévia com CTLA-4, PD-1, PD-L1 ou com agentes dirigidos ao CD137 não foram incluídos no ensaio pediátrico CA184178 (ver secção 5.1).

Os doentes com um índice de desempenho basal ≥ 2 , metástases cerebrais ativas ou doença autoimune, e os doentes que se encontravam a receber imunossuppressores sistémicos antes da entrada no estudo foram excluídos dos ensaios clínicos de ipilimumab em associação com nivolumab. Os doentes com melanoma ocular/uveal foram excluídos dos ensaios clínicos de melanoma. Na ausência de dados, nivolumab deve ser utilizado com precaução nestas populações após uma análise cuidadosa, efetuada de forma individual, do potencial benefício/risco.

Quando comparado nivolumab em monoterapia, é estabelecido um aumento na PFS com a associação de ipilimumab com nivolumab apenas em doentes com expressão reduzida de PD-L1. Em doentes com expressão tumoral elevada de PD-L1 (PD-L1 $\geq 1\%$), a melhoria na OS foi similar entre ipilimumab em associação com nivolumab e nivolumab em monoterapia. Antes de iniciar o tratamento com a associação, os médicos devem avaliar cuidadosamente as características individuais do doente e do tumor, tendo em consideração os benefícios observados e a toxicidade da associação relativamente ao nivolumab em monoterapia (ver secções 4.8 e 5.1).

Utilização de ipilimumab em associação com nivolumab em doentes com melanoma com doença de progressão rápida.

Os médicos devem considerar o início tardio do efeito de ipilimumab em associação com nivolumab antes de iniciarem o tratamento em doentes com doença de progressão rápida (ver secção 5.1).

Carcinoma das células renais

Doentes com qualquer história de metástases cerebrais concomitantes, doença ativa autoimune, ou condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica, foram excluídos dos ensaios clínicos de ipilimumab em associação com nivolumab (ver secções 4.5 e 5.1). Na ausência de dados, ipilimumab em associação com nivolumab devem ser utilizados com precaução nestas populações após uma avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco numa base individual.

Cancro do pulmão de células não-pequenas

Os doentes com doença autoimune ativa, doença pulmonar intersticial sintomática, condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica, metástases cerebrais ativas (não tratadas), que receberam tratamento sistémico prévio para doença avançada, ou com mutações sensibilizantes EGFR ou translocações ALK foram excluídos do ensaio principal do tratamento do CPCNP em primeira linha (ver secções 4.5 e 5.1). Os dados disponíveis em doentes idosos (≥ 75 anos) são limitados (ver secção 5.1). Nestes doentes, ipilimumab em associação com nivolumab e quimioterapia devem ser utilizados com precaução depois de uma avaliação cuidadosa do benefício/risco potencial numa base individual.

Mesotelioma pleural maligno

Os doentes com mesotelioma peritoneal primitivo, mesotelioma do pericárdio, mesotelioma testicular ou mesotelioma da túnica vaginal, doença pulmonar intersticial, doença autoimune ativa, condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica, e metástases cerebrais (a não ser com ressecção cirúrgica ou tratadas com radioterapia estereotáxica e sem evolução nos 3 meses antes da inclusão no estudo) foram excluídos do ensaio principal do tratamento em primeira linha do MPM (ver secções 4.5 e 5.1). Dada a ausência de dados, ipilimumab em associação com nivolumab deve ser utilizado com precaução nestas populações depois de uma avaliação cuidadosa do benefício/risco potencial numa base individual.

Carcinoma colorretal dMMR ou MSI-H

Doentes com estado funcional inicial ≥ 2 , metástases cerebrais ativas ou metástases leptomeníngicas, doença autoimune ativa, ou condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica foram excluídos do ensaio clínico de CRC metastático dMMR ou MSI-H (ver secções 4.5 e 5.1). Na ausência de dados, ipilimumab em associação com nivolumab deve ser utilizado com precaução nestas populações após avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco numa base individual.

Carcinoma pavimentocelular do esófago (CPCE)

Doentes com estado funcional inicial ≥ 2 , história de metástases cerebrais concomitantes, doença autoimune ativa, condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica, ou em risco elevado de hemorragia ou fistula devido a invasão aparente do tumor aos órgãos adjacentes do tumor esofágico foram excluídos do ensaio clínico do carcinoma pavimentocelular do esófago (ver secções 4.5 e 5.1). Na ausência de dados, ipilimumab em associação com nivolumab deve ser utilizado com precaução nestas populações após avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco numa base individual.

No ensaio em primeira linha do carcinoma pavimentocelular do esófago, foi observado um maior número de mortes em 4 meses com nivolumab em associação com ipilimumab em comparação com quimioterapia. Os médicos devem considerar o atraso no aparecimento do efeito de ipilimumab em associação com nivolumab antes de iniciar o tratamento em doentes com características de pior prognóstico e/ou doença agressiva (ver secção 5.1).

Doentes com doença autoimune

Os doentes com antecedentes de doença autoimune (para além de vitiligo e de deficiências endócrinas adequadamente controladas como hipotireoidismo) incluindo os que requerem terapia

imunossupressora sistémica para doença autoimune -preexistente ou para manutenção do enxerto de órgão transplantado não foram avaliados em ensaios clínicos. O ipilimumab é um potenciador das células T que permite a resposta imunitária (ver secção 5.1) e pode interferir com a terapia imunossupressora, resultando numa exacerbação da doença subjacente ou num risco aumentado de rejeição do enxerto. Ipilimumab deve ser evitado em doentes com doença autoimune ativa grave nos quais a ativação imunitária adicional seja iminente potencialmente fatal. Noutros doentes com antecedentes de doença autoimune, o ipilimumab deve ser utilizado com precaução após consideração cuidadosa do potencial risco-benefício para cada indivíduo.

Doentes com ingestão controlada de sódio

Este medicamento contém 23 mg de sódio em cada frasco para injetáveis de 10 ml, e 92 mg de sódio por cada frasco para injetáveis de 40 ml, respetivamente equivalentes a 1,15% e 4,60% da ingestão diária máxima de 2 g recomendada pela OMS de sódio para um adulto. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

Administração concomitante com vemurafenib

Num ensaio de fase I, foram notificados aumentos assintomáticos de grau 3 das transaminases (ALT/AST > 5 × LSN) e da bilirrubina (bilirrubina total > 3 × LSN) com a administração concomitante de ipilimumab (3 mg/kg) e vemurafenib (960 mg BID ou 720 mg BID). Com base nestes dados preliminares, a administração concomitante de ipilimumab e vemurafenib não é recomendada.

Administração sequencial com vemurafenib

Num ensaio clínico de fase 2, o tratamento sequencial com vemurafenib seguido de 10 mg/kg de ipilimumab em doentes com melanoma metastático com mutação BRAF, mostrou uma incidência superior de reações adversas cutâneas de grau 3, quando comparado com ipilimumab administrado isoladamente. Deve ter-se cuidado quando ipilimumab é administrado seguidamente a vemurafenib.

População pediátrica

Estão disponíveis dados de segurança limitados, mas não a longo prazo, sobre o uso de ipilimumab em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.

Apenas estão disponíveis dados muito limitados sobre o uso em crianças com idade inferior a 12 anos. Consequentemente, ipilimumab não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 12 anos.

Antes de iniciarem o tratamento com ipilimumab, em monoterapia, em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, os médicos deverão avaliar cuidadosamente cada doente, tendo em consideração os dados disponíveis, que são limitados, os benefícios observados e a toxicidade do ipilimumab, em monoterapia, na população pediátrica (ver as secções 4.8 e 5.1).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O ipilimumab é um anticorpo monoclonal humano que não é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) nem por outras enzimas que metabolizam fármacos.

Foi realizado um estudo em adultos sobre a interação medicamentosa em que o ipilimumab foi administrado isoladamente e em associação com quimioterapia (dacarbazina ou paclitaxel/carboplatina) para avaliar a interação com isoenzimas CYP (especialmente CYP1A2, CYP2E1, CYP2C8 e CYP3A4) em doentes com melanoma avançado não previamente tratados. Não foram observadas interações farmacocinéticas fármaco-fármaco clinicamente relevantes entre o ipilimumab e paclitaxel/carboplatina, dacarbazina ou o seu metabolito 5-aminoimidazol-4-carboxamida.

Outras formas de interação

Corticosteroides

A utilização de corticosteroides sistêmicos no basal, antes do início de ipilimumab, deve ser evitada devido à potencial interferência com a atividade farmacodinâmica e eficácia de ipilimumab. No entanto, os corticosteroides sistêmicos ou outros imunossuppressores podem ser utilizados após o início de ipilimumab para tratar as reações adversas imunitárias. A utilização de corticosteroides sistêmicos após o início do tratamento com ipilimumab não parece comprometer a eficácia de ipilimumab.

Anticoagulantes

Sabe-se que a utilização de anticoagulantes aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal. Uma vez que a hemorragia gastrointestinal é uma reação adversa com ipilimumab (ver secção 4.8), os doentes que requerem terapia anticoagulante concomitante devem ser monitorizados cuidadosamente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de ipilimumab em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A IgG1 humana atravessa a barreira placentária. O risco potencial do tratamento para os fetos em desenvolvimento é desconhecido. YERVOY não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes, a menos que o benefício clínico compense o potencial risco.

Amamentação

Verificou-se a presença de níveis muito baixos de ipilimumab no leite de macacos cinomolgos tratados durante a gravidez. Desconhece-se se ipilimumab é secretado no leite humano. A excreção de IgGs no leite humano é geralmente limitada e as IgGs têm uma baixa biodisponibilidade oral. Não se espera exposição sistêmica significativa dos lactentes e não são esperados quaisquer efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados. No entanto, devido ao potencial para reações adversas em lactentes amamentados, tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com YERVOY, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com YERVOY para a mulher.

Fertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito do ipilimumab na fertilidade. Consequentemente, o efeito de ipilimumab na fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de YERVOY sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Devido às potenciais reações adversas, tais como fadiga (ver secção 4.8), os doentes devem ser avisados para terem precaução quando conduzirem ou operarem máquinas, até que saibam que ipilimumab não os afeta.

4.8 Efeitos indesejáveis

Ipilimumab em monoterapia (ver secção 4.2)

a. Resumo do perfil de segurança

Ipilimumab foi administrado a aproximadamente 10.000 doentes num programa clínico avaliando a sua utilização com várias doses e em vários tipos de tumor. Os dados abaixo refletem a exposição a 3 mg/kg de ipilimumab em ensaios clínicos de melanoma, a não ser que seja especificado o contrário. No estudo MDX01020 de fase 3 (ver secção 5.1), os doentes receberam uma mediana de 4 doses (intervalo 1-4).

Ipilimumab é mais frequentemente associado com reações adversas resultantes de atividade imunitária aumentada ou excessiva. A maioria destas, incluindo as reações graves, tiveram resolução após o início de terapia médica adequada ou após ipilimumab ser retirado (ver secção 4.4 para a gestão de reações adversas imunitárias).

Em doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia no estudo MDX01020, as reações adversas notificadas mais frequentemente ($\geq 10\%$ dos doentes) foram diarreia, erupção cutânea, prurido, fadiga, náuseas, vômitos, apetite diminuído e dor abdominal. A maioria foram ligeiras a moderadas (grau 1 ou 2). A terapia com *Ipilimumab* foi interrompida devido a reações adversas em 10% dos doentes.

b. Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas notificadas em doentes com melanoma avançado tratados com 3 mg/kg de ipilimumab em ensaios clínicos ($n = 767$) e resultantes da monitorização pós-comercialização estão apresentadas na tabela 4.

Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$), desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados de pós-comercialização disponíveis). As reações adversas são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As taxas de reações adversas imunitárias nos doentes positivos para o HLA2*0201 que receberam ipilimumab no estudo MDX01020 foram similares aos observados no programa clínico em geral.

O perfil de segurança do ipilimumab 3 mg/kg em doentes que não tenham feito quimioterapia prévia agrupados de ensaios clínicos de Fase 2 e 3 ($n = 75$; tratados), em doentes não previamente tratados em dois estudos observacionais retrospectivos ($n = 273$ e $n = 157$), e no CA184-169 ($n = 362$) foi similar ao do melanoma avançado previamente tratado.

Os dados de segurança de doentes com melanoma irressecável ou metastático, tratados com ipilimumab (3 mg/kg, com seguimento mínimo de 3 anos) e envolvidos no estudo multinacional, prospetivo e observacional CA184143 ($N = 1151$) foram semelhantes aos que foram reportados em ensaios clínicos com ipilimumab para melanoma avançado.

Tabela 4: Reações adversas em doentes com melanoma avançado tratados com 3 mg/kg de ipilimumab^a

Infeções e infestações	
Frequentes	sepsia ^b , infeção do trato urinário, infeção das vias respiratórias
Pouco frequentes	choque séptico ^b , pneumonia
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)	
Frequentes	dor tumoral
Pouco frequentes	síndrome paraneoplásico
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequentes	anemia, linfopenia, trombocitopenia, neutropenia
Pouco frequentes	anemia hemolítica ^b , eosinofilia
Desconhecido	Linfocitose hemofagocítica ^e
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes	hipersensibilidade
Muito raras	reação anafilática
Desconhecido	rejeição de transplante de órgão sólido
Doenças endócrinas	
Frequentes	hipofunção hipofisária (incluindo hipofisite) ^c , hipotireoidismo ^c
Pouco frequentes	insuficiência suprarrenal ^c , insuficiência adrenocortical secundária ^d , hipertireoidismo ^c , hipogonadismo
Raros	tiroidite autoimune, tiroidite ^d
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	apetite diminuído
Frequentes	desidratação, hipocaliemia, peso diminuído, hiponatremia
Pouco frequentes	alcalose, hipofosfatemia, síndrome de lise tumoral, hipocalcemia ^d
Raros	diabetes mellitus do tipo 1 (incluindo cetoacidose diabética) ^h
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	estado confusional, depressão
Pouco frequentes	mudanças do estado mental, libido diminuída
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	neuropatia sensorial periférica, tonturas, cefaleias, letargia, neuropatia craniana, edema cerebral, neuropatia periférica
Pouco frequentes	síndrome Guillain-Barré ^{b,c} , meningite (assética), neuropatia central autoimune (encefalite) ^d , síncope, ataxia, tremor, mioclonia, disartria
Raros	miastenia grave ^d
Desconhecido	mielite
Afeções oculares	
Frequentes	visão turva, dor ocular
Pouco frequentes	uveíte ^c , hemorragia no vítreo, irite ^c , edema do olho ^d , blefarite ^d , acuidade visual diminuída, sensação de corpo estranho nos olhos, conjuntivite
Raros	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^c , descolamento seroso da retina
Cardiopatias	
Frequentes	arritmia, fibrilhação auricular

Vasculopatias	
Frequentes	hipotensão, afrontamento, rubor quente
Pouco frequentes	vasculite, angiopatia ^b , isquemia periférica, hipotensão ortostática
Raros	arterite temporal ^d
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	dispneia, tosse, rinite alérgica
Pouco frequentes	insuficiência respiratória, síndrome de sofrimento respiratório agudo ^b , infiltração pulmonar, edema pulmonar, pneumonite
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	diarreia ^c , vômitos, náuseas, obstipação, dor abdominal
Frequentes	hemorragia gastrointestinal, colite ^{b,c} , doença de refluxo gastroesofágico, inflamação da mucosa ^d , gastroenterite, estomatite
Pouco frequentes	perfuração gastrointestinal ^{b,c} , perfuração do intestino grosso ^{b,c} , perfuração intestinal ^{b,c} , peritonite ^b , diverticulite, pancreatite, enterocolite, úlcera gástrica, úlcera do intestino grosso, esofagite, íleo ^d , proctite ^d
Afeções hepatobiliares	
Frequentes	função hepática anormal
Pouco frequentes	insuficiência hepática ^{b,c} , hepatite, hepatomegalia, icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	erupção cutânea ^c , prurido ^c
Frequentes	dermatite, eritema, vitiligo, urticária, eczema ^d , alopecia, suores noturnos, xerose cutânea
Pouco frequentes	necrólise epidérmica tóxica ^{b,c} , vasculite leucocitoclástica, exfoliação cutânea, alterações na cor do cabelo ^d
Raros	eritema multiforme ^d , psoríase ^d , reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) ^d
Desconhecido	Penfigóide
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos subcutâneos	
Muito frequentes	dor musculoesquelética ^f
Frequentes	artralgia, mialgia, espasmos musculares, artrite
Pouco frequentes	polimialgia reumática, miosite ^d , fraqueza muscular ^d
Raros	polimiosite ^d
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	insuficiência renal ^b
Pouco frequentes	glomerulonefrite ^c , nefrite autoimune ^d , acidose tubular renal, hematúria ^d , cistite não infecciosa ^g , proteinúria ^d
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes	amenorreia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	fadiga, reação no local da injeção, pirexia, edema, dor
Frequentes	arrepios, astenia, estado-gripal ^d
Pouco frequentes	insuficiência multiorgânica ^{b,c} , síndrome de resposta inflamatória sistêmica ^d , reação associada a perfusão intravenosa

Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	alanina aminotransferase aumentada ^c , aspartato aminotransferase aumentada ^c , fosfatase alcalina no sangue aumentada ^d , bilirrubinemia aumentada, lipase aumentada ^c ,
Pouco frequentes	gama-glutamyltransferase aumentada ^d , creatininemia aumentada, tirotropina no sangue aumentada, cortisol no sangue diminuído, corticotrofina no sangue diminuída, amilasemia aumentada ^c , anticorpos antinucleares positivos ^d , testosterona no sangue diminuída
Raros	tirotropina no sangue diminuída ^d , tiroxina diminuída ^d , prolactinemia anormal ^d

A frequência das reações adversas apresentadas na tabela 4 pode não ser completamente atribuível apenas ao ipilimumab e pode conter contribuições da doença subjacente.

^a As frequências são baseadas em dados agrupados de 9 ensaios clínicos em que se investigou a dose de 3 mg/kg de ipilimumab no melanoma.

^b Incluindo desfecho fatal.

^c É fornecida informação adicional sobre estas reações adversas potencialmente inflamatórias em “Descrição de reações adversas selecionadas” e na secção 4.4. Os dados apresentados nestas secções refletem principalmente a experiência do MDX01020, um estudo de fase 3.

^d Foi incluída nas determinações da frequência informação fora dos 9 ensaios clínicos em melanoma completados.

^e Evento pós-comercialização (ver também secção 4.4).

^f Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor óssea, dor musculoesquelética torácica, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades e dor espinal.

^g Notificadas em ensaios clínicos e no período de pós-comercialização.

^h Diabetes mellitus do tipo 1 que pode estar associada a cetoacidose diabética

Foram notificadas reações adversas adicionais não listadas na tabela 4 em doentes que receberam outras doses (quer < ou > 3 mg/kg) de ipilimumab em ensaios clínicos de melanoma. Estas reações adicionais ocorreram numa frequência < 1%, salvo disposição em contrário: meningismo, miocardite, derrame pericárdico, cardiomiopatia, hepatite autoimune, eritema nodoso, pancreatite autoimune, hiperpituitarismo, hipoparatiroidismo, peritonite infecciosa, episclerite, esclerite, fenómeno de Raynaud, síndrome de eritrodismestesia palmoplantar, síndrome de libertação de citocinas, sarcoidose, gonadotrofina no sangue diminuída, leucopenia, policitemia, linfocitose, miosite ocular, e hipoacusia neurosensorial.

O perfil de segurança global de ipilimumab 3 mg/kg no ensaio clínico CA184-169 (n = 362) foi coerente com o perfil estabelecido para ipilimumab em doentes tratados por melanoma avançado.

Ipilimumab em associação com nivolumab (com ou sem quimioterapia) (ver secção 4.2)

a. Resumo do perfil de segurança

Quando ipilimumab é administrado em associação, consulte o RCM do(s) outro(s) agente(s) terapêutico(s) antes de iniciar o tratamento. Para informação adicional sobre o perfil de segurança dos outros agentes terapêuticos utilizados em associação com ipilimumab, consulte o respetivo RCM.

No conjunto de dados agrupados de ipilimumab administrado em associação com nivolumab (com ou sem quimioterapia) entre tipos de tumor (n = 2094) com seguimento mínimo que varia entre 6 a 47 meses, as reações adversas mais frequentes (≥ 10%) foram fadiga (50%), erupção cutânea (38%), diarreia (37%), náuseas (31%), prurido (29%), dor musculoesquelética (28%), pirexia (25%), tosse (24%), diminuição de apetite (23%), vômitos (20%), dispneia (19%), obstipação (19%), artralgia (19%), dor abdominal (18%), hipotireoidismo (16%), cefaleia (16%), infeção do trato respiratório superior (15%), edema (13%) e tonturas (11%). A incidência de reações adversas de grau 3-5 foi de 67% para o nivolumab em associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia), com 0,7% de reações adversas fatais atribuídas ao fármaco do estudo. Entre os doentes tratados com ipilimumab 3 mg/kg em associação com nivolumab 1 mg/kg, foram notificados fadiga (62%), erupção cutânea (57%), diarreia (52%), náuseas (42%), prurido (40%), pirexia (36%) e cefaleia (26%), com uma taxa de incidência ≥ 10% superior à das taxas notificadas no conjunto de dados agrupados da taxa de incidência de ipilimumab em associação com nivolumab (com ou sem quimioterapia). Entre os doentes tratados com ipilimumab 1 mg/kg em associação com nivolumab 360 mg/kg e quimioterapia, foram notificadas anemia (32%) e neutropenia (15%) com uma taxa de incidência ≥ 10% superior à das taxas notificadas no conjunto de dados agrupados da taxa de incidência de ipilimumab em associação com nivolumab (com ou sem quimioterapia).

b. Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas notificadas no conjunto de dados agrupados para doentes tratados com ipilimumab em associação com nivolumab (com ou sem quimioterapia) (n = 2094) e da pós-comercialização são apresentadas na Tabela 5. Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$), desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis de pós-comercialização). As reações adversas são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 5: Reações adversas com ipilimumab em associação com outros agentes terapêuticos

Associação com nivolumab (com ou sem quimioterapia)	
Infecções e infestações	
Muito frequentes	infecção do trato respiratório superior
Frequentes	pneumonia, bronquite, conjuntivite
Raros	meningite asséptica
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes	anemia ^{b,i} , trombocitopenia ^b , leucopenia ^b , linfopenia ^b , neutropenia ^b
Frequentes	eosinofilia
Pouco frequentes	neutropenia febril
Desconhecido	Linfocitose hemofagocítica
Doenças do sistema imunitário	
Frequentes	reação relacionada com a perfusão (incluindo síndrome de libertação de citocinas), hipersensibilidade
Raros	sarcoidose
Desconhecido	rejeição do transplante de órgão sólido ^f
Doenças endócrinas	
Muito frequentes	hipotireoidismo
Frequentes	hipertireoidismo, tiroidite, insuficiência suprarrenal, hipofisite, hipopituitarismo, diabetes mellitus
Pouco frequentes	cetoacidose diabética
Raros	hipoparatiroidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	apetite diminuído, hiperglicemia ^b , hipoglicemia ^b
Frequentes	desidratação, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, peso diminuído
Pouco frequentes	acidose metabólica
Desconhecido	síndrome de lise tumoral ^g
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	cefaleia, tonturas
Frequentes	neuropatia periférica
Pouco frequentes	polineuropatia, paralisia do nervo fibular, neuropatia autoimune (incluindo paresia do nervo facial e abducente), encefalite, miastenia gravis
Raros	síndrome de Guillain-Barré, neurite, mielite (incluindo mielite transversa)

Associação com nivolumab (com ou sem quimioterapia)	
Afeções oculares	
Frequentes	visão turva, olhos secos
Pouco frequentes	uveíte, episclerite
Raros	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, descolamento seroso da retina
Cardiopatias	
Frequentes	taquicardia, fibrilhação auricular
Pouco frequentes	miocardite ^a , arritmia (incluindo arritmia ventricular) ^a , bradicardia
Desconhecido	afeções do pericárdio ^h
Vasculopatias	
Frequentes	hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes	tosse, dispneia
Frequentes	pneumonite ^a , embolia pulmonar ^a , derrame pleural
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal, obstipação
Frequentes	colite ^a , pancreatite, estomatite, gastrite, boca seca
Pouco frequentes	duodenite
Raros	perfuração intestinal ^a
Afeções hepatobiliares	
Frequentes	hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	erupção cutânea ^c , prurido
Frequentes	alopécia, vitiligo, urticária, xerose cutânea, eritema
Pouco frequentes	síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme, psoríase
Raros	necrólise epidérmica tóxica ^{a,d} , líquen esclero-atrófico, outras afeções líquen
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos subcutâneos	
Muito frequentes	dor musculoesquelética ^e , artralgia
Frequentes	espasmos musculares, fraqueza muscular, artrite
Pouco frequentes	polimialgia reumática, miopatia, miosite (incluindo polimiosite) ^a
Raros	espondiloartropatia, síndrome de Sjögren, rabdomiólise ^a
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda) ^a
Pouco frequentes	nefrite tubulointersticial, nefrite
Raros	cistite não infecciosa
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	fadiga, pirexia, edema (incluindo edema periférico)
Frequentes	dor no peito, dor, arrepios

Associação com nivolumab (com ou sem quimioterapia)	
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes	aumento da fosfatase alcalina ^b , aumento da AST ^b , aumento da ALT ^b , aumento da bilirrubina total ^b , aumento da creatinina ^b , aumento da amilase ^b , aumento da lipase ^b , hiponatremia ^b , hipercaliemia ^b , hipocaliemia ^b , hipercalcemia ^b , hipocalcemia ^b
Frequentes	hipernatremia ^b , hipermagnesemia ^b , hormona estimulante da tiroide aumentada, gama-glutamyltransferase aumentada

As frequências de reações adversas apresentadas na tabela 5 podem não ser completamente atribuíveis ao ipilimumab em monoterapia ou em associação com outros agentes terapêuticos; podem conter contribuições da doença subjacente ou do medicamento utilizado na associação.

^a Têm sido notificados casos fatais em estudos clínicos completos ou em curso

^b As frequências de termos laboratoriais refletem a proporção de doentes que apresentaram agravamento em relação aos valores basais em medições laboratoriais. Ver “Descrição de reações adversas selecionadas; alterações laboratoriais” abaixo.

^c A erupção cutânea é um termo composto que inclui a erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção pruriginosa, erupção folicular, erupção macular, erupção morbiliforme, erupção papular, erupção pustular, erupção papuloescamosa, erupção vesicular, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea exfoliativa, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa, dermatite psoriforme, erupção medicamentosa, erupção nodular e penfígoide.

^d Notificada também em estudos fora do conjunto de dados agrupados. A frequência é baseada na exposição do programa.

^e Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor óssea, dor musculoesquelética torácica, desconforto musculoesquelético, mialgia, mialgia intercostal, dor no pescoço, dor nas extremidades e dor espinal.

^f Acontecimento pós-comercialização (ver também secção 4.4).

^g Notificada em estudos clínicos e no pós-comercialização.

^h Afeções do pericárdio é um termo composto que inclui pericardite, derrame pericárdico, tamponamento cardíaco e síndrome de Dressler.

ⁱ Anemia é um termo composto que inclui, entre outras causas, anemia hemolítica e anemia autoimune, diminuição da hemoglobina, anemia por carência de ferro e contagem diminuída de eritrócitos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Os dados relacionados com ipilimumab em monoterapia, exceto onde for indicado, são baseados em doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia (n = 131) ou 3 mg/kg de ipilimumab em associação com gp100 (n = 380) num estudo de fase 3 em melanoma avançado (irressecável ou metastático) (MDX010-20, ver secção 5.1).

