

YERVOY®
(ipilimumabe)

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

Informações adicionais da Bula para o Profissional
de Saúde

(disponível apenas eletronicamente)



INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados pré-clínicos

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

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

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

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

Dados clínicos

- **MELANOMA METASTÁTICO OU IRRESSECÁVEL**

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

- MDX010-20¹

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	YERVOY® 3 mg/kg n = 137	YERVOY® 3 mg/kg + gp100 ^a n = 403	gp100 ^a n = 136
Mediana Meses	10 meses	10 meses	6 meses

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tratamento do Câncer] (EORTC).

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

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

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

Tabela 3: Resposta objetiva (CA209-067)

	nivolumabe + ipilimumabe (n=314)	nivolumabe (n=316)	ipilimumabe (n=315)
Resposta objetiva (IC de 95%)	185 (59%) (53,3; 64,4)	141 (45%) (39,1; 50,3)	60 (19%) (14,9; 23,8)
Razão de probabilidades (vs. ipilimumabe) (IC de 95%)	6,50 (3,81; 11,08)	3,54 (2,10; 5,95)	
Resposta completa (RC)	54 (17%)	47 (15%)	14 (4%)
Resposta parcial (RP)	131 (42%)	94 (30%)	46 (15%)

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

“+” indica observação censurada.

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

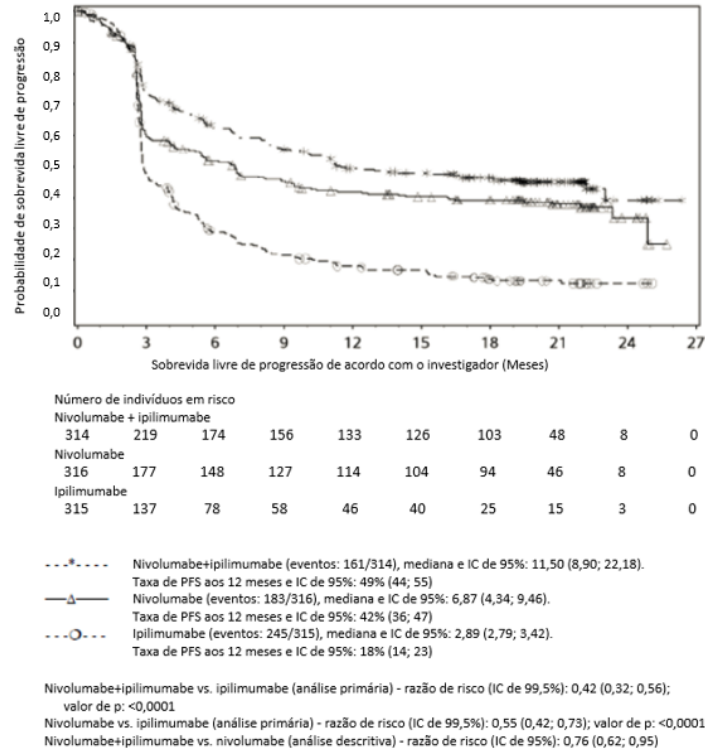
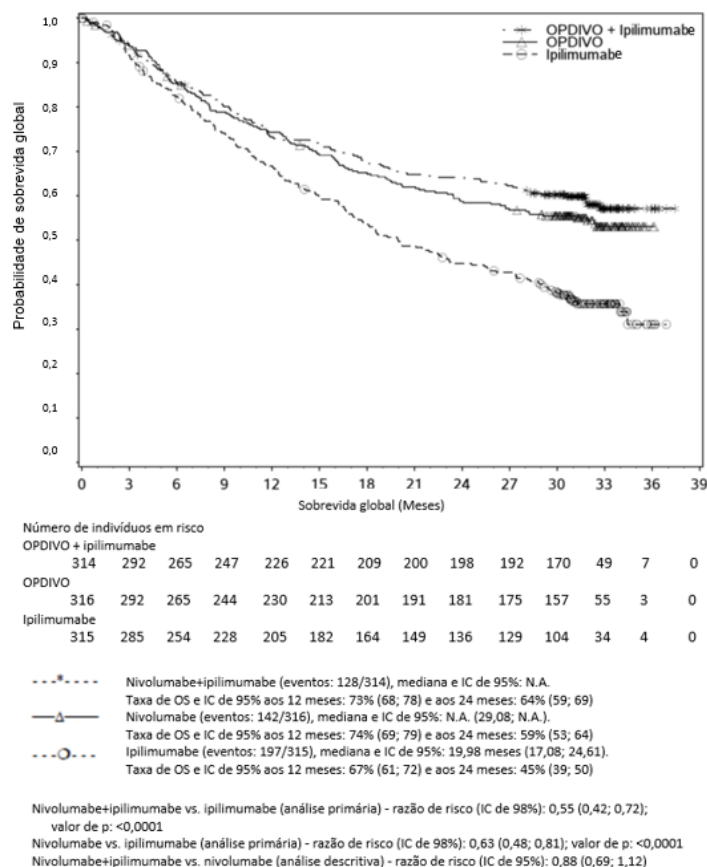


Figura 2: Sobrevida global (CA209-067)



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

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

Eficácia por status de BRAF: após 18 meses de acompanhamento, pacientes positivos para mutação BRAF (V600) e com BRAF tipo selvagem randomizados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe apresentaram uma SLP mediana de 15,5 meses (IC de 95%: 8,0; NA) e 11,3 meses (IC de 95%: 8,3; 22,2), ao passo que aqueles randomizados para o braço de nivolumabe monoterapia

tiveram uma PFS mediana de 5,6 meses (IC de 95%: 2,8; 9,3) e 7,1 meses (IC de 95%: 4,9; 14,3), respectivamente. Os resultados de eficácia para o status BRAF são apresentados na Tabela 4 para SG e Tabela 5 para TRO.

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

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

Acompanhamento mínimo de 28 meses.

NE=não estimado.

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

Tratamento	Positivo para mutação BRAF (V600)			BRAF tipo selvagem		
	Número de respostas/pacientes	TRO% (IC de 95%)	vs. ipilimumabe	Número de respostas/pacientes	TRO% (IC de 95%)	vs. ipilimumabe
nivolumabe + ipilimumabe	69/102	68 (58; 77)		116/212	55 (48; 62)	

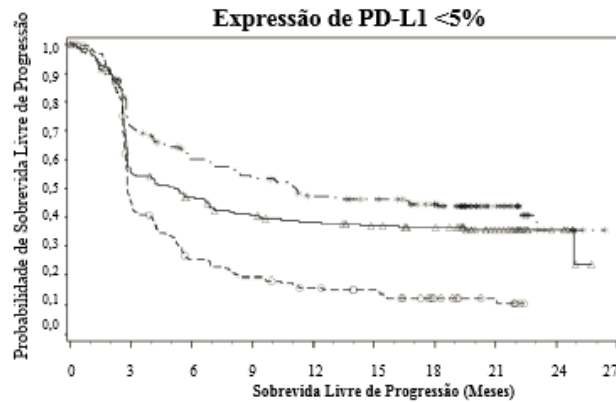
nivolumabe	36/98	37 (27; 47)	105/218	48 (41; 55)
ipilimumabe	23/100	23 (15; 33)	37/215	17 (12; 23)

^a Acompanhamento mínimo de 28 meses.

