República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-5079-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 14 de Julio de 2021

Referencia: 1-47-2002-000653-20-3

VISTO el Expediente Nº 1-47-2002-000653-20-3 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. solicita la autorización de nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada YERVOY / IPILIMUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 56.490.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos Nº 16.463, Decreto Nº 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. el nuevo prospecto e

información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada YERVOY / IPILIMUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 56.490.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto de prospectos que consta en el Anexo IF-2021-54328088-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2021-54328032-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-47-2002-000653-20-3

mdg

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.07.14 12:29:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.14 12:29:10 -03:00

Bristol-Myers Squibb

PROYECTO DE PROSPECTO DE PRESCRIPCIÓN

YERVOY®

IPILIMUMAB

Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

ADVERTENCIA: REACCIONES ADVERSAS MEDIADAS POR LA RESPUESTA INMUNITARIA

YERVOY puede provocar reacciones adversas graves y mortales mediadas por la respuesta inmunitaria a causa de la activación y proliferación de las células T. Estas reacciones mediadas por la respuesta inmunitaria pueden afectar cualquier sistema orgánico; sin embargo, las reacciones adversas graves más frecuentes mediadas por la respuesta inmunitaria son: enterocolitis, hepatitis, dermatitis (incluida la necrólisis epidérmica tóxica), neuropatía y endocrinopatía. La mayoría de estas reacciones mediadas por la respuesta inmunitaria se manifestaron inicialmente durante el tratamiento; sin embargo, la menor parte de estos eventos se presentó algunas semanas o algunos meses después de haber interrumpido la administración de YERVOY.

Discontinuar la administración de YERVOY en forma permanente e iniciar un tratamiento con dosis altas de corticosteroides sistémicos para tratar las reacciones graves mediadas por la respuesta inmunitaria.

Evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enterocolitis, dermatitis, neuropatía y endocrinopatía, y evaluar los análisis bioquímicos clínicos, incluyendo pruebas de función hepática, nivel de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y tiroidea en el nivel basal y antes de cada dosis.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

YERVOY (ipilimumab) se suministra en frascos ampolla/viales de un solo uso de 50 mg/10 mL y 200 mg/40 mL.

Cada frasco ampolla/vial de 50 mg/10 mL contiene 50 mg de ipilimumab. Excipientes: tris clorhidrato (31,5 mg), cloruro de sodio (58,5 mg), manitol (100,0 mg), ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) (0,4 mg), polisorbato 80 (de origen vegetal) (1,1 mg), ácido clorhídrico e hidróxido de sodio c.s. pH 7,0 y agua para inyección c.s. 10 mL.

Página 1 de 44

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Cada frasco ampolla/vial de 200 mg/40 mL contiene 200 mg de ipilimumab. Excipientes: tris clorhidrato (126,1 mg), cloruro de sodio (233,8 mg), manitol (400,0 mg), ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) (1,6 mg), polisorbato 80 (de origen vegetal) (4,4 mg), ácido clorhídrico e hidróxido de sodio c.s. pH 7,0 y agua para inyección c.s. 40 mL.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une al antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). Inmunoglobulina IgGl K. Código ATC: L01XC11.

INDICACIONES Y USO

Melanoma metastásico o no extirpable

YERVOY está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o no extirpable en pacientes adultos y pediátricos (de 12 años de edad o más).

Carcinoma de células renales avanzado

YERVOY, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (RCC) avanzado no tratado previamente de riesgo intermedio o alto.

Cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR)

YERVOY, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con cáncer colorrectal (CRC) metastásico con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H, por sus siglas en inglés) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR, por sus siglas en inglés) que ha progresado después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

Mesotelioma pleural maligno

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

POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada para el melanoma metastásico o no extirpable

La dosis recomendada de YERVOY es 3 mg/kg administrados en forma intravenosa (IV) durante 90 minutos, cada 3 semanas, por un máximo de 4 dosis. En caso de toxicidad, las dosis se pueden

Página 2 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

demorar, pero todo el tratamiento debe administrarse dentro de las 16 semanas luego de la primera dosis.

Dosis recomendada para el RCC

La dosis recomendada de YERVOY en combinación con nivolumab es nivolumab 3 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos, seguido de YERVOY 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. Después de completar 4 dosis de la combinación, administrar nivolumab como monoterapia, ya sea:

- 240 mg cada 2 semanas, o
- 480 mg cada 4 semanas

como infusión intravenosa durante 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Remítase a la Información de Prescripción de nivolumab antes de iniciar tratamiento.

Dosis recomendada para cáncer colorrectal

La dosis recomendada de YERVOY es:

- YERVOY 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos, inmediatamente luego de nivolumab administrado el mismo día, cada 3 semanas por hasta 4 dosis o hasta una toxicidad intolerable o progresión de la enfermedad. Remítase a la Información de Prescripción de nivolumab antes de iniciar tratamiento.

Dosis recomendada para Mesotelioma pleural maligno

La dosis recomendada de YERVOY es:

- La dosis recomendada de Yervoy en combinación con nivolumab es 1 mg/kg cada 6 semanas administrado como infusión intravenosa por 30 minutos y nivolumab 360 mg cada 3 semanas administrado como infusión intravenosa por 30 minutos hasta progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable; o hasta 2 años de tratamiento en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Modificaciones de dosis recomendadas

Las recomendaciones para las modificaciones de dosis de YERVOY se proporcionan en la Tabla 1. Cuando YERVOY se administra en combinación con nivolumab, si se suspende YERVOY, también se debe suspender nivolumab. Remítase a la Información de Prescripción de nivolumab para obtener las modificaciones de dosis recomendadas.

Interrumpir o reducir la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas. Discontinuar la infusión en pacientes con reacciones a la infusión graves o potencialmente mortales.

Página 3 de 44

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 1: Modificaciones de tratamiento recomendadas para reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune de YERVOY

Sistema u órgano/blanco	Reacción adversa (CTCAE v4)	Modificación del tratamiento
Endocrino	Endocrinopatía sintomática	Suspender YERVOY. Reiniciar YERVOY en pacientes con resolución completa o parcial de las reacciones adversas (grado 0 a 1) y que estén recibiendo menos de 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.
	• Reacciones sintomáticas que duran 6 semanas o más. • Incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.	Discontinuar YERVOY permanentemente.
Oftalmológico	Reacciones de grado 2 a 4 • que no mejoran a grado 1 dentro de las 2 semanas mientras reciben terapia tópica, o • que requieren tratamiento sistémico	Discontinuar YERVOY permanentemente.
Todos los demás	Grado 2	Suspender YERVOY. Reiniciar YERVOY en pacientes con resolución completa o parcial de las reacciones adversas (grado 0 a 1) y que estén recibiendo menos de 7,5 mg de prednisona o equivalente por día.
	• Reacciones de grado 2 que duran 6 semanas o más. • Incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 7,5 mg de prednisona o equivalente por día. • Grado 3 ó 4.	Discontinuar YERVOY permanentemente.