Ipilimumab em associação está relacionado com reações adversas imunitárias. As reações adversas imunitárias são resolvidas na maioria dos casos com terapêutica médica apropriada. A descontinuação permanente do tratamento foi, geralmente, necessária numa maior proporção de doentes a receber ipilimumab em associação com nivolumab do que nos doentes a receber nivolumab em monoterapia. A tabela 6 apresenta a percentagem de doentes com reações adversas imunitárias cujo tratamento foi descontinuado permanentemente. Adicionalmente, no caso dos doentes que sofreram um acontecimento, a tabela 6 apresenta a percentagem de doentes que necessitaram de doses elevadas de corticosteroides (pelo menos equivalente a 40 mg de prednisona por dia). As normas orientadoras para gestão destas reações adversas são descritas na secção 4.4.

Tabela 6: Reações adversas imunitárias que levaram à descontinuação permanente ou à necessidade de doses elevadas de corticosteroides

	Ipilimumab em associação com nivolumab (com ou sem quimioterapia) %
Reação adversa imunitária que levou à descontinuação permanente	
Pneumonite	2,5
Colite	6
Hepatite	5
Nefrite e disfunção renal	1,2
Endocrinopatias	2,0
Tecidos cutâneos	1,0
Hipersensibilidade/Reação à perfusão	0,3
Reação adversa imunitária que levou à necessidade de doses elevadas de corticosteroides^{a,b}	
Pneumonite	59
Colite	32
Hepatite	37
Nefrite e disfunção renal	27
Endocrinopatias	20
Tecidos cutâneos	8
Hipersensibilidade/Reação à perfusão	16

^a pelo menos o equivalente a 40 mg de prednisona por dia

^b a frequência baseia-se no número de doentes que sofreram a reação adversa imunitária

Reações gastrointestinais imunitárias

Ipilimumab é associado a reações gastrointestinais imunitárias graves. Foram notificados casos fatais devido a perfuração gastrointestinal em < 1% dos doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em associação com gp100.

No grupo de 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia, foram notificados diarreia e colite de qualquer gravidade em 27% e 8%, respetivamente. A frequência de diarreia grave (grau 3 ou 4) e de colite grave (grau 3 ou 4) foi de 5%. A mediana do tempo para o aparecimento de reações gastrointestinais imunitárias graves ou fatais (grau 3 a 5) desde o início do tratamento foi de 8 semanas (intervalo 5 a 13 semanas). Com as normas orientadoras de gestão especificadas no protocolo, a resolução (definida como melhoria para ligeiro [grau 1] ou inferior ou para a gravidade no basal) ocorreu na maioria dos casos (90%) com uma mediana de tempo desde o aparecimento até à resolução de 4 semanas (intervalo 0,6 a 22 semanas). Nos ensaios clínicos, a colite imunitária foi associada à evidência de inflamação das mucosas, com ou sem ulcerações, e a infiltração de linfócitos e de neutrófilos.

Colite imunitária

Nos doentes tratados com ipilimumab em associação com nivolumab (com ou sem quimioterapia), a incidência de diarreia ou colite foi de 27,7% (580/2094). Foram notificados casos de grau 2, grau 3 e grau 4 em 8,8% (184/2094), 6,8% (142/2094) e 0,1% (3/2094) dos doentes, respetivamente. Um doente (< 0,1%) teve um desfecho fatal. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 1,4 meses (intervalo: 0,0-48,9). A resolução ocorreu em 577 doentes (90,8%) com uma mediana de tempo para a resolução de 2,7 semanas (intervalo: 0,1-159,4⁺). Entre os doentes tratados com ipilimumab 3 mg/kg em associação com nivolumab 1 mg/kg, a incidência de diarreia ou colite foi de 46,7%, incluindo de grau 2 (13,6%), grau 3 (15,8%) e grau 4 (0,4%).

Pneumonite imunitária

Nos doentes tratados com ipilimumab em associação com nivolumab (com ou sem quimioterapia), a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial, foi de 6,9% (145/2094). Foram notificados casos de grau 2, grau 3 e grau 4 em 3,5% (73/2094), 1,1% (24/2094) e 0,4% (8/2094) dos doentes, respetivamente. Quatro doentes (0,2%) tiveram um desfecho fatal. A mediana de tempo para

o aparecimento foi de 2,7 meses (intervalo: 0,1-56,8). A resolução ocorreu em 119 doentes (82,1%) com uma mediana de tempo para a resolução de 6,1 semanas (intervalo: 0,3-149,3⁺).

Hepatotoxicidade imunitária

Ipilimumab é associado a hepatotoxicidade imunitária grave. Foi notificada insuficiência hepática fatal em < 1% dos doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia.

Foram notificados aumentos da AST e ALT de qualquer gravidade em 1% e 2% dos doentes, respetivamente. Não houve notificações de elevação da AST ou ALT grave (grau 3 ou 4). O tempo para o aparecimento de hepatotoxicidade imunitária moderada a grave ou fatal (grau 2-5) variou de 3 a 9 semanas desde o início do tratamento. Com as normas orientadoras especificadas no protocolo, o tempo para a resolução variou de 0,7 a 2 semanas. Nos ensaios clínicos, as biópsias hepáticas de doentes que tinham hepatotoxicidade imunitária mostraram evidência de inflamação aguda (neutrófilos, linfócitos e macrófagos).

A hepatotoxicidade imunitária ocorreu mais frequentemente em doentes a receber ipilimumab em doses mais elevadas do que as recomendadas em associação com dacarbazina, do que em doentes a receber ipilimumab 3 mg/kg em monoterapia.

Nos doentes tratados com ipilimumab em associação com nivolumab (com ou sem quimioterapia), a incidência de alterações laboratoriais hepáticas foi de 19,2% (402/2094). Foram notificados casos de grau 2, grau 3 e grau 4 em 4,2% (88/2094), 7,8% (163/2094) e 1,2% (25/2094) dos doentes, respetivamente. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 1,9 meses (intervalo: 0,0-36,6). A resolução ocorreu em 351 doentes (87,8%) com uma mediana de tempo para a resolução de 5,3 semanas (intervalo: 0,1-175,9⁺). Entre os doentes tratados com ipilimumab 3 mg/kg em associação com nivolumab 1 mg/kg, a incidência de alterações laboratoriais hepáticas foi de 30,1%, incluindo de grau 2 (6,9%), grau 3 (15,8%) e grau 4 (1,8%).

Reações adversas cutâneas imunitárias

Ipilimumab é associado a reações adversas cutâneas graves que podem ser imunitárias. Foi notificada necrólise epidérmica tóxica fatal (incluindo SJS) em < 1% dos doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em associação com gp100 (ver secção 5.1). A reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) foi raramente notificada com Ipilimumab em estudos clínicos e durante a utilização pós-comercialização. Foram notificados casos pontuais durante a utilização pós-comercialização

No grupo de 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia, foram notificados erupções cutâneas e prurido de qualquer gravidade em 26% dos doentes. As erupções cutâneas e o prurido induzidos por ipilimumab foram predominantemente ligeiros (grau 1) ou moderados (grau 2) e responderam à terapia sintomática. A mediana do tempo para o aparecimento de reações adversas cutâneas moderadas a graves ou fatais (grau 2 a 5) desde o início do tratamento foi de 3 semanas (intervalo 0,9 a 16 semanas). Com as normas orientadoras especificadas no protocolo, a resolução ocorreu na maioria dos casos (87%), com uma mediana do tempo desde o aparecimento até à resolução de 5 semanas (intervalo 0,6 a 29 semanas).

Nos doentes tratados com ipilimumab em associação com nivolumab (com ou sem quimioterapia), a incidência de erupção cutânea foi de 46,2% (968/2094). Foram notificados casos de grau 2, grau 3 e grau 4 em 14,1% (296/2094), 4,6% (97/2094) e < 0,1% (2/2094) dos doentes, respetivamente. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 0,7 meses (intervalo: (0,0-33,8) A resolução ocorreu em 671 doentes (69,6%) com uma mediana de tempo para a resolução de 11,1 semanas (intervalo: 0,1-268,7⁺). Entre os doentes tratados com ipilimumab 3 mg/kg em associação com nivolumab 1 mg/kg, a incidência de erupção cutânea foi de 65,2%, incluindo de grau 2 (20,3%) e grau 3 (7,8%).

Reações neurológicas imunitárias

Ipilimumab é associado a reações adversas neurológicas imunitárias graves. Foi notificado síndrome de Guillain-Barré fatal em < 1% dos doentes que receberam 3 mg/kg de ipilimumab em associação

com gp100. Foram também notificados sintomas tipo miastenia grave em < 1% dos doentes que receberam doses mais elevadas de ipilimumab em ensaios clínicos.

Nefrite e disfunção renal imunitárias

Nos doentes tratados com ipilimumab em associação com nivolumab (com ou sem quimioterapia), a incidência de nefrite ou disfunção renal foi de 6,1% (128/2094). Foram notificados casos de grau 2, grau 3 e grau 4 em 2,3% (49/2094), 1,0% (20/2094) e 0,5% (10/2094) dos doentes, respetivamente. Dois doentes (< 0,1%) tiveram um desfecho fatal. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 2,5 meses (intervalo: (0,0-34,8) A resolução ocorreu em 97 doentes (75,8%) com uma mediana de tempo para a resolução de 6,3 semanas (intervalo: 0,1-172,1+).

Endocrinopatia imunitária

No grupo de 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia, foi notificada hipofunção hipofisária de qualquer gravidade em 4% dos doentes. Foi notificada insuficiência suprarrenal, hipertireoidismo e hipotireoidismo de qualquer gravidade em 2% dos doentes. Foi notificada hipofunção hipofisária grave (grau 3 ou 4) em 3% dos doentes. O tempo para o aparecimento de endocrinopatia imunitária moderada a muito grave (grau 2 a 4) variou de 7 a perto de 20 semanas desde o início do tratamento. A endocrinopatia imunitária observada nos ensaios clínicos foi geralmente controlada com terapia de substituição hormonal.

Nos doentes tratados com ipilimumab em associação com nivolumab (com ou sem quimioterapia), a incidência de doenças da tiroide foi de 22,9% (479/2094). Foram notificadas doenças da tiroide de grau 2 e grau 3 em 12,5% (261/2094) e 1,0% (21/2094) dos doentes, respetivamente. Ocorreu hipofisite de grau 2 e grau 3 (incluindo hipofisite linfocítica) em 2,0% (42/2094) e 1,6% (33/2094) dos doentes, respetivamente. Ocorreu hipopituitarismo de grau 2 e grau 3 em 0,8% (16/2094) e 0,5% (11/2094) dos doentes, respetivamente. Ocorreu insuficiência suprarrenal de grau 2, grau 3 e grau 4 (incluindo insuficiência suprarrenal secundária) em 2,3% (49/2094), 1,5% (32/2094) e 0,2% (4/2094) dos doentes, respetivamente. Ocorreu diabetes *mellitus* de grau 1, grau 2, grau 3 e grau 4 em 0,1% (1/2094), 0,2% (4/2094), < 0,1% (1/2094) e 0,1% (3/2094) dos doentes, respetivamente, e cetoacidose diabética de grau 4 foi notificada em < 0,1% (2/2094) dos doentes. A mediana de tempo para o aparecimento destas endocrinopatias foi de 2,1 meses (intervalo: 0,0-28,1). A resolução ocorreu em 201 doentes (40,7%). Intervalo de tempo de resolução de 0,3 a 257,1+ semanas.

Reação à perfusão

Nos doentes tratados com ipilimumab em associação com nivolumab (com ou sem quimioterapia), a incidência de hipersensibilidade/reações à perfusão foi de 4,9% (103/2094). Foram notificados casos de grau 1, grau 2, grau 3 e grau 4 em 2,1% (44/2094), 2,5% (53/2094), 0,2% (5/2094) e < 0,1% (1/2094) dos doentes, respetivamente. Entre os doentes com MPM tratados com ipilimumab 1 mg/kg em associação com nivolumab 3 mg/kg, a incidência de hipersensibilidade/reações à perfusão foi de 12%.

Imunogenicidade

Foram menos de 2% os doentes com melanoma avançado que receberam ipilimumab em ensaios clínicos de fase 2 e 3 que desenvolveram anticorpos contra o ipilimumab. Nenhum teve hipersensibilidade ou reação anafilática relacionada com a perfusão ou peri-perfusão. Não foram detetados anticorpos neutralizadores contra o ipilimumab. No geral, não foi observada associação aparente entre o desenvolvimento de anticorpos e as reações adversas.

Dos doentes que foram tratados com ipilimumab em associação com nivolumab e que avaliaram a presença de anticorpos anti-ipilimumab, a incidência de anticorpos anti-ipilimumab variou entre 6,3 e 13,7%. Os anticorpos neutralizantes contra o ipilimumab variaram entre 0 e 0,4%. Dos doentes que foram tratados com ipilimumab em associação com nivolumab e quimioterapia e avaliados quanto à presença de anticorpos anti-ipilimumab ou anticorpos neutralizantes contra o ipilimumab, a incidência de anticorpos anti-ipilimumab foi de 7,5% e a incidência de anticorpos neutralizantes contra ipilimumab foi de 1,6%. Dos doentes avaliados quanto à presença de anticorpos anti-nivolumab, a incidência de anticorpos anti-nivolumab foi de 26,0% com nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg a cada 3 semanas, 24,9% com nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg cada

6 semanas, 37,8% com nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg a cada 3 semanas, e 33,8% com nivolumab 360 cada 3 semanas em associação com ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas e quimioterapia. A incidência de anticorpos neutralizantes contra o nivolumab foi de 0,8% com nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg a cada 3 semanas, 1,5% com nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, 4,6% com nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg a cada 3 semanas, e , e 2,6% com nivolumab 360 cada 3 semanas em associação com ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas e quimioterapia.

Quando administrado em associação com nivolumab, a *CI* de ipilimumab manteve-se inalterada na presença de anticorpos anti-ipilimumab e não houve evidência de alterações no perfil de toxicidade.

Alterações laboratoriais

Nos doentes tratados com ipilimumab em associação com nivolumab (com ou sem quimioterapia), a proporção de doentes em que se verificou agravamento das alterações laboratoriais do basal para grau 3 ou 4 foi a seguinte: 4,9% para a anemia, 1,5% para a trombocitopenia, 2,3% para a leucopenia, 7,3% para a linfopenia, 3,4% para a neutropenia, 2,9% para o aumento da fosfatase alcalina, 7,3% para o aumento da AST, 8,4% para o aumento da ALT, 1,2% para o aumento da bilirrubina total, 1,6% para o aumento da creatinina, 5,8% para a hiperglicemia, 0,9% para a hipoglicemia, 8,4% para o aumento da amilase, 16,7% para o aumento da lipase, 0,8% para a hipocalcemia, 0,2% para a hipernatremia, 1,0% para a hipercalemia, 1,9% para a hipercalcemia, 0,5% para a hiper magnesemia, 3,4% para a hipocalcemia e 9,8% para a hiponatremia. Entre os doentes tratados com ipilimumab 3 mg/kg em associação com nivolumab 1 mg/kg, uma maior proporção de doentes sofreu um agravamento do aumento da ALT do basal para grau 3 ou 4 (15,3%).

População pediátrica

Ipilimumab em monoterapia

Não foram notificadas novas reações medicamentosas adversas em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.

No estudo CA184070, não foram notificadas reações adversas imunitárias (irAR, *immune related adverse reactions*) \geq de grau 3 em relação ao único doente com idade igual ou superior a 12 anos que foi tratado com ipilimumab 3 mg/kg. Dois (25,0%) dos 8 doentes tratados com 5 mg/kg e 1 (11,1%) dos 9 doentes tratados com 10 mg/kg notificaram eventos de graus 3-4. Nenhum dos eventos foi fatal. Os tipos de reações adversas imunitárias (irAR) foram coerentes com a experiência em adultos, verificando-se as irAR notificadas mais habitualmente por todos os grupos nas categorias de eventos gastrointestinais (0 [3 mg/kg], 62,5% [5 mg/kg] e 44,4% [10 mg/kg]), função hepática (0 [3 mg/kg], 75,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]) e cutâneos (0 [3 mg/kg], 25,0% [5 mg/kg], 33,3% [10 mg/kg]). Não foram observadas reações adversas imunitárias (irAR) novas ou inesperadas neste estudo. Não se registaram diferenças evidentes no espectro das reações adversas imunitárias (irAR) notificadas na população adulta e na população pediátrica.

No estudo CA184178, não foram observadas reações adversas imunitárias (irAR) novas ou inesperadas e as irAR observadas foram similares em termos de frequência, intensidade e localização do órgão às notificadas em estudos com adultos. Dois doentes no grupo de 10 mg/kg tiveram uma irAR endócrina, de hiperglicemia, de grau 1 e grau 3 durante o estudo. Não foram notificadas outras anomalias endócrinas.

A tabela 7 apresenta um resumo dos acontecimentos adversos em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, bem como em adultos.

Tabela 7: Resumos dos eventos adversos após até quatro doses de 3, 5 e 10 mg/kg, todos os doentes tratados

	Número de doentes (%)						
	Idade ≥ 12 a 21 anos			Idade 12 a < 18 anos		Adultos	
	Melanoma avançado e tumores sólidos não melanoma			Melanoma avançado		Melanoma avançado	
	CA184070			CA184178		CA184004/022 agrupados	CA184004/007/008/022 agrupados
	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
Mortalidade total, n (%)	1 (100,0)	4 (50,0)	2 (22,2)	2 (50,0)	3 (37,5)	26 (23,4)	71 (21,8)
Mortalidade relacionada com o tratamento, n (%)	0	0	0	0	0	2 (1,8)	6 (1,8)
Eventos adversos graves, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	6 (75,0)	50 (45,0)	168 (51,7)
Eventos adversos graves relacionados com o medicamento n (%)	1 (100,0)	5 (62,5)	4 (44,4)	1 (25,0)	5 (62,5)	19 (17,1)	95 (29,2)
Eventos adversos que levaram à interrupção do medicamento em estudo, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	12 (10,8)	88 (27,1)
Eventos adversos relacionados com o medicamento que levaram à interrupção do medicamento em estudo, n (%)	0	3 (37,5)	2 (22,2)	1 (25,0)	5 (62,5)	9 (8,1)	61 (18,8)
Eventos adversos imunorrelacionados, n (%)	1 (100,0)	7 (87,5)	7 (77,8)	2 (50,0)	4 (50,0)	68 (61,3)	234 (72,0)
Evento adverso, n (%)	1 (100,0)	8 (100,0)	9 (100,0)	4 (100,0)	8 (100,0)	108 (97,3)	315 (96,9)
Eventos adversos relacionados com o 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 e V.12.1 para grupo de segurança de adultos. NA = não avaliado

No caso dos adultos, as mortes notificadas nesta tabela ocorreram no período de 70 dias após a última dose, independentemente da relação. Foram consideradas mortes de doentes pediátricos as registadas durante o estudo, no período de 30 dias após a última dose, exceto no que se refere à "Mortalidade Total" que ocorreu no período > 30 dias após a última dose. No CA184178, as mortes foram notificadas pelo menos 90 dias após a última dose.

A atribuição a ipilimumab foi notificada como possível, provável, definitiva ou em falta no CA184178 e no grupo de segurança de adultos, e relacionada ou em falta no CA184070.

Abreviaturas: SAE = Eventos adversos graves; AE = Eventos adversos; irAE = Eventos adversos imunorrelacionados

Ipilimumab em associação com nivolumab

A segurança de ipilimumab (1 mg/kg a cada 3 semanas) em associação com nivolumab (1 mg/kg ou 3 mg/kg durante as primeiras 4 doses, seguido de nivolumab 3 mg/kg em monoterapia a cada 2 semanas) foi avaliada em 33 doentes pediátricos com idade compreendida entre ≥ 1 ano a < 18 anos (incluindo 20 doentes com 12 a < 18 anos) com tumores hematológicos ou sólidos, recorrentes ou refratários, incluindo melanoma avançado, no estudo clínico CA209070. O perfil de segurança em doentes pediátricos foi geralmente semelhante ao observado em adultos tratados com ipilimumab em associação com nivolumab. Não foram observados novos sinais de segurança.

As reações adversas mais frequentes (notificadas em pelo menos 20% dos doentes pediátricos) para ipilimumab em associação com nivolumab foram fadiga (33,3%) e erupção maculopapular (21,2%). A maioria das reações adversas notificadas para ipilimumab em associação com nivolumab foram de grau 1 ou 2 de gravidade. Dez doentes (30%) tiveram uma ou mais reações adversas de graus 3 a 4.

Não foram observados novos sinais de segurança no estudo clínico CA209908 de 74 doentes pediátricos com malignidades primárias, de grau elevado, do sistema nervoso central (SNC) (ver secção 5.1), em relação aos dados disponíveis de estudos em adultos nas várias indicações.

Idosos

Nos doentes com MPM, houve uma maior taxa de reações adversas graves e de taxa de descontinuação devido a reações adversas em doentes com 75 anos de idade ou mais (68% e 35%, respetivamente) em relação a todos os doentes que receberam ipilimumab em associação com nivolumab (54% e 28%, respetivamente). Dados de doentes com CRC dMMR ou MSI-H, e com 75 anos de idade ou mais, são limitados (ver secção 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A dose máxima tolerada de ipilimumab não foi determinada. Nos ensaios clínicos, os doentes receberam até 20 mg/kg sem efeitos tóxicos aparentes.

Em caso de sobredosagem, os doentes têm de ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e instituído tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo fármaco, outros anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo fármaco, Código ATC: L01FX04.

Mecanismo de ação

O antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4) é um regulador chave da atividade das células T. O ipilimumab é um inibidor do ponto de controlo imunológico CTLA-4 que bloqueia os sinais inibitórios das células T induzidos por via do CTLA-4, aumentando o número de células T efetoras reativas que mobilizam-se para criar um ataque imunológico direto das células T contra as células tumorais. O bloqueio de CTLA-4 pode também reduzir a função reguladora da célula T, o que pode contribuir para uma resposta imunológica antitumoral. Ipilimumab pode reduzir seletivamente as células T reguladoras no local do tumor, levando a um aumento do rácio células T efetoras intratumorais/células T reguladoras, o que conduz à morte das células tumorais.

Efeitos farmacodinâmicos

Nos doentes com melanoma que receberam ipilimumab, a média das contagens absolutas dos linfócitos do sangue periférico aumentou durante o período das doses de indução. Nos estudos de fase 2 este aumento foi dependente da dose. No estudo MDX01020 (ver secção 5.1), 3 mg/kg de

ipilimumab com ou sem gp100 aumentou as contagens absolutas dos linfócitos durante o período das doses de indução, mas não foi observada alteração significativa das contagens absolutas dos linfócitos no grupo controlo de doentes que receberam apenas a vacina péptido gp100 investigacional.

No sangue periférico dos doentes com melanoma foi observado um aumento médio na percentagem de HLADR + CD4 + e CD8 + células T ativadas após o tratamento com ipilimumab, consistente com o seu mecanismo de ação. Após o tratamento com ipilimumab foi também observado um aumento médio na percentagem das células CD4+ (CCR7 + CD45RA-) de memória central e células T CD 8+ e foi também observado um menor, mas significativo, aumento médio na percentagem das células T CD8+ (CCR7-CD45RA-) de memória efectora.

Eficácia e segurança clínica

Ipilimumab em associação com nivolumab

Para informação adicional acerca da eficácia clínica e segurança associadas às recomendações de dosagem de nivolumab quando administrado em monoterapia, seguido da terapêutica de associação com ipilimumab, por favor consulte o RCM de nivolumab.

Com base na modelização da eficácia da dose/exposição e das relações de segurança, não existem diferenças clinicamente significativas na eficácia e segurança entre uma dose de nivolumab de 240 mg a cada 2 semanas ou 3 mg/kg a cada 2 semanas. Adicionalmente, com base nestas relações, não houve diferenças clinicamente significativas entre uma dose de nivolumab de 480 mg a cada 4 semanas ou 3 mg/kg a cada 2 semanas, no melanoma avançado e no CCR.

Ensaio clínico com ipilimumab em monoterapia

Melanoma

A vantagem na sobrevivência global (overall survival, OS) de ipilimumab na dose recomendada de 3 mg/kg em doentes com melanoma avançado (irressecável ou metastático) previamente tratados foi demonstrada num estudo de fase 3 (MDX01020). Os doentes com melanoma ocular, melanoma primário do SNC e metástases cerebrais ativas, vírus da imunodeficiência humana (VIH), hepatite B e hepatite C não foram incluídos no ensaio clínico MDX010-20. Adicionalmente, os doentes com estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) > 1 e melanoma das mucosas foram excluídos dos ensaios clínicos. Foram também excluídos os doentes sem metástases hepáticas com AST > 2,5 x LSN no basal, os doentes com metástases hepáticas com AST > 5 x LSN no basal e os doentes com bilirrubina total \geq 3 x LSN no basal.

Para os doentes com antecedentes de doença autoimune, ver também a secção 4.4.

MDX01020

Um estudo de fase 3 em dupla ocultação que incluiu doentes com melanoma avançado (irressecável ou metastático) que tinham sido previamente tratados com regimes contendo um ou mais dos seguintes: IL2, dacarbazina, temozolomida, fotemustina ou carboplatina. Os doentes foram aleatorizados numa proporção 3:1:1 para receber 3 mg/kg de ipilimumab + vacina péptido gp100 (gp100), 3 mg/kg de ipilimumab em monoterapia ou apenas gp100. Todos os doentes eram do tipo HLAA2*0201; este tipo de HLA sustenta a apresentação imunitária do gp100. Os doentes foram incluídos independentemente do seu estado basal da mutação BRAF. Os doentes receberam ipilimumab cada 3 semanas para um total de 4 doses como tolerado (terapia de indução). Os doentes com aumento aparente da carga tumoral antes de completar o período de indução continuaram no período de indução, conforme tolerado, se tivessem estado funcional adequado. A avaliação da resposta tumoral a ipilimumab foi realizada aproximadamente na Semana 12, após finalização da terapia de indução.

Foi permitido tratamento adicional com ipilimumab (re-tratamento) aos doentes com progressão da doença após resposta clínica inicial (resposta parcial ou completa) ou após doença estável (de acordo com os critérios modificados da OMS) > 3 meses desde a primeira avaliação tumoral. O objetivo principal foi a OS no grupo de ipilimumab + gp100 vs. o grupo gp100. Os objetivos chave secundários foram OS no grupo de ipilimumab + gp100 vs. o grupo da monoterapia com ipilimumab e no grupo da monoterapia com ipilimumab vs. o grupo gp100.

Foram aleatorizados um total de 676 doentes: 137 para o grupo da monoterapia com ipilimumab, 403 para o grupo de ipilimumab + gp100 e 136 para o grupo de apenas gp100. A maioria dos doentes recebeu todas as 4 doses durante a indução. Trinta e dois doentes receberam re-tratamento: 8 no grupo de monoterapia com ipilimumab, 23 no grupo de ipilimumab + gp100 e 1 no grupo de gp100. A duração do seguimento variou até 55 meses. As características no basal estavam bem equilibradas entre os grupos. A mediana da idade foi 57 anos. A maioria dos doentes (71-73%) tinham doença no estado M1c e 37-40% dos doentes tinham a lactatodesidrogenase (LDH) elevada no basal. Um total de 77 doentes tinham história de metástases cerebrais previamente tratadas.

Os regimes contendo ipilimumab demonstraram uma vantagem estatisticamente significativa na OS sobre o grupo de controlo gp100. A taxa de risco (*hazard ratio*, HR) para a comparação da OS entre a monoterapia com ipilimumab e gp100 foi de 0,66 (IC 95%: 0,51; 0,87; p = 0,0026).