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

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

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



Número de Indivíduos em Risco

Nivolumabe + Ipilimumabe

210 142 113 101 86 81 69 31 5 0

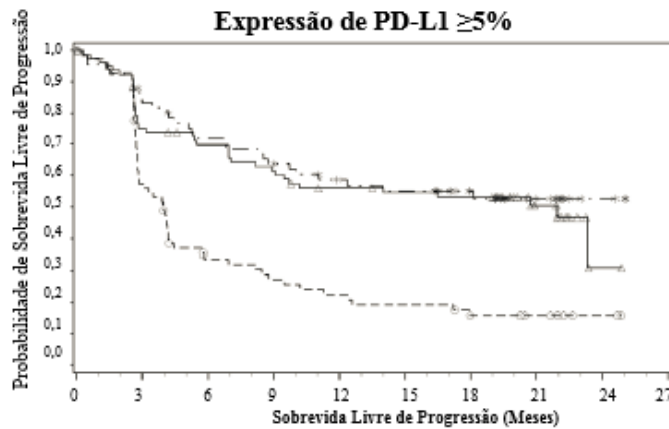
Nivolumabe

208 108 89 75 69 62 55 29 7 0

Ipilimumabe

202 82 45 34 26 22 12 7 0 0

- *--- Nivolumabe+Ipilimumabe (eventos: 111/210), mediana e IC de 95%: 11,10 (7,98; 22,18)
- △— Nivolumabe (eventos: 125/208), mediana e IC de 95%: 5,32 (2,83; 7,06)
- Ipilimumabe (eventos: 159/202), mediana e IC de 95%: 2,83 (2,76; 3,09)
- Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco: 0,42 (0,33; 0,54)
- Nivolumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco: 0,57 (0,45; 0,72)
- Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Nivolumabe - razão de risco: 0,74 (0,58; 0,96)



Número de Indivíduos em Risco

Nivolumabe + Ipilimumabe

68 53 44 39 33 31 22 13 3 0

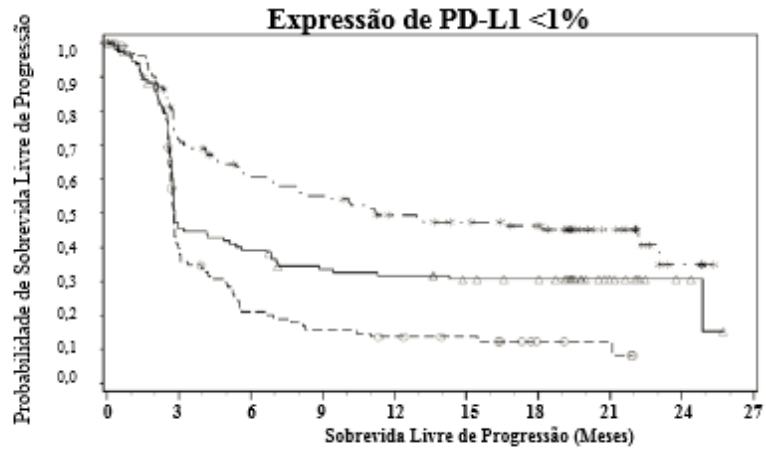
Nivolumabe

80 57 51 45 39 37 36 16 1 0

Ipilimumabe

75 40 21 17 14 12 8 6 2 0

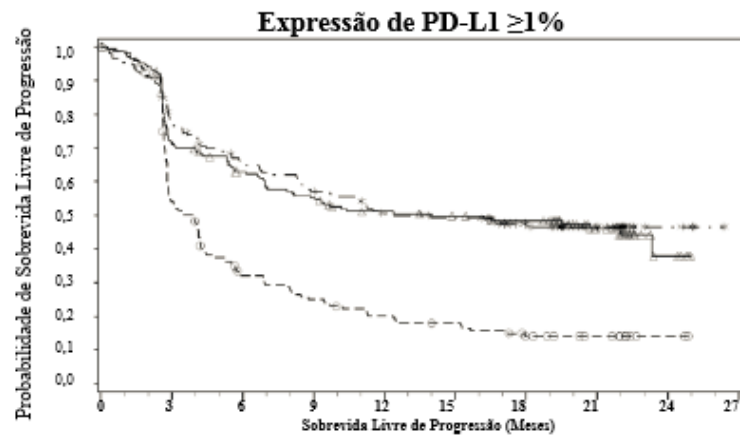
- *--- Nivolumabe+Ipilimumabe (eventos: 29/68), mediana e IC de 95%: N.A. (9,72; N.A.)
- △— Nivolumabe (eventos: 38/80), mediana e IC de 95%: 21,95 (8,90; N.A.)
- Ipilimumabe (eventos: 57/75), mediana e IC de 95%: 3,94 (2,79; 4,21)
- Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco: 0,35 (0,22; 0,55)
- Nivolumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco: 0,41 (0,27; 0,62)
- Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Nivolumabe - razão de risco: 0,87 (0,54; 1,41)



Número de Indivíduos em Risco

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

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

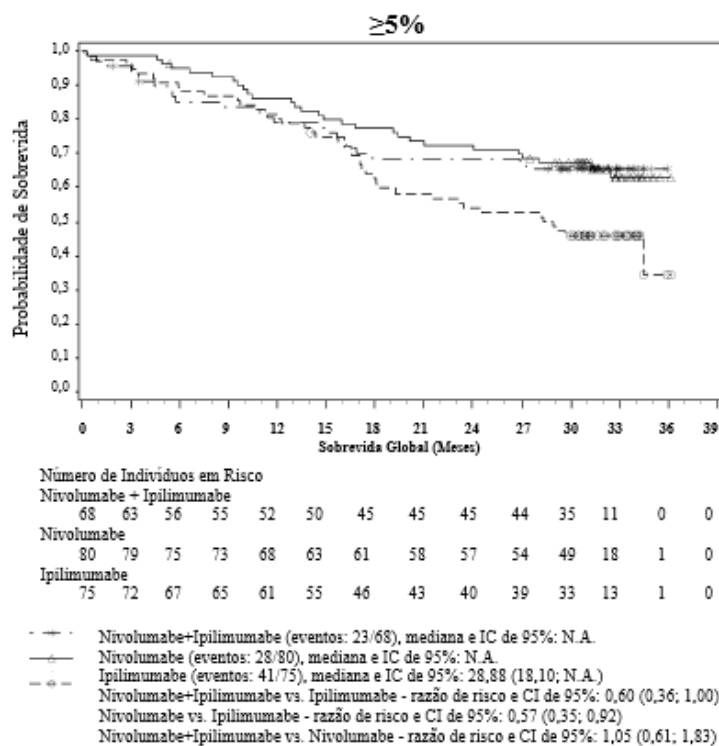
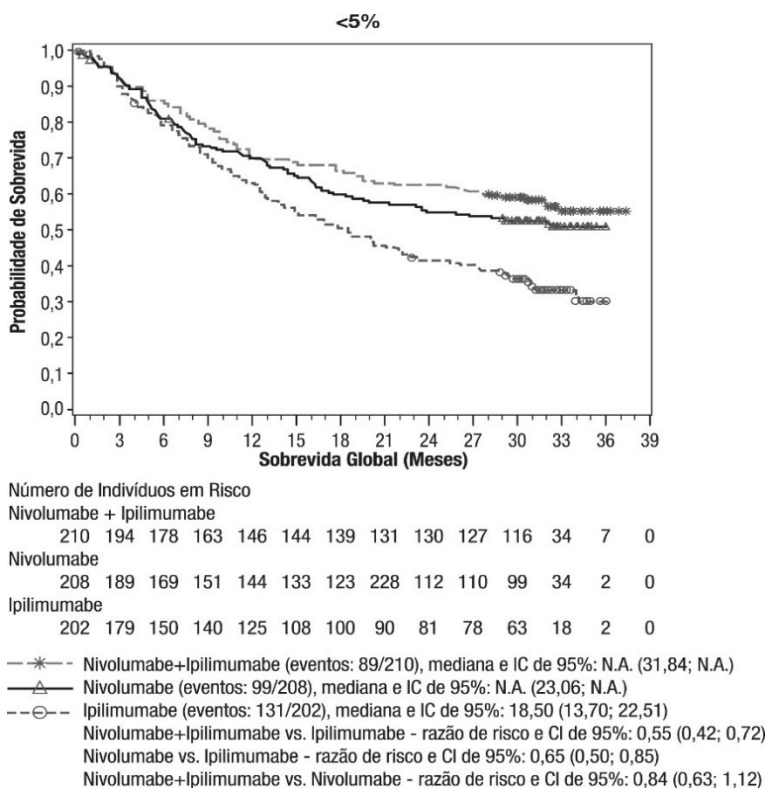