Preparación y administración

- No agitar el producto.
- Verificar visualmente que no haya partículas ni decoloración en los productos farmacológicos parenterales antes de la administración. Desechar el vial si la solución está turbia, presenta una decoloración pronunciada (el color de la solución puede ser amarillo pálido) o si presenta partículas extrañas que no sean transparentes o blancas, o partículas amorfas.

Preparación de la solución

- Dejar reposar los viales a temperatura ambiente durante, aproximadamente, 5 minutos antes de preparar la infusión.
- Extraer el volumen necesario de YERVOY y colocarlo en una bolsa para infusión intravenosa.

Página 4 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Diluir con cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa al 5% para inyección, a fin de preparar una solución diluida con una concentración final que oscile entre 1 mg/mL a 2 mg/mL. Mezclar la solución diluida por inversión suave.
- Almacenar la solución diluida durante no más de 24 horas bajo refrigeración (2ºC a 8ºC) o a una temperatura entre 20ºC a 25ºC.
- Descartar la porción de solución no utilizada. Descartar los viales parcialmente usados o vacíos de YERVOY.

Instrucciones de administración

- No mezclar YERVOY con otros productos medicinales ni administrarlo como infusión junto con otros productos medicinales.
- Limpiar la vía intravenosa con cloruro de sodio para inyección al 0,9% o dextrosa para inyección al 5%, después de cada dosis.
- Administrar la solución diluida durante 90 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, con baja unión a proteínas.

Cuando se administra en combinación con nivolumab, primero infundir nivolumab seguido de YERVOY el mismo día. Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- YERVOY (ipilimumab) Solución Inyectable para Infusión Intravenosa:
  - En frasco ampolla/vial de 50 mg/10 mL (5 mg/mL) y 200 mg/40 mL (5 mg/mL) en forma de solución de transparente a levemente opalescente, entre incolora y color amarillo pálido, en un vial de dosis única.

CONTRAINDICACIONES

YERVOY está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a ipilimumab o a cualquier componente del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

YERVOY puede provocar reacciones graves y mortales mediadas por la respuesta inmunitaria.

Enterocolitis/colitis mediada por la respuesta inmunitaria

Se puede producir enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria, incluidos casos mortales, con YERVOY.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de enterocolitis (tales como diarrea, dolor abdominal, moco o sangre en la materia fecal, con o sin fiebre) y de perforación intestinal (tales como signos peritoneales e íleo). En los pacientes sintomáticos, descartar etiologías infecciosas y considerar una evaluación endoscópica en caso de síntomas persistentes o graves. Se ha reportado

IF-2021-54328088-APN-DECBRANMAT

Página 5 de 44

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

infección/reactivación de citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis mediada por la respuesta inmune refractaria a los corticosteroides. En casos de colitis refractaria a los corticosteroides, considerar una repetición de las pruebas de detección de infecciones para descartar etiologías alternativas. En la colitis mediada por la respuesta inmune refractaria a los corticosteroides, se debe considerar la adición de un agente inmunosupresor alternativo a la terapia con corticosteroides, o el reemplazo de la terapia con corticosteroides, si se excluyen otras causas.

Discontinuar YERVOY permanentemente en pacientes con enterocolitis grave e iniciar corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Una vez alcanzada la mejora hasta grado 1 o menor, iniciar una disminución gradual de los corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes. En los ensayos clínicos, la disminución rápida de corticosteroides dio por resultado la recurrencia o el empeoramiento de los síntomas de enterocolitis en algunos pacientes. Considerar la adición de un agente anti-TNF u otros agentes inmunosupresores para el manejo de la enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria que no responde a los corticosteroides sistémicos dentro de los 3 a 5 días o que recurre tras la mejora de los síntomas, si se excluyen otras causas.

Suspender la dosis de YERVOY en caso de enterocolitis moderada; administrar tratamiento antidiarreico y, si persiste durante más de 1 semana, iniciar corticosteroides sistémicos en una dosis de 0,5 mg/kg/día de prednisona o equivalente.

YERVOY como monoterapia

Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, hubo 34 casos (7%) de enterocolitis mediada por la respuesta inmunitaria en pacientes que fueron tratados con YERVOY. Estos casos fueron graves, con riesgo de muerte o mortales (diarrea con 7 o más deposiciones sobre el nivel basal, fiebre, íleo y signos peritoneales; grados 3 a 5). Asimismo, 28 pacientes (5%) que recibían tratamiento con YERVOY presentaron enterocolitis moderada (diarrea con hasta 6 deposiciones sobre el nivel basal, dolor abdominal, moco o sangre en las deposiciones; grado 2). Entre todos los pacientes que recibieron tratamiento con YERVOY (n=511), 5 (1%) pacientes desarrollaron perforación intestinal, 4 (0,8%) pacientes murieron a causa de complicaciones, y 26 (5%) pacientes fueron hospitalizados a causa de una enterocolitis grave.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la enterocolitis de grado 3 a 5 fue de 1,7 meses (rango: 11 días a 3,1 meses) y para la enterocolitis de grado 2 fue de 1,4 meses (rango: 2 días a 4,3 meses).

Veintinueve pacientes (85%) con enterocolitis de grados 3 a 5 recibieron tratamiento con dosis altas de corticosteroides (≥40 mg de prednisona o un equivalente al día), con una dosis media de 80 mg/día de prednisona o un equivalente; la mediana de duración del tratamiento fue de 16 días (se extendió hasta 3,2 meses) y luego la administración de corticosteroides se redujo progresivamente. Entre los 28 pacientes con enterocolitis moderada, el 46% no recibió

IF-2021-54328088-APN-DECBR#ANMAT

Página 6 de 44

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

corticosteroides sistémicos, el 29% recibió tratamiento con <40 mg de prednisona o una sustancia equivalente al día durante una mediana de duración de 1,2 meses, y el 25% de los pacientes fueron tratados con dosis altas de corticosteroides durante una mediana de tiempo de 10 días antes de reducir progresivamente la administración de corticosteroides. Se administró infliximab a 5 (8%) de los 62 pacientes que presentaron enterocolitis moderada, grave o con riesgo de muerte, mediada por la respuesta inmunitaria luego de una respuesta inadecuada a los corticosteroides.