Por análise de subgrupo, o benefício na OS observado foi consistente dentro da maioria dos subgrupos de doentes (estádio-M [metástases], interleucina-2 prévia, LDH inicial, idade, sexo e o tipo e número de terapia prévia). No entanto, para mulheres com idade superior a 50 anos, os dados que sustentam um benefício do tratamento com ipilimumab na OS foram limitados. Como as análises de subgrupos incluem apenas números pequenos de doentes, não se podem tirar conclusões definitivas destes dados.

A mediana e as taxas estimadas de OS em 1 ano e 2 anos são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8: Sobrevivência global no estudo MDX01020

	Ipilimumab 3 mg/kg n = 137	gp100 ^a n = 136
Mediana Meses (IC 95%)	10 meses (8,0; 13,8)	6 meses (5,5; 8,7)
OS a 1 ano % (IC 95%)	46% (37,0; 54,1)	25% (18,1; 32,9)
OS a 2 anos % (IC 95%)	24% (16,0; 31,5)	14% (8,0; 20,0)

^a A vacina péptido gp100 é um controlo experimental.

No grupo de monoterapia com 3 mg/kg de ipilimumab, a mediana da OS foi de 22 meses e de 8 meses para os doentes com doença estável e com progressão da doença, respetivamente. À data desta análise, as medianas não foram atingidas para doentes com resposta completa ou resposta parcial.

Para os doentes que requereram re-tratamento, a BORR (*best objective response rate, taxa de melhor resposta objetiva*) foi de 38% (3/8 doentes) no grupo de monoterapia com ipilimumab e de 0% no grupo de gp100. A taxa de controlo da doença (disease control rate, DCR) (definida como resposta completa + resposta parcial + doença estável) foi de 75% (6/8 doentes) e 0%, respetivamente. Devido ao número limitado de doentes nestas análises, não se pode tirar nenhuma conclusão definitiva sobre a eficácia do re-tratamento com ipilimumab.

O desenvolvimento ou manutenção da atividade clínica após o tratamento com ipilimumab foi similar com ou sem a utilização de corticosteroides sistémicos.

CA184-169

Um estudo de fase 3 em dupla ocultação que incluiu doentes com melanoma em estágio III ou IV previamente tratado ou irressecável não tratado. Um total de 727 doentes foram aleatorizados, 362 para receberem ipilimumab 3 mg/kg e 365 para receberem ipilimumab 10 mg/kg cada 3 semanas para um total de 4 doses. No grupo de ipilimumab 10 mg/kg, a mediana de OS (IC 95%) foi de 16 meses (11,63; 17,84) e no grupo de ipilimumab 3 mg/kg, a mediana de OS (IC 95%) foi de 12 meses (9,86; 13,27). A comparação da sobrevivência global entre os grupos de 10 mg/kg e 3 mg/kg de ipilimumab mostrou um HR = 0,84 (IC 95%: 0,70; 0,99; valor-p = 0,04). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência livre de progressão (PFS) entre os grupos de 10 mg/kg e de 3 de mg/kg. (HR de 0,89 com um IC de 95% de 0,76; 1,04 e um valor-p no teste de Log-rank = 0,1548). A BORR foi semelhante nos grupos de 10 mg/kg e de 3 mg/kg. A BORR no

grupo de 10 mg/kg foi de 15,3% (IC 95%: 11,8; 19,5) e no grupo de 3 mg/kg foi de 12,2% (IC 95%: 9,0; 16,0). Ipilimumab 10 mg/kg foi associado a taxas de eventos adversos mais elevadas em comparação com a dose de 3 mg/kg. As frequências de reações adversas graves nos grupos de 10 mg/kg e de 3 mg/kg foram de 37% e 18%, sendo as 3 reações adversas graves mais comuns a diarreia (10,7% vs 5,5%), a colite (8,0% vs 3,0%) e a hipofisite (4,4% vs 1,9%). Os eventos adversos (EA) que levaram à descontinuação nos grupos de 10 mg/kg e 3 mg/kg ocorreram em 31% e 19% dos doentes, com EA que levaram à morte em 4 e 2 doentes, respetivamente.

Na dose recomendada de 3 mg/kg, a mediana de OS foi semelhante no subgrupo de mulheres com idade \geq a 50 anos, em comparação com a população total: (11,40 vs 11,53 meses). A mediana de OS no subgrupo com metástases cerebrais no basal foi de 5,67 meses com a dose recomendada de 3 mg/kg.

Outros estudos com ipilimumab em monoterapia

Melanoma

CA184332 e CA184338

A OS do ipilimumab 3 mg/kg em monoterapia em doentes que não fizeram quimioterapia prévia, agrupados de ensaios clínicos de fases 2 e 3 (n = 78, aleatorizados) e em doentes não previamente tratados de dois estudos retrospectivos observacionais (n = 273 e n = 157) foram, de uma forma geral, consistentes. Nos dois estudos observacionais, 12,1% e 33,1% dos doentes tinham metástases cerebrais no momento do diagnóstico de melanoma avançado. A OS mediana e as taxas de sobrevivência estimadas a 1 ano, 2 anos, 3 anos e 4 anos são apresentadas na tabela 9. As taxas de sobrevivência estimadas a 1 ano, 2 anos e 3 anos para doentes que não fizeram quimioterapia prévia (n = 78) agrupados de ensaios clínicos de fases 2 e 3 foram de 54,1% (IC 95%: 42,5-65,6), 31,6% (IC 95%: 20,7-42,9) e de 23,7% (IC 95%: 14,3-34,4) respetivamente.

Tabela 9: Sobrevivência global em estudos observacionais

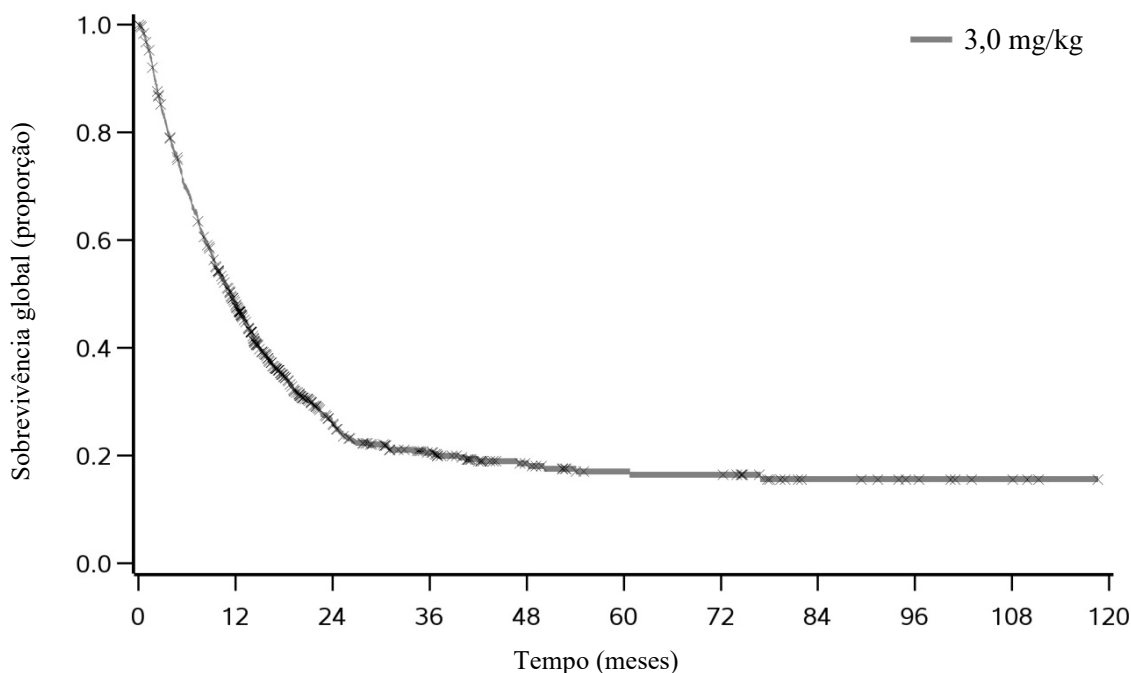
	CA184338 n = 273	CA184332 n = 157
Mediana de OS (IC 95%)	14 meses (12,8-18,7)	10 meses (7,0-12,8)
OS a 1 ano % (IC 95%)	59% (52,5-64,3)	44% (35,5, 51,4)
OS a 2 anos % (IC 95%)	39% (33,1-44,8)	26% (18,9-33,3)
OS a 3 anos % (IC 95%)	31% (25,5;-36,7)	22% (15,5;-29,2)
OS a 4 anos % (IC 95%)	26% (20,4; -31,3)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

Os doentes com metástases cerebrais no estudo CA184332 apresentavam uma mediana de OS de 7 meses (IC 95%: 5,06 - 12,81) e os doentes sem metástases cerebrais apresentavam uma mediana de OS de 14,1 meses (IC 95%: 9,96-Não estimado).

Os doentes com metástases cerebrais no estudo CA184338 apresentavam uma mediana de OS de 6,3 meses (IC 95%: 3,2 - 12,0) e os doentes sem metástases cerebrais apresentavam uma mediana de OS de 17,7 meses (IC 95%: 13,6-12,1).

O benefício do tratamento com ipilimumab na sobrevivência a longo prazo (a 3 mg/kg) é demonstrado através de uma análise global de dados da OS em ensaios clínicos, em doentes com melanoma avançado, com e sem tratamento prévio (N = 965). A curva de Kaplan-Meier da OS revelou um patamar que começou por volta do ano 3 (taxa da OS = 21% [IC 95%: 17-24]), que se estendeu até 10 anos em alguns dos doentes (ver Figura 1).

Figura 1: Sobrevivência global com ipilimumab a 3 mg/kg numa análise global



N.º em Risco											
3,0 mg/kg	965	429	127	73	41	29	28	12	8	4	0

Ensaio clínico com ipilimumab em associação com nivolumab

Melanoma

Estudo de fase 3 aleatorizado de ipilimumab em associação com nivolumab ou nivolumab em monoterapia vs. ipilimumab em monoterapia (CA209067)

A segurança e eficácia de ipilimumab 3 mg/kg em associação com nivolumab 1 mg/kg ou nivolumab 3 mg/kg vs. ipilimumab 3 mg/kg em monoterapia para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático) foram avaliadas num estudo de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação (CA209067). As diferenças entre os dois grupos que continham nivolumab foram avaliadas descritivamente. O estudo incluiu doentes adultos com melanoma irressecável confirmado de estágio III ou estágio IV. Os doentes deveriam ter um estado funcional ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 ou 1. Foram incluídos doentes que não receberam tratamento anticancerígeno sistémico prévio para melanoma metastático ou irressecável. Foi permitido o tratamento adjuvante ou neoadjuvante prévio se finalizado pelo menos 6 semanas antes da aleatorização. Os doentes com doença autoimune ativa, melanoma ocular/uveal, ou metástases cerebrais ou leptomeníngeas ativas foram excluídos do estudo.

Um total de 945 doentes foram aleatorizados para receber ipilimumab em associação com nivolumab (n = 314), monoterapia com nivolumab (n = 316) ou monoterapia com ipilimumab (n = 315). Os doentes no grupo da associação receberam nivolumab 1 mg/kg durante 60 minutos e ipilimumab 3 mg/kg durante 90 minutos administrados por via intravenosa a cada 3 semanas nas primeiras 4 doses, seguidos por nivolumab 3 mg/kg em monoterapia a cada 2 semanas. Os doentes no grupo de monoterapia de nivolumab receberam nivolumab 3 mg/kg a cada 2 semanas. Os doentes no grupo comparador receberam ipilimumab 3 mg/kg e placebo equivalente a nivolumab por via intravenosa a cada 3 semanas durante 4 doses, seguidas de placebo a cada 2 semanas. A aleatorização foi estratificada pela expressão de PD-L1 ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ de expressão na membrana das células tumorais), estágio BRAF e estágio M de acordo com o sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer (AJCC). O tratamento foi continuado enquanto se observou benefício clínico ou até o tratamento deixar de ser tolerado. As avaliações dos tumores foram realizadas 12 semanas após a aleatorização e, posteriormente, a cada 6 semanas durante o primeiro ano, e depois a cada 12 semanas.

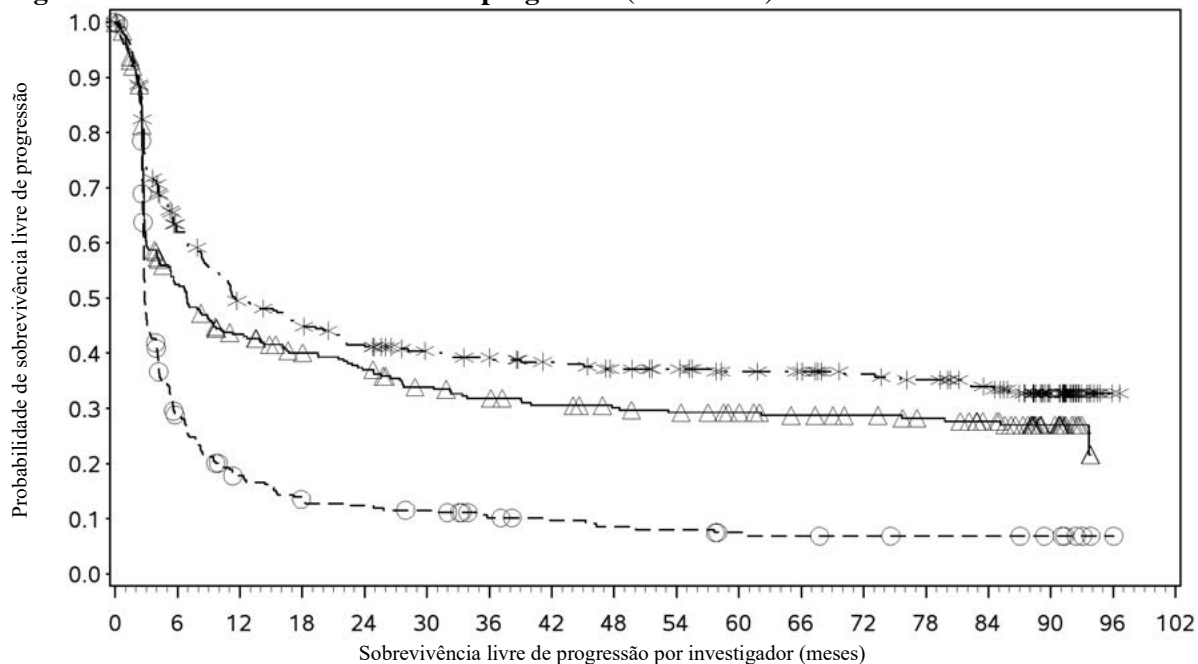
Os critérios de avaliação primários foram a sobrevivência livre de progressão e a OS. A ORR (taxa de resposta objetiva, *objective response rate*) e a duração da resposta também foram avaliadas.

As características basais estavam equilibradas entre os três grupos de tratamento. A mediana de idade foi de 61 anos (intervalo: 18 a 90 anos), 65% dos doentes eram do sexo masculino e 97% eram caucasianos. O estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) foi de 0 (73%) ou 1 (27%). A maioria dos doentes encontrava-se no estágio IV da doença da AJCC (93%); no início do estudo, 58% dos doentes encontravam-se no estágio M1c da doença. Vinte e dois por cento dos doentes receberam terapia prévia adjuvante. Em trinta e dois por cento dos doentes, o melanoma era positivo para a mutação BRAF; 26,5% dos doentes tinham expressão de PD-L1 $\geq 5\%$ na membrana das células tumorais. Quatro por cento dos doentes tinham um historial de metástase cerebral, e 36% dos doentes tinham um nível basal de LDH superior ao LSN no início do estudo. Entre os doentes com expressão tumoral de PD-L1 quantificável, a distribuição de doentes foi equilibrada entre os três grupos de tratamento. A expressão tumoral de PD-L1 foi determinada por meio da análise PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Numa análise primária (seguimento mínimo 9 meses) a mediana da PFS foi 6,9 meses no grupo de nivolumab em comparação com 2,9 meses no grupo de ipilimumab (HR = 0,57; IC 99,5%: 0,43; 0,76; $p < 0,0001$). A mediana da PFS foi 11,5 meses no grupo de ipilimumab em associação com nivolumab, em comparação com 2,9 meses no grupo de ipilimumab (HR = 0,42; IC 99,5%: 0,31; 0,57; $p < 0,0001$).

Os resultados de PFS da análise descritiva (com um seguimento mínimo de 90 meses) estão apresentados na Figura 2 (toda a população aleatorizada), na Figura 3 (todos os *cut-offs* de PD-L1 5% do tumor), e na Figura 4 (todos os *cut-offs* de PD-L1 1% do tumor).

Figura 2: Sobrevivência livre de progressão (CA209067)



Número de doentes em risco

Nivolumab + ipilimumab

314 175 138 126 112 103 99 93 87 84 78 76 70 66 57 33 1 -

Nivolumab

316 151 120 106 97 84 78 73 69 66 62 57 54 50 44 21 0 -

Ipilimumab

315 78 46 34 31 28 21 18 16 15 12 11 10 9 9 7 1 -

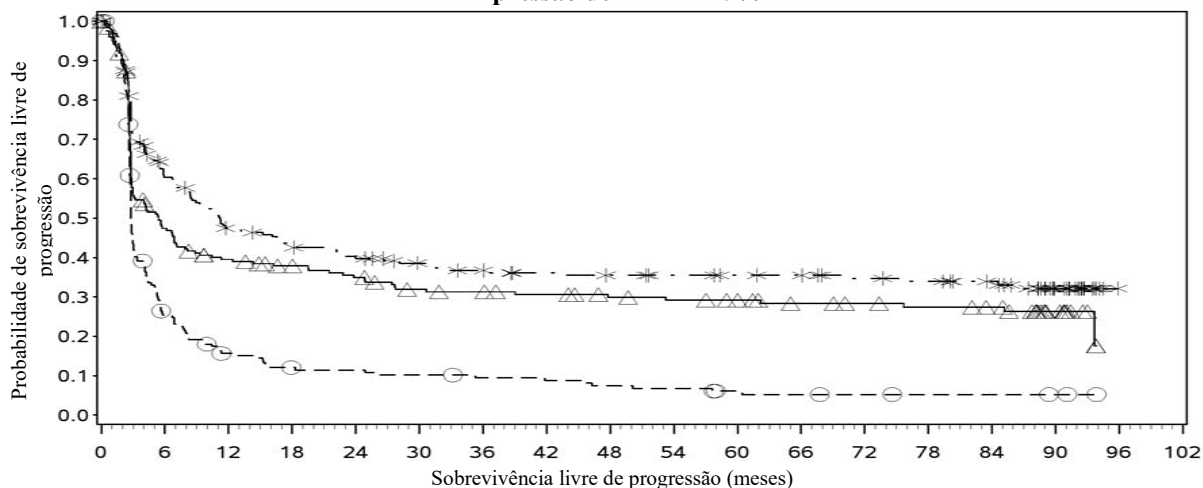
- *-- Nivolumab+ipilimumab (acontecimentos: 189/314), mediana e IC 95%: 11,50 (8,90; 20,04).
Taxa de PFS aos 12 meses e IC 95%: 49% (44; 55), taxa de PFS aos 60 meses e IC 95%: 36% (32; 42), taxa de PFS aos 90 meses e IC 95%: 33% (27; 39)
- △— Nivolumab (acontecimentos: 208/316), mediana e IC 95%: 6,93 (5,13; 10,18).
Taxa de PFS aos 12 meses e IC 95%: 42% (36; 47), taxa de PFS aos 60 meses e IC 95%: 29% (24; 35), taxa de PFS aos 90 meses e IC 95%: 27% (22; 33)
- Ipilimumab (acontecimentos: 261/315), mediana e IC 95%: 2,86 (2,79; 3,09).
Taxa de PFS aos 12 meses e IC 95%: 18% (14; 23), taxa de PFS aos 60 meses e IC 95%: 8% (5; 12), taxa de PFS aos 90 meses e IC 95%: 7% (4; 11)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - taxa de risco: 0,42 (0,35; 0,51);

Nivolumab vs. ipilimumab - taxa de risco e IC 95%: 0,53 (0,44, 0,64);

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - taxa de risco e IC 95%: 0,79 (0,65; 0,97)

Figura 3: Sobrevivência livre de progressão por expressão de PD-L1: corte 5% (CA209067)
Expressão de PD-L1 < 5%



Número de doentes em risco

Nivolumab + ipilimumab	210	113	87	78	71	64	60	56	54	52	50	49	45	43	39	22	0	-
Nivolumab	208	91	73	66	60	51	49	46	42	40	38	33	31	29	27	12	0	-
Ipilimumab	202	45	26	19	18	16	14	13	11	10	7	6	5	4	4	3	0	-

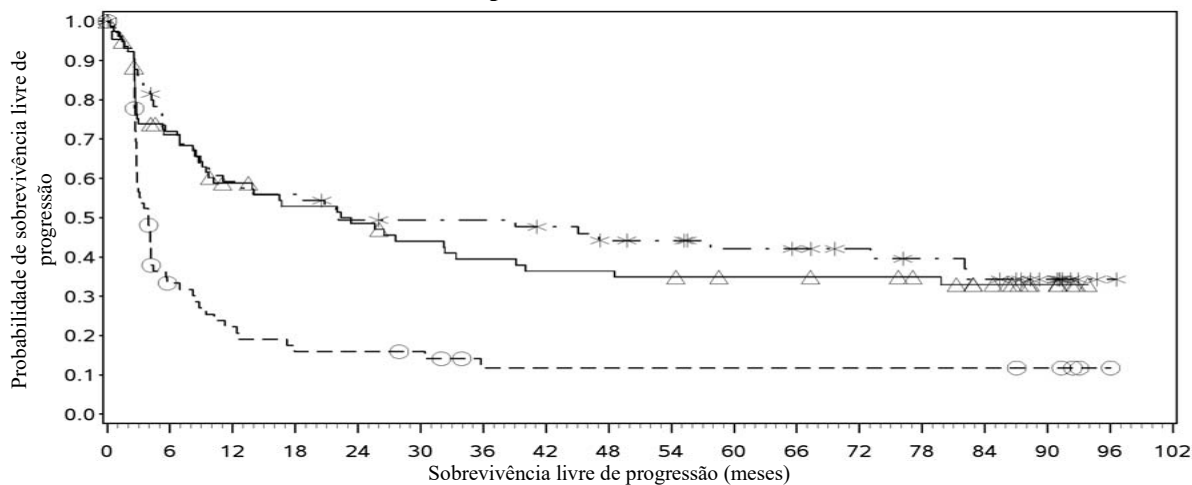
- *--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimentos: 127/210), mediana e IC 95%: 11,17 (7,98; 17,51)
- △— Nivolumab (acontecimentos: 139/208), mediana e IC 95%: 5,39 (2,96; 7,13)
- Ipilimumab (acontecimentos: 171/202), mediana e IC 95%: 2,79 (2,76; 3,02)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - taxa de risco e IC 95%: 0,42 (0,33; 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab - taxa de risco e IC 95%: 0,54 (0,43; 0,68)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - taxa de risco e IC 95%: 0,77 (0,61; 0,98)

Expressão de PD-L1 ≥ 5%



Número de doentes em risco

Nivolumab + ipilimumab	68	45	37	35	30	29	29	27	24	23	20	19	17	15	13	8	1	-
Nivolumab	80	52	41	36	33	29	26	24	24	23	21	21	20	18	14	7	0	-
Ipilimumab	75	21	14	10	10	9	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	1	-

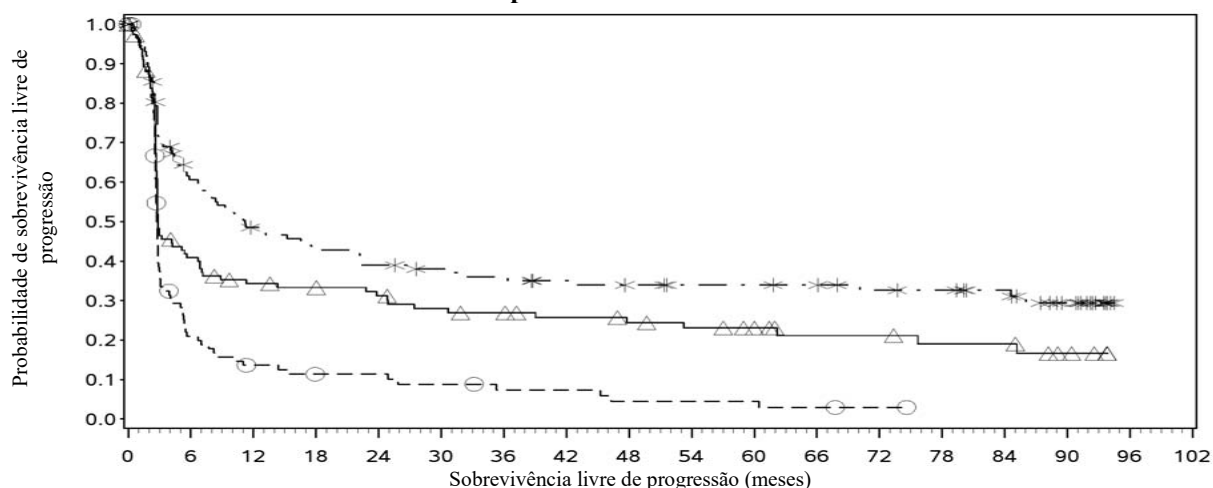
- *--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimentos: 36/68), mediana e IC 95%: 22,11 (9,72; 82,07)
- △— Nivolumab (acontecimentos: 48/80), mediana e IC 95%: 22,34 (9,46; 39,13)
- Ipilimumab (acontecimentos: 60/75), mediana e IC 95%: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - taxa de risco e IC 95%: 0,38 (0,25; 0,58)

Nivolumab vs. ipilimumab - taxa de risco e IC 95%: 0,43 (0,29; 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - taxa de risco e IC 95%: 0,89 (0,58; 1,35)

Figura 4: Sobrevivência livre de progressão por expressão de PD-L1: corte 1% (CA209067)
Expressão de PD-L1 < 1%



Número de doentes em risco

Nivolumab + ipilimumab

123 65 51 46 41 38 36 33 31 29 29 28 25 24 21 13 0 -

Nivolumab

117 44 35 33 30 26 24 21 19 17 15 11 11 9 9 5 0 -

Ipilimumab

113 20 12 9 9 7 5 5 3 3 3 2 1 0 0 0 0 -

---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimentos: 76/123), mediana e IC 95%: 11,17 (6,93; 22,18)

—△— Nivolumab (acontecimentos: 85/117), mediana e IC 95%: 2,83 (2,76; 5,62)