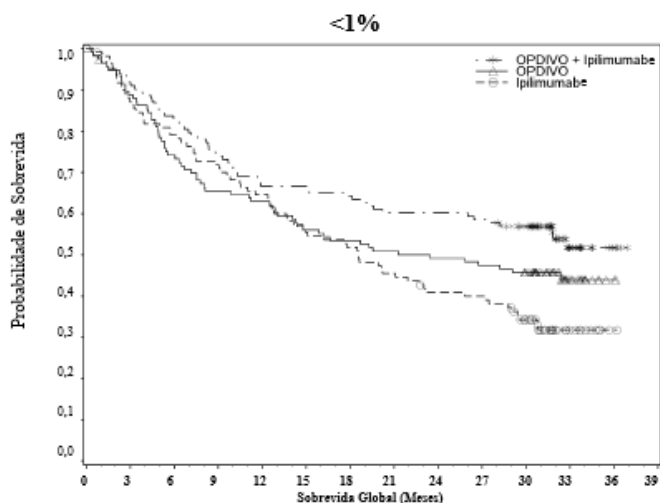
Número de Indivíduos em Risco

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

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

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

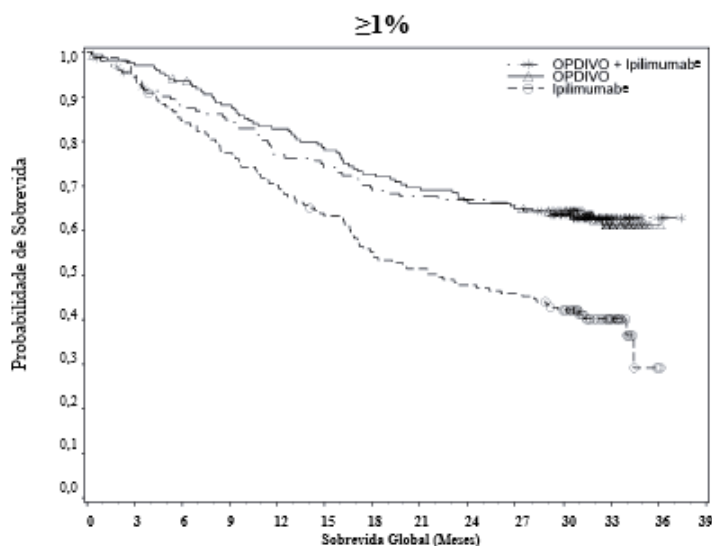




Número de Indivíduos em Risco

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

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



Número de Indivíduos em Risco

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

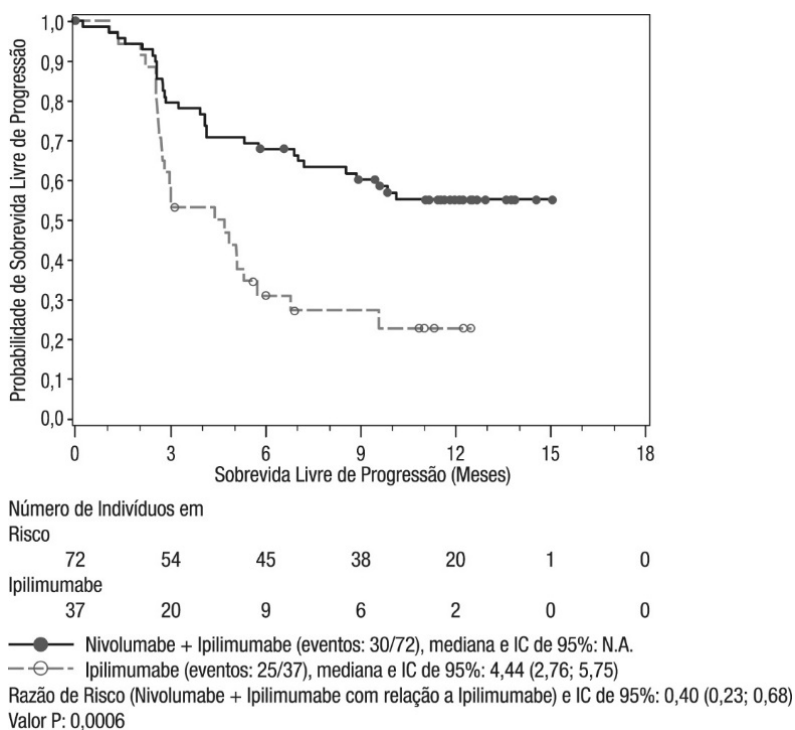
Desfecho	nivolumabe + ipilimumabe (n=72)	ipilimumabe (n=37)
	em 36 meses	61% (49; 71)

^a Acompanhamento mínimo de 11 meses.

^b Acompanhamento mínimo de 36 meses.

NE = não estimado.

“+” indica observação censurada.

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

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

Entre os 38 pacientes com melanoma BRAF tipo selvagem que descontinuaram nivolumabe em combinação com ipilimumabe devido a uma reação adversa, a TRO confirmada correspondeu a 71% (27/38) com 26% (10/38) obtendo uma resposta completa. O resultado de TRO foi demonstrado consistentemente entre os subgrupos de pacientes (estágio M, estágio do AJCC, idade, sexo, raça, ECOG basal, história clínica de metástase cerebral e LDH basal).

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

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

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

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

- **CA209-214²**

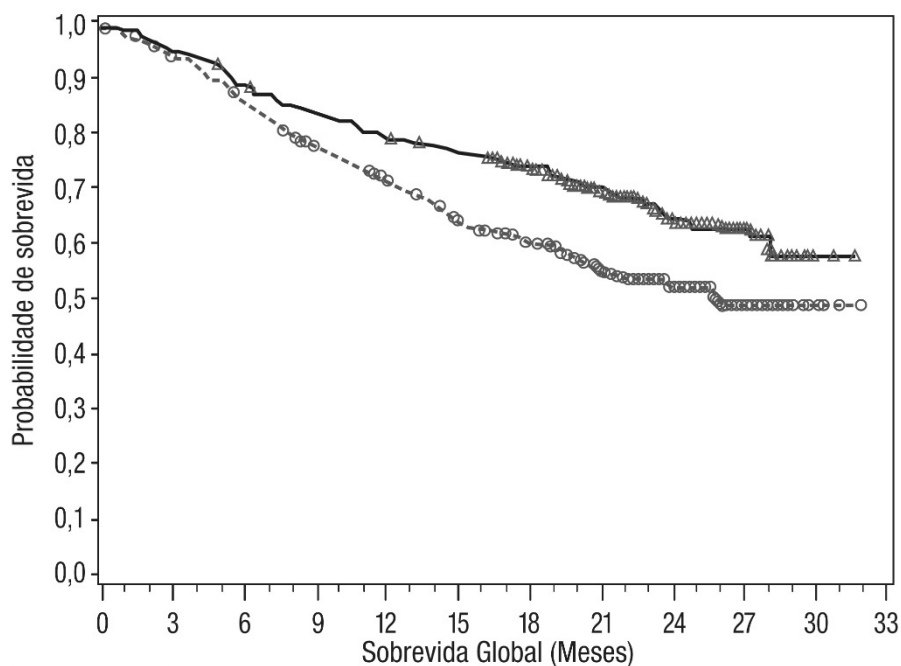
O estudo incluiu pacientes (18 anos de idade ou mais) com carcinoma de células renais metastático ou avançado sem tratamento prévio. A população de eficácia primária inclui os pacientes de risco intermediário/desfavorável com no mínimo 1 ou mais dos 6 fatores de risco prognóstico conforme os critérios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

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

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

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

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



Número de Indivíduos em Risco

YERVOY + nivolumabe

425 399 372 348 332 318 300 241 119 44 2 0

Sunitinibe

422 387 352 315 288 253 225 179 89 34 3 0

—△— YERVOY + nivolumabe (eventos: 140/425), mediana e IC de 95,0%: NE (28,2; NE)

—○— Sunitinibe (eventos: 188/422), mediana e IC de 95,0%: 25,9 (22,1; NE)

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

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Resultados de eficácia (CA209-214)

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

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

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

“+” indica uma observação censurada.