De los 34 pacientes con enterocolitis de grados 3 a 5, el 74% resolvió en forma completa, el 3% presentó una mejoría a grado 2, y el 24% no presentó mejoría. Entre los 28 pacientes con enterocolitis de grado 2, el 79% presentó una mejoría completa, el 11% presentó una mejoría, y el 11% no presentó mejoría.

YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg

Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 10% (52/547) de los pacientes con RCC y en el 7% (8/119) de los pacientes con CRC. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,7 meses (rango: 2 días a 19,2 meses) en pacientes con RCC y de 2,4 meses (rango: 22 días a 5,2 meses) en pacientes con CRC.

La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 3,2% de los pacientes con RCC o CRC (n=666) y a la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 3,9%. Todos los pacientes con colitis requirieron corticosteroides sistémicos, incluido el 80% que recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 27 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes con colitis mediada por la respuesta inmune requirieron que se agregara infliximab a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en el 88% de los pacientes. Dos pacientes con RCC tuvieron recurrencia de la colitis tras reiniciar nivolumab con YERVOY.

Hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria

Se puede producir hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria, incluidos casos mortales, con YERVOY.

Monitorear las pruebas de la función hepática (niveles de transaminasas hepáticas y bilirrubina) y evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatotoxicidad antes de cada dosis de YERVOY. En pacientes con hepatotoxicidad, descartar causas infecciosas o malignas y aumentar la frecuencia del monitoreo de las pruebas de la función hepática hasta su resolución.

Discontinuar YERVOY permanentemente en pacientes con hepatotoxicidad de grado 3 a 4, y administrar corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Cuando las pruebas de la función hepática muestren una mejoría sostenida o el regreso a la condición basal, iniciar una disminución gradual de los corticosteroides y continuarla durante 1 mes. En todo el programa de desarrollo clínico de YERVOY, se ha administrado tratamiento con

Página 7 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

micofenolato a pacientes con hepatitis grave persistente a pesar de las altas dosis de corticosteroides. Suspender YERVOY en pacientes con hepatotoxicidad de grado 2.

YERVOY como monoterapia

Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, 8 (2%) pacientes tratados con YERVOY presentaron una hepatotoxicidad grave, con riesgo de muerte o mortal (elevaciones de la AST o la ALT 5 veces superiores al límite superior normal o elevaciones en los niveles de bilirrubina total 3 veces superiores al límite superior normal; grados 3 a 5). El 0,2% de los pacientes que recibieron tratamiento con YERVOY presentaron una insuficiencia hepática mortal, y el 0,4% de los pacientes tuvieron que ser hospitalizados. Otros 13 pacientes (2,5%) presentaron una hepatotoxicidad moderada que se manifestó en anomalías en las pruebas de la función hepática (elevaciones de la AST o la ALT de más de 2,5 veces, aunque no más de 5, del límite superior normal, o una elevación de la bilirrubina total de más de 1,5 veces, aunque no más de 3, del límite superior normal; grado 2). No se confirmó patología subyacente en todos los pacientes, sin embargo en algunos casos la biopsia confirmó la hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria. No hubo una cantidad suficiente de pacientes cuya hepatitis haya sido confirmada mediante biopsia, a fin de caracterizar la evolución clínica de este evento.

Administración concurrente con vemurafenib

En un ensayo de hallazgo de dosis, se produjeron aumentos de grado 3 en las transaminasas, con o sin aumentos concomitantes de la bilirrubina total, en 6 de 10 pacientes que recibieron YERVOY (3 mg/kg) y vemurafenib (960 mg dos veces por día o 720 mg dos veces por día) en forma concurrente.

YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg

Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 7% (38/547) de los pacientes con RCC y en el 8% (10/119) de los pacientes con CRC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2 meses (rango: 14 días a 26,8 meses) en pacientes con RCC y de 2,2 meses (rango: 22 días a 10,5 meses) en pacientes con CRC.

La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 3,6% de los pacientes con RCC o CRC (n=666) y a la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 3,5%. Todos los pacientes con hepatitis requirieron corticosteroides sistémicos, incluido el 94% que recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1 mes (rango: 1 día a 7 meses). Aproximadamente el 19% de los pacientes con hepatitis mediada por la respuesta inmune requirieron que se agregara ácido micofenólico a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en el 83% de los pacientes. Ningún paciente tuvo recurrencia de la hepatitis tras reiniciar nivolumab con YERVOY o nivolumab solo.

Página 8 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Dermatitis/reacciones dérmicas adversas mediadas por la respuesta inmunitaria

Se puede producir dermatitis mediada por la respuesta inmunitaria, incluidos casos mortales, con YERVOY.

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de dermatitis, tales como erupción cutánea y prurito. A menos que se haya identificado una etiología alternativa, los signos o síntomas de dermatitis deben considerarse mediados por la respuesta inmunitaria.

Discontinuar YERVOY permanentemente en pacientes con sindrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o erupción cutánea complicada por ulceración dérmica de espesor total, o con manifestaciones necróticas, ampollosas o hemorrágicas. Administrar corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Una vez controlada la dermatitis, se debe realizar una disminución gradual de los corticosteroides durante un período de al menos 1 mes. Suspende la dosis de YERVOY en pacientes con signos y síntomas moderados a graves.

En caso de dermatitis leve a moderada, tal como erupción cutánea y prurito localizados, tratar sintomáticamente. Administrar corticosteroides tópicos o sistémicos si no hay mejoría de los síntomas dentro de una semana.

YERVOY como monoterapia

Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, 13 (2,5%) pacientes tratados con YERVOY presentaron dermatitis grave, con riesgo de muerte o mortal mediada por la respuesta inmunitaria (ejemplo el sindrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o erupción cutánea complicada por úlceras dérmicas de espesor total, o manifestaciones necróticas, ampollosas o hemorrágicas; grados 3 a 5). Un (0,2%) paciente murió como consecuencia de una necrólisis epidérmica tóxica, y otro paciente debió ser hospitalizado a causa de una dermatitis grave. Sesenta y tres (12%) pacientes presentaron dermatitis moderada (grado 2).

La mediana del tiempo hasta el inicio de la dermatitis moderada, grave o con riesgo de muerte, mediada por la respuesta inmunitaria, fue de 22 días y se extendió hasta 4,0 meses a partir del inicio de la administración de YERVOY.

Siete (54%) pacientes tratados con YERVOY que presentaron dermatitis grave recibieron dosis altas de corticosteroides (mediana de la dosis de 60 mg de prednisona/día o equivalente) durante 3,4 meses, como máximo, seguido por la disminución gradual de la administración de corticosteroides. De estos 7 pacientes, 6 tuvieron una resolución completa; el tiempo hasta la mejoría completa fue de hasta 3,6 meses.