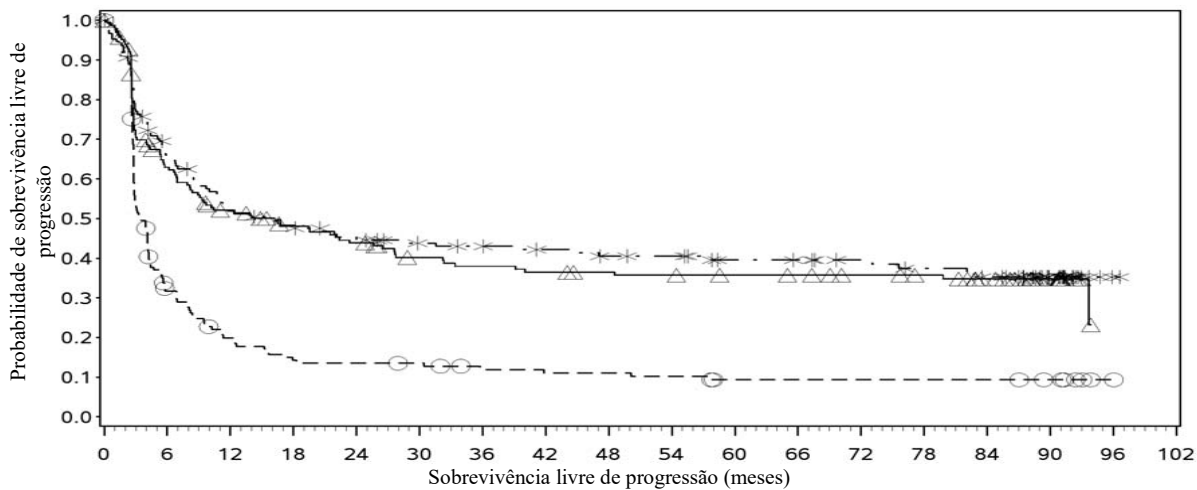
---○--- Ipilimumab (acontecimentos: 94/113), mediana e IC 95%: 2,73 (2,66; 2,83)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - taxa de risco e IC 95%: 0,39 (0,28; 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab - taxa de risco e IC 95%: 0,59 (0,44; 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - taxa de risco e IC 95%: 0,66 (0,48; 0,90)

Expressão de PD-L1 ≥ 1%



Número de doentes em risco

Nivolumab + ipilimumab

155 93 73 67 60 55 53 50 47 46 41 40 37 34 31 17 1 -

Nivolumab

171 99 79 69 63 54 51 49 47 46 44 43 40 38 32 14 0 -

Ipilimumab

164 46 28 20 19 18 14 13 13 12 9 9 9 9 9 7 1 -

---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimentos: 90/155), mediana e IC 95%: 16,13 (8,90; 45,08)

—△— Nivolumab (acontecimentos: 102/171), mediana e IC 95%: 16,20 (8,11; 27,60)

---○--- Ipilimumab (acontecimentos: 137/164), mediana e IC 95%: 3,48 (2,83; 4,17)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - taxa de risco e IC 95%: 0,42 (0,32; 0,55)

Nivolumab vs. ipilimumab - taxa de risco e IC 95%: 0,45 (0,35; 0,59)

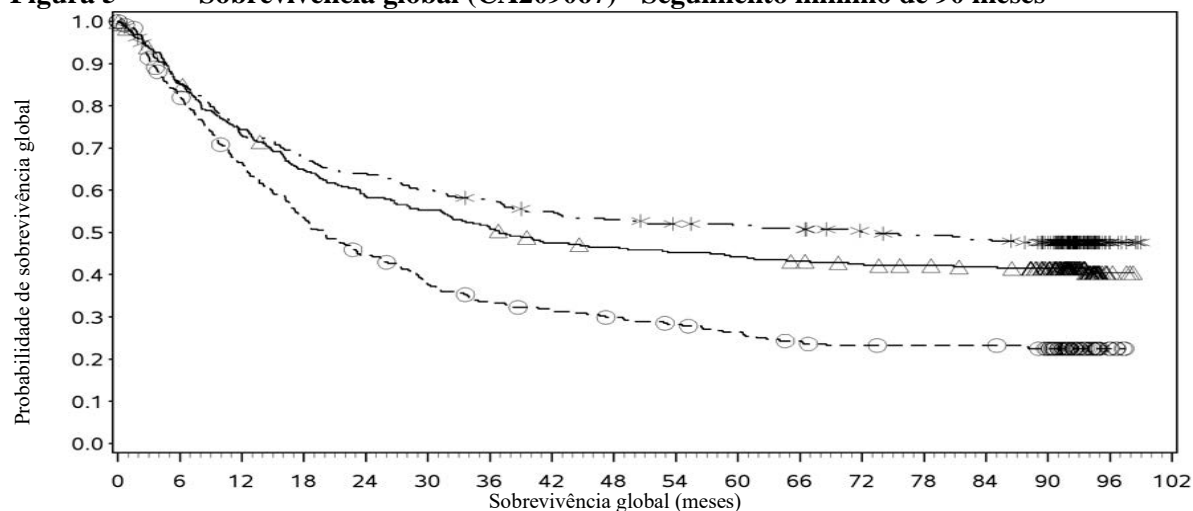
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - taxa de risco e IC 95%: 0,92 (0,69; 1,22)

A análise final (primária) da OS ocorreu quando todos os doentes tinham tido um seguimento mínimo de 28 meses. Aos 28 meses, a mediana da OS não foi alcançada no grupo de nivolumab, em comparação com 19,98 meses no grupo de ipilimumab (HR = 0,63, IC 98%: 0,48; 0,81; valor-p: 0,0001). A mediana da OS não foi alcançada no grupo de ipilimumab em associação com nivolumab, em comparação com o grupo ipilimumab (HR = 0,55, IC 98%: 0,42; 0,72; valor-p: < 0,0001).

Os resultados de OS numa análise descritiva adicional realizada com um seguimento mínimo de 90 meses mostram resultados consistentes com a análise primária original. Os resultados de OS desta análise de seguimento estão representados na Figura 5 (todos aleatorizados), Figura 6 e 7 (no ponto de corte PD-L1 5% e 1% do tumor).

A análise de OS não foi ajustada para incluir as terapêuticas subsequentes administradas. Terapias sistêmicas subsequentes foram recebidas por 36,0%, 49,1% e 66,3% dos doentes nos braços da associação, de nivolumab em monoterapia, e de ipilimumab, respetivamente. A imunoterapia subsequente (incluindo terapia anti-PD1, anticorpo anti-CTLA-4, ou outro tipo de imunoterapia), foi recebida por 19,1%, 34,2% e 48,3% dos doentes nos braços da associação, de nivolumab em monoterapia, e de ipilimumab, respetivamente.

Figura 5 Sobrevivência global (CA209067) - Seguimento mínimo de 90 meses



Número de doentes em risco

Nivolumab+ipilimumab

314 265 227 210 199 187 179 169 163 158 156 153 147 144 141 129 7 -

Nivolumab

316 266 231 201 181 171 158 145 141 137 134 130 126 123 120 107 4 -

Ipilimumab

315 253 203 163 135 113 100 94 87 81 75 68 64 63 63 57 5 -

---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimentos: 162/314), mediana e IC 95%: 72,08 (38,18; N.A.)
Taxa de OS e IC 95% aos 12 meses: 73% (68; 78), 24 meses: 64% (59; 69), 36 meses: 58% (52; 63), 60 meses: 52% (46; 57) e 90 meses: 48% (42; 53)

—△— Nivolumab (acontecimentos: 182/316), mediana e IC 95%: 36,93 meses (28,25; 58,71)
Taxa de OS e IC 95% aos 12 meses: 74% (69; 79), 24 meses: 59% (53; 64), 36 meses: 52% (46; 57), 60 meses: 44% (39; 50) e 90 meses: 42% (36; 47)

---○--- Ipilimumab (acontecimentos: 235/315), mediana e IC 95%: 19,94 meses (16,85; 24,61)
Taxa de OS e IC 95% aos 12 meses: 67% (61; 72), 24 meses: 45% (39; 50), 36 meses: 34% (29; 39), 60 meses: 26% (22; 31) e 90 meses: 22% (18; 27)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (IC 95%): 0,53 (0,44; 0,65)

Nivolumab vs ipilimumab - HR (IC 95%): 0,63 (0,52; 0,77)

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - HR (IC 95%): 0,84 (0,68; 1,04)

Figura 6: Sobrevivência global por expressão de PD-L1: cut-off de 5% (CA209067) - Seguimento mínimo de 90 meses

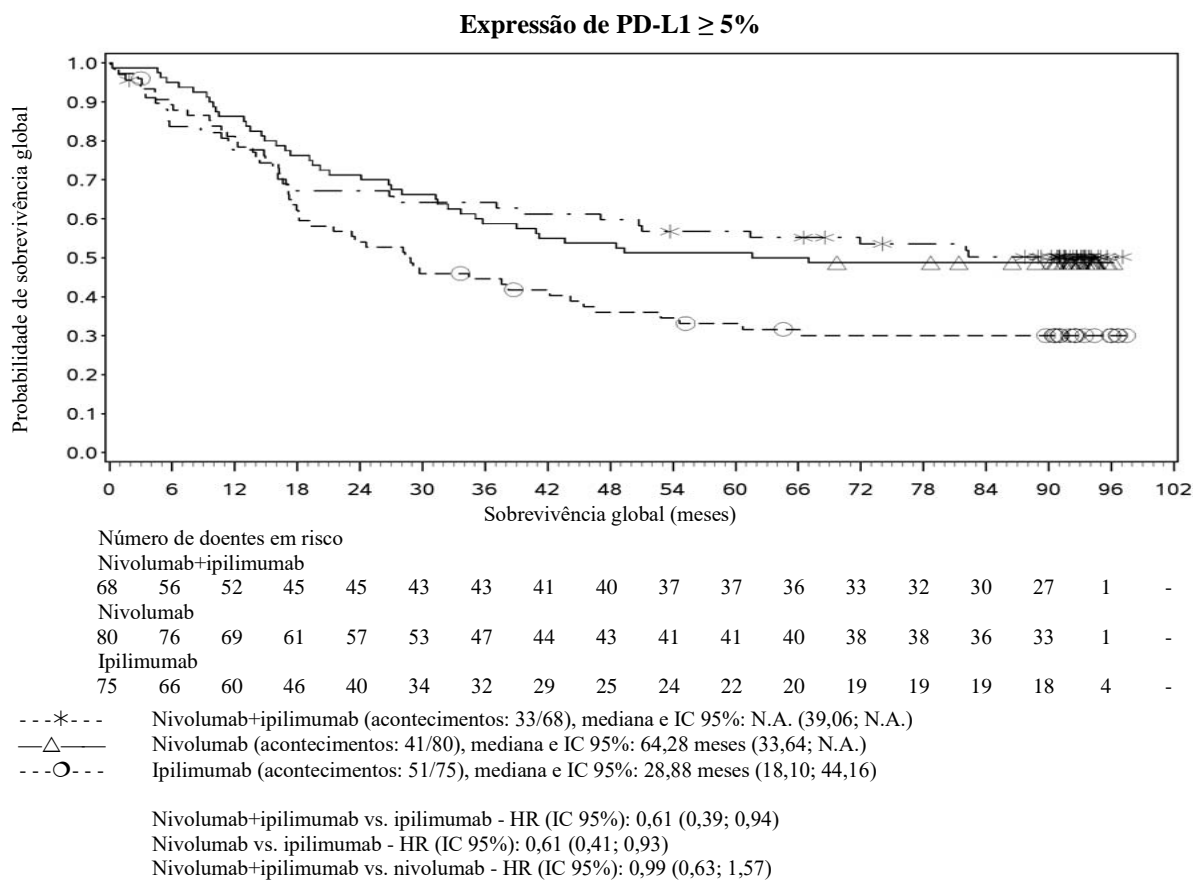
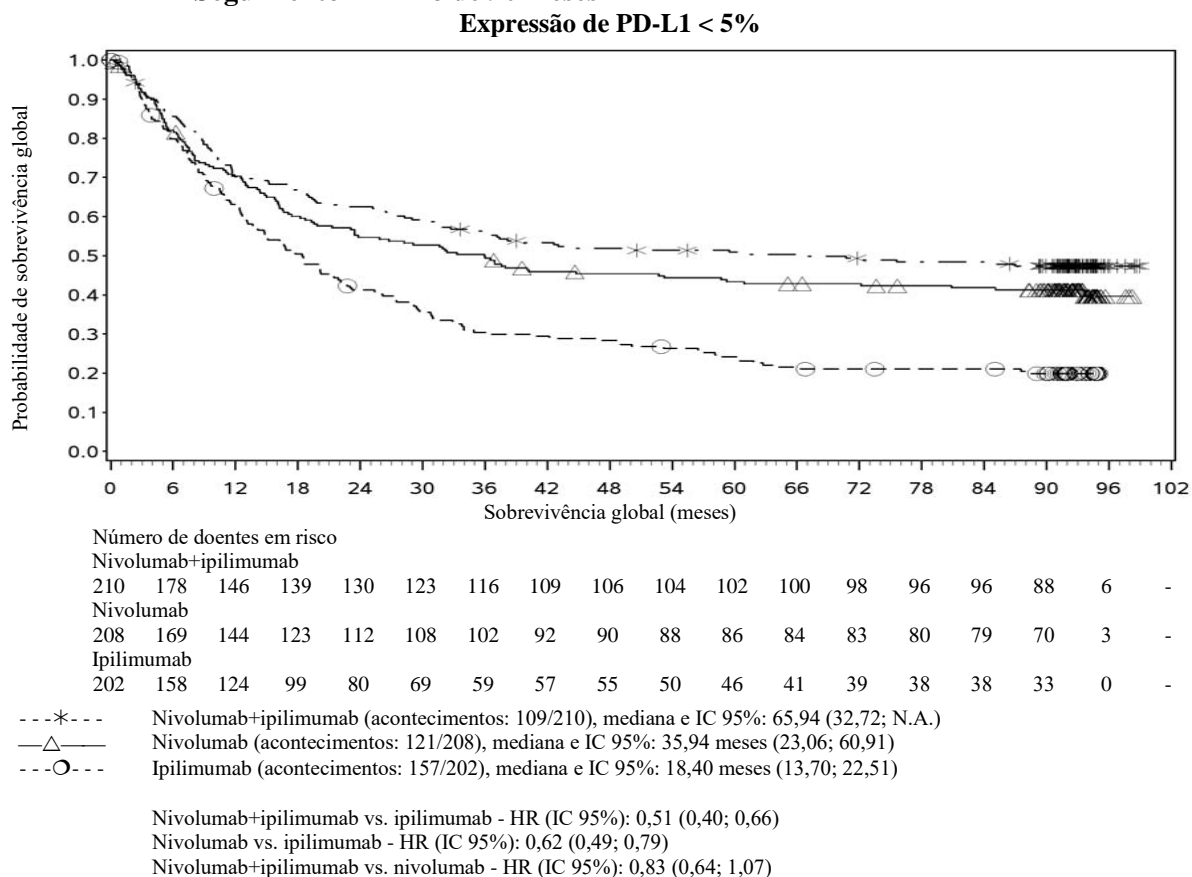
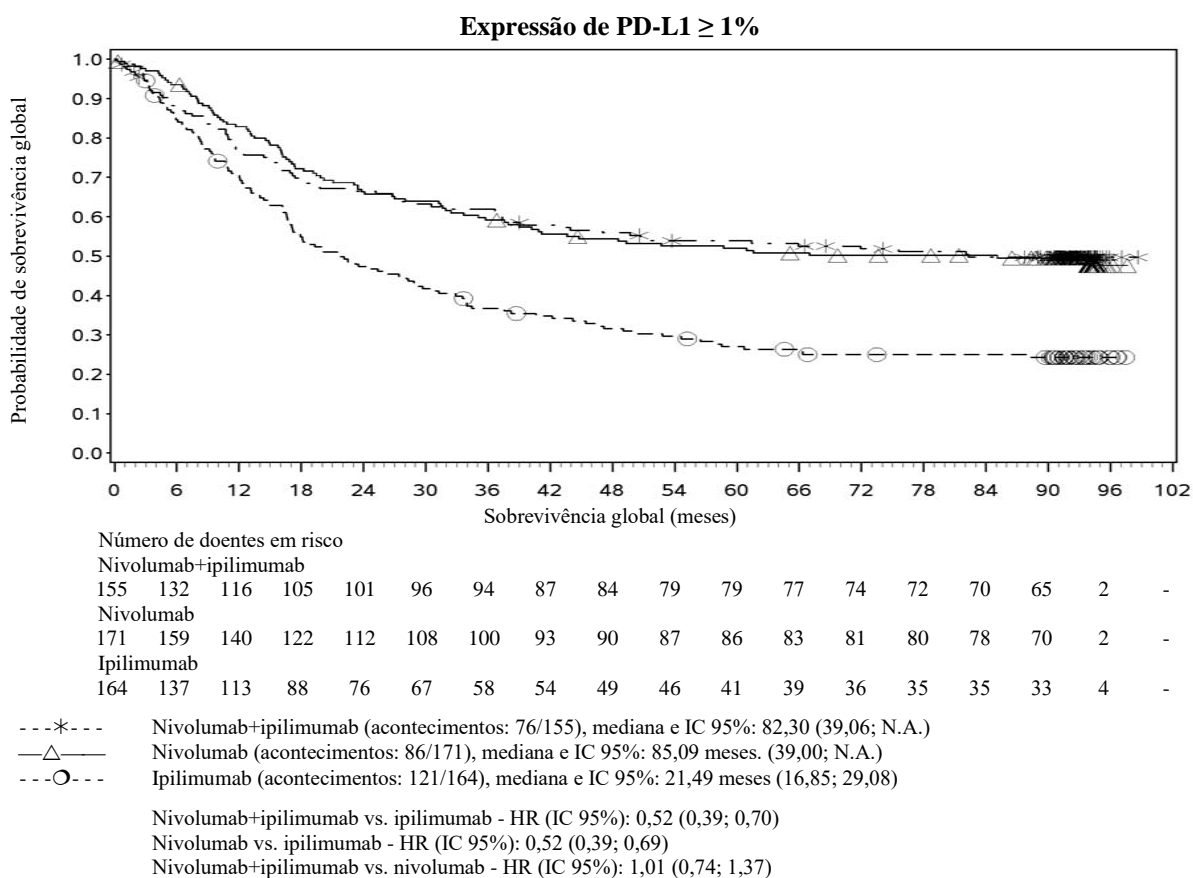
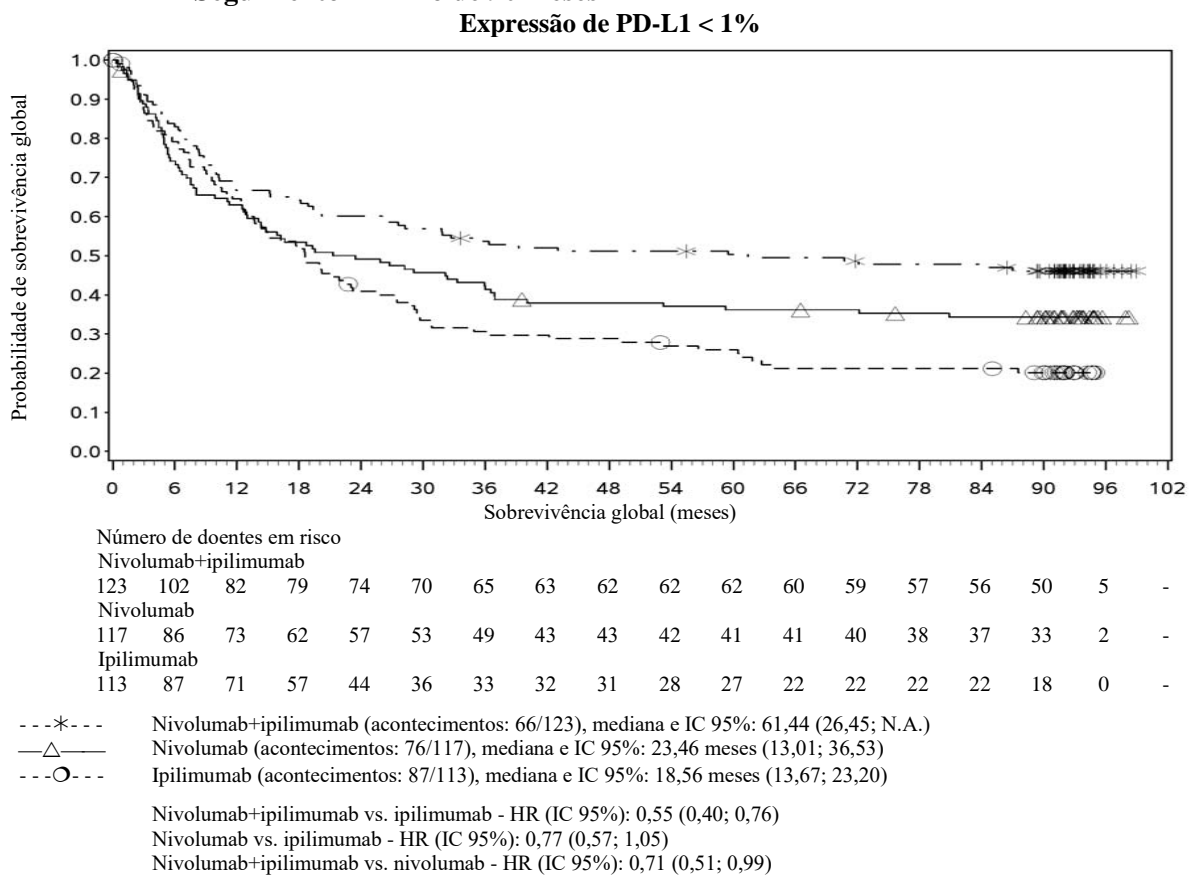


Figura 7: Sobrevivência global pela expressão de PD-L1: cut-off de 1% (CA209067) - Seguimento mínimo de 90 meses



O seguimento mínimo da análise da ORR foi de 90 meses. As respostas estão resumidas na Tabela 10.

Tabela 10: Resposta objetiva (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Resposta objetiva	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(IC 95%)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Taxa de probabilidade (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(95% IC)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Resposta completa (RC)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Resposta parcial (RP)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Doença estável (DE)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Duração da resposta			
Mediana (intervalo), meses	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Proporção ≥ 12 meses de duração	68%	73%	44%
Proporção ≥ 24 meses de duração	58%	63%	30%
ORR (IC 95%) por expressão tumoral de PD-L1			
<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 os grupos que continham nivolumab demonstraram um benefício significativo a nível de PFS e OS e uma ORR superior em comparação com o ipilimumab em monoterapia. Os resultados de PFS observados aos 18 meses de seguimento e os resultados da ORR e da OS aos 28 meses de seguimento foram consistentemente demonstrados em subgrupos de doentes, incluindo estado funcional ECOG basal, estágio BRAF, estágio M, idade, historial de metástases cerebrais e nível basal de LDH. Esta observação foi mantida com os resultados de OS com um seguimento mínimo de 90 meses.

Entre os 131 doentes que interromperam a associação devido a reação adversa após 28 meses de seguimento, a ORR foi de 71% (93/131) com 20% (26/131) que atingiram uma resposta completa e a mediana da OS não foi alcançada.

Ambos os grupos que continham nivolumab demonstraram maiores taxas de resposta objetiva do que o ipilimumab, independentemente dos níveis de expressão de PD-L1. As ORRs foram superiores para a associação de nivolumab e ipilimumab em relação à monoterapia de nivolumab em todos os níveis de expressão tumoral PD-L1 (tabela 10) após 90 meses de seguimento, com uma melhor resposta global da resposta completa correlacionada com uma melhor taxa de sobrevivência.

Após 90 meses de seguimento, a mediana de tempo de duração de resposta para os doentes com níveis de expressão de PD-L1 tumorais $\geq 5\%$ foi de 78,19 meses (intervalo: 18,07-N.A.) no braço da associação, de 77,21 meses (intervalo: 26,25-N.A.) no braço de monoterapia com nivolumab e de 31,28 meses (intervalo: 6,08-N.A.) no braço de ipilimumab. Com expressão PD-L1 tumoral $< 5\%$, a mediana da duração de resposta não foi atingida (intervalo: 61,93-N.A.) no braço da associação, foi de 90,84 meses (intervalo: 50,43-N.A.) no braço de monoterapia com nivolumab e de 19,25 meses (intervalo: 5,32-47,44) no braço de monoterapia com ipilimumab.

Não é possível estabelecer com segurança um ponto de corte para a expressão de PD-L1 quando se consideram os parâmetros relevantes de resposta tumoral e a PFS e a OS. Os resultados das análises multivariadas exploratórias identificaram as características do doente e do tumor (estado funcional ECOG, estágio M, LDH basal, estágio de mutação BRAF, estágio de PD-L1 e género) que podem contribuir para o resultado de sobrevivência.

Eficácia pelo estado BRAF:

Após 90 meses de seguimento, doentes com mutação BRAF[V600] positiva e doentes sem mutação BRAF aleatorizados para ipilimumab em associação com nivolumab apresentaram uma PFS mediana de 16,76 meses (IC 95%: 8,28; 32,00) e 11,17 meses (IC 95%: 7,0; 19,32), enquanto os doentes no braço de nivolumab em monoterapia tiveram uma mediana de PFS de 5,62 meses (IC 95%: 2,79; 9,46) e 8,18 meses (IC 95%: 5,13; 19,55), respetivamente. Os doentes com mutação BRAF[V600] positiva e os doentes sem mutação BRAF aleatorizados para monoterapia com ipilimumab tiveram mediana de PFS de 3,09 meses (95% IC: 2,79; 5,19) e de 2,83 meses (95% IC: 2,76; 3,06), respetivamente.

Após 90 meses de seguimento, doentes com mutação BRAF [V600] positiva e doentes sem mutação BRAF foram aleatorizados para ipilimumab em associação com nivolumab e tiveram uma ORR de 67,0% (IC 95%: 57,0; 75,9; n = 103) e 54,0% (IC 95%: 47,1; 60,9; n = 211), enquanto que os doentes aleatorizados para nivolumab em monoterapia apresentaram uma ORR de 37,87% (IC 95%: 28,2; 48,1; n = 98) e 48,2% (IC 95%: 41,4; 55,0; n = 218), respetivamente. Os doentes com mutação BRAF[V600] positiva e os doentes sem mutação BRAF aleatorizados para monoterapia com ipilimumab tiveram uma ORR de 23,0% (IC 95%: 15,2; 32,5; n = 100) e 17,2% (IC 95%: 12,4; 22,9; n = 215).

Após 90 meses de seguimento, nos doentes com mutação BRAF [V600] positiva a mediana da OS não foi atingida no braço da associação e foi de 45,5 meses no braço de nivolumab em monoterapia. A mediana da OS para os doentes com mutação BRAF [V600] positiva no braço de monoterapia com ipilimumab foi de 24,6 months. Nos doentes sem mutação BRAF a mediana da OS foi de 39,06 meses no braço da associação, de 34,37 meses no braço de monoterapia com nivolumab e de 18,5 meses no braço de monoterapia com ipilimumab. As taxas de risco da OS para ipilimumab em associação com nivolumab vs. nivolumab em monoterapia foram 0,66 (IC 95%: 0,44; 0,98) para os doentes com mutação BRAF [V600] positiva e 0,95 (IC 95%: 0,74, 1,22) para os doentes sem mutação BRAF.

Estudo de fase 2 aleatorizado de ipilimumab em associação com nivolumab e ipilimumab (CA209069)

O estudo CA209069 foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, de fase 2 que comparava a associação de nivolumab e ipilimumab, com ipilimumab em 142 doentes com melanoma avançado (irressecável ou metastático), com critérios de inclusão semelhantes ao estudo CA209067, tendo a análise primária sido efetuada em doentes com melanoma sem mutação BRAF (77% dos doentes). A ORR avaliada pelo investigador foi de 61% (IC de 95%: 48,9, 72,4) no grupo da associação (n = 72) vs 11% (IC de 95%: 3,0, 25,4) para o grupo de ipilimumab (n = 37). As taxas de OS estimadas a 2 e 3 anos foram de 68% (IC de 95%: 56, 78) e 61% (IC de 95%: 49, 71), respetivamente, para a associação (n = 73) e 53% (IC de 95%: 36, 68) e 44% (IC de 95%: 28, 60), respetivamente, para ipilimumab (n = 37).