NE = não estimável

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

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

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

- **CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)**

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

- **CHECKMATE-040³**

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

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

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

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Resultados de Eficácia - CHECKMATE-040 (YERVOY® e Nivolumabe)

	YERVOY® 3 mg/kg e nivolumabe 1 mg/kg (n=50)
--	--

Tabela 8: Resultados de Eficácia - CHECKMATE-040 (YERVOY® e Nivolumabe)

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

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

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

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

- **MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO (MPM)**

- CA209-743⁴

CA209-743 foi um estudo randomizado e aberto realizado em pacientes com mesotelioma pleural maligno irressecável. O estudo incluiu pacientes (de 18 anos de idade ou mais) com mesotelioma pleural maligno confirmado histologicamente e não tratado anteriormente, de histologia epitelioide ou não epitelioide, com capacidade funcional ECOG 0 ou 1, e sem radioterapia paliativa no período de 14 dias antes da primeira terapia do estudo. Os pacientes com mesotelioma primitivo peritoneal, pericárdico, testicular ou da túnica vaginal, doença pulmonar intersticial, doença autoimune ativa, condições médicas que exijam imunossupressão sistêmica e metástase cerebral (a menos que tenha sido submetida a ressecção cirúrgica ou tratada com radioterapia estereotáxica e sem evolução no

período de 3 meses antes da inclusão no estudo) foram excluídos do estudo. Os pacientes receberam YERVOY® 1 mg/kg durante 30 minutos por infusão intravenosa a cada 6 semanas e nivolumabe 3 mg/kg durante 30 minutos por infusão intravenosa a cada 2 semanas por até 2 anos, ou quimioterapia que consiste em cisplatina 75 mg/m² e pemetrexede 500 mg/m² ou carboplatina AUC 5 e pemetrexede 500 mg/m² por até 6 ciclos (cada ciclo dura 21 dias). Os fatores de estratificação para randomização foram a histologia do tumor (subtipos epitelioide vs. sarcomatoide ou de histologia mista) e o sexo (masculino vs. feminino). O tratamento do estudo continuou até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 24 meses. Foi permitido que os pacientes que descontinuaram uma terapia de combinação devido a uma reação adversa atribuída ao YERVOY® continuassem recebendo nivolumabe como agente único como parte do estudo. O tratamento continuava após a progressão da doença se um paciente estivesse clinicamente estável e se o investigador considerasse que ele estava obtendo benefício clínico. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas a partir da primeira dose do tratamento do estudo durante os primeiros 12 meses e, depois, a cada 12 semanas até a progressão da doença ou até que o tratamento do estudo fosse descontinuado. A medida de resultado de eficácia primária foi a sobrevida global (SG). As medidas adicionais de eficácia incluíam sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta global (TRG), duração da resposta e taxa de controle da doença (TCD) conforme avaliado pela BICR utilizando os critérios RECIST modificados. No total, 605 pacientes foram randomizados para receber YERVOY® em combinação com nivolumabe (n=303) ou quimioterapia (n=302). A idade mediana era de 69 anos (faixa: 25 a 89), com 72% dos pacientes ≥65 anos e 26% ≥75 anos, 85% caucasianos e 77% do sexo masculino. A capacidade funcional ECOG basal foi 0 (40%) ou 1 (60%), 75% eram de histologia epitelioide e 25% não epitelioide. O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SG para os pacientes randomizados para YERVOY® em combinação com nivolumabe em comparação à quimioterapia com um acompanhamento mínimo de 22 meses. Os resultados de eficácia da análise interina pré-especificada realizada quando pelo menos 403 eventos foram observados (85% do número planejado de eventos para a análise final) são apresentados na Tabela 9 e na Figura 7.

Tabela 9: Resultados de Eficácia - CA209-743

	YERVOY® e Nivolumabe (n=303)	Quimioterapia (n=302)
Sobrevida Global		
Eventos (%)	200 (66)	219 (73)

Tabela 9: Resultados de Eficácia - CA209-743

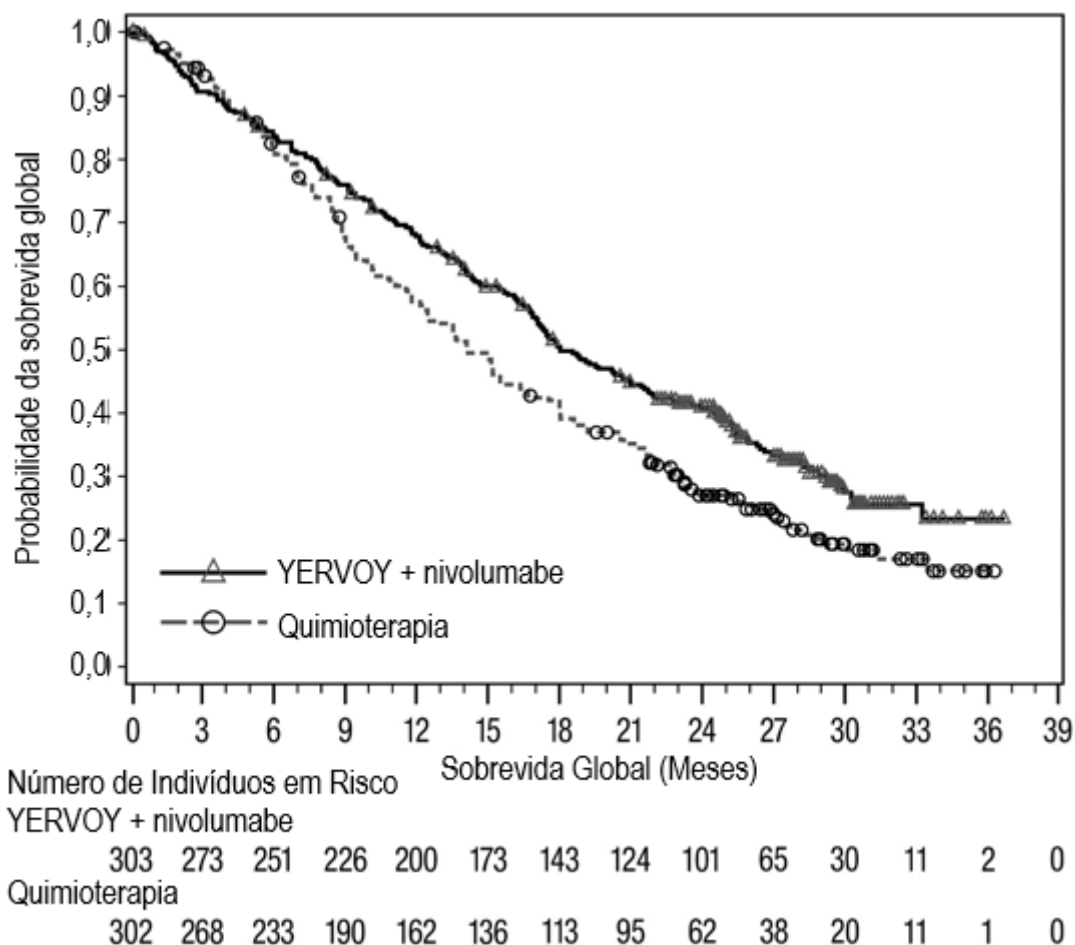
	YERVOY® e Nivolumabe (n=303)	Quimioterapia (n=302)
Mediana (meses) ^a (IC de 95%)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Razão de risco (96,6% CI) ^b	0,74 (0,60; 0,91)	
Valor p - <i>log-rank</i> estratificado ^c	0,002	
Taxa (IC de 95%) aos 24 meses ^a	41% (35,1; 46,5)	27% (21,9; 32,4)
Sobrevida Livre de Progressão		
Eventos (%)	218 (72)	209 (69)
Razão de risco (IC de 95%) ^b	1,0 (0,82; 1,21)	
Mediana (meses) ^a (IC de 95%)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)
Taxa de Resposta Global	40%	43%
(IC de 95%)	(34,1; 45,4)	(37,1; 48,5)
Resposta completa	1,7%	0
Resposta parcial	38%	43%
Duração da Resposta		
Mediana (meses) ^a (IC de 95%)	11,0 (8,1; 16,5)	6,7 (5,3; 7,1)
% com duração ≥ 6 meses	69%	53%
% com duração ≥ 24 meses	32%	8%
Taxa de Controle da Doença (IC de 95%)	77% (71,4; 81,2)	85% (80,6; 88,9)

^a Estimativa de Kaplan-Meier.

^b Modelo de riscos proporcionais estratificado Cox.

^c O valor p é comparado ao alfa alocado de 0,0345 para essa análise interina.

Figura 7: Sobrevida Global - CA209-743



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

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

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

- **- CA209-648⁶**

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

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

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

Os pacientes foram randomizados para receber um dos seguintes tratamentos:

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

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

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

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

O estudo CHECKMATE-648 demonstrou melhora estatisticamente significativa na SG para todos os pacientes randomizados. O acompanhamento mínimo foi de 13,1 meses. Resultados de eficácia são apresentados na Tabela 10 e na Figura 8.