Entre estos 63 pacientes que presentaban dermatitis moderada, 25 (40%) recibieron tratamiento con corticosteroides sistémicos (mediana de 60 mg/día de prednisona o una sustancia equivalente)

Página 9 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

durante una mediana de 15 días; 7 (11%) pacientes recibieron tratamiento únicamente con corticosteroides tópicos, y 31 (49%) pacientes no recibieron ni corticosteroides sistémicos ni tópicos. Se informó que 44 (70%) pacientes que presentaron dermatitis moderada tuvieron una mejoría completa, 7 (11%) mejoraron y presentaron una intensidad leve (grado 1), y 12 (19%) no informaron mejorías.

YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg

Se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 16% (90/547) de los pacientes con RCC y en el 14% (17/119) de los pacientes con CRC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 20,9 meses) en los pacientes con RCC y de 26 días (rango: 5 días a 9,8 meses) en los pacientes con CRC.

La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 0,5% de los pacientes con RCC o CRC (n=666) y a la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 2,6% de los pacientes. Todos los pacientes con erupción mediada por la respuesta inmune requirieron corticosteroides sistémicos, incluido el 19% que recibió altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 22 días (rango: 1 día a 23 meses). Se produjo la resolución completa en el 66% de los pacientes. Se registró recurrencia de la erupción mediada por la respuesta inmune en aproximadamente el 3% (3/98) de los pacientes que reiniciaron nivolumab.

Neuropatías mediadas por la respuesta inmunitaria

Se pueden producir neuropatías mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidos casos mortales, con YERVOY.

Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora o sensorial, como debilidad unilateral o bilateral, alteraciones sensoriales o parestesia. Se debe discontinuar la administración de YERVOY en forma permanente en los pacientes que presentan neuropatía grave (que interfiere en sus actividades diarias), como sindromes parecidos al de Guillain-Barré. Se debe administrar un tratamiento, según corresponda, para la neuropatía grave. Debe considerarse comenzar a administrar corticosteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente para el tratamiento de la neuropatía grave. Se debe interrumpir la dosis de YERVOY en los pacientes que presentan neuropatía moderada (que no interfiere en sus actividades diarias).

YERVOY como monoterapia

Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, se notificó 1 caso mortal de sindrome de Guillain-Barré y 1 caso de neuropatía motora periférica grave (grado 3). En todo el programa de desarrollo clínico de YERVOY, se ha reportado miastenia gravis y casos adicionales de sindrome de Guillain-Barré.

YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg

Página 10 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Entre 547 pacientes con RCC, hubo 3 casos de parestesia/hipoestesia de Grado 3.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmunitaria

Se pueden producir endocrinopatías mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidos casos potencialmente mortales, con YERVOY.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas clínicos de hipofisitis, insuficiencia suprarrenal (incluida crisis suprarrenal), e hiper- o hipotiroidismo. Los pacientes pueden presentar fatiga, cefalea, cambios en el estado mental, dolor abdominal, hábitos intestinales inusuales e hipotensión, o síntomas inespecíficos que pueden parecerse a otras causas, como metástasis cerebral o enfermedad subyacente. A menos que se haya identificado una etiología alternativa, los signos o síntomas de endocrinopatías deben considerarse mediados por la respuesta inmunitaria.

Monitorear las pruebas químicas clínicas, el nivel de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y las pruebas de la función tiroidea al inicio del tratamiento, antes de cada dosis y según lo clínicamente indicado sobre la base de los síntomas. En un número limitado de pacientes, se diagnosticó hipofisitis por estudios por imágenes a través del agrandamiento de la glándula pituitaria.

Suspender la dosis de YERVOY en pacientes sintomáticos y considerar la consulta con un endocrinólogo. Iniciar corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, e iniciar una terapia de reemplazo hormonal apropiada.

YERVOY como monoterapia

Melanoma metastásico

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg en el estudio MDX010-20, 9 (1,8%) pacientes tratados con YERVOY presentaron endocrinopatías graves o con riesgo de muerte mediadas por la respuesta inmunitaria (que requirieron hospitalización, tratamiento médico urgente o que interfirieron en sus actividades diarias; grados 3 a 4). Estos 9 pacientes presentaron hipopituitarismo, y algunos tuvieron algunas endocrinopatías concomitantes adicionales, como insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo e hipotiroidismo. Seis de los nueve pacientes fueron hospitalizados a causa de endocrinopatías graves. Doce (2,3%) pacientes presentaron endocrinopatías moderadas (que requirieron reemplazo hormonal o tratamiento médico; grado 2). Estas endocrinopatías incluyeron: hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo y 1 caso de hipertiroidismo y 1 caso de sindrome de Cushing. La mediana del tiempo hasta el inicio de la endocrinopatía de moderada a grave mediada por la respuesta inmunitaria fue de 2,5 meses y se extendió hasta 4,4 meses después de haber comenzado el tratamiento con YERVOY.

De los 21 pacientes con endocrinopatía moderada o con riesgo de muerte, 17 pacientes necesitaron un tratamiento de reemplazo hormonal a largo plazo que incluyó, en la mayoría de los casos, hormonas suprarrenales (n=10) y hormonas tiroideas (n=13).

YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg

Página 11 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Hipofisitis. Se produjo hipofisitis en el 4,6% (25/547) de los pacientes con RCC y en el 3,4% (4/119) de los pacientes con CRC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: 1,3 meses a 7,3 meses) en pacientes con RCC y de 3,7 meses (rango: 2,8 a 5,5 meses) en pacientes con CRC.

La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 1,2% y 2,6% de los pacientes con RCC o CRC (n=666), respectivamente. Aproximadamente el 72% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 55% recibió altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13 días (rango: 1 día a 1,6 meses).

Insuficiencia adrenal. Se produjo insuficiencia adrenal en el 7% (41/547) de los pacientes con RCC y en el 5,9% (7/119) de los pacientes con CRC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,4 meses (rango: 2,0 meses a 22,3 meses) en pacientes con RCC y de 3,7 meses (rango: 2,5 a 13,4 meses) en pacientes con CRC.

La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 1,2% de los pacientes con RCC o CRC (n=666) y a la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 2,6%. Aproximadamente el 94% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 27% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 2 días a 5,6 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo. Se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que causó hipotiroidismo en el 22% (119/547) de los pacientes con RCC y en el 15% (18/119) de los pacientes con CRC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,2 meses (rango: 1 día a 21,4 meses) en pacientes con RCC y de 2,3 meses (rango: 22 días a 9,8 meses) en pacientes con CRC. De los 137 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipotiroidismo, aproximadamente el 81% de los pacientes con RCC y el 78% de los pacientes con CRC recibieron levotiroxina.