Carcinoma das células renais

Estudo de fase 3 aleatorizado de ipilimumab em associação com nivolumab vs. sunitinib (CA209214)

A segurança e eficácia de ipilimumab 1 mg/kg em associação com nivolumab 3 mg/kg para o tratamento de CCR avançado/metastático foram avaliadas num estudo de fase 3 aberto, aleatorizado (CA209214). O estudo incluiu doentes (com 18 anos ou mais) com carcinoma das células renais avançado ou metastático, com um componente de células claras, não tratados previamente. A

população de eficácia primária incluiu os doentes de risco intermédio/alto com pelo menos 1 ou mais de 6 fatores prognósticos de acordo com os critérios do Consórcio Internacional de CCR Metastático (IMDC) (menos de um ano desde o diagnóstico inicial de carcinoma de células renais até à aleatorização, escala de desempenho de Karnofsky < 80%, hemoglobina inferior ao limite inferior normal, cálcio corrigido superior a 10 mg/dL, contagem de plaquetas superior ao limite superior normal, e contagem absoluta de neutrófilos superior ao limite superior do normal). Este estudo incluiu doentes independentemente do estado de PD-L1 do tumor. Foram excluídos do estudo doentes com escala de desempenho de Karnofsky <70%, doentes com história de ou com metástases cerebrais concomitantes, doentes com doença autoimune ativa ou doentes com condições médicas que requeriam imunossupressão sistémica. Os doentes foram estratificados de acordo com a pontuação de prognóstico IMDC e por região.

No estudo foram aleatorizados um total de 1096 doentes, dos quais 847 tinham CCR de risco intermédio/alto e receberam ou ipilimumab 1 mg/kg (n = 425) administrado por via intravenosa durante 30 minutos em associação com nivolumab administrado por via intravenosa durante 60 minutos cada 3 semanas para 4 doses, seguido de nivolumab 3 mg/kg em monoterapia cada 2 semanas ou sunitinib (n = 422) 50 mg diariamente, administrado por via oral durante 4 semanas, seguido de 2 semanas de descanso, cada ciclo. O tratamento foi continuado enquanto se observou benefício clínico ou até o tratamento deixar de ser tolerado. As primeiras avaliações ao tumor foram conduzidas 12 semanas após a aleatorização e continuadas a cada 6 semanas para o primeiro ano e depois a cada 12 semanas até progressão ou descontinuação do tratamento, conforme o que ocorrer mais tarde. Foi permitido o tratamento para além da avaliação inicial efetuada pelo investigador, de acordo com o RECIST, versão 1.1, de modo a definir a progressão, caso o doente tenha benefício clínico e se o medicamento do estudo foi tolerado, tal como determinado pelo investigador. Os critérios de avaliação primários de eficácia foram a OS, a ORR e a PFS conforme determinado pela *Blinded Independent Central Review* (BICR) em doentes de risco intermédio/alto.

As características basais foram geralmente equilibradas entre os dois grupos. A mediana de idades foi de 61 anos (intervalo: 21-85) com 38% \geq 65 anos de idade e 8% \geq 75 anos de idade. A maioria dos doentes era do sexo masculino (73%) e caucasianos (87%), e 31% e 69% dos doentes apresentaram um KPS basal de 70 a 80% e 90 a 100%, respetivamente. O tempo mediano de duração do diagnóstico à aleatorização foi de 0,4 anos em ambos os grupos de ipilimumab 1 mg/kg em associação com nivolumab 3 mg/kg e sunitinib. A duração mediana de tratamento foi de 7,9 meses (intervalo: 1 dia-21,4⁺ meses) em doentes tratados com ipilimumab e nivolumab, e de 7,8 meses (intervalo: 1 dia-20,2⁺ meses) em doentes tratados com sunitinib. O tratamento de ipilimumab com nivolumab foi continuado para além da progressão em 29% dos doentes.

Os resultados de eficácia da análise primária para os doentes de risco intermédio/alto são apresentados na Tabela 11 (análise primária com um seguimento mínimo de 17,5 meses e com um seguimento mínimo de 60 meses) e na Figura 8 (seguimento mínimo de 60 meses).

Os resultados de OS numa análise descritiva adicional realizada com um seguimento mínimo de 60 meses mostrou resultados consistentes com a análise primária original.

Tabela 11: Resultados de eficácia em doentes de risco intermédio/alto (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Análise primária seguimento mínimo: 17,5 meses		
Sobrevivência global		
Acontecimentos	140 (33%)	188 (45%)
Taxa de risco ^a		0,63
IC 99,8%		(0,44; 0,89)
valor-p ^{b,c}		< 0,0001
Mediana (IC 95%)	NE (28,2, NE)	25,9 (22,1; N/A)
Taxa (IC 95%)		
Aos 6 meses	89,5 (86,1, 92,1)	86,2 (82,4, 89,1)
Aos 12 meses	80,1 (75,9, 83,6)	72,1 (67,4, 76,2)
Sobrevivência Livre de Progressão		
Acontecimentos	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Taxa de risco ^a		0,82
IC 99,1%		(0,64; 1,05)
valor-p ^{b,h}		0,0331
Mediana (IC 95%)	11,6 (8,71, 15,51)	8,4 (7,03, 10,81)
Resposta objetiva confirmada (BICR)		
	177 (41,6%)	112 (26,5%)
(IC 95%)	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
Diferença na Taxa de Resposta Global (IC 95%) ^d		16,0 (9,8, 22,2)
valor-p ^{e,f}		< 0,0001
Resposta completa (RC)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Resposta parcial (RP)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Doença estável (DE)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
Duração mediana da resposta^g		
Meses (intervalo)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Mediana de tempo para resposta		
Meses (intervalo)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)
Análise atualizada* seguimento mínimo: 60 meses		
Sobrevivência Global		
Acontecimentos	242 (57%)	282 (67%)
Taxa de risco ^a		0,68
IC 95%		(0,58; 0,81)
Mediana (IC 95%)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Taxa (IC 95%)		
Aos 24 meses	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
Aos 36 meses	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
Aos 48 meses	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
Aos 60 meses	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Sobrevivência livre de progressão		
Acontecimentos	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Taxa de risco ^a		0,73
IC 95%		(0,61; 0,87)
Mediana (IC 95%)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
Resposta objetiva confirmada (BICR)		
(IC 95%)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Diferença na ORR (IC 95%) ^{d,e}		16,2 (10,0; 22,5)
Resposta completa (RC)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Resposta parcial (RP)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Doença estável (DE)	131 (30,8%)	187 (44,3%)
Duração mediana da resposta^g		
Meses (intervalo)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
Mediana de tempo para resposta		
Meses (intervalo)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

^a Baseia-se num modelo estratificado de riscos proporcionais.

^b Baseia-se num teste log-rank estratificado.

^c valor-p é comparado a alfa 0,002 de forma a alcançar significância estatística.

^d Diferença ajustada por extratos.

^e Baseia-se no texto DerSimonian-Laird estratificado.

^f valor-p é comparado a alfa 0,001 de forma a alcançar significância estatística.

^g Determinado utilizando o método de Kaplan-Meier.

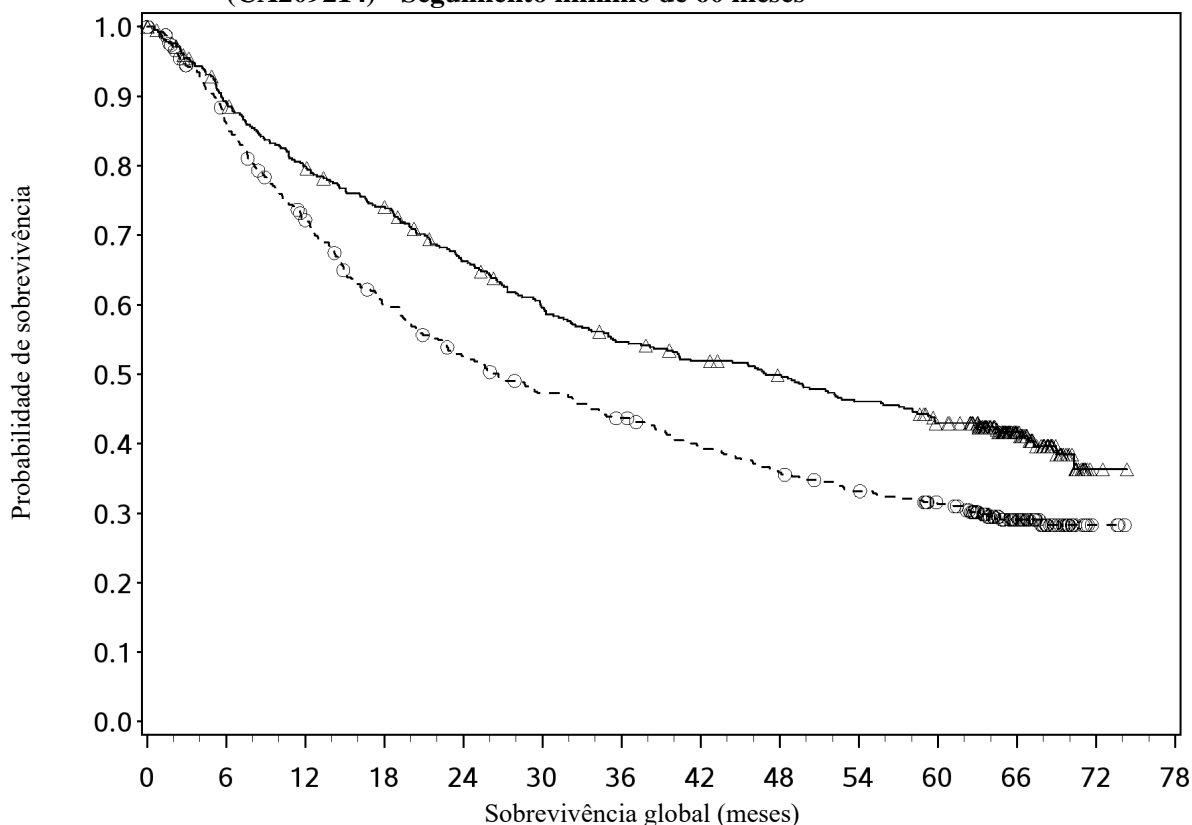
^h valor-p é comparado a alfa 0,009 de forma a alcançar significância estatística.

“+” denota uma observação censurada.

NE = não estimado

* Análise descritiva baseada nos dados de *cut-off*: 26-Fev-2021.

Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier da OS para doentes de risco intermédio/alto (CA209214) - Seguimento mínimo de 60 meses



Número de doentes em risco													
Nivolumab + ipilimumab													
425	372	332	306	270	241	220	207	196	181	163	79	2	0
Sunitinib													
422	353	291	237	206	184	169	151	137	125	112	58	3	0

—△— Nivolumab + ipilimumab (acontecimentos: 242/425), mediana e IC 95,0%: 46,95 (35,35; 57,43)
 ---○--- Sunitinib (acontecimentos: 282/422), mediana e IC 95,0%: 26,64 (22,08; 33,54)

Foi realizada uma análise descritiva atualizada à OS quando todos os doentes apresentaram um seguimento mínimo de 24 meses. No momento desta análise, a taxa de risco foi de 0,66 (IC 99,8%: 0,48-0,91) com 166/425 acontecimentos no braço da associação e 209/422 acontecimentos no braço de sunitinib. Nos doentes de risco intermédio/alto, o benefício na OS foi observado no braço de ipilimumab em associação com nivolumab vs sunitinib independentemente da expressão tumoral PD-L1. Para a expressão tumoral PD-L1 $\geq 1\%$, a mediana da OS não foi alcançada para ipilimumab em associação com nivolumab, e foi de 19,61 meses no braço de sunitinib (HR = 0,52; 95% IC: 0,34, 0,78). Para a expressão tumoral PD-L1 $< 1\%$, a mediana da OS foi de 34,7 meses para o ipilimumab em associação com o nivolumab e de 32,2 meses para o braço de sunitinib (HR = 0,70; IC 95%: 0,54; 0,92).

O CA209214 também aleatorizou 249 doentes de risco favorável para ipilimumab em associação com nivolumab (n = 125) ou para sunitinib (n = 124), de acordo com os critérios IMDC. Estes doentes não foram avaliados como parte da população de eficácia primária. Com um seguimento mínimo de 24 meses, a OS em doentes de risco favorável a receber a associação de ipilimumab e nivolumab, em comparação com sunitinib, apresentou uma taxa de risco de 1,13 (95% IC: 0,64, 1,99; p = 0,6710). Com 60 meses de seguimento mínimo, a taxa de risco para a OS foi de 0,94 (IC 95%: 0,65; 1,37).

Não existem dados sobre a utilização de ipilimumab em associação com nivolumab em doentes com histologia de células não claras no CCR de primeira linha.

Os doentes com idade ≥ 75 anos representaram 8% de todos os doentes de risco intermédio/alto no CA209214, e a associação de ipilimumab e nivolumab demonstrou um efeito numericamente inferior

da OS (HR 0,97; IC 95%: 0,48, 1,95) neste subgrupo versus a população total num seguimento mínimo de 17,5 meses. Dado o tamanho reduzido deste subgrupo não podem ser retiradas nenhuma conclusões definitivas a partir destes dados.

Tratamento de primeira linha do cancro do pulmão de células não-pequenas

Estudo fase 3 aleatorizado de ipilimumab em associação com nivolumab e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina vs. 4 ciclos de quimioterapia baseada em platina (CA2099LA)

A segurança e eficácia de ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas em associação com nivolumab 360 mg cada 3 semanas e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina foram avaliadas num estudo de fase 3, aleatorizado, sem ocultação (CA2099LA). O estudo incluiu doentes (com 18 anos ou mais) com cancro do pulmão de células não pequenas não escamoso ou escamoso estágio IV ou CPCNP recorrente (de acordo com a classificação 7th *International Association for the Study of Lung Cancer*), pontuação do estado funcional ECOG de 0 ou 1, e sem terapêutica para cancro prévia (incluindo inibidores EGFR e inibidores ALK). Os doentes foram incluídos independentemente do estado tumoral PD-L1.

Os doentes com mutações sensibilizantes EGFR ou translocações ALK, metástases cerebrais ativas (não tratadas), meningite carcinomatosa, doença autoimune ativa, ou condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica foram excluídos do estudo. Os doentes com metástases cerebrais tratadas foram elegíveis se neurologicamente voltaram ao basal pelo menos 2 semanas antes da inclusão, e ou já sem corticosteróides, ou numa dose estável ou em diminuição equivalente a < 10 mg diários de prednisona. A aleatorização foi estratificada por histologia (escamoso vs não-escamoso), nível de expressão tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), e sexo (masculino vs feminino).

Um total de 719 doentes foram aleatorizados para receber ou ipilimumab em associação com nivolumab e quimioterapia baseada em platina (n = 361) ou quimioterapia baseada em platina (n = 358). Os doentes no braço de ipilimumab em associação com nivolumab e quimioterapia baseada em platina receberam ipilimumab 1 mg/kg administrado por via intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas em associação com nivolumab 360 mg administrado por via intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina administrada cada 3 semanas. Os doentes no braço de quimioterapia receberam 4 ciclos de quimioterapia baseada em platina administrada cada 3 semanas; os doentes com histologia não escamosos puderam receber terapêutica opcional de manutenção com pemetrexedo.

A quimioterapia baseada em platina consistiu em carboplatina (AUC 5 ou 6) e pemetrexedo 500 mg/m²; ou cisplatina 75 mg/m² e pemetrexedo 500 mg/m² para CPCNP não escamoso; ou carboplatina (AUC 6) e paclitaxel 200 mg/m² para CPCNP escamoso.

O tratamento continuou até progressão da doença, toxicidade não aceitável, ou até 24 meses. O tratamento pode ser continuado após progressão da doença se o doente estava clinicamente estável e se o investigador considerou que tinha benefício clínico. Os doentes que descontinuaram a terapêutica de associação devido a um acontecimento adverso atribuído ao ipilimumab puderam continuar o tratamento com nivolumab em monoterapia. As avaliações tumorais foram realizadas cada 6 semanas após a primeira dose do tratamento do estudo durante os primeiros 12 meses, e depois cada 12 semanas até progressão da doença ou o tratamento do estudo ser descontinuado.

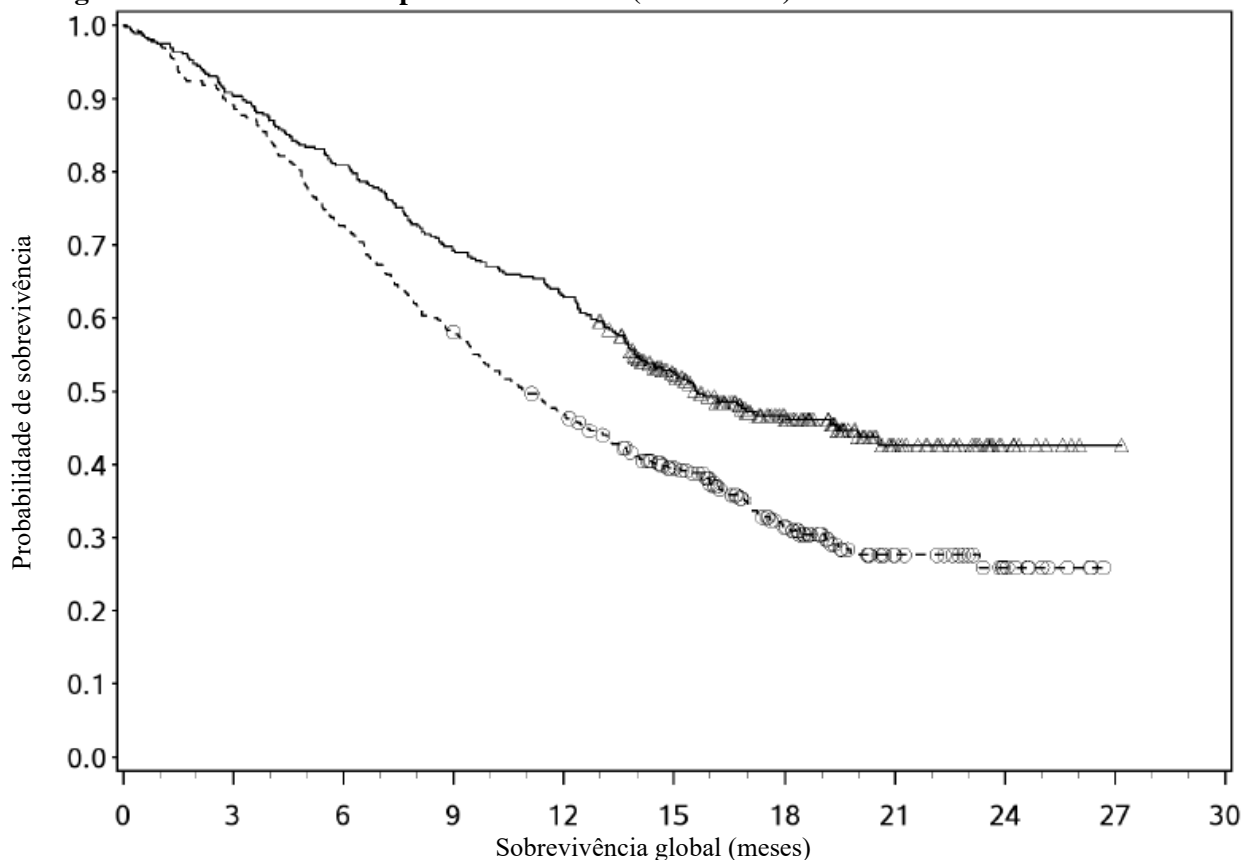
As características do CA2099LA no basal foram globalmente balanceadas entre todos os grupos de tratamento. A mediana da idade foi de 65 anos (intervalo: 26-86) com 51% ≥ 65 anos de idade e 10% ≥ 75 anos de idade. A maioria dos doentes eram caucasianos (89%) e do sexo masculino (70%). A pontuação do estado funcional ECOG no basal foi 0 (31%) ou 1 (68%), 57% dos doentes com PD-L1 $\geq 1\%$ e 37% com PD-L1 $< 1\%$, 31% com histologia escamosa e 69% com histologia não escamosa, 17% com metástases cerebrais, e 86% fumadores prévios/atualmente. Não houve doentes que tivessem recebido imunoterapia prévia.

O critério de avaliação primário de eficácia do CA2099LA foi a OS. A PFS, ORR e duração de resposta, avaliada por BICR foram parâmetros de avaliação adicionais.

O estudo demonstrou um benefício estatisticamente significativo na OS, PFS, e ORR para os doentes aleatorizados para ipilimumab em associação com nivolumab e quimioterapia baseada em platina em comparação com apenas quimioterapia baseada em platina na análise interina pré-especificada quando foram observados 351 acontecimentos (87% do número planejado de acontecimentos para análise final). O seguimento mínimo para a OS foi de 8,1 meses.

Os resultados de eficácia são representados na Figura 9 (análise de OS atualizada com um seguimento mínimo de 12,7 meses) e Tabela 12 (análise primária com um seguimento mínimo de 8,1 meses). Foi realizada uma análise atualizada de eficácia quando todos os doentes tinham seguimento mínimo de 12,7 meses (ver Figura 9). Quando esta análise foi realizada, a taxa de risco para OS foi 0,66 (IC 95%: 0,55; 0,80) e a taxa de risco para PFS foi 0,68 (IC 95%: 0,57; 0,82).

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier da OS (CA2099LA)



Número de doentes em risco

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 (acontecimentos: 190/361), mediana e IC 95%: 15,64 (13,93; 19,98).

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

Tabela 12: Resultados de eficácia (CA2099LA)

	ipilimumab+ nivolumab + quimioterapia (n = 361)	quimioterapia (n = 358)
Sobrevivência global		
Acontecimentos	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Taxa de risco (IC 96,71%) ^a		0,69 (0,55; 0,87)
Valor-p estratificado log-rank ^b		0,0006
Mediana (meses) (IC 95%)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Taxa (IC 95%) aos 6 meses	80,9 (76,4, 84,6)	72,3 (67,4, 76,7)
Sobrevivência Livre de Progressão		
Acontecimentos	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Taxa de risco (IC 97,48%) ^a		0,70 (0,57; 0,86)
Valor-p estratificado log-rank ^c		0,0001
Mediana (meses) ^d (IC 95%)	6,83 (5,55; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Taxa (IC 95%) aos 6 meses	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)
Taxa de Resposta Global^e		
(IC 95%)	136 (37,7%) (32,7; 42,9)	90 (25,1%) (20,7; 30,0)
Valor-p estratificado teste CMH ^f		0,0003
Resposta completa (RC)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Resposta parcial (RP)	129 (35,7%)	87 (24,3%)
Duração da resposta		
Mediana (meses) (IC 95%) ^d	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% com duração ≥ 6 meses ^g	74	41

^a Baseado num modelo de risco proporcional Cox estratificado.

^b Valor-p é comparado com alpha de 0,0329 alocado para esta análise interina.

^c Valor-p é comparado com alpha de 0,0252 alocado para esta análise interina.

^d estimativa Kaplan-Meier.

^e Proporção com resposta completa ou parcial; IC com base no método Clopper and Pearson.

^f Valor-p é comparado com alpha de 0,025 alocado para esta análise interina.

^g Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier de duração da resposta.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Foi recebida terapêutica sistémica subsequente por 28,8% e 41,1% dos doentes nos braços de associação e quimioterapia, respetivamente. Foi recebida imunoterapia subsequente (incluindo anti-PD-1, anti-PD-L1, e anti-CTLA4) por 3,9% e 27,9% dos doentes nos braços de associação e quimioterapia, respetivamente.

No estudo CA2099LA, a análise descritiva de subgrupo relativa à quimioterapia, mostrou benefício na OS nos doentes tratados com ipilimumab em associação com nivolumab e quimioterapia com histologia escamosa (HR [IC 95%] 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) e em doentes com histologia não escamosa (HR [IC 95%] 0,72 [0,55; 0,93], n = 492).

A Tabela 13 resume os resultados de eficácia de OS, PFS, e ORR por expressão tumoral PD-L1 em análises de subgrupos pré-especificadas.

Tabela 13: Resultados de eficácia por expressão tumoral PD-L1 (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% to 49% (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
Taxa de Risco OS (IC 95%) ^a	0,65 (0,46; 0,92)		0,67 (0,51; 0,89)		0,69 (0,48; 0,98)		0,64 (0,41; 1,02)	
Taxa de Risco PFS (IC 95%) ^a	0,77 (0,57; 1,03)		0,67 (0,53; 0,85)		0,71 (0,52; 0,97)		0,59 (0,40; 0,86)	
ORR %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Taxa de risco baseada no modelo de risco proporcional Cox não estratificado.

Um total de 70 doentes com CPCNP de idade ≥ 75 anos foram incluídos no estudo CA2099LA (37 doentes no braço de ipilimumab em associação com nivolumab e quimioterapia e 33 doentes no braço de quimioterapia). Foi observada uma HR de 1,36 (IC 95%: 0,74; 2,52) na OS e uma HR of 1,12 (IC 95%: 0,64; 1,96) na PFS para o ipilimumab em associação com nivolumab e quimioterapia vs. quimioterapia dentro deste subgrupo de estudo. A ORR foi de 27,0% no braço de ipilimumab em associação com nivolumab e quimioterapia e de 15,2% no braço de quimioterapia. Quarenta e três por cento dos doentes de idade ≥ 75 anos descontinuaram o tratamento com ipilimumab em associação com nivolumab e quimioterapia. Os dados de eficácia e segurança de ipilimumab em associação com nivolumab e quimioterapia são limitados nesta população de doentes.

Numa análise de subgrupo foi observado, nos doentes que nunca foram fumadores, um benefício reduzido na sobrevivência para o ipilimumab em associação com nivolumab e quimioterapia e comparação com quimioterapia. No entanto, devido ao reduzido número de doentes, não se podem tirar conclusões definitivas destes dados.

Mesotelioma pleural maligno

Estudo de fase 3 aleatorizado de ipilimumab em associação com nivolumab vs. quimioterapia (CA209743)

A segurança e eficácia de ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas em associação com nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas foram avaliadas num estudo de fase 3, aleatorizado, sem ocultação (CA209743). O estudo incluiu doentes (18 anos ou mais) com mesotelioma pleural maligno histologicamente confirmado, não tratado previamente, de histologia epitelioide ou não epitelioide, estado funcional de ECOG 0 ou 1, e sem radioterapia paliativa nos 14 dias da primeira terapia do estudo. Os doentes foram incluídos independentemente do estado tumoral PD-L1.

Os doentes com mesotelioma peritoneal primitivo, mesotelioma do pericárdio, mesotelioma testicular ou mesotelioma da túnica vaginal, doença pulmonar intersticial, doença autoimune ativa, condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica, e metástases cerebrais (a não ser com ressecção cirúrgica ou tratadas com radioterapia estereotáxica e sem evolução nos 3 meses antes da inclusão no estudo) foram excluídos do ensaio. A aleatorização foi estratificada por histologia (epitelioide vs. sarcomatóide ou subtipos histologia mista) e sexo (masculino vs. feminino).

Um total de 605 doentes foram aleatorizados para receber ipilimumab em associação com nivolumab (n = 303) ou quimioterapia (n = 302). Os doentes no braço de ipilimumab em associação com nivolumab receberam ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos por perfusão intravenosa cada 6 semanas em associação com nivolumab 3 mg/kg durante 30 minutos por perfusão intravenosa cada 2 semanas até 2 anos. Os doentes no braço de quimioterapia receberam quimioterapia até 6 ciclos (cada ciclo era 21 dias). A quimioterapia consistiu em cisplatina 75 mg/m² e pemetrexedo 500 mg/m² ou carboplatina 5 AUC e pemetrexedo 500 mg/m².