Tabela 10: Resultados de Eficácia – CA209-648

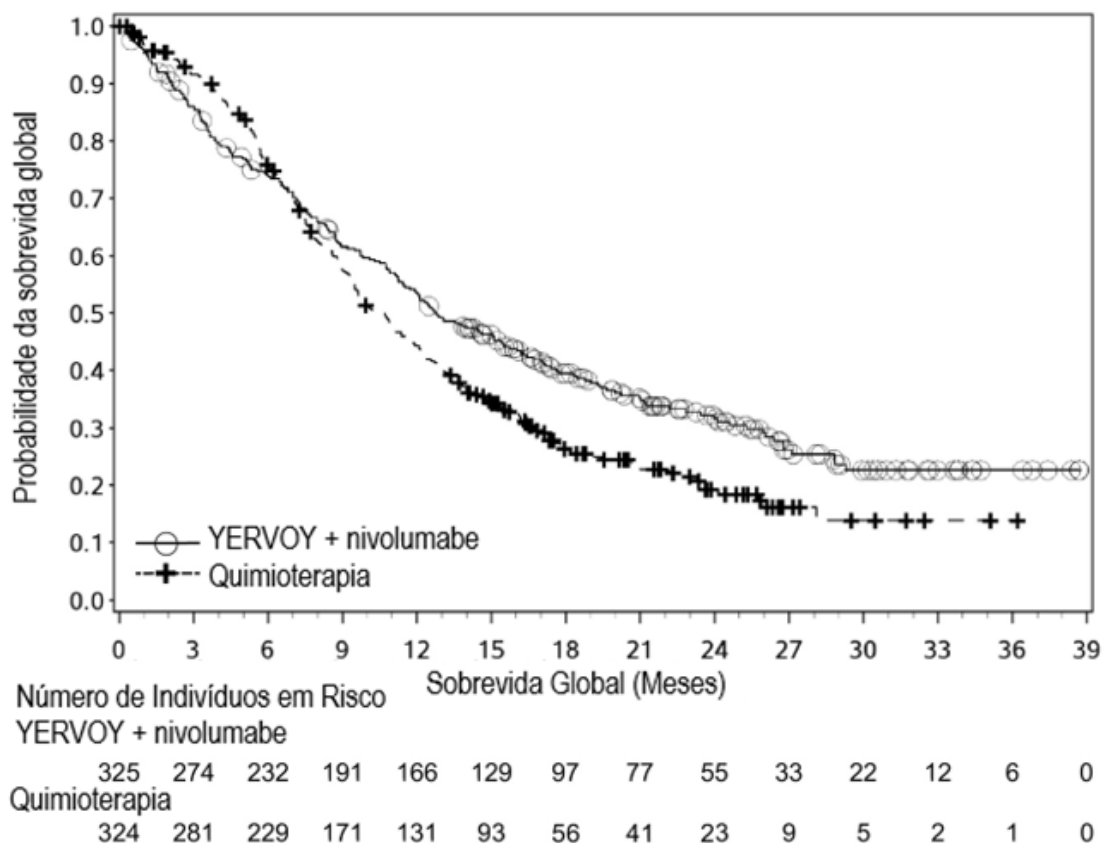
	YERVOY® e nivolumabe (n=325)	Cisplatina e Fluorouracila (n=324)
	Todos os pacientes	
Sobrevida Global		
Mortes (%)	216 (67)	232 (72)
Mediana (meses) (95% IC)	12,8 (11,3, 15,5)	10,7 (9,4, 11,9)
Razão de Risco (95% IC) ^b	0,78 (0,65, 0,95)	
p-valor ^c	0,0110	
Sobrevida Livre de Progressão ^a		
Progressão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

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

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

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

Figura 8: Sobrevida Global (todos os pacientes randomizados) – CA209-648



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

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

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

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

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

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

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

O tratamento continuou até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 24 meses. O tratamento poderia continuar após progressão da doença se o paciente estivesse clinicamente estável

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

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

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

O estudo demonstrou um benefício estatisticamente significativo em OS, PFS e ORR, e um benefício clinicamente significativo na duração de resposta para pacientes randomizados a nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia à base de platina em comparação à quimioterapia à base de platina isoladamente. O acompanhamento mínimo quanto à OS foi de 8,1 meses. Os resultados de eficácia são ilustrados na Figura 9 e Tabela 11.

Tabela 11: Resultados de eficácia - CA2099LA

	Nivolumabe + ipilimumabe + quimioterapia (n=361)	Quimioterapia (n=358)
OS		
Eventos (%)	156 (43,2)	195 (54,5)
Mediana (meses) (IC de 95%)	14,1 (13,24, 16,16)	10,7 (9,46, 12,45)
Razão de risco (IC de 96,71%) ^a	0,69 (0,55, 0,87)	
Valor p de log-rank estratificado ^b	0,0006	
Taxa (IC de 95%) aos 6 meses	80,9 (76,4, 84,6)	72,3 (67,4, 76,7)

Tabela 11: Resultados de eficácia - CA2099LA

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

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

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

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

^d Cálculo de Kaplan-Meier.

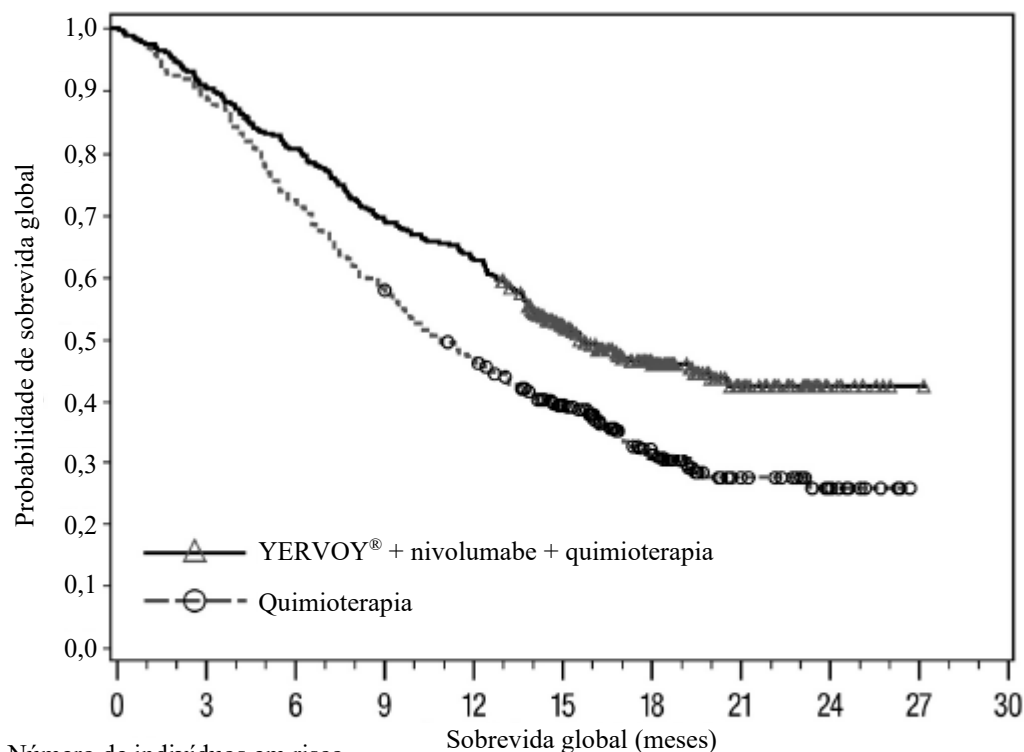
^e Proporção com resposta completa ou parcial; intervalo de confiança com base no Método de Clopper e Pearson.

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

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

quimioterapia com platina dupla e 47% (IC de 95%: 41,6, 51,9) para pacientes que recebem quimioterapia com platina dupla.

Figura 9: Plotagem de Kaplan-Meier de OS – CA2099LA



Número de indivíduos em risco

YERVOY® + nivolumabe + quimioterapia

361 326 292 250 227 153 86 33 10 1 0

Quimioterapia

358 319 260 208 166 116 67 26 11 0 0

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

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

A Tabela 12 resume os resultados de eficácia de SG por expressão tumoral de PD-L1 em análises de subgrupos pré-especificados .

Tabela 12: Resultados de eficácia por expressão tumoral de PD-L1 (CA2099LA)

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

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

Um total de 70 pacientes com CPCNP de idade ≥ 75 anos foram incluídos no estudo CA2099LA (37 pacientes no braço de nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia e 33 pacientes no braço de quimioterapia). Foi observada uma HR de 1,36 (IC 95%: 0,74; 2,52) na OS e uma HR de 1,12 (IC 95%: 0,64; 1,96) na PFS para o nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia vs. Quimioterapia dentro deste subgrupo de estudo. A ORR foi de 27,0% no braço de nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia e de 15,2% no braço de quimioterapia. Quarenta e três por cento dos pacientes de idade ≥ 75 anos descontinuaram o tratamento com nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia. Os dados de eficácia e segurança de nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia são limitados nesta população de pacientes. Numa análise de subgrupo foi observado, nos pacientes que nunca foram fumantes, um benefício reduzido na sobrevida para o nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia e comparação com quimioterapia. No entanto, devido ao reduzido número de pacientes, não se podem tirar conclusões definitivas destes dados.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Descrição de reações adversas selecionadas YERVOY® em monoterapia

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

- Reações gastrointestinais relacionadas ao sistema imunológico

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

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

- Hepatotoxicidade relacionada ao sistema imunológico

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

Em pacientes que receberam YERVOY® em uma dosagem maior do que a recomendada em combinação com a dacarbazina, hepatotoxicidade imuno-relacionadas ocorreram com maior

frequência do que em pacientes que receberam YERVOY® 3 mg/kg em monoterapia.