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (66/547) de los pacientes con RCC y en el 12% (14/119) de los pacientes con CRC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,4 meses (rango: 6 días a 14,2 meses) en pacientes con RCC y de 1,1 meses (rango: 21 días a 5,4 meses) en pacientes con CRC. De los 80 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipertiroidismo, aproximadamente el 15% recibieron metimazol y el 2% recibieron carbimazol.

Diabetes mellitus Tipo 1. Se produjo diabetes en el 2,7% (15/547) de los pacientes con RCC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,2 meses (rango: 19 días a 16,8 meses). Tanto YERVOY como nivolumab se suspendieron en el 33% de los pacientes, y ambos se discontinuaron permanentemente en el 20% de los pacientes que desarrollaron diabetes.

Neumonitis mediada por la respuesta inmunitaria

Se puede producir neumonitis mediada por la respuesta inmunitaria, incluidos casos mortales, con nivolumab combinado con YERVOY. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1

IF-2021-54328088-APN-DECBR#ANMAT

Página 12 de 44

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para la neumonitis moderada (grado 2) o más grave (grado 3-4), seguida de la disminución gradual de los corticosteroides. Suspender la administración de YERVOY en pacientes con signos y síntomas moderados a severos. Discontinuar permanentemente YERVOY en caso de neumonitis potencialmente mortal (grado 4).

YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg

Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4,4% (24/547) de los pacientes con RCC y en el 1,7% (2/119) de los pacientes con CRC. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 2,6 meses (rango: 8 días a 9,2 meses) en pacientes con RCC y de 1,9 meses (rango: 27 días a 3 meses) en pacientes con CRC.

La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 1,8% de los pacientes con RCC o CRC (n=666) y la suspensión de YERVOY con nivolumab en el 1,7%. Todos los pacientes con neumonitis requirieron corticosteroides sistémicos, incluido el 92% que recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de duración de 19 días (rango: 4 días a 3,2 meses). Aproximadamente el 8% requirió que se agregara infliximab a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa de la neumonitis en el 81% de los pacientes.

La incidencia y severidad de la neumonitis inmuno-mediada en pacientes con mesotelioma pleural maligno tratados con YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas asociado a nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas, fueron similares a las observadas en cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmunitaria

Se puede producir nefritis mediada por la respuesta inmunitaria con nivolumab combinado con YERVOY. Monitorear a los pacientes para detectar niveles elevados de creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguida de la disminución gradual de los corticosteroides en caso de una elevación de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para aumentos de creatinina sérica moderados (grado 2) o graves (grado 3); si el cuadro empeora o no mejora, aumentar la dosis de corticosteroides a 1-2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona. Suspender la administración de YERVOY en pacientes con signos y síntomas moderados a severos. Discontinuar permanentemente YERVOY en caso de un aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg

Se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 4,6% (25/547) de los pacientes con RCC y en el 1,7% (2/119) de los pacientes con CRC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3 meses (rango: 1 día a 13,2 meses) en estos 27 pacientes.

Página 13 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La nefritis y la disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de YERVOY con nivolumab en el 1,2% de los pacientes con RCC o CRC (n=666) y a la suspensión de nivolumab con YERVOY en el 2,3% de los pacientes con RCC o CRC. Aproximadamente el 78% de los pacientes con nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 17 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa en el 63% de los pacientes.

Encefalitis mediada por la respuesta inmunitaria

Se puede producir encefalitis mediada por la respuesta inmune con YERVOY. La evaluación de los pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, sin limitaciones, la consulta con un neurólogo, una IRM cerebral y una punción lumbar.

Suspender YERVOY en pacientes con signos o síntomas neurológicos moderados a graves de inicio reciente, y evaluarlos para descartar enfermedades infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmunitaria, seguidos de la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente YERVOY por encefalitis mediada por la respuesta inmunitaria.

YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg

Se produjo encefalitis en un paciente (0,2%) con RCC aproximadamente 4 meses después de iniciar YERVOY, y en un paciente (0,8%) con CRC 15 días después de iniciar YERVOY. El paciente con CRC requirió infliximab y altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día).

Reacciones a la infusión

Se pueden producir reacciones graves a la infusión con nivolumab combinado con YERVOY. Discontinuar YERVOY en pacientes con reacciones a la infusión graves o potencialmente mortales. Interrumpir o reducir la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 5,1% (28/547) de los pacientes con RCC y en el 4,2% (5/119) de los pacientes con CRC. Las reacciones adversas relacionadas con la infusión se produjeron en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria

YERVOY como monoterapia

Página 14 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Discontinuar YERVOY permanentemente en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria clínicamente significativas o graves. Iniciar corticosteroides sistémicos en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria que sean graves.

Monitorear a los pacientes para detectar signos o síntomas de toxicidad ocular, que pueden incluir visión borrosa y disminución de la agudeza visual. La toxicidad ocular mediada por la respuesta inmunitaria puede asociarse con desprendimiento de retina o pérdida permanente de la visión. Administrar corticosteroides en gotas oculares a pacientes que desarrollan uveítis, iritis o episcleritis. Discontinuar YERVOY permanentemente en caso de enfermedad ocular mediada por la respuesta inmunitaria que no responde a la terapia inmunosupresora local. En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo Vogt-Koyanagi-Harada, que se ha observado en pacientes que reciben YERVOY y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Se puede producir enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) grave o mortal en pacientes que reciben un anticuerpo bloqueador del receptor CTLA-4 antes o después del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT). Seguir de cerca a los pacientes en busca de evidencia de GVHD e intervenir rápidamente. Considerar el beneficio en función de los riesgos del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor CTLA-4 después de un HSCT alogénico.

Melanoma metastásico

En el estudio MDX010-20, se observaron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria clínicamente significativas en menos del 1% de los pacientes tratados con YERVOY: citopenias, nefritis, neumonitis, meningitis, pericarditis, uveítis e iritis.

Otra experiencia clínica

En los 21 ensayos de rango de dosis en los que se administró YERVOY en dosis de 0,1 a 20 mg/kg (n=2478), también se informaron las siguientes reacciones adversas probablemente mediadas por la respuesta inmunitaria con menos del 1% de incidencia a menos que se especifique lo contrario: angiopatía, arteritis temporal, vasculitis, polimialgia reumática, conjuntivitis, blefaritis, episcleritis, escleritis, iritis, vasculitis leucocitoclástica, eritema multiforme, psoriasis, artritis, tiroiditis autoinmunitaria, hipoacusia neurosensorial, neuropatía central autoinmune (encefalitis), miositis, polimiositis, miositis ocular, citopenias (2,5%), y nefritis.