O tratamento continuou até progressão da doença, toxicidade não aceitável, ou até 24 meses. O tratamento podia continuar após progressão da doença se o doente estava clinicamente estável e se o investigador considerou que estava a ter benefício clínico. Aos doentes que descontinuaram terapêutica de associação devido a uma reação adversa atribuída ao ipilimumab foi permitido que continuassem monoterapia com nivolumab. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas após a primeira dose do tratamento em estudo durante os primeiros 12 meses, depois a cada 12 semanas até progressão da doença ou até descontinuação do tratamento em estudo.

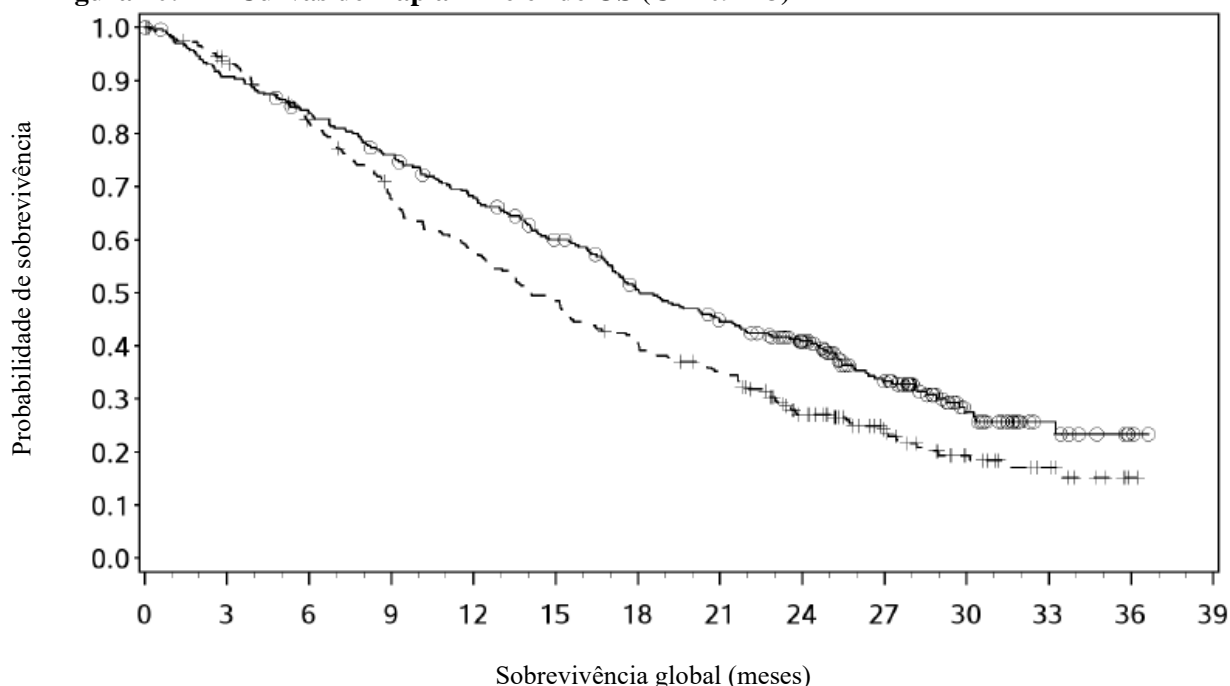
As características basais do CA209743 foram geralmente balanceadas entre todos os grupos de tratamento. A mediana da idade foi de 69 anos (intervalo: 25-89) com 72% \geq 65 anos de idade e 26% \geq 75 anos de idade. A maioria dos doentes eram caucasianos (85%) e do sexo masculino (77%). O estado de desempenho ECOG de linha de base foi de 0 (40%) ou 1 (60%), 80% dos doentes com PD-L1 \geq 1% e 20% com PD-L1 $<$ 1%, 75% tinham histologia epitelioide e 25% tinham histologia não epitelioide.

O critério de avaliação primário de eficácia do CA209743 foi a OS. As avaliações secundárias de eficácia foram PFS, ORR, e duração da resposta avaliada pelo *Blinded Independent Central Review* (BICR) utilizando critérios RECIST modificados para o mesotelioma pleural. As análises descritivas para estes endpoints secundários estão apresentadas na tabela 14.

O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS para os doentes aleatorizados para ipilimumab em associação com nivolumab em comparação com quimioterapia na análise interina pré-especificada quando foram observados 419 acontecimentos (89% do número de acontecimentos planeados para a análise final). O seguimento mínimo para a OS foi de 22 meses.

Os resultados de eficácia são mostrados na figura 10 e tabela 14.

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



Número de doentes em risco	
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 (acontecimentos: 200/303), mediana e IC 95%: 18,07 (16,82; 21,45)
 ---+--- Quimioterapia (acontecimentos: 219/302), mediana e IC 95%: 14,09 (12,45; 16,23)

Tabela 14: Resultados de eficácia (CA209743)

	ipilimumab + nivolumab (n = 303)		quimioterapia (n = 302)
Sobrevivência global			
Acontecimentos	200 (66%)		219 (73%)
Taxa de risco (IC 96,6%) ^a		0,74 (0,60; 0,91)	
Valor-p estratificado log-rank ^b		0,002	
Mediana (meses) ^c (IC 95%)	18,1 (16,8; 21,5)		14,1 (12,5; 16,2)
Taxa (IC 95%) aos 24 meses ^c	41% (35,1; 46,5)		27% (21,9; 32,4)
Sobrevivência Livre de Progressão			
Acontecimentos	218 (72%)		209 (69%)
Taxa de risco (IC 95%) ^a		1,0 (0,82; 1,21)	
Mediana (meses) ^c (IC 95%)	6,8 (5,6; 7,4)		7,2 (6,9; 8,1)
Taxa de resposta global			
(IC 95%)	40% (34,1; 45,4)		43% (37,1; 48,5)
Resposta completa (RC)	1,7%		0
Resposta parcial (RP)	38%		43%
Duração da resposta			
Mediana (meses) ^c (IC 95%)	11,0 (8,1; 16,5)		6,7 (5,3; 7,1)

^a Modelo de risco proporcional estratificado Cox.

^b p-value é comparado com alfa de 0,0345 alocado para esta análise interina.

^c estimativa Kaplan-Meier.

A terapêutica subsequente sistêmica foi recebida por 44,2% e 40,7% dos doentes nos braços de associação e quimioterapia, respetivamente. A imunoterapia subsequente (incluindo anti-PD-1, anti-PD-L1, e anti CTLA-4) foi recebida por 3,3% e 20,2% dos doentes nos braços de associação e quimioterapia, respetivamente.

A tabela 15 resume os resultados de eficácia de OS, PFS, e ORR por histologia em análises de subgrupo pré-especificadas.

Tabela 15: Resultados de eficácia por histologia (CA209743)

	Epitelióide (n = 471)		Não epitelióide (n = 134)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 236)	quimioterapia (n = 235)	ipilimumab + nivolumab (n = 67)	quimioterapia (n = 67)
Sobrevivência global				
Acontecimentos	157	164	43	55
Taxa de risco (IC 95%) ^a		0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)
Mediana (meses) (IC 95%)	18,73 (17,05; 21,72)	16,23 (14,09; 19,15)	16,89 (11,83; 25,20)	8,80 (7,62; 11,76)
Taxa (IC 95%) aos 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)

	Epitelióide (n = 471)		Não epitelióide (n = 134)	
	ipilimumab + nivolumab (n = 236)	quimioterapia (n = 235)	ipilimumab + nivolumab (n = 67)	quimioterapia (n = 67)
Sobrevivência livre de progressão				
Taxa de risco (IC 95%) ^a		1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)
Mediana (meses) (IC 95%)	6,18 (5,49; 7,03)	7,66 (7,03; 8,31)	8,31 (3,84; 11,01)	5,59 (5,13; 7,16)
Taxa de resposta global (IC 95%) ^b	38,6% (32,3; 45,1)	47,2% (40,7; 53,8)	43,3% (31,2; 56,0)	26,9% (16,8; 39,1)
Duração da resposta				
Mediana (meses) (IC 95%) ^c	8,44 (7,16; 14,59)	6,83 (5,59; 7,13)	24,02 (8,31; N.A.)	4,21 (2,79; 7,03)

^a Taxa de risco baseada no modelo não estratificado de Cox risco proporcional.

^b Intervalo de confiança baseado no método Clopper and Pearson

^c Mediana computadorizada utilizando método Kaplan-Meier

A tabela 16 resume os resultados de eficácia de OS, PFS, e ORR pela expressão tumoral basal de PD-L1 nas análises de subgrupos pré-especificadas.

Tabela 16: Resultados de eficácia por expressão tumoral PD-L1 (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)
Sobrevivência global				
Acontecimentos	40	58	150	157
Taxa de risco (IC 95%) ^a		0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)
Mediana (meses) (IC 95%) ^b	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Taxa (IC 95%) aos 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)
Sobrevivência Livre de Progressão				
Taxa de risco (IC 95%) ^a		1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)
Mediana (meses) (IC 95%) ^b	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
Taxa de resposta global (IC 95%) ^c	21,1% (11,4; 33,9)	38,5% (27,7; 50,2)	43,5% (37,1; 50,2)	44,3% (37,6; 51,1)

^a Taxa de risco baseada no modelo não estratificado de Cox risco proporcional.

^b Mediana computadorizada utilizando método Kaplan-Meier.

^c Intervalo de confiança baseado no método Clopper and Pearson.

Foi incluído um total de 157 doentes com MPM e idade ≥ 75 anos no estudo CA209743 (78 no braço de ipilimumab em associação com nivolumab e 79 no braço de quimioterapia). Foi observada HR de 1,02 (IC 95%: 0,70; 1,48) na OS para ipilimumab em associação com nivolumab vs. quimioterapia

neste subgrupo do estudo. Foi mostrada uma maior taxa de reações adversas graves e de taxa de descontinuação devido a reações adversas em doentes com 75 anos de idade ou mais em relação a todos os doentes que receberam ipilimumab em associação com nivolumab (ver secção 4.8). No entanto, devido à natureza exploratória desta análise de subgrupo, não se podem tirar conclusões definitivas.

Carcinoma colorretal dMMR ou MSI-H

A segurança e eficácia de ipilimumab 1 mg/kg em associação com nivolumab 3 mg/kg para o tratamento de CRC dMMR ou MSI-H metastático foram avaliadas num estudo de fase 2, multicêntrico, sem ocultação, com um braço (CA209142).

O estudo incluiu doentes (idade igual ou superior a 18 anos) com estado dMMR ou MSI-H determinado localmente, que tivessem progressão da doença durante, após, ou que fossem intolerantes, a terapêutica prévia com fluoropirimidina e oxaliplatina ou irinotecano. Os doentes que tivessem o seu tratamento prévio mais recente adjuvante tinham de ter progredido durante ou nos 6 meses após completar a quimioterapia adjuvante. Os doentes com estado de desempenho ECOG de 0 ou 1 foram incluídos independentemente do estado tumoral PD-L1. Foram excluídos do estudo os doentes com metástases cerebrais ativas, doença autoimune ativa ou com condições médicas que requeriam imunossupressão sistémica.

Um total de 119 doentes foi tratado com ipilimumab 1 mg/kg administrado por via intravenosa durante 90 minutos em associação com nivolumab 3 mg/kg administrado por via intravenosa durante 60 minutos cada 3 semanas, durante 4 doses seguidas de nivolumab em monoterapia 3 mg/kg cada 2 semanas. O tratamento foi mantido enquanto foi observado benefício clínico ou até o tratamento não ser tolerado. Foram realizadas avaliações tumorais de acordo com RECIST versão 1.1 cada 6 semanas durante as primeiras 24 semanas e cada 12 semanas de seguida. O critério de avaliação primário foi a ORR avaliada pelo investigador. Os critérios de avaliação secundários foram ORR avaliado por BICR e taxa de controlo da doença. A análise da ORR incluiu duração e tempo para resposta. Os critérios de avaliação exploratórios incluíram PFS e OS.

A mediana da idade foi 58 anos (intervalo: 21-88) com 32% \geq 65 anos de idade e 9% \geq 75 anos de idade, 59% eram do sexo masculino e 92% eram caucasianos. O estado de desempenho ECOG no basal foi de 0 (45%) ou 1 (55%), 25% dos doentes tinham mutações BRAF, 37% tinham mutações KRAS, e em 12% era desconhecido. Dos 119 doentes tratados, 109 tinham recebido quimioterapia prévia baseada em fluoropirimidina no contexto metastático e 9 no contexto adjuvante. Antes da inclusão no estudo, dos 119 doentes tratados, 118 (99%) tinham recebido fluorouracil, 111 (93%) tinham recebido oxaliplatina, 87 (73%) tinham recebido irinotecano como parte de terapias prévias; 82 (69%) tinham recebido tratamento prévio com fluoropirimidina, oxaliplatina, e irinotecano. Vinte e três por cento, 36%, 24%, e 16% receberam 1, 2, 3, ou 4 ou mais terapias prévias, respetivamente, e 29% dos doentes tinha recebido um inibidor EGFR.

Os resultados de eficácia (seguimento mínimo 46.9 meses; mediana seguimento 51,1 meses) estão descritos na tabela 17.

Tabela 17: Resultados de eficácia (CA209142) nos doentes CRC dMMR ou MSI-H*

	ipilimumab + nivolumab
	(n = 119)
Resposta objetiva confirmada, n (%)	77 (64,7)
(IC 95%)	(55,4; 73,2)
Resposta completa (RC), n (%)	15 (12,6)
Resposta parcial (RP), n (%)	62 (52,1)
Doença estável (DE), n (%)	25 (21,0)
Duração da resposta	
Mediana (intervalo) meses	NA (1,4; 58,0+)

ipilimumab + nivolumab**(n = 119)**

Mediana de tempo para resposta

Meses (intervalo)

2,8 (1,1; 37,1)

* por avaliação do investigador

“+” denota uma observação censurada.

N/A = não alcançado(a)

A ORR avaliada por BICR foi de 61,3% (IC 95%: 52,0; 70,1), incluiu taxa RC de 20,2% (IC 95%: 13,4; 28,5), taxa RP de 41,2% (IC 95%: 32,2; 50,6) e doença estável notificada em 22,7%. As avaliações BICR foram geralmente consistentes com a avaliação do investigador. Foram observadas respostas confirmadas independentemente do estado de mutação BRAF ou KRAS e dos níveis de expressão tumoral PD-L1.

Dos 119 doentes, 11 (9,2%) dos doentes tinham ≥ 75 anos. A ORR avaliada pelo investigador em doentes ≥ 75 anos foi 45,5% (IC 95%: 16,7; 76,6).

Carcinoma pavimentocelular do esófago*Estudo de fase 3 aleatorizado de ipilimumab em associação com nivolumab vs. quimioterapia como tratamento em primeira linha (CA209648)*

A segurança e eficácia de ipilimumab em associação com nivolumab foram avaliadas num estudo de fase 3 sem ocultação, com controlo ativo e aleatorizado (CA209648). O estudo incluiu doentes adultos (idade igual ou superior a 18 anos) com carcinoma pavimentocelular do esófago avançado irresssecável, recorrente ou metastático não tratado previamente. Os doentes foram incluídos independentemente do estado tumoral PD-L1, e a expressão celular tumoral PD-L1 foi determinada utilizando o ensaio PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Os doentes tinham de ter carcinoma pavimentocelular ou carcinoma adenopavimentoso do esófago, não passível de quimioradioterapia e/ou cirurgia. Foi permitido prévia quimioterapia, radioterapia ou quimioradioterapia, adjuvante, neoadjuvante ou definitiva se administrada como parte de regime com intuito curativo antes da inclusão no ensaio. Os doentes que tiveram uma pontuação de desempenho inicial ≥ 2 , metástases cerebrais sintomáticas, doença autoimune ativa, que utilizaram corticosteróides ou imunossupressores sistémicos, ou os doentes em risco elevado de hemorragia ou fístula devido à aparente invasão do tumor aos órgãos adjacentes ao tumor esofágico foram excluídos do estudo. A aleatorização foi estratificada por estado celular tumoral PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ ou não determinado), região (este da Ásia vs. resto da Ásia vs. resto do mundo), estado do desempenho ECOG (0 vs. 1), e número de órgãos com metástases (≤ 1 vs. ≥ 2).

Um total de 649 doentes foi aleatorizado para receber ou ipilimumab em associação com nivolumab, (n = 325) ou quimioterapia (n = 324), respetivamente. Destes, 315 doentes tinham expressão celular tumoral PD-L1 $\geq 1\%$, 158 no braço de ipilimumab com nivolumab e 157 no braço de quimioterapia. Os doentes no braço de ipilimumab com nivolumab receberam ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas em associação com nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas. Os doentes no braço de quimioterapia receberam fluorouracilo 800 mg/m²/dia por via intravenosa nos dias 1 a 5 (durante 5 dias), e cisplatina 80 mg/m² por via intravenosa no dia 1 (de um ciclo de 4-semanas). O tratamento continuou até progressão da doença, toxicidade não aceitável, ou até 24 meses. Foi permitido aos doentes que descontinuaram a terapia de associação devido a uma reação adversa atribuída ao ipilimumab que continuassem nivolumab como único agente.

As características basais foram geralmente equilibradas entre grupos de tratamento. Nos doentes com expressão celular tumoral PD-L1 $\geq 1\%$, a mediana da idade foi 63 anos (intervalo: 26-85), 8,2% tinham ≥ 75 anos de idade, 81,8% eram do sexo masculino, 73,1% eram asiáticos, e 23,3% eram caucasianos. Os doentes tinham confirmação histológica de carcinoma pavimentocelular (98,9%) ou de carcinoma adenopavimentoso (1,1%) no esófago. O estado de desempenho ECOG no basal foi 0 (45,2%) ou 1 (54,8%).

Os critérios de avaliação primários de eficácia foram PFS (por BICR) e OS avaliadas em doentes com expressão celular tumoral PD-L1 \geq 1%. Os critérios de avaliação secundários de acordo com os testes hierárquicos pré-especificados incluíram OS, PFS (por BICR), e ORR (por BICR) em todos os doentes aleatorizados. As avaliações tumorais por RECIST v1.1 foram realizadas cada 6 semanas até e incluindo a semana 48, depois a cada 12 semanas.

Na análise primária pré-especificada, com um seguimento mínimo de 13,1 meses, o estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS nos doentes com expressão celular tumoral PD-L1 \geq 1%. Os resultados de eficácia encontram-se na Tabela 18.

Tabela 18: Resultados de eficácia em doentes com células tumorais PD-L1 \geq 1% (CA209648)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	quimioterapia^a (n = 157)
Sobrevivência global		
Acontecimentos	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Taxa de risco (IC 98,6%) ^b		0,64 (0,46; 0,90)
Valor-p ^c		0,0010
Mediana (IC 95%) (meses) ^d	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Taxa (IC 95%) aos 12 meses ^d	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)
Sobrevivência livre de progressão^e		
Acontecimentos	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Taxa de risco (IC 98,5%) ^b		1,02 (0,73; 1,43)
Valor-p ^c		0,8958
Mediana (IC 95%) (meses) ^d	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Taxa (IC 95%) aos 12 meses ^d	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
Taxa de resposta global, n (%)^e		
(IC 95%)	56 (35,4) (28,0; 43,4)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Resposta completa	28 (17,7)	8 (5,1)
Resposta parcial	28 (17,7)	23 (14,6)
Duração da resposta^e		
Mediana (IC 95%) (meses) ^d	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Intervalo	1,4 ⁺ ; 34,5 ⁺	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

^a Fluorouracilo e cisplatina.

^b Com base no modelo de risco proporcional estratificado Cox.

^c Com base no teste estratificado 2-sided log-rank.

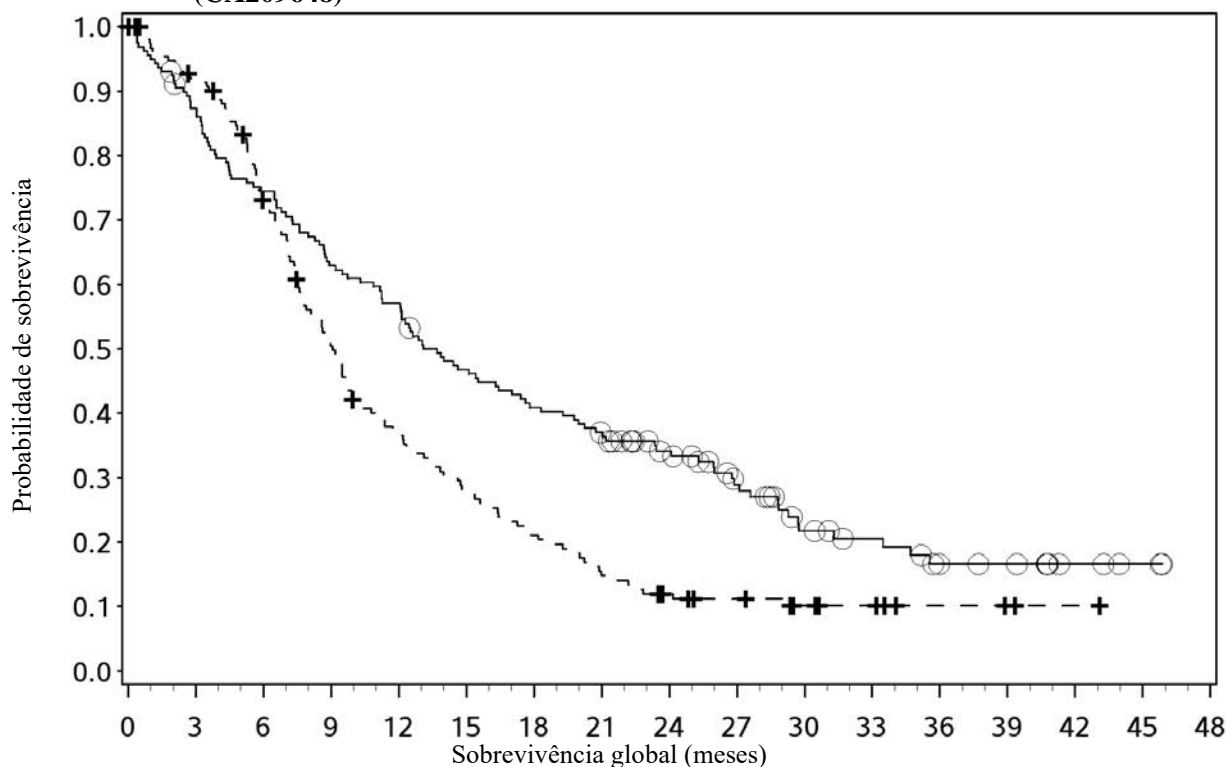
^d Com base nas estimativas Kaplan-Meier.

^e Avaliado por BICR.

Numa análise descritiva atualizada com seguimento mínimo de 20 meses, as melhorias na OS foram consistentes com a análise primária. A mediana da OS foi de 13,70 meses (IC 95%: 11,24; 17,41) para ipilimumab com nivolumab vs. 9,07 meses (IC 95%: 7,69; 10,02) para a quimioterapia (HR = 0,63; IC 95%: 0,49; 0,82). A mediana da PFS foi 4,04 meses (IC 95%: 2,40; 4,93) para ipilimumab com nivolumab vs. 4,44 meses (IC 95%: 2,89; 5,82) para a quimioterapia (HR = 1,02; IC 95%: 0,77; 1,34). A ORR foi de 35,4% (IC 95%: 28,0; 43,4) para ipilimumab com nivolumab vs. 19,7% (IC 95%: 13,8; 26,8) para a quimioterapia.

As curvas de Kaplan-Meier para a OS com um seguimento mínimo de 20 meses encontram-se na Figura 11.

Figura 11: Curvas Kaplan-Meier da OS em doentes com células tumorais PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209648)



Número de sujeitos em risco

Nivolumab + ipilimumab

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

Quimioterapia

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

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

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

Com base nos dados *cut-off*: 23-Agosto-2021, seguimento mínimo de 20 meses

População pediátrica

Ipilimumab em monoterapia

O estudo CA184070 foi um estudo multicêntrico, de fase 1, sem ocultação, de escalonamento de dose, de ipilimumab em doentes pediátricos com idade entre ≥ 1 ano a ≤ 21 anos de vida, com tumores malignos sólidos, mensuráveis/avaliáveis, não-tratáveis, recidivantes ou refratários, sem opção de cura com terapêutica padrão. O estudo incluiu 13 doentes com < 12 anos de idade e 20 doentes com ≥ 12 anos de idade. Ipilimumab foi administrado a cada 3 semanas para 4 doses e depois, a cada 12 semanas, na ausência de toxicidade limitante de dose (TLD) e de progressão de doença. Os parâmetros primários foram a segurança e a farmacocinética (PK). Dos doentes com 12 anos de idade ou com idade superior, com melanoma avançado, foi administrado ipilimumab 5 mg/kg a três doentes e ipilimumab 10 mg/kg foi administrado a dois doentes. Dois doentes com doses de ipilimumab de 5 mg/kg alcançaram doença estável, um deles com uma duração > 22 meses.

O estudo CA184178 foi um estudo não aleatorizado, multicêntrico, sem ocultação, de fase 2, em doentes adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e < 18 anos de idade com melanoma maligno em estágio III ou IV previamente tratado ou irrecorrível não tratado. Ipilimumab foi administrado cada 3 semanas durante 4 doses. O objetivo primário de eficácia foi a taxa de sobrevivência a 1 ano. Os objetivos secundários de eficácia em termos de melhor taxa de resposta global (BORR), doença estável (SD), taxa de controlo da doença (DCR) e sobrevivência livre de progressão (PFS) basearam-se em critérios modificados da OMS e determinados pela avaliação do investigador. A sobrevivência global (OS) também foi avaliada. A avaliação dos tumores teve lugar na semana 12. Todos os doentes foram acompanhados pelo menos durante 1 ano. Ipilimumab 3 mg/kg foi

administrado a quatro doentes e ipilimumab 10 mg/kg foi administrado a oito doentes. A maioria dos doentes eram do sexo masculino (58%) e brancos (92%). A mediana da idade era 15 anos. Doença estável foi alcançada durante 260 dias num doente tratado com ipilimumab 3 mg/kg e aproximadamente 14 meses num doente tratado com ipilimumab 10 mg/kg. Dois doentes tratados com ipilimumab 10 mg/kg obtiveram resposta parcial, uma das quais durou mais de 1 ano. A tabela 19 apresenta resultados de eficácia adicionais.

Tabela 19: Resultados de eficácia no CA184178

	Ipilimumab 3 mg/kg N = 4	Ipilimumab 10 mg/kg N = 8
Sobrevivência global a 1 ano (%) (IC 95%)	75% (12,8, 96,1)	62,5% (22,9, 86,1)
BORR (%) (IC 95%)	0% (0, 60,2)	25% (3,2, 65,1)
Doença estável (n/N) ^a	1/4	1/8
Taxa de controlo da doença (%) (IC 95%)	25% (0,6, 80,6)	37,5% (8,5, 75,5)
Mediana de sobrevivência livre de progressão (meses) (IC 95%)	2,6 (2,3, 8,5)	2,9 (0,7, NE ^a)
Mediana de sobrevivência global (meses) (IC 95%)	18,2 (8,9, 18,2)	Não alcançado (5,2, NE)

^a NE = não estimável

Ipilimumab em associação com nivolumab

O estudo CA209070 foi um estudo de fase 1/2 sem ocultação, com um braço, de confirmação e aumento de dose, de nivolumab como agente único e em associação com ipilimumab em doentes pediátricos e doentes jovens adultos com tumores hematológicos ou sólidos, recorrentes ou refratários, incluindo neuroblastoma, osteossarcoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing, melanoma avançado, LHC e linfoma não-Hodgkin (LNH). Dos 126 doentes tratados, 97 eram doentes pediátricos com idade compreendida entre 12 meses a < 18 anos. Dos 97 doentes pediátricos, 64 foram tratados com nivolumab em monoterapia (3 mg/kg administrados por via intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas) e 33 foram tratados com ipilimumab em associação com nivolumab (nivolumab 1 mg/kg ou 3 mg/kg administrado por via intravenosa durante 60 minutos em associação com ipilimumab 1 mg/kg administrado por via intravenosa durante 90 minutos a cada 3 semanas durante as primeiras 4 doses, seguido de nivolumab 3 mg/kg em monoterapia a cada 2 semanas). Os doentes receberam nivolumab em monoterapia por uma mediana de 2 doses (intervalo: 1; 89) ou ipilimumab em associação com nivolumab por uma mediana de 2 doses (intervalo: 1; 24). Os principais critérios de avaliação primários foram a segurança, a tolerabilidade e a atividade antitumoral, avaliada pelas ORR e OS descritivas.