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

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

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

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

- **Reações neurológicas relacionadas ao sistema imunológico**

YERVOY® está associado a reações neurológicas graves relacionadas ao sistema imunológico. Meningite severa (Grau 3) e síndrome de Guillain-Barré fatal foram relatadas em < 1% dos pacientes que receberam YERVOY® 3 mg/kg em combinação com gp100. Sintomas semelhantes a miastenia grave também foram relatados em < 1% dos pacientes que receberam doses maiores de YERVOY® em estudos clínicos.

- **Endocrinopatia relacionada ao sistema imunológico**

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

- **Outras reações adversas relacionadas ao sistema imunológico**

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

- **Experiência pós-comercialização**

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

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

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

Distúrbios gastrointestinais: insuficiência pancreática exócrina.

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

- **Pneumonite relacionada ao sistema imunológico**

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

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

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com YERVOY® 3 mg/kg em CHC, ocorreu pneumonite mediada pelo sistema imunológico em 10% (5/49) dos pacientes. O tempo mediano até o início foi de 8,3 meses (variação: 1,2 a 17,5 meses). A pneumonite imuno-mediada levou à descontinuação permanente ou à suspensão de nivolumabe com ipilimumabe em 6,1% e 4,1% dos

pacientes, respectivamente. Todos os pacientes com pneumonite receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) por uma duração mediana de 23 dias (variação: 12 dias a 1,4 mês). A resolução completa ocorreu em 60% dos pacientes, e nenhum paciente apresentou recorrência da pneumonite após o reinício de nivolumabe com ipilimumabe.

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

Em pacientes tratados com YERVOY® 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em MPM e CCEE, a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial, foi de 7,4% (46/622). Foram relatados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 3,7% (23/622), 1,1% (7/622) e 0,6% (4/622) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 2,7 meses (faixa: 0,3-20,8). A resolução ocorreu em 33 pacientes (71,7%) com um tempo mediano até a resolução de 7,1 semanas (faixa: 0,1+ -119,3+).

- Colite relacionada ao sistema imunológico

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

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

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com YERVOY® 3 mg/kg em CHC, ocorreu colite mediada pelo sistema imunológico em 10% (5/49) dos pacientes. O tempo mediano até o início foi de 2 meses (variação: 1,1 a 19 meses). A colite mediada pelo sistema imunológico levou à descontinuação permanente ou à suspensão de nivolumabe com YERVOY® em 4,1% e 6,1% dos

pacientes, respectivamente. Sessenta por cento (60%) dos pacientes com colite receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) por uma duração mediana de 15 dias (variação: 9 dias a 1,1 mês). A resolução completa ocorreu em 80% dos pacientes, e nenhum paciente apresentou recorrência da colite após o reinício de nivolumabe com YERVOY®.

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

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

- Hepatite relacionada ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em melanoma, a incidência de anormalidades no teste de função hepática correspondeu a 29,5% (132/448). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 6,7% (30/448), 15,4% (69/448) e 1,8% (8/448) dos pacientes, respectivamente. Não houve relato de nenhum caso de Grau 5. O tempo mediano até a manifestação foi de 1,5 meses (variação: 1 dia - 30,1 meses). Quarenta e um pacientes (9,2%) exigiram descontinuação permanente do nivolumabe em combinação com o ipilimumabe. Sessenta pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 1,2 mg/kg (variação: 0,4 - 5,2) por uma duração mediana de 3,8 semanas (variação: 0,1 - 138,1). A resolução ocorreu em 124 pacientes (94%) com um tempo mediano até a resolução de 5,1 semanas (variação: 0,1 - 106,9).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC, ocorreu hepatite mediada pelo sistema imunológico em 20% (10/49) dos pacientes. O tempo mediano até o início foi de 1,3 mês (variação: 22 dias a 4,1 meses). A hepatite mediada pelo sistema imunológico levou à descontinuação permanente ou à suspensão de nivolumabe com ipilimumabe em 6,1% e 14,3% dos pacientes, respectivamente. Setenta por cento (70%) dos pacientes com hepatite receberam

corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) por uma duração mediana de 14 dias (variação: 3 dias a 34 meses). A resolução completa ocorreu em 70% dos pacientes, e nenhum paciente apresentou recorrência da hepatite após o reinício de nivolumabe com ipilimumabe.

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

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

- Nefrite ou disfunção renal relacionada ao sistema imunológico

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

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

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com YERVOY® 1 mg/kg em CCR, a incidência de nefrite ou disfunção renal foi de 8,8% (48/547). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 4,4% (24/547), 0,7% (4/547) e 0,5% (3/547) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação foi de 2,1 meses (variação: 1 dia - 16,1). A resolução ocorreu em 37 pacientes (77,1%) com um tempo mediano até a resolução de 13,2

semanas (variação: 0,1+ - 106,0+).

Em pacientes tratados com YERVOY® 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em CCR, a incidência de nefrite ou disfunção renal foi de 8,8% (48/547). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 4,4% (24/547), 0,7% (4/547) e 0,5% (3/547) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação foi de 2,1 meses (variação: 1 dia – 16,1). A resolução ocorreu em 37 pacientes (77,1%) com um tempo mediano até a resolução de 13,2 semanas (variação: 0,1+ - 106,0+).

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

- Endocrinopatias relacionadas ao sistema imunológico

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

O tempo mediano até o início dessas endocrinopatias foi de 1,9 meses (variação: 1 dia - 28,1 meses). Doze pacientes (2,7%) exigiram descontinuação permanente do nivolumabe em combinação com o YERVOY®. Trinta e oito pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 1,0 mg/kg (variação: 0,4 - 9,3) por uma duração mediana de 2,8 semanas (variação: 0,1 - 12,7). A resolução ocorreu em 64 pacientes (45,0%). O tempo até a resolução variou de 0,4 a 155,4+ semanas.

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com YERVOY® 3 mg/kg em CHC, ocorreu hipofisite em 4% (2/49) dos pacientes. O tempo mediano até o início foi de 3,7 meses (variação: 3 a 4,3 meses). A hipofisite levou à suspensão de nivolumabe com ipilimumabe em 2% dos pacientes. Um paciente com hipofisite recebeu corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes

de prednisona ao dia) por 6 dias.

A insuficiência adrenal ocorreu em 18% (9/49) dos pacientes com CHC que receberam nivolumabe 1 mg/kg com ipilimumabe 3 mg/kg a cada 3 semanas. O tempo mediano até o início foi de 2,8 meses (variação: 1,4 a 8 meses). A insuficiência adrenal levou à suspensão de nivolumabe com ipilimumabe em 4% dos pacientes. Um paciente com insuficiência adrenal recebeu corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) por 1,2 mês. A resolução completa ocorreu em 22% dos pacientes.

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

Hipertireoidismo ocorreu em 10% (5/49) dos pacientes com CHC que receberam nivolumabe 1 mg/kg com ipilimumabe 3 mg/kg. O tempo mediano até o início foi de 1,4 mês (variação: 1,4 a 2,8 meses). A resolução completa ocorreu em 80% dos pacientes.