YERVOY 1 mg/kg administrado con nivolumab 3 mg/kg

YERVOY puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas y potencialmente mortales. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento con YERVOY. En caso de cualquier sospecha de una reacción adversa mediada por la respuesta inmunitaria, descartar otras causas. En función de la gravedad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o

IF-2021-54528088-APN-DECBR#ANMAT

Página 15 de 44

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

suspender YERVOY, administrar altas dosis de corticosteroides y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Luego de una mejora a grado 1 o menor, iniciar una disminución gradual de los corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar YERVOY después de finalizar la disminución gradual de los corticosteroides en función de la gravedad del evento.

En los ensayos clínicos de YERVOY administrado con nivolumab o en los ensayos de nivolumab administrado como monoterapia, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas, algunas con desenlace mortal, en menos del 1,0% de los pacientes: miocarditis, rabdomiólisis, miositis, uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducente, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, sindrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, sindrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), disfunción motriz, vasculitis, anemia aplásica, pericarditis,sindrome miasténico, y rechazo de trasplante de órgano sólido.

Toxicidad Embrio-Fetal

En función de su mecanismo de acción y de los datos obtenidos en estudios en animales, YERVOY puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de ipilimumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto causó una mayor incidencia de abortos, mortinatos, partos prematuros (con un correspondiente menor peso al nacer), y mayor incidencia de mortalidad infantil de manera relacionada con la dosis. Es probable que los efectos de ipilimumab sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con un régimen que contenga YERVOY y durante 3 meses después de la última dosis de YERVOY.

Riesgos asociados a la administración combinada con nivolumab

Cuando YERVOY se administra en combinación con nivolumab, remítase a la información de prescripción para nivolumab a fin de obtener información adicional sobre riesgos que se aplica al uso combinado.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto.

- Enterocolitis/colitis mediada por la respuesta inmunitaria.
- Hepatitis mediada por la respuesta inmunitaria.
- Dermatitis/reacciones dérmicas adversas mediadas por la respuesta inmunitaria.
- Neuropatías mediadas por la respuesta inmunitaria.
- Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmunitaria.

Página 16 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Neumonitis mediada por la respuesta inmunitaria.
- Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmunitaria.
- Encefalitis mediada por la respuesta inmunitaria.
- Reacciones a la infusion.
- Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidas las manifestaciones oculares.
- Toxicidad embrio-fetal.

En los pacientes que recibieron YERVOY 3 mg/kg por melanoma irresecable o metastásico en el estudio MDX010-20, el 15% de los pacientes que recibieron monoterapia y el 12% de los pacientes tratados en combinación con la vacuna peptídica gp100 experimentaron reacciones mediadas por la respuesta inmunitaria de grado 3 a 5.

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diferentes, los índices de reacciones adversas observados no pueden compararse en forma directa con los índices de otros estudios clínicos ni con la experiencia obtenida con tratamientos de la misma clase, y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a YERVOY 3 mg/kg como monoterapia en el MDX010-20, un ensayo randomizado en pacientes con melanoma irresecable o metastásico; y a YERVOY 1 mg/kg, administrado en combinación con nivolumab, en tres ensayos: el CHECKMATE-214, un ensayo randomizado en pacientes no tratados previamente con carcinoma de células renales avanzado, el CHECKMATE-142, un ensayo de etiqueta abierta, multicéntrico, no randomizado, de cohortes paralelas múltiples, en pacientes con cáncer colorrectal metastásico MSI-H o dMMR previamente tratado, y CHECKMATE-743.

Se evaluaron reacciones adversas clínicamente significativas en un total de 643 pacientes tratados en el estudio MDX010-20 y en 21 ensayos de rango de dosis (n=2478) en los que se administró YERVOY en dosis de 0,1 a 20 mg/kg.

Melanoma irresecable o metastásico

La seguridad de YERVOY se evaluó en el estudio MDX010-20, un ensayo clínico randomizado, a doble ciego, en el que 643 pacientes con melanoma irresecable o metastásico previamente tratados recibieron YERVOY 3 mg/kg por 4 dosis administradas por infusión intravenosa como agente único (n=131), YERVOY con una vacuna peptídica gp100 experimental (gp100) (n=380) o una vacuna peptídica gp100 como agente único (n=132). Los pacientes del ensayo recibieron una mediana de 4 dosis (rango: 1 a 4 dosis).

El estudio MDX010-20 excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune activa o a los que recibieron inmunosupresión sistémica para el trasplante de órganos.

Página 17 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Las características de la población de estudio fueron las siguientes: mediana de edad 57 años (rango: 19 a 90), 59% varones, 94% de raza blanca, y estado funcional ECOG basal 0 (56%).

Se discontinuó la administración de YERVOY a causa de las reacciones adversas en el 10% de los pacientes.

La Tabla 2 incluye determinadas reacciones adversas observadas en el estudio MDX010-20, que se presentaron en, al menos, el 5% de los pacientes en los grupos que recibían YERVOY y que registraron un aumento de, al menos, el 5% en su incidencia en comparación con el grupo de control que recibía gp100, para los eventos de todos los grados, y un aumento en la incidencia de, al menos, el 1% con respecto al grupo de control para los eventos de grados 3 a 5.

Tabla 2: Determinadas reacciones adversas observadas en el estudio MDX010-20

	Porcentaje (%) de pacientes[a]					
	YERVOY 3 mg/kg n=131		YERVOY 3 mg/kg + gp100 n=380		gp100 n=132	
Clasificación por sistema y órgano/término preferente	Cualquier grado	Grados 3 a 5	Cualquier grado	Grados 3 a 5	Cualquier grado	Grados 3 a 5
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración						
Fatiga	41	7	34	5	31	3
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	5	37	4	20	1
Colitis	8	5	5	3	2	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo						
Prurito	31	0	21	<1	11	0
Erupción cutánea	29	2	25	2	8	0

[a] Los índices de incidencia presentados en esta tabla se basan en los informes de eventos adversos, independientemente de la causalidad.

La Tabla 3 incluye la incidencia por paciente de reacciones adversas graves, con riesgo de muerte o mortales mediadas por la respuesta inmunitaria obtenida a partir del estudio MDX010-20.