Dos 64 doentes pediátricos tratados com nivolumab em monoterapia, 60 eram doentes com respostas avaliáveis (melanoma n = 1, tumores sólidos n = 47 e tumores hematológicos n = 12). Entre os 48 doentes pediátricos com melanoma ou tumores sólidos com respostas avaliáveis, não foram observadas respostas objetivas. Entre os 12 doentes pediátricos com tumores hematológicos com respostas avaliáveis, a ORR foi 25,0% (IC 95%: 5,5; 57,2), incluindo 1 resposta completa em LHC e 2 respostas parciais, uma em LHC e outra em LNH. Nas análises descritivas dos 64 doentes pediátricos tratados com nivolumab em monoterapia, a mediana da OS foi de 6,67 meses (IC 95%: 5,98; NA): 6,14 meses (IC 95%: 5,39; 24,67) para doentes com melanoma ou tumores sólidos e não atingida para doentes com tumores hematológicos.

Entre os 30 doentes pediátricos com respostas avaliáveis tratados com ipilimumab em associação com nivolumab (tumores sólidos para além de apenas melanoma), não foram observadas respostas objetivas. Para os 33 doentes pediátricos tratados com ipilimumab em associação com nivolumab, a mediana da OS foi de 8,25 meses (IC 95%: 5,45; 16,95) numa análise descritiva.

O estudo CA209908 foi um estudo clínico sem ocultação, de braços sequenciais, de fase 1b/2 de nivolumab em monoterapia e de ipilimumab em associação com nivolumab em doentes pediátricos e doentes adultos jovens com malignidades primárias de grau elevado do SNC, incluindo glioma

pontino intrínseco difuso (*diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG), glioma de grau elevado, meduloblastoma, ependimoma e outros subtipos de malignidades recorrentes do SNC de grau elevado (por ex., pineoblastoma, tumor teratóide/rabdóide atípico, e tumores embrionários do SNC). Dos 151 doentes pediátricos (de ≥ 6 meses a < 18 anos de idade) incluídos no estudo, 77 foram tratados com nivolumab em monoterapia (3 mg/kg cada 2 semanas) e 74 foram tratados com ipilimumab 1 mg/kg em associação com nivolumab 3 mg/kg, cada 3 semanas durante 4 doses, seguido de nivolumab em monoterapia 3 mg/kg cada 2 semanas. Os critérios de avaliação primários de eficácia foram OS no grupo de DIPG e, para todos os outros tipos de tumor, PFS avaliada pelo investigador com base no critério RANO. A mediana da OS no grupo DIPG foi de 10,97 meses (80% IC: 9,92; 12,16) nos doentes tratados com nivolumab em monoterapia e 10,50 meses (80% IC: 9,10; 12,32) nos doentes tratados com ipilimumab em associação com nivolumab. Para todos os outros tipos de tumor pediátrico do SNC estudados, a mediana da PFS variou de 1,23 a 2,35 meses nos doentes tratados com nivolumab em monoterapia e de 1,45 a 3,09 meses nos doentes tratados com ipilimumab em associação com nivolumab. Não foram observadas respostas objectivas no estudo com a excepção de um doente com ependimoma tratado com nivolumab em monoterapia que teve uma resposta parcial. Os resultados de OS, PFS, e ORR observados no estudo CA209908 não sugerem benefício clinicamente significativo em relação ao que poderá ser esperado nestas populações de doentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do ipilimumab foi estudada em 785 doentes com melanoma avançado que receberam doses de indução que variaram entre 0,3 a 10 mg/kg administradas cada 3 semanas durante 4 doses. A C_{max} , C_{min} e AUC do ipilimumab foram proporcionais à dose dentro do intervalo de doses examinado. Após administração repetida de ipilimumab cada 3 semanas, a Cl não variou com o tempo, sendo observada acumulação sistémica mínima conforme evidenciado por um índice de acumulação de 1,5 vezes ou inferior. O estado estacionário do ipilimumab foi alcançado na terceira dose. Com base na análise farmacocinética populacional foram obtidos os seguintes parâmetros médios (percentagem de coeficiente de variação) do ipilimumab: semivida terminal de 15,4 dias (34,4%); Cl sistémica de 16,8 ml/h (38,1%); e volume de distribuição no estado estacionário de 7,47 l (10,1%). A C_{min} média (percentagem de coeficiente de variação) do ipilimumab atingida no estado estacionário com o regime de indução de 3 mg/kg foi de 19,4 μ g/ml (74,6%).

A Cl do ipilimumab aumentou com o aumento do peso corporal e com o aumento da LDH no basal; no entanto, não é necessário ajuste posológico para a LDH ou peso corporal elevados após administração baseada em mg/kg. A Cl não foi afetada pela idade (intervalo-23-88 anos), sexo, utilização concomitante de budesonida ou dacarbazina, estado funcional, estado HLA-A2*0201, compromisso hepático ligeiro, compromisso renal, imunogenicidade e terapia antineoplásica prévia. O efeito da raça não foi examinado uma vez que havia dados insuficientes nos grupos étnicos não caucasianos. Não foram realizados estudos controlados para avaliar a farmacocinética do ipilimumab na população pediátrica ou em doentes com compromisso renal ou compromisso hepático.

Com base numa análise de exposição-resposta em 497 doentes com melanoma avançado, a OS foi independente da terapia antineoplásica sistémica prévia e aumentou com concentrações C_{min} plasmáticas de ipilimumab mais elevadas.

Yervoy em associação com nivolumab: Quando ipilimumab 1 mg/kg é administrado em associação com nivolumab 3 mg/kg, a Cl de ipilimumab diminuiu em 1,5% e a Cl de nivolumab aumentou em 1%, o que não foi considerado clinicamente relevante. Quando ipilimumab 3 mg/kg é administrado em associação com nivolumab 1 mg/kg, a Cl de ipilimumab aumentou em 9% e a Cl de nivolumab aumentou em 29%, o que não foi considerado clinicamente relevante.

Quando administrado em associação com nivolumab, a Cl de ipilimumab foi aumentou em 5,7% na presença de anticorpos anti-ipilimumab e a Cl de nivolumab aumentou em 20% na presença de anticorpos anti-nivolumab. Estas alterações não foram consideradas clinicamente relevantes.

YERVOY em associação com nivolumab e quimioterapia Quando ipilimumab 1 mg/kg foi administrado em associação com nivolumab 360 mg e com 2 ciclos de quimioterapia, a *Cl* de ipilimumab aumentou aproximadamente 22% e a *Cl* do nivolumab diminuiu aproximadamente 10%, o que não foi considerado clinicamente relevante.

Compromisso renal

Na análise farmacocinética populacional de dados de estudos clínicos em doentes com melanoma metastático, o compromisso renal ligeiro e moderado pré-existente não influenciou a *Cl* de ipilimumab. Os dados clínicos e farmacocinéticos com compromisso renal grave preexistente são limitados; não se consegue determinar a potencial necessidade de ajuste posológico.

Compromisso hepático

Na análise farmacocinética populacional de dados de ensaios clínicos em doentes com melanoma metastático, a compromisso hepático ligeiro pré-existente não influenciou a *Cl* de ipilimumab. Os dados clínicos e farmacocinéticos com compromisso hepático moderado preexistente são limitados; não se consegue determinar a potencial necessidade de ajuste posológico. Não foram identificados doentes com compromisso hepático grave preexistente em estudos clínicos.

População pediátrica

Para ipilimumab em monoterapia, com base numa análise farmacocinética da população por meio dos dados agrupados disponíveis de 565 doentes adultos de 4 estudos de fase 2 (N = 521) e 2 estudos pediátricos (N = 44) a *Cl* do ipilimumab aumentou com o aumento do peso corporal basal. A idade (2-87 anos) não teve nenhum efeito clinicamente importante na *Cl* de ipilimumab. A média geométrica estimada da *Cl* é de 8,72 ml/h em doentes adolescentes com idade compreendida entre ≥ 12 e < 18 anos. As exposições em adolescentes são comparáveis às dos adultos tratados com a mesma dose mg/kg. Com base na simulação em doentes adultos e pediátricos, a exposição comparável é alcançada em doentes adultos e pediátricos com a dose recomendada de 3 mg/kg a cada 3 semanas.

Para ipilimumab em associação com nivolumab, espera-se que as exposições de ipilimumab e nivolumab em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos sejam comparáveis às verificadas em doentes adultos que recebem a dose recomendada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos de toxicologia de dose repetida em macacos, o ipilimumab foi geralmente bem tolerado. As reações adversas mediadas pelo sistema imunitário foram observadas com pouca frequência (~3%) e incluíram colite (que resultou num caso fatal), dermatite e reação à perfusão (possivelmente devido a uma libertação aguda de citocina resultante de uma taxa de injeção rápida). Num estudo foi observada uma diminuição no peso da tiroide e dos testículos sem ser acompanhada de dados histopatológicos; não se sabe a relevância clínica destes dados.

Os efeitos do ipilimumab no desenvolvimento pré e pós-natal foram investigados num estudo conduzido com macacos cinomolgos. Macacas grávidas receberam ipilimumab a cada 3 semanas, em níveis de exposição (AUC) semelhantes ou superiores aos níveis associados a uma dose clínica de 3 mg/kg de ipilimumab, desde a fase inicial da organogénese no primeiro trimestre até ao parto. Nos primeiros dois trimestres de gravidez não foram detetados efeitos na reprodução relacionados com o tratamento. A partir do terceiro trimestre, em ambos os grupos de ipilimumab verificou-se uma incidência superior de abortos, nados-mortos, parto prematuro (com baixo peso à nascença associado) e mortalidade infantil, quando comparado com o grupo de controlo com animais. Estes achados eram dose dependente. Adicionalmente, foram identificadas anomalias viscerais ou externas no sistema urogenital de 2 crias expostas ao ipilimumab *in utero*. Uma cria do sexo feminino apresentou agenesia renal unilateral no rim esquerdo e na uretra, e uma do sexo masculino apresentou uretra imperfurada com obstrução urinária associada e edema subcutâneo do escroto. Não é clara a relação destas malformações com o tratamento.

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagénico e carcinogénico do ipilimumab. Não foram realizados estudos na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Tris-cloridrato (2-amino-2-hidroximetil-1,3-cloridrato propanediol)

Cloreto de sódio

Manitol (E421)

Ácido pentético (ácido dietilenotriamina penta acético)

Polissorbato 80

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos

Após abertura

Do ponto de vista microbiológico, após a abertura, o medicamento deve ser administrado de imediato por perfusão, ou diluído e administrado por perfusão. A estabilidade química e física, durante a utilização, do concentrado não diluído ou diluído (entre 1 e 4 mg/ml) foi demonstrada durante 24 horas a 25 °C e a 2 °C a 8 °C. Se não for utilizado de imediato, a solução para perfusão (não diluída ou diluída) pode ser conservada até 24 horas refrigerada (2 °C a 8 °C) ou à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C- 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura ou diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

10 ml de concentrado num frasco para injetáveis (vidro do tipo I) com rolha (borracha de butilo revestida) e selo de abertura fácil (alumínio). Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

40 ml de concentrado num frasco para injetáveis (vidro do tipo I) com rolha (borracha de butilo revestida) e selo de abertura fácil (alumínio). Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A preparação deve ser realizada por pessoal treinado de acordo com as boas práticas, especialmente em relação à assepsia.

Cálculo da dose:

Ipilimumab em monoterapia ou ipilimumab em associação com nivolumab:

A dose prescrita para o doente é administrada em mg/kg. Com base nesta dose prescrita, calcular a dose total a ser administrada. Pode ser necessário mais do que um frasco para injetáveis de YERVOY concentrado para administrar a dose total ao doente.

- Cada frasco para injetáveis de 10 ml de YERVOY concentrado fornece 50 mg de ipilimumab; cada frasco para injetáveis de 40 ml fornece 200 mg de ipilimumab.
- A dose total de ipilimumab em mg = o peso do doente em kg × a dose prescrita em mg/kg.
- O volume de YERVOY concentrado para preparar a dose (ml) = a dose total em mg, dividida por 5 (a concentração de YERVOY concentrado estéril é de 5 mg/ml).

Preparação da perfusão:

Assegurar manipulação asséptica durante a preparação da perfusão.

YERVOY pode ser utilizado para administração intravenosa:

- sem diluição, após ser transferido para um recipiente de perfusão utilizando uma seringa estéril apropriada;
- ou
- após diluição até 5 vezes o volume original do concentrado (até 4 partes de solvente para 1 parte de concentrado). A concentração final deve estar entre 1 a 4 mg/ml. Para diluir YERVOY concentrado, pode utilizar quer:
 - solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%); ou
 - solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%)

ETAPA 1

- Deixar o número apropriado de frascos para injetáveis de YERVOY à temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos.
- Inspeccionar YERVOY concentrado quanto a partículas ou alteração de cor. YERVOY concentrado é um líquido límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido que pode conter partículas claras (poucas). Não utilizar se apresentar uma quantidade não habitual de partículas e sinais de alteração de cor.
- Retirar o volume necessário de YERVOY concentrado utilizando uma seringa estéril apropriada.

ETAPA 2

- Transferir o concentrado para um recipiente estéril, de vidro para perfusão ou saco intravenoso (PVC ou não-PVC).
- Se aplicável, diluir com o volume necessário de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Para facilitar a preparação, o concentrado também pode ser transferido diretamente para um saco pré-cheio que contenha o volume apropriado de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Misturar suavemente a perfusão por rotação manual.

Administração:

A perfusão de YERVOY não pode ser administrada por via intravenosa rápida nem como injeção em bólus.

Administrar a perfusão de YERVOY por via intravenosa durante um período de 30 minutos.

A perfusão de YERVOY não deve ser perfundida simultaneamente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos. Para a perfusão utilizar uma linha de perfusão separada.

Utilizar um recipiente de perfusão e um filtro em linha estéril, não pirogénico, de baixa ligação às proteínas (tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm).

A perfusão de YERVOY é compatível com:

- Conjuntos de perfusão em PVC
- Filtros em linha de polietersulfona (0,2 µm a 1,2 µm) e de nylon (0.2 µm)

No final da perfusão, fazer correr na linha a solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%).

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/698/001-002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de julho de 2011

Data da última renovação: 21 de abril de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Lotte Biologics USA, LLC
6000 Thompson Road
East Syracuse, Nova Iorque 13057
Estados Unidos da América

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que fornece o seguinte a todos os médicos que se espera que prescrevam YERVOY/ tenham acesso ao seguinte para fornecer aos seus doentes:

- Guia com informação para Doentes, incluindo os Cartões de Alerta

Principais elementos do Guia com informação e do Cartão de alerta para o doente:

- Breve introdução a ipilimumab e do objetivo da ferramenta de minimização de risco.
- Informação de que o ipilimumab pode causar efeitos indesejáveis graves em muitas partes do organismo, o que pode levar à morte e à necessidade do tratamento imediato
- Pedido para informar o médico de todas as condições médicas antes do tratamento.
- Descrição dos principais sintomas das reações adversas imunitárias e a importância da sua notificação imediata ao médico que está a fazer o tratamento, se os sintomas ocorrerem, persistirem ou se agravarem.
 - Gastrointestinais: diarreia, fezes sanguinolentas, dor abdominal, náuseas ou vômitos
 - Hepáticas: amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos
 - Cutâneas: erupção cutânea, bolhas e/ou descamação, feridas na boca
 - Oculares: visão turva, alterações da visão, dor ocular,
 - Gerais: febre, cefaleias, sensação de cansaço, tonturas ou desmaio, urina escura, hemorragia, fraqueza, entorpecimento das pernas, braços ou faces, alterações no comportamento, tais como diminuição do desejo sexual, estar irritável ou esquecer-se
- A importância do doente não tentar tratar os seus próprios sintomas sem consultar primeiro o seu profissional de saúde.
- Espaço reservado, incluindo o endereço do Folheto Informativo na Internet no site da EMA
- A importância do doente ter sempre consigo o Cartão de Alerta do doente destacável e com tamanho "de bolso" para o mostrar sempre que procure um profissional de saúde que não seja o médico prescritor (por exemplo, profissionais de saúde em caso de urgência). O Cartão recorda o doente sobre os principais sintomas que necessitam de ser notificados imediatamente ao médico/enfermeiro. Também contém um local para colocar os detalhes de contacto do médico e para alertar outros médicos de que o doente está a ser tratado com ipilimumab.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve chegar a acordo sobre o formato e o conteúdo do material acima mencionado com a Autoridade Nacional Competente, antes da comercialização do medicamento no Estado Membro.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): Para melhor esclarecer a contribuição de ipilimumab para a eficácia e toxicidade do regime de associação de nivolumab e ipilimumab, o Titular da AIM deve realizar e apresentar os resultados de um estudo clínico aleatorizado comparando a eficácia e segurança da associação de nivolumab e ipilimumab face a nivolumab em monoterapia em doentes adultos não tratados, com carcinoma de células renais avançado de risco intermédio/alto e com um espectro adequado de níveis de expressão de PD-L1. Este estudo deve ser conduzido de acordo com um protocolo acordado.	31 outubro 2024

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

YERVOY 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão
Ipilimumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml do concentrado contém 5 mg de ipilimumab.
Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de ipilimumab.
Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de ipilimumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: tris-cloridrato, cloreto de sódio, manitol (E421), ácido pentético, polissorbato 80, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis. Ver o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização única.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
<NN:>

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

YERVOY 5 mg/ml concentrado estéril
Ipilimumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml do concentrado contém 5 mg de ipilimumab.
Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de ipilimumab.
Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de ipilimumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: tris-cloridrato, cloreto de sódio, manitol (E421), ácido pentético, polisorbato 80, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado estéril

50 mg/10 ml
200 mg/40 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via IV
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização única.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

YERVOY 5 mg/ml concentrado para solução para perfusão ipilimumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é YERVOY e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar YERVOY
3. Como utilizar YERVOY
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar YERVOY
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é YERVOY e para que é utilizado

YERVOY contém a substância ativa ipilimumab, uma proteína que ajuda as células do seu sistema imunitário a atacar e destruir as células cancerosas.

O ipilimumab é utilizado individualmente para tratar o melanoma avançado (um tipo de cancro da pele) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.

Ipilimumab em associação com nivolumab é utilizado para tratar

- melanoma avançado (um tipo de cancro de pele) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos
- carcinoma avançado das células renais (cancro nos rins avançado) nos adultos
- mesotelioma pleural maligno (um tipo de cancro que afeta o revestimento dos pulmões) em adultos
- carcinoma colorretal avançado (cancro do cólon ou recto) em adultos
- cancro esofágico avançado (cancro da garganta) em adultos.

O ipilimumab em associação com nivolumab e quimioterapia é utilizado para tratar o cancro do pulmão de células não-pequenas avançado (um tipo de cancro do pulmão) em adultos.

Como YERVOY pode ser administrado em associação com outros medicamentos anti-cancro, é importante que também leia o folheto informativo destes medicamento. Caso tenha quaisquer dúvidas sobre estes medicamentos, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de utilizar YERVOY

YERVOY não lhe deve ser administrado

- se tem **alergia** ao ipilimumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 "Conteúdo da embalagem e outras informações"). **Fale com o seu médico** se tiver dúvidas.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar YERVOY, pois pode causar:

- **Problemas com o seu coração**, como alterações no ritmo ou na frequência do batimento cardíaco ou um ritmo cardíaco anormal.
- **Inflamação dos intestinos (colite)** que pode agravar para hemorragias (sangramento) ou perfuração dos intestinos. Os sinais e sintomas de colite podem incluir diarreia (fezes aquosas, soltas ou moles), um número maior do que o habitual de defecações, sangue nas fezes ou fezes mais escuras, dor ou sensibilidade na zona do estômago.
- **Problemas com os seus pulmões** tais como dificuldade em respirar ou tosse. Estes podem ser sinais de inflamação dos pulmões (pneumonite ou doença pulmonar intersticial).
- **Inflamação do fígado (hepatite)** que pode levar a insuficiência hepática (do fígado). Os sinais e sintomas de hepatite podem incluir amarelecimento da pele ou olhos (icterícia), dor na zona direita do estômago, cansaço.
- **Inflamação da pele** que pode levar a reação grave na pele (conhecida como necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)). Os sinais e sintomas de reação na pele grave podem incluir erupção na pele com ou sem comichão, descamação da pele, pele seca, febre, fadiga, inchaço da cara ou dos glânglios linfáticos, aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos) e efeitos no fígado, rins ou pulmões. Por favor, tenha em atenção que a reação designada DRESS poderá desenvolver-se semanas ou meses após a sua última dose.
- **Inflamação dos nervos** que pode levar a paralisia. Os sintomas de problemas nos nervos podem incluir fraqueza dos músculos, entorpecimento ou formigueiro das mãos ou pés, perda de consciência ou dificuldade em acordar.
- **Inflamação ou problemas com os seus rins.** Os sinais e sintomas podem incluir testes da função renal alterados, ou diminuição do volume de urina.
- **Inflamação das glândulas que produzem hormonas** (especialmente da hipófise e das glândulas suprarrenal e tiroide) que podem afetar o funcionamento destas glândulas. Os sinais e sintomas que as suas glândulas não estão a funcionar devidamente podem incluir cefaleias (dor de cabeça), visão turva ou dupla, cansaço, diminuição do desejo sexual e alterações no comportamento.
- **Diabetes do tipo I, incluindo cetoacidose diabética** (ácido no sangue produzido pela diabetes).
- **Inflamação dos músculos** tais como miocardite (inflamação do músculo cardíaco), miosite (inflamação dos músculos) e rbdomiólise (rigidez nos músculos e articulações, espasmos musculares). Os sinais e sintomas podem incluir dores musculares, rigidez, fraqueza, dor no peito ou fadiga severa.
- **Inflamação dos olhos.** Os sinais e sintomas podem incluir vermelhidão no olho, dor no olho, problemas de visão, visão turva ou perda temporária de visão.
- **Linfocitose hemofagocítica.** Uma doença rara em que o nosso sistema imunológico produz demasiadas células de combate de infeção normais chamadas histiócitos e linfócitos. Os sintomas podem incluir aumento do fígado e/ou baço, erupção da pele, aumento dos nódulos linfáticos, problemas respiratórios, nódos negras, anomalias nos rins e problemas de coração.
- **Rejeição de transplante de órgão.**

Informe o seu médico imediatamente se tiver algum destes sinais ou sintomas ou se estes se agravarem. **Não tente tratar os seus sintomas com outros medicamentos.** O seu médico poderá dar-lhe outros medicamentos para prevenir complicações mais graves e para diminuir os seus sintomas, atrasar a dose seguinte de YERVOY ou parar o seu tratamento com YERVOY.

Ter em atenção que estes sinais e sintomas são **por vezes retardados**, e podem-se desenvolver semanas ou meses após a última dose. Antes do tratamento, o seu médico irá avaliar o seu estado de saúde geral. Também terá de realizar **análises ao sangue** durante o tratamento.

Confirme com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado YERVOY

- se tiver uma **doença autoimune** (uma condição em que o organismo ataca as suas próprias células);
- se tiver, ou alguma vez tenha tido, **uma infeção viral crónica do fígado**, incluindo hepatite B (VHB) ou hepatite C (VHC);
- se tiver infeção pelo **vírus da imunodeficiência humana** (VIH) ou síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).
- caso tenha experienciado anteriormente uma reação grave da pele numa terapêutica prévia anticancerígena.
- se tiver historial de inflamação dos pulmões

Crianças e adolescentes

YERVOY não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, exceto adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que tenham melanoma.

Outros medicamentos e YERVOY

Antes de lhe ser administrado YERVOY, informe o seu médico

- se estiver a tomar quaisquer medicamentos que diminuam o funcionamento do sistema imunitário, tais como corticosteroides. Estes medicamentos podem interferir com o efeito de YERVOY. No entanto, quando estiver a ser tratado com YERVOY, o seu médico poderá dar-lhe corticosteroides para reduzir os efeitos indesejáveis que poderá ter com YERVOY.
- se estiver a tomar medicamentos que impeçam o sangue de formar coágulos (anticoagulantes). Estes medicamentos podem aumentar a probabilidade de hemorragia no estômago ou intestino, um efeito indesejável de YERVOY.
- Se lhe foi prescrito recentemente Zelboraf (vemurafenib, outro medicamento utilizado para o tratamento do cancro da pele). Quando YERVOY é administrado após terapêutica prévia de vemurafenib, poderá verificar-se um risco acrescido de efeitos indesejáveis na pele.

Informe também o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos.

Não tome quaisquer outros medicamentos durante o seu tratamento sem falar primeiro com o seu médico. Com base em dados preliminares, a associação de YERVOY (ipilimumab) e vemurafenib, não é recomendada devido à toxicidade aumentada para o fígado.

Gravidez e amamentação

Informe o seu médico se estiver grávida, a planear engravidar ou se estiver a amamentar.

Não pode utilizar YERVOY se estiver grávida, a não ser que o seu médico o tenha especificamente recomendado. Os efeitos de YERVOY na mulher grávida não são conhecidos, mas é possível que a substância ativa, ipilimumab, possa prejudicar um bebé ainda por nascer.

- Se estiver em risco de engravidar, tem de utilizar **métodos contraceptivos eficazes** durante o tratamento com YERVOY.
- Se engravidar durante o tratamento com YERVOY **informe o seu médico**.

Não se sabe se o ipilimumab passa para o leite materno. No entanto, não se espera uma exposição significativa ao ipilimumab do bebé amamentado e não se prevêem efeitos no bebé amamentado. Pergunte ao seu médico se pode amamentar durante ou após o tratamento com YERVOY.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza, não ande de bicicleta nem utilize máquinas se lhe foi administrado YERVOY a não ser que esteja seguro de que se sente em condições. A sensação de cansaço ou fraqueza é um efeito indesejável muito frequente de YERVOY. Tal pode afetar a sua capacidade de conduzir, de andar de bicicleta ou de utilizar máquinas.

YERVOY contém sódio

Informe o seu médico se estiver numa dieta com baixo teor de sódio (pouco sódio) antes de lhe ser administrado YERVOY.

Este medicamento contém 23 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis de 10 ml. Isto é equivalente a 1,15% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Este medicamento contém 92 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis de 40 ml. Isto é equivalente a 4,60% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como utilizar YERVOY

Como YERVOY é administrado

YERVOY será administrado num hospital ou numa clínica sob a supervisão de um médico com experiência.

Quando Yervoy é administrado isoladamente, para o tratamento do cancro da pele, YERVOY será administrado como perfusão (gota a gota) numa veia (por via intravenosa) durante um período de 30 minutos.