Em pacientes tratados com YERVOY® 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em CCR, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 27,2% (149/547). Distúrbios da tireoide de Grau 2 ou Grau 3 foram relatados em 15,7% (86/547) e 1,3% (7/547) dos pacientes, respectivamente. Hipofisite ocorreu em 4,0% (22/547) dos pacientes. Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 0,5% (3/547), 2,4% (13/547) e 0,4% (2/547) dos pacientes, respectivamente. Hipopituitarismo de Grau 2 ocorreu em 0,4% (2/547) dos pacientes. Insuficiência adrenal de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 (incluindo insuficiência adrenocortical secundária) ocorreu em 2,9% (16/547), 2,2% (12/547) e 0,4% (2/547) dos pacientes, respectivamente. Diabetes mellitus, incluindo diabetes mellitus Tipo 1 (3 de Grau 2, 2 de Grau 3 e 3 de Grau 4) e cetoacidose diabética (1 de Grau 4) foram relatadas. Nenhum caso de endocrinopatia de Grau 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação dessas endocrinopatias foi de 1,9 mês (variação: 1 dia – 22,3). A resolução ocorreu em 76 pacientes (42,7%). O tempo até a resolução variou de 0,4 a 130,3⁺ semanas.

Em pacientes tratados com YERVOY® 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em MPM e CCEE, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 18,2% (113/622). Foram relatados distúrbios da tireoide de Grau 2 e Grau 3 em 7,9% (49/622) e 0,5% (3/622) dos pacientes, respectivamente. Ocorreu hipofisite em 2,4% (15/622) dos pacientes. Foram relatados casos de Grau 2 em 1,3% (8/622) dos pacientes. Ocorreu hipopituitarismo de Grau 2 e Grau 3 em 1,3% (8/622) e 1,3% (8/622) dos pacientes, respectivamente. Ocorreu insuficiência adrenal de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 (incluindo insuficiência adrenocortical secundária) em 2,3% (14/622), 1,3% (8/622) e 0,2% (1/622) dos pacientes,

respectivamente. Foram relatados casos de diabetes mellitus, incluindo diabetes mellitus tipo 1 e diabetes mellitus tipo 1 fulminante (3 Grau 2 e 2 Grau 3). O tempo mediano até o início dessas endocrinopatias foi de 2,4 meses (faixa: 0,4-20,8). A resolução ocorreu em 42 pacientes (30%). O tempo até a resolução variou de 0,3 a 154,0+ semanas.

- Reações adversas cutâneas relacionadas ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em melanoma, a incidência de erupção cutânea correspondeu a 65,0% (291/448). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 20,3% (91/448) e 7,6% (34/448) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação foi de 0,5 mês (variação: 1 dia - 19,4 meses). Quatro pacientes (0,9%) exigiram descontinuação permanente do nivolumabe em combinação com o ipilimumabe. Vinte pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 0,9 mg/kg (variação: 0,3 - 1,8) por uma duração mediana de 1,6 semanas (variação: 0,3 - 17,0). A resolução ocorreu em 191 pacientes (66%) com um tempo mediano até a resolução de 11,4 semanas (variação: 0,1 - 150,1+).

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

Em pacientes tratados com YERVOY® 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em CCR, a incidência de erupção cutânea foi de 48,8% (267/547). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 13,7% (75/547) e 3,7% (20/547) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação foi de 0,9 mês (variação: 1 dia – 17,9). A resolução ocorreu em 192 pacientes (72,2%) com um tempo mediano até a resolução de 11,6 semanas (variação: 0,1 – 126,7+).

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

(68,2%) com um tempo mediano até a resolução de 11,9 semanas (faixa: 0,3-146,6+).

- Reações à infusão

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

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

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

- Experiência pós-comercialização

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

Distúrbios oculares: síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada;

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

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

Distúrbios cardíacos: pericardite.

Distúrbios do sistema nervoso: mielite, incluindo mielite transversa.

Distúrbios gastrointestinais: insuficiência pancreática exócrina.

Distúrbios do metabolismo e nutrição: síndrome de lise tumoral.

- Anormalidades laboratoriais – YERVOY® em combinação com nivolumabe

Um resumo de anormalidades laboratoriais que pioraram em relação à linha basal com YERVOY® em combinação com nivolumabe é apresentado nas Tabelas 13, 14, 15, 16, 17 e 18.

Tabela 13: Anormalidades laboratoriais no melanoma

Número (%) de Pacientes com piora do teste laboratorial em relação à linha basal			
Teste	YERVOY® 3 mg/kg em combinação com nivolumabe 1 mg/kg		
	N^a	Graus 1 - 4	Graus 3 - 4
Anemia ^b	424	215 (50,7)	12 (2,8)
Trombocitopenia	422	51 (12,1)	5 (1,2)
Leucopenia	426	60 (14,1)	2 (0,5)
Linfopenia	421	173 (41,1)	28 (6,7)
Neutropenia	423	64 (15,1)	3 (0,7)
Fosfatase alcalina elevada	418	160 (38,3)	18 (4,3)
AST elevada	420	207 (49,3)	52 (12,4)
ALT elevada	425	225 (52,9)	65 (15,3)
Bilirrubina total elevada	422	54 (12,8)	5 (1,2)
Creatinina elevada	424	107 (25,2)	10 (2,4)
Amilase total elevada	366	96 (26,2)	32 (8,7)
Lipase total elevada	401	164 (40,9)	78 (19,5)
Hipercalcemia	406	29 (7,1)	1 (0,2)
Hipocalcemia	406	133 (32,8)	5 (1,2)
Hipercalemia	421	73 (17,3)	2 (0,5)
Hipocalemia	421	84 (20,0)	20 (4,8)
Hipermagnesemia	370	11 (3,0)	1 (0,3)
Hipomagnesemia	370	58 (15,7)	0
Hipernatremia	422	20 (4,7)	1 (0,2)
Hiponatremia	422	185 (43,8)	40 (9,5)
Hiperglicemia	75	39 (52,0)	4 (5,3)
Hipoglicemia	71	8 (11,3)	0

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

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

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

Tabela 14: Anormalidades laboratoriais no CA209-214

Número (%) de pacientes com piora do teste laboratorial em relação à linha basal			
Teste	YERVOY® 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg		
	N ^a	Graus 1 - 4	Graus 3 - 4
Anemia ^b	537	230 (42,8)	16 (3,0)
Trombocitopenia	537	83 (15,5)	4 (0,7)
Leucopenia	537	79 (14,7)	3 (0,6)
Linfopenia	534	191 (35,8)	27 (5,1)
Neutropenia	535	65 (12,1)	6 (1,1)
Fosfatase alcalina elevada	538	154 (28,6)	11 (2,0)
AST elevada	537	215 (40,0)	26 (4,8)
ALT elevada	538	223 (41,4)	35 (6,5)
Bilirrubina total elevada	535	66 (12,3)	6 (1,1)
Creatinina elevada	536	229 (42,7)	11 (2,1)
Amilase total elevada	490	190 (38,8)	60 (12,2)
Lipase total elevada	517	246 (47,6)	104 (20,1)
Hipercalcemia	529	72 (13,6)	7 (1,3)
Hipocalcemia	529	115 (21,7)	2 (0,4)
Hipercalcemia	534	155 (29,0)	13 (2,4)
Hipocalcemia	534	57 (10,7)	10 (1,9)
Hipermagnesemia	528	35 (6,6)	6 (1,1)
Hipomagnesemia	528	100 (18,9)	2 (0,4)
Hipernatremia	535	48 (9,0)	0
Hiponatremia	222	211 (39,4)	53 (9,9)

Tabela 14: Anormalidades laboratoriais no CA209-214

Hiperglicemia ^c	223	103 (46,4)	16 (7,2)
Hipoglicemia	537	34 (15,2)	4 (1,8)

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

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

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

^c Hiperglicemia com risco à vida foi relatada em estudos clínicos completados e em andamento.

Tabela 15: Agravamento de Anormalidades Laboratoriais desde a Linha Basal que ocorreram em ≥ 10% dos Pacientes - CHECKMATE-040 (YERVOY® e nivolumabe)

Anormalidade Laboratorial	YERVOY® 3 mg/kg e Nivolumabe 1 mg/kg (n=47)	
	Todos os Graus (%)	Graus 3 - 4 (%)
Hematologia		
Linfopenia	53	13
Anemia	43	0
Neutropenia	43	0
Leucopenia	40	0
Trombocitopenia	34	0
Bioquímica		
Elevação de AST	66	40
Elevação de ALT	66	21
Elevação de bilirrubina	55	
Elevação de lipase	51	26
Hiponatremia	49	32
Hipocalcemia	47	
Elevação de fosfatase alcalina	40	
Elevação de amilase	38	15
Hipocalemia	26	
Hipercalemia	23	
Elevação de creatinina	21	
Hipomagnesemia	11	

Escala de toxicidade: CTC Versão 4.0.