Tabla 3: Reacciones adversas graves o con riesgo de muerte mediadas por la respuesta inmunitaria, observadas en el estudio MDX010-20

	Porcentaje (%) de pacientes	
	YERVOY 3 mg/kg n=131	YERVOY 3 mg/kg + gp100 n=380
Cualquier reacción adversa mediada por la respuesta inmunitaria	15	12

Página 18 de 44

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Enterocolitis[a,b]	7	7
Hepatotoxicidad[a]	1	2
Dermatitis[a]	2	3
Neuropatía[a]	1	<1
Endocrinopatía	4	1
Hipopituitarismo	4	1
Insuficiencia suprarrenal	0	1
Otras		
Neumonitis	0	<1
Meningitis	0	<1
Nefritis	1	0
Eosinofilia[c]	1	0
Pericarditis[a,c]	0	<1

[a] Incluye desenlaces mortales.
[b] Incluye la perforación intestinal.
[c] No se establece la causa subyacente.

Otra experiencia clínica

En los estudios clínicos en los que se utilizaron dosis de YERVOY de entre 0,3 a 10 mg/kg, también se informaron las siguientes reacciones adversas (incidencia menor del 1%, a menos que se especifique lo contrario): urticaria (2%), úlcera del intestino grueso, esofagitis, sindrome disneico agudo, insuficiencia renal y reacción a la infusión.

Carcinoma de células renales no tratado previamente

La seguridad de nivolumab 3 mg/kg, administrado con YERVOY 1 mg/kg, se evaluó en el CHECKMATE-214, un estudio randomizado, abierto, en el cual 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente recibieron nivolumab 3 mg/kg en combinación con YERVOY 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, seguidas de nivolumab como monoterapia en la dosis de 3 mg/kg (n=547) cada 2 semanas o sunitinib administrado por vía oral a razón de 50 mg por día durante 4 semanas y 2 semanas de descanso, cada ciclo (n=535). La mediana de la duración del tratamiento fue de 7,9 meses (rango: 1 día a 21,4+ meses) en pacientes tratados con nivolumab más YERVOY, y de 7,8 meses (rango: 1 día a 20,2+ meses) en pacientes tratados con sunitinib. En este estudio, el 57% de los pacientes de la rama de nivolumab más YERVOY estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 1 año.

La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY y en el 21% de los pacientes tratados con sunitinib. El 54% de los pacientes que recibieron nivolumab más YERVOY y el 43% de los pacientes que recibieron sunitinib tuvieron un retraso del fármaco por una reacción adversa. En el grupo de sunitinib, el

IF-2021-54328088-APN-DECBR#ANMAT

Página 19 de 44

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

53% de los pacientes requirió una reducción de la dosis; no se permitieron reducciones de dosis en el grupo de tratamiento con nivolumab más YERVOY. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron nivolumab más YERVOY y en el 43% de los pacientes que recibieron sunitinib. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos 2% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY fueron diarrea, pirexia, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis; en pacientes tratados con sunitinib, fueron neumonía, derrame pleural y disnea.

Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY) fueron fatigua, erupción, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia, vómitos, disnea y disminución del apetito. La Tabla 4 resume las reacciones adversas que ocurrieron en más del 15% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY.

Tabla 4: Reacciones adversas de grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron nivolumab más YERVOY (CHECKMATE-214)

	Nivolumab más YERVOY (n=547)		**Sunitinib (n=535)**	
	Porcentaje (%) de pacientes			
	Grados 1-4	**Grados 3-4**	**Grados 1-4**	**Grados 3-4**
Reacción adversa	99	65	99	76
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fatiga[a]	58	8	69	13
Pirexia	25	0,7	17	0,6
Edema[b]	16	0,5	17	0,6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos / tos productiva	28	0,2	25	0,4
Disnea / disnea de esfuerzo	20	2,4	21	2,1
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	38	4,6	58	6
Náuseas	30	2,0	43	1,5
Vómitos	20	0,9	28	2,1
Dolor abdominal	19	1,6	24	1,9
Constipación	17	0,4	18	0
Trastornos de la piel y el teijdo subcutáneo				
Erupción[c]	39	3,7	25	1,1
Prurito / prurito generalizado	33	0,5	11	0
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo	18	0,4	27	0,2
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	19	0,9	23	0,9
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	21	1,8	29	0,9

IF-2021-54328088-APN-DECBR#ANMAT

Página 20 de 44

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 4: Reacciones adversas de grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron nivolumab más YERVOY (CHECKMATE-214)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético[d]	37	4,0	40	2,6
Artralgia	23	1,3	16	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

[a] Incluye astenia.

[b] Incluye edema periférico e inflamación periférica.

[c] Incluye dermatitis descrita como acneiforme, bullosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, máculopapular, papular, prurítica y pustular, y erupción fija por medicamento.

[d] Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con el valor basal en ≥30% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia, aumento de amilasa y linfopenia. La Tabla 5 resume las anormalidades de laboratorio que ocurrieron en más del 15% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY.

Tabla 5: Valores de laboratorio de grado 1-4 que empeoraron desde el valor basal en >15% de los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY (CHECKMATE-214)

Anormalidad de laboratorio	**Porcentaje de pacientes con análisis de laboratorio que empeoraron desde el valor basal[a]**			
	Nivolumab más YERVOY		**Sunitinib**	
	Grados 1-4	**Grados 3-4**	**Grados 1-4**	**Grados 3-4**
Hematología				
Anemia	43	3,0	64	9
Linfopenia	36	5	63	14
Química				
Aumento de lipasa	48	20	51	20
Aumento de creatinina	42	2,1	46	1,7
Aumento de ALT	41	7	44	2,7
Aumento de AST	40	4,8	60	2,1
Aumento de amilasa	39	12	33	7
Hiponatremia	39	10	36	7
Aumento de fosfatasa alcalina	29	2,0	32	1,0
Hiperpotasemia	29	2,4	28	2,9
Hipocalcemia	21	0,4	35	0,6
Hipomagnesemia	16	0,4	26	1,6

[a] La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de nivolumab más YERVOY (rango: 490 a 538 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 485 a 523 pacientes).