Quando YERVOY é administrado em associação com nivolumab para o tratamento do cancro da pele, ser-lhe-á administrada uma perfusão durante um período de 30 minutos a cada 3 semanas durante as primeiras 4 doses (fase de associação). Posteriormente, nivolumab será administrado em perfusão durante um período de 30 ou 60 minutos, a cada 2 ou 4 semanas, dependendo da dose que estiver a receber (fase de agente único).

Quando YERVOY é administrado em associação com nivolumab para o tratamento do cancro dos rins avançado, ser-lhe-á administrada uma perfusão durante um período de 30 minutos a cada 3 semanas durante as primeiras 4 doses (fase de associação). Posteriormente, nivolumab será administrado em perfusão durante um período de 30 ou 60 minutos, a cada 2 ou 4 semanas, dependendo da dose que estiver a receber (fase de agente único).

Quando YERVOY é administrado em associação com nivolumab para o tratamento do cancro do cólon ou recto avançado em adultos, ser-lhe-á administrada uma perfusão durante um período de 30 minutos a cada 3 semanas durante as primeiras 4 doses (fase de associação). Posteriormente, nivolumab será administrado em perfusão durante um período de 30 minutos, a cada 2 semanas (fase de agente único).

Quando YERVOY é administrado em associação com nivolumab para o tratamento do mesotelioma pleural maligno, ou cancro esofágico avançado, ser-lhe-á administrada uma perfusão durante um período de 30 minutos, cada 6 semanas.

Quando YERVOY é administrado em associação com nivolumab e quimioterapia para o tratamento do cancro do pulmão das células não pequenas avançado, ser-lhe-á administrada uma perfusão durante um período de 30 minutos a cada 6 semanas. Após os 2 ciclos de quimioterapia estarem completados, ipilimumab ser-lhe-á administrado em associação com nivolumab como uma perfusão durante um período de 30 minutos a cada 6 semanas.

Que quantidade de YERVOY é administrada

Quando Yervoy é administrado isoladamente, para o tratamento do cancro da pele, a dose recomendada é de 3 mg de ipilimumab por quilograma do seu peso corporal.

A quantidade de YERVOY que lhe será administrada será calculada com base no seu peso corporal. Dependendo da sua dose, parte ou a totalidade do conteúdo do frasco para injetáveis de YERVOY pode ser diluído antes da administração com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Pode ser necessário mais do que um frasco para injetáveis para se ter a dose necessária.

Será tratado com YERVOY uma vez cada 3 semanas, para um total de 4 doses. Poderá notar o aparecimento de novas lesões ou o crescimento de lesões existentes na sua pele, o que poderá ser de esperar quando estiver a ser tratado com YERVOY. O seu médico continuará a dar-lhe YERVOY durante um total de 4 doses, dependendo da sua tolerância ao tratamento.

Quando YERVOY é administrado em associação com nivolumab para o tratamento do cancro da pele em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, a dose recomendada de YERVOY é de 3 mg de ipilimumab por quilograma do seu peso corporal a cada 3 semanas durante as primeiras 4 doses (fase de associação). Posteriormente, a dose recomendada de nivolumab (fase de agente único) é de 240 mg administrada a cada 2 semanas ou de 480 mg administrada a cada 4 semanas em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e com um peso de, pelo menos, 50 kg ou 3 mg de nivolumab por quilograma do seu peso corporal administrados a cada 2 semanas ou 6 mg de nivolumab por quilograma do seu peso corporal administrados a cada 4 semanas para adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com um peso inferior a 50 kg.

Quando YERVOY é administrado em associação com nivolumab para o tratamento do cancro renal avançado, a dose recomendada de YERVOY é de 1 mg de ipilimumab por quilograma do seu peso corporal a cada 3 semanas durante as primeiras 4 doses (fase de associação). Posteriormente, a dose recomendada de nivolumab é de 240 mg administrada a cada 2 semanas ou de 480 mg administrada a cada 4 semanas (fase de agente único).

Quando YERVOY é administrado em associação com nivolumab para o tratamento do cancro do cólon ou recto avançado, a dose recomendada de YERVOY é 1 mg de ipilimumab por quilograma de peso corporal cada 3 semanas para as primeiras 4 doses (fase de associação). Posteriormente, a dose recomendada de nivolumab é 240 mg cada 2 semanas (fase de agente único).

Quando YERVOY é administrado em associação com nivolumab para o tratamento do mesotelioma pleural maligno, ou cancro esofágico avançado, a dose recomendada de YERVOY é 1 mg de ipilimumab por quilograma do seu peso corporal a cada 6 semanas.

Quando YERVOY é administrado em associação com nivolumab e quimioterapia para o tratamento do cancro do pulmão das células não pequenas avançado, a dose recomendada de YERVOY é 1 mg de ipilimumab por quilograma do seu peso corporal. Ser-lhe-á administrada uma perfusão durante um período de 30 minutos a cada 6 semanas.

Se lhe faltar uma dose de YERVOY

É muito importante que receba todas as doses de YERVOY. Se não receber uma dose, pergunte ao médico quando deverá receber a dose seguinte.

Se parar de utilizar YERVOY

A interrupção do tratamento com YERVOY pode parar o efeito do medicamento. Não pare o tratamento com YERVOY a não ser que o tenha discutido com o médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o seu tratamento ou a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

Quando YERVOY é administrado em associação com nivolumab ou em associação com nivolumab e quimioterapia, primeiro ser-lhe-á administrado nivolumab seguido de YERVOY e depois da quimioterapia.

Consulte o folheto informativo dos outros medicamentos anti-cancro para compreender a utilização destes medicamento. Caso tenha quaisquer dúvidas sobre estes medicamentos, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. O seu médico discutirá o assunto consigo e explicará os riscos e benefícios do tratamento.

Tenha conhecimento de sintomas de inflamação importantes

YERVOY atua no seu sistema imunitário e pode causar **inflamação** em algumas partes do seu organismo.

A inflamação pode causar lesões graves ao seu organismo e algumas situações inflamatórias podem ser potencialmente fatais (pode causar a morte).

Os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados em doentes a receber apenas 3 mg/kg de ipilimumab:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- perda de apetite
- diarreia (fezes aquosas, soltas ou moles), vômitos ou sentir-se doente (náuseas), obstipação, dor no estômago
- erupção na pele, comichão
- dor nos músculos, ossos, ligamentos, tendões e nervos

- sensação de cansaço ou fraqueza, reação no local da injeção, febre, edema (inchaço), dor

**→ Informe o seu médico imediatamente se tiver algum destes efeitos indesejáveis.
Não tente tratar os sintomas com outros medicamentos.**

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- infecção bacteriana grave do sangue (sepsia), infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório
- dor tumoral
- uma diminuição do número de glóbulos vermelhos (que transportam o oxigénio) no sangue, dos glóbulos brancos (que são importantes no combate às infeções) no sangue ou das plaquetas (células que ajudam o sangue a coagular)
- função diminuída da glândula tiroide que pode causar cansaço ou aumento de peso, função diminuída (hipopituitarismo) ou inflamação (hipofisite) da hipófise, glândula situada na base do cérebro
- desidratação (perda de água)
- confusão, depressão
- acumulação excessiva de líquidos no cérebro, lesão nos nervos (causando dor, fraqueza e câibras), tonturas, cefaleias (dores de cabeça)
- visão turva, dor nos olhos
- batimentos cardíacos irregulares ou anormais
- tensão arterial baixa, vermelhidão temporária da face e pescoço, sensação de calor intenso com aumento da sudação e batimento rápido do coração
- dificuldade em respirar (dispneia), tosse, febre dos fenos
- hemorragia no estômago ou intestino, inflamação dos intestinos (colite), azia, úlceras na boca e feridas herpéticas (estomatite)
- função hepática (do fígado) alterada

- inflamação do revestimento da superfície interna de um órgão em particular
- inflamação e vermelhidão da pele, alteração da coloração da pele em manchas (vitiligo), urticária (erupção na pele com comichão e inchaço), perda ou enfraquecimento do cabelo, transpiração em excesso à noite, pele seca
- dor nos músculos e articulações (artralgia), espasmos nos músculos, inflamação das articulações (artrite)
- insuficiência da função dos rins
- calafrios, perda de energia
- doença do tipo gripal
- diminuição de peso corporal

→ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum destes efeitos indesejáveis.
Não tente tratar os sintomas com outros medicamentos.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- infecção bacteriana grave do sangue (choque séptico), inflamação em volta do cérebro ou da espinal medula, inflamação do estômago e intestinos, inflamação da parede dos intestinos (causando febre, vômitos e dor no estômago), infecção nos pulmões (pneumonia)
- um conjunto de sintomas devido ao cancro no organismo tais como níveis aumentados de cálcio e de colesterol no sangue e níveis baixos de açúcar no sangue (síndrome paraneoplásico)
- aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos)
- reação alérgica
- diminuição da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais (glândulas localizadas por cima dos rins), função aumentada da glândula tiroide, que pode causar batimento cardíaco rápido, sudação e perda de peso, alteração das glândulas que produzem hormonas sexuais
- função diminuída das glândulas suprarrenais causada por um funcionamento diminuído do hipotálamo (parte do cérebro)
- um conjunto de complicações metabólicas que acontecem depois do tratamento do cancro caracterizadas pelos níveis aumentados de potássio e fosfato no sangue, e níveis baixos de cálcio no sangue (síndrome de lise tumoral)
- alterações do estado mental, diminuição do desejo sexual
- inflamação grave dos nervos e potencialmente fatal (pode causar a morte) causando dor, fraqueza ou paralisia nas extremidades (síndrome de Guillain-Barré), desmaio, inflamação dos nervos dentro do cérebro, dificuldade em coordenar movimentos (ataxia), tremores, contração dos músculos breve e independente da vontade, dificuldade em falar
- inflamação do olho (conjuntivite), hemorragia nos olhos, inflamação da zona do olho com cor, diminuição da visão, sensação do corpo estranho nos olhos, olhos inchados com corrimento, inchaço do olho, inflamação das pálpebras
- inflamação dos vasos sanguíneos, doença dos vasos sanguíneos, diminuição no fornecimento de sangue às extremidades, tensão arterial baixa quando se está de pé
- dificuldade extrema em respirar, acumulação de líquido nos pulmões, inflamação dos pulmões
- perfuração no intestino, inflamação do intestino delgado, inflamação do intestino ou pâncreas (pancreatite), úlcera péptica, inflamação do esófago, bloqueio intestinal, inflamação do ânus e da parede retal (marcada pelas fezes com sangue e necessidade frequente de defecar)
- insuficiência do fígado, inflamação do fígado, aumento do fígado, amarelecimento da pele ou olhos (icterícia)
- descamação grave e possivelmente fatal da pele (necrólise epidérmica tóxica)
- inflamação dos músculos causando dor ou rigidez na anca e ombro
- inflamação do rim, ou sistema nervoso central
- inflamação em vários órgãos
- inflamação dos músculos esqueléticos
- fraqueza muscular
- doença no rim
- ausência de períodos menstruais (menstruação)
- problemas em vários órgãos, reação relacionada com a perfusão do medicamento

- alteração na cor do cabelo
- inflamação da bexiga. Os sinais e sintomas podem incluir micção frequente e/ou dolorosa, necessidade urgente de urinar, sangue na urina, dor ou pressão na parte inferior do abdômen.

→ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum destes efeitos indesejáveis.
Não tente tratar os sintomas com outros medicamentos.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- doença inflamatória dos vasos sanguíneos (mais frequentemente das artérias da cabeça)
- inchaço da glândula da tireoide (tiroidite)
- doença na pele caracterizada por pápulas vermelhas secas cobertas de escamas (psoríase)
- inflamação e vermelhidão da pele (eritema multiforme)
- um tipo de reação na pele grave caracterizada por erupção, acompanhada de uma ou mais das seguintes características: febre, inchaço da cara e dos glânglios linfáticos, aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos), efeitos no fígado, rins, ou pulmões (uma reação designada DRESS).
- um distúrbio inflamatório (mais provavelmente de origem auto-imune) que afeta os olhos, a pele e as membranas das orelhas, cérebro e medula espinal (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada), descolamento da membrana na parte de trás do olho (descolamento seroso da retina)
- os sintomas de diabetes do tipo I ou cetoacidose diabética incluem maior sensação de fome ou sede do que habitualmente, necessidade de urinar com maior frequência, perda de peso, sensação de cansaço, sensação de doença, dor de estômago, respiração rápida e profunda, confusão mental, sonolência não habitual, hálito com cheiro doce, gosto doce ou metálico no boca, odor diferente da urina ou da transpiração
- fraqueza muscular e cansaço sem atrofia (miastenia gravis)

→ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum destes efeitos indesejáveis.
Não tente tratar os sintomas com outros medicamentos.

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)

- Reação alérgica grave e susceptível de colocar a vida em risco

→ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum destes efeitos indesejáveis.
Não tente tratar os sintomas com outros medicamentos.

Adicionalmente, os seguintes efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas) foram comunicados em doentes que receberam outras doses para além de 3 mg/kg de YERVOY, em ensaios clínicos:

- tríade de sintomas (meningismo): rigidez do pescoço, intolerância (não suportar) às luzes brilhantes e dores de cabeça, desconforto do tipo gripal
- inflamação do músculo do coração, fraqueza do músculo do coração, fluido em torno do coração
- inflamação do fígado ou pâncreas, nódulos de células inflamatórias em vários órgãos do seu corpo
- infeção dentro do abdômen
- lesões dolorosas na pele dos braços e pernas e face (eritema nodoso)
- função aumentada da hipófise
- função diminuída da glândula paratiroide
- inflamação do olho, inflamação do músculo do olho
- audição diminuída

- má circulação sanguínea fazendo os dedos do pé e mão dormentes ou pálidos
- lesão nos tecidos das mãos e pés causando vermelhidão, inchaço e bolhas

→ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum destes efeitos indesejáveis.
Não tente tratar os sintomas com outros medicamentos.

Outros efeitos indesejáveis que foram notificados com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- rejeição de transplante de órgão
- um tipo de doença na pele com formação de bolhas (designada penfigoide)
- um problema em que o sistema imunológico produz demasiadas células de combate à infeção chamadas histiócitos e linfócitos, podendo causar vários sintomas (denominado linfocitose hemofagocítica). Os sintomas podem incluir aumento do fígado e/ou baço, erupção da pele, aumento dos nódulos linfáticos, problemas respiratórios, nódos negros, anomalias nos rins e problemas de coração.
- dor, dormência, formigueiro, ou fraqueza nos braços ou pernas; problemas na bexiga ou intestinos incluindo necessidade de urinar com maior frequência, incontinência urinária, dificuldade em urinar e obstipação (mielite)

→ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum destes efeitos indesejáveis.
Não tente tratar os sintomas com outros medicamentos.

Alterações nos resultados dos testes

YERVOY pode causar alterações nos resultados dos testes realizados pelo médico. Estão incluídos:

- uma alteração do número de glóbulos vermelhos no sangue (que transportam o oxigénio), dos glóbulos brancos no sangue (que são importantes no combate às infeções) ou das plaquetas (células que ajudam o sangue a coagular)
- uma alteração anormal dos níveis de hormonas e de enzimas do fígado no sangue
- testes da função hepática (do fígado) alterados
- níveis alterados de cálcio, sódio, fosfato ou potássio no sangue
- presença de sangue ou de proteínas na urina
- uma alcalinidade anormalmente alta do sangue e de outros tecidos do organismo
- incapacidade dos rins de retirar de forma normal os ácidos do sangue
- presença de anticorpos no sangue contra algumas das suas próprias células

Os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados em doentes a receber **ipilimumab em associação com outros medicamentos anti-cancro** (a frequência e gravidade dos efeitos indesejáveis podem variar com a associação de medicamentos anti-cancro recebida):

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- infeções do trato respiratório superior
- função diminuída da glândula da tiróide (que pode provocar cansaço ou ganho de peso)
- uma diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue (que transportam o oxigénio), dos glóbulos brancos no sangue (que são importantes no combate às infeções) ou das plaquetas (células que ajudam o sangue a coagular)
- diminuição de apetite, altos (hiperglicemia) ou baixos (hipoglicemia) níveis de açúcar no sangue
- dor de cabeça, tonturas
- dificuldade em respirar (dispneia), tosse
- diarreia (fezes aquosas, soltas ou moles), vômitos ou sentir-se enjoado (náuseas), dor de estômago, obstipação
- erupção na pele, por vezes com bolhas, comichão
- dor nos músculos e nos ossos (dor musculoesquelética), dor nas articulações (artralgia)
- sensação de cansaço ou fraqueza, febre, edema (inchaço)

→ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum destes efeitos indesejáveis.
Não tente tratar os sintomas com outros medicamentos.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- infecção nos pulmões (pneumonia), bronquite, inflamação do olho (conjuntivite)
- aumento dos eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos)
- reação alérgica, reação relacionada com a perfusão do medicamento
- função aumentada da glândula da tiroide (que pode causar aumento do ritmo cardíaco, suor e perda de peso), diminuição da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais (glândulas localizadas por cima dos rins), função hipoativa (hipopituitarismo) ou inflamação (hipofisite) da hipófise situada na base do cérebro, inchaço da glândula da tiroide, diabetes
- desidratação (perda de água), diminuição dos níveis de albumina e fosfato no sangue, diminuição do peso corporal
- inflamação dos nervos (causando dormência, fraqueza, formigueiro ou dor ardente nos braços e pernas)
- visão turva, olhos secos
- ritmo cardíaco acelerado, alterações no ritmo ou na frequência do batimento cardíaco, batimentos cardíacos irregulares ou anormais
- pressão arterial elevada (hipertensão)
- inflamação dos pulmões (pneumonite, caracterizada por tosse e dificuldade em respirar), fluido à volta dos pulmões
- inflamação dos intestinos (colite), úlceras na boca e feridas herpéticas (estomatite), inflamação do pâncreas (pancreatite), boca seca, inflamação do estômago (gastrite)
- inflamação do fígado
- alteração na cor da pele em manchas (vitiligo), vermelhidão da pele, perda de cabelo pouco comum ou enfraquecimento, urticária (comichão, erupção irregular), pele seca
- inflamação das articulações (artrite), espasmo muscular, fraqueza muscular
- falência renal (incluindo perda abrupta da função renal)
- dor, dor no peito, arrepios

→ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum destes efeitos indesejáveis.

Não tente tratar os sintomas com outros medicamentos.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- diminuição dos neutrófilos com febre
- ácido no sangue produzido pela diabetes (cetoacidose diabética)
- aumento dos níveis de ácido no sangue
- inflamação do cérebro; lesão nos nervos que causa dormência e fraqueza (polineuropatia); pé caído (paralisia do nervo peroneal); inflamação dos nervos causada pelo ataque do corpo a si próprio e que causa dormência, fraqueza, formigueiro ou dor ardente (neuropatia autoimune); fraqueza muscular e cansaço sem atrofia (miastenia gravis)
- inflamação do olho que causa vermelhidão ou dor
- batimentos cardíacos irregulares ou anormais, inflamação do músculo cardíaco, ritmo cardíaco diminuído
- inflamação do duodeno
- doenças da pele com manchas vermelhas engrossadas, muitas vezes com escamas prateadas (psoríase), condição severa da pele que provoca manchas vermelhas, muitas vezes com comichão, semelhantes à erupção do sarampo, que se inicia nos membros e às vezes na face e no resto do corpo (eritema multiforme), descamação grave e possivelmente fatal da pele (síndrome de Stevens-Johnson)
- dores musculares, sensibilidade e fraqueza muscular, não causadas pelo exercício (miopatia), inflamação dos músculos (miosite), inflamação dos músculos que provoca dor e rigidez (polimialgia reumática)
- inflamação do rim

→ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum destes efeitos indesejáveis.

Não tente tratar os sintomas com outros medicamentos.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- inflamação não infecciosa temporária e reversível das membranas protetoras que rodeiam o cérebro e a espinal medula (meningite asséptica)
- doenças crônicas associadas à acumulação de células inflamatórias em vários órgãos e tecidos, mais frequentemente nos pulmões (sarcoidose)
- função diminuída da glândula paratiroide
- inflamação temporária dos nervos que causa dor, fraqueza e paralisia nas extremidades (síndrome de Guillain-Barré), inflamação dos nervos
- dor, dormência, formiguelo, ou fraqueza nos braços ou pernas; problemas na bexiga ou intestinos incluindo necessidade de urinar com maior frequência, incontinência urinária, dificuldade em urinar e obstipação (mielite/mielite transversa)
- perfuração intestinal
- descamação grave e possivelmente fatal da pele (necrólise epidérmica tóxica), alterações em qualquer zona da pele e/ou área genital associadas a secura, diminuição da espessura, comichão e dor (líquen esclero-atrófico ou outras afeções líquen)
- doença crônica das articulações (espondiloartropatia), doença em que o sistema imunitário ataca as glândulas que têm a finalidade de libertar substâncias para o exterior, tais como lágrimas e saliva (síndrome de Sjögren), rigidez dos músculos e articulações, espasmo muscular (rabdomiólise)
- um distúrbio inflamatório (mais provavelmente de origem auto-imune) que afeta os olhos, a pele e as membranas das orelhas, cérebro e medula espinal (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada), descolamento da membrana na parte de trás do olho (descolamento seroso da retina)
- inflamação da bexiga. Os sinais e sintomas podem incluir micção frequente e/ou dolorosa, necessidade urgente de urinar, sangue na urina, dor ou pressão na parte inferior do abdómen

→ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver algum destes efeitos indesejáveis.

Não tente tratar os sintomas com outros medicamentos.

Outros efeitos indesejáveis que foram notificados com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- rejeição de transplante de órgão
- um grupo de complicações metabólicas que ocorrem após tratamento para cancro caracterizado por níveis sanguíneos elevados de potássio e de fosfato, e níveis sanguíneos baixos de cálcio (síndrome de lise tumoral)
- inflamação da membrana que reveste o coração e acumulação de fluidos em volta do coração (afeções do pericárdio)
- um problema em que o sistema imunitário produz demasiadas células de combate à infeção chamadas histiócitos e linfócitos, podendo causar vários sintomas (denominado linfocitose hemofagocítica). Os sintomas podem incluir aumento do fígado e/ou baço, erupção da pele, aumento dos nódulos linfáticos, problemas respiratórios, nódoas negras, anomalias nos rins e problemas de coração.

Alterações nos resultados dos testes

YERVOY em associação pode causar alterações nos resultados dos testes realizados pelo médico.

Estão incluídos:

- testes da função hepática alterados (aumentos das enzimas hepáticas aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, gama glutamiltransferase, ou fosfatase alcalina no sangue, níveis aumentados do produto residual bilirrubina no sangue)
- testes de função renal alterados (níveis aumentados de creatinina no sangue)
- um aumento dos níveis da enzima que degrada as gorduras e da enzima que degrada o amido
- aumento ou diminuição dos níveis sanguíneos de cálcio ou potássio
- aumento ou diminuição dos níveis sanguíneos de magnésio ou sódio
- aumento da quantidade de hormona estimuladora da tiróide

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, **fale com o seu médico**. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informação sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar YERVOY

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não conserve para reutilização qualquer porção não utilizada da solução para perfusão. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de YERVOY

- A substância ativa é o ipilimumab.
Cada ml do concentrado contém 5 mg de ipilimumab.
Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 50 mg de ipilimumab.
Cada frasco para injetáveis de 40 ml contém 200 mg de ipilimumab.
- Os outros componentes são tris-cloridrato, cloreto de sódio (ver secção 2 "YERVOY contém sódio"), manitol (E421), ácido pentético, polissorbato 80, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de YERVOY e conteúdo da embalagem

YERVOY concentrado para solução para perfusão é límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido e pode conter partículas claras (poucas).

Está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis de vidro de 10 ml ou 1 frasco para injetáveis de vidro de 40 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

A preparação deve ser realizada por pessoal treinado de acordo com as boas práticas, especialmente em relação à assepsia.

Cálculo da dose:

Ipilimumab em monoterapia ou ipilimumab em associação com nivolumab:

A **dose prescrita** para o doente é administrada em mg/kg. Com base nesta dose prescrita, calcular a dose total a ser administrada. Pode ser necessário mais do que um frasco para injetáveis de YERVOY concentrado para administrar a dose total ao doente.

- Cada frasco para injetáveis de 10 ml de YERVOY concentrado fornece 50 mg de ipilimumab; cada frasco para injetáveis de 40 ml fornece 200 mg de ipilimumab.
- A **dose total de ipilimumab** em mg = o peso do doente em kg × a dose prescrita em mg/kg.
- O **volume de YERVOY concentrado** para preparar a dose (ml) = a dose total em mg, dividida por 5 (a concentração de YERVOY concentrado é de 5 mg/ml).

Preparação da perfusão:

Assegurar manipulação asséptica durante a preparação da perfusão.

YERVOY pode ser utilizado para administração intravenosa:

- **sem diluição**, após ser transferido para um recipiente de perfusão utilizando uma seringa estéril apropriada;
ou
- **após diluição** até 5 vezes o volume original do concentrado (até 4 partes de solvente para 1 parte de concentrado). A concentração final deve estar entre 1 a 4 mg/ml. Para diluir YERVOY concentrado, pode utilizar quer:
 - solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%); ou
 - solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%)

ETAPA 1

- Deixar o número apropriado de frascos para injetáveis de YERVOY à temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos.
- Inspeccionar YERVOY concentrado quanto a partículas ou alteração de cor. YERVOY concentrado é um líquido límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido que pode conter partículas claras (poucas). Não utilizar se apresentar uma quantidade não habitual de partículas e sinais de alteração de cor.
- Retirar o volume necessário de YERVOY concentrado utilizando uma seringa estéril apropriada.

ETAPA 2

- Transferir o concentrado para um recipiente estéril, de vidro para perfusão ou saco para perfusão (PVC ou não-PVC).
- Se aplicável, diluir com o volume necessário de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Para facilitar a preparação, o

concentrado pode também ser transferido diretamente para um saco pré-cheio que contenha o volume apropriado de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Misturar suavemente a perfusão por rotação manual.

Administração:

A perfusão de YERVOY não pode ser administrada por via intravenosa rápida nem como injeção em bólus. Administrar a perfusão de YERVOY por via intravenosa **durante um período de 30 minutos**.

A perfusão de YERVOY não deve ser perfundida simultaneamente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos. Para a perfusão utilizar uma linha de perfusão separada.

Utilizar um recipiente de perfusão e um filtro em linha estéril, não pirogênico, de baixa ligação às proteínas (tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm).

A perfusão de YERVOY é compatível com:

- Conjuntos de perfusão em PVC
- Filtros em linha de polietersulfona (0,2 µm a 1,2 µm) e de nylon (0.2 µm)

No final da perfusão, fazer correr na linha a solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%).

Condições de conservação e prazo de validade:

Frasco para injetáveis antes da abertura

YERVOY tem de ser **conservado no frigorífico** (2 °C a 8 °C). Os frascos para injetáveis têm de ser conservados na embalagem de origem para proteger da luz. YERVOY não deve ser congelado.

Não utilize YERVOY após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Perfusão de YERVOY

Do ponto de vista microbiológico, após a abertura o medicamento **deve ser administrado, de imediato, por perfusão ou diluído e administrado por perfusão**. A estabilidade química e física, durante a utilização do concentrado não diluído ou solução para perfusão diluída (entre 1 e 4 mg/ml) foi demonstrada durante 24 horas à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) ou quando refrigerado (2 °C a 8 °C). Se não for utilizado de imediato, a solução para perfusão (não diluída ou diluída) tem de ser utilizada até 24 horas quando conservada à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) ou refrigerada (2 °C a 8 °C). Outros tempos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

Eliminação:

Não conserve para reutilização qualquer porção não utilizada da solução para perfusão. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.