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

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

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

Tabela 16: Anormalidades laboratoriais no CA209-743

Número (%) de pacientes com piora do exame laboratorial em relação à linha basal	
Teste	YERVOY® 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3mg/kg em

Tabela 16: Anormalidades laboratoriais no CA209-743

Número (%) de pacientes com piora do exame laboratorial em relação à linha basal			
	MPM		
	N ^a	Graus 1-4	Graus 3-4
Anemia	297	127 (42,8)	7 (2,4)
Trombocitopenia	296	26 (8,8)	3 (1,0)
Leucopenia	297	24 (8,1)	3 (1,0)
Linfopenia	296	128 (43,2)	25 (8,4)
Neutropenia	297	16 (5,4)	4 (1,3)
Fosfatase alcalina elevada	295	91 (30,8)	9 (3,1)
AST elevada	294	111 (37,8)	21 (7,1)
ALT elevada	295	108 (36,6)	21 (7,1)
Bilirrubina total elevada	295	29 (9,8)	5 (1,7)
Creatinina elevada	294	60 (20,4)	1 (0,3)
Amilase total elevada	259	68 (26,3)	14 (5,4)
Lipase total elevada	281	96 (34,2)	36 (12,8)
Hipernatremia	296	23 (7,8)	2 (0,7)
Hiponatremia	296	94 (31,8)	24 (8,1)
Hipercalemia	296	88 (29,7)	12 (4,1)
Hipocalcemia	296	30 (10,1)	6 (2,0)
Hipercalcemia	290	31 (10,7)	0
Hipocalcemia	290	83 (28,6)	1 (0,3)
Hipermagnesemia	287	14 (4,9)	0
Hipomagnesemia	287	52 (18,1)	0
Hiperglicemia	109	57 (52,3)	3 (2,8)
Hipoglicemia	109	10 (9,2)	0

Escala de toxicidade: CTC Versão 4.0.

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

^a O número total de pacientes que apresentaram medições laboratoriais tanto basais quanto durante o estudo

disponível.

Tabela 17: Anormalidades Laboratoriais: YERVOY® em combinação com nivolumabe

Número (%) de Pacientes com Agravamento do Teste Laboratorial desde a Linha Basal			
YERVOY® 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 3 mg/kg em CCEE			
Teste	N^A	Graus 1-4	Graus 3-4
Hemoglobina ^B	307	160 (52,1)	20 (6,5)
Contagem de plaquetas	307	36 (11,7)	3 (1,0)
Leucócitos	308	27 (8,8)	4 (1,3)
Linfócitos (absoluto)	308	155 (50,3)	39 (12,7)
Contagem absoluta de neutrófilos	308	41 (13,3)	4 (1,3)
Fosfatase Alcalina	305	96 (31,5)	10 (3,3)
Aminotransferase aspartato	306	120 (39,2)	17 (5,6)
Aminotransferase alanina	306	102 (33,3)	18 (5,9)
Bilirrubina, total	305	32 (10,5)	2 (0,7)
Creatinina	305	47 (15,4)	2 (0,7)
Hipernatremia	305	13 (4,3)	2 (0,7)
Hiponatremia	305	141 (46,2)	36 (11,8)
Hipercalcemia	305	68 (22,3)	5 (1,6)
Hipocalcemia	305	62 (20,3)	16 (5,2)
Hipercalcemia	298	45 (15,1)	6 (2,0)
Hipocalcemia	298	97 (32,6)	0
Hipermagnesemia	59	5 (8,5)	1 (1,7)
Hipomagnesemia	59	11 (18,6)	0
Hiperglicemia	138	59 (42,8)	6 (4,3)
Hipoglicemia	243	38 (15,6)	3 (1,2)

Escala de toxicidade: CTC Versão 4.0.

Inclui resultados laboratoriais relatados após a primeira dose e no período de 30 dias após a última dose.

^A Número pacientes com resultado laboratorial com grau CTC para um determinado parâmetro, a partir da linha basal e em tratamento. As porcentagens são baseadas no N como denominador.

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

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

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

- **Pneumonite relacionada ao sistema imunológico**

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

- **Colite relacionada ao sistema imunológico**

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

- **Hepatite relacionada ao sistema imunológico**

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

- **Nefrite e disfunção renal relacionadas ao sistema imunológico**

Em pacientes tratados com ipilimumabe 1 mg/kg em combinação com nivolumabe 360 mg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP, a incidência de nefrite ou disfunção renal foi de 7% (25/358). Casos de

grau 2, 3 e 4 foram relatados em 2,2% (8/358), 1,7% (6/358) e 0,6 (2/358) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 10,6 semanas (variação: 0,1-51,3). Houve resolução em 14 pacientes (56%), com um tempo mediano até resolução de 6,3 semanas (variação: 0,1⁺-82,9⁺).

- Endocrinopatias relacionadas ao sistema imunológico

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

- Reações adversas cutâneas relacionadas ao sistema imunológico

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

- Reações à infusão

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

- Anormalidades laboratoriais

Um resumo das anormalidades laboratoriais que pioraram desde a linha basal com YERVOY® em combinação com nivolumabe é apresentado na Tabela 18.

Tabela 18: Anormalidades laboratoriais

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

Escala de toxicidade: CTC Versão 4.0.

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

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

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

11. REFERÊNCIAS

1. Hodi, F. Stephen; O'Day, Steven J.; McDermott, David F.; Weber, Robert W.; et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 2010 Aug; vol. 363: nº 8.
2. Motzer RJ, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018
3. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389:2492-502.
4. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Jahan T, Antonia S, Oulkhair Y, Bautista Y, Cornelissen R, Greillier L, Grossi F, Kowalski D, Rodríguez-Cid J, Aanur P, Oukessou A, Baudelet C, Zalcman G. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):375-386. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32714-8. Epub 2021 Jan 21. Erratum in: *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):670.
5. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Lingua A, Salman P, Souquet PJ, De Marchi P, Martin C, Pérol M, Scherpereel A, Lu S, John T, Carbone DP, Meadows-Shropshire S, Agrawal S, Oukessou A, Yan J, Reck M. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):198-211.
6. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, Ogata T, Kawakami H, Hsu CH, Adenis A, El Hajbi F, Di Bartolomeo M, Braghiroli MI, Holtved E, Ostoich SA, Kim HR, Ueno M, Mansoor W, Yang WC, Liu T, Bridgewater J, Makino T, Xynos I, Liu X, Lei M, Kondo K, Patel A, Gricar J, Chau I, Kitagawa Y; CheckMate 648 Trial Investigators. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2022 Feb 3;386(5):449-462. doi: 10.1056/NEJMoa2111380
7. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
8. Hodi FS, Chesney J, Pavlick, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised,

controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:1558-68.

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Histórico de alteração para a bula

YERVOY

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

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

18.12.2019	3496452/19-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18.12.2019	3496452/19-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18.12.2019	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
12.03.2020	0754319/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12.03.2020	0754319/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12.03.2020	9. REAÇÕES ADVERSAS 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
19.11.2020	4085684/20-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06.12.2019	3394947/19-6 3394941/19-7	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia 1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	09.11.2020	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
01.12.2020	4238668/20-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18.09.2020	3177866/20-6 3177656/20-6	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia 1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	30.11.2020	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
08.09.2021	3542573/21-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/13	04/06/2020 02/06/2020	1768004/20-2 1737713/20-7	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia 1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	06.09.2021	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS 1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL

16.12.2021	7325960/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/13	16.12.2021	7325960/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/13	16.09.2021	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	50mg/10mL
23.05.2022	4199862/22-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/13	23.03.2022	202203230005PR	Carta de solicitação de excepcionalidade	05.05.2022	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS 11. REFERÊNCIAS	VPS	50mg/10mL
05.10.2022	4781693/22-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/13	01.09.2021	3447144/21-8	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	03.10.2022	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	50mg/10mL
22.08.2023	0884580/23-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/14	30.11.2021	4712945/21-0	11968 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	24.07.2023	1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 8. POSOLOGIA 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	50mg/10mL
			30.11.2021	4713347/21-3	11966 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 76. Alteração de posologia	24.07.2023	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		
09.11.2023	1236265238	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/14	30.11.2021	4712945/21-0	11968 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	24.07.2023	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50mg/10mL
			NA	NA	NA	NA	7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	50mg/10mL

20.05.2024	0672107/24-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/14	20.05.2024	0672107/24-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/14	20.05.2024	8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	50mg/10mL
xx.10.2024	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/14	xx.10.2024	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/14	xx.10.2024	8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP e VPS	50mg/10mL