Además, entre los pacientes con TSH inferior o igual al límite superior del rango normal (ULN) en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH

IF-2021-54328088-APN-DECBR#ANMAT

Página 21 de 44

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

emergente del tratamiento mayor que el ULN en el grupo de nivolumab más YERVOY en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

Cáncer colorrectal metastásico MSI-H o dMMR previamente tratado

La seguridad de YERVOY se evaluó en el CHECKMATE-142, un estudio multicéntrico, no randomizado, de cohortes múltiples paralelas y diseño abierto. En el CHECKMATE-142, 119 pacientes con mCRC MSI-H o dMMR previamente tratados recibieron YERVOY, en combinación con nivolumab, en una cohorte de rama única. En otra cohorte de rama única del CHECKMATE-142, 74 pacientes con mCRC recibieron nivolumab como monoterapia. Todos los pacientes de ambas cohortes habían recibido quimioterapia previa basada en fluorouracilo para la enfermedad metastásica. Entre aquellos de la cohorte de YERVOY más nivolumab, el 69% había recibido tratamiento previo con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, y el 29% había recibido un anticuerpo anti-EGFR.

Los pacientes de la cohorte de YERVOY más nivolumab recibieron YERVOY 1 mg/kg y nivolumab 3 mg/kg el Día 1 de cada ciclo de 21 días por 4 dosis, y luego nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Los pacientes de la cohorte de nivolumab como monoterapia recibieron nivolumab 3 mg/kg cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

La mediana de la duración de la exposición para YERVOY fue de 2,1 meses. Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes tratados con YERVOY. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron colitis / diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes tratados con YERVOY) fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos.

La Tabla 6 resume las reacciones adversas que ocurrieron en más del 10% de los pacientes que recibieron YERVOY. La Tabla 7 resume los análisis de laboratorio que empeoraron desde la condición basal en más del 10% de los pacientes que recibieron YERVOY. En función del diseño del CHECKMATE-142, los datos resumidos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes para ninguna reacción adversa.

Página 22 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 6: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥10% de los pacientes (CHECKMATE-142)

	Cohorte de YERVOY más nivolumab MSI-H/dMMR (n=119)		Cohorte de nivolumab MSI-H/dMMR (n=74)	
	Porcentaje (%) de pacientes			
Reacción adversa	**Todos los grados**	**Grados 3-4**	**Todos los grados**	**Grados 3-4**
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fatiga[a]	49	6	54	5
Pirexia	36	0	24	0
Edema[b]	7	0	12	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	45	3,4	43	2,7
Dolor abdominal[c]	30	5	34	2,7
Náuseas	26	0,8	34	1,4
Vómitos	20	1,7	28	4,1
Constipación	15	0	20	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético[d]	36	3,4	28	1,4
Artralgia	14	0,8	19	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Prurito	28	1,7	19	0
Erupción[e]	25	4,2	23	1,4
Piel seca	11	0	7	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior[f]	9	0	20	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	20	1,7	14	1,4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	19	0,8	26	0
Disnea	13	1,7	8	1
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	17	1,7	16	0
Mareos	11	0	14	0
Trastornos endocrinos				
Hiperglucemia	6	1	19	2,7
Hipotiroidismo	14	0,8	5	0
Hipertiroidismo	12	0	4	0
Investigaciones				
Descenso de peso	10	0	8	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	13	0,8	7	0

IF-2021-54328088-APN-DECBR#ANMAT

Página 23 de 44

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

[a] Incluye astenia.

[b] Incluye edema periférico e inflamación periférica.

[c] Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

[d] Incluye dolor de espalda, dolor en extremidades, mialgia, dolor de cuello y dolor óseo.

[e] Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, y erupción descrita como máculopapular, eritematosa y generalizada.

[f] Incluye nasofaringitis y rinitis.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en menos del 10% de los pacientes que recibieron YERVOY en el CHECKMATE-142 fueron encefalitis (0,8%), miositis necrotizante (0,8%) y uveítis (0,8%).

Tabla 7: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal en ≥10% de los pacientes (CHECKMATE-142)

Anormalidad de laboratorio	**Porcentaje de pacientes con empeoramiento en los análisis de laboratorio desde la condición basal[a]**			
	Cohorte de YERVOY más nivolumab MSI-H/dMMR (n=119)		**Cohorte de nivolumab MSI-H/dMMR (n=74)**	
	Todos los grados	**Grados 3-4**	**Todos los grados**	**Grados 3-4**
Hematología				
Anemia	42	9	50	7
Trombocitopenia	26	0,9	16	1,4
Linfopenia	25	6	36	7
Neutropenia	18	0	20	4,3
Química				
Aumento de AST	40	12	31	1,4
Aumento de lipasa	39	12	33	19
Aumento de amilasa	36	3,4	16	4,8
Aumento de ALT	33	12	32	2,8
Aumento de fosfatasa alcalina	28	5	37	2,8
Hiponatremia	26	5	27	4,3
Aumento de creatinina	25	3,6	12	0
Hiperpotasemia	23	0,9	11	0
Aumento de bilirrubina	21	5	14	4,2
Hipomagnesemia	18	0	17	0
Hipocalcemia	16	0	19	0
Hipopotasemia	15	1,8	14	0

[a] La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio. El número de pacientes evaluables oscila entre 87 y 114 para nivolumab con YERVOY, y entre 62 y 71 para nivolumab.

Tratamiento de primera línea del mesotelioma pleural maligno irresecable: en combinación con nivolumab

La seguridad de YERVOY en combinación con nivolumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, abierto, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irresecable no tratado previamente. Los pacientes recibieron YERVOY 1 mg/kg durante 30 minutos en infusión

Página 24 de 44

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

intravenosa cada 6 semanas y nivolumab 3 mg/kg durante 30 minutos en infusión intravenosa cada 2 semanas durante un lapso de hasta 2 años; o quimioterapia con doblete de platino por hasta 6 ciclos. La mediana de duración del tratamiento en los pacientes tratados con YERVOY y nivolumab fue de 5.6 meses (rango: 0 a 26.2 meses); el 48% de los pacientes recibieron YERVOY y nivolumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron YERVOY y nivolumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes que fueron tratados con YERVOY en combinación con nivolumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥2%) fueron neumonía, pirexia, diarrea, neumonitis, derrame pleural, disnea, lesión renal aguda, reacciones relacionadas con la infusión, dolor musculoesquelético y embolia pulmonar. Se produjeron reacciones adversas fatales en 4 (1.3%) pacientes, que incluyeron neumonitis, insuficiencia cardíaca aguda, sepsis y encefalitis.

Tanto YERVOY como nivolumab se discontinuaron permanentemente debido a reacciones adversas en el 23% de los pacientes, y el 52% tuvo al menos una dosis suspendida debido a una reacción adversa. Un 4.7% adicional de los pacientes discontinuaron permanentemente solo YERVOY debido a reacciones adversas.

Las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción dérmica, diarrea, disnea, náuseas, disminución del apetito, tos y prurito.

Las Tablas 8 y 9 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-743.

Tabla 8: Reacciones adversas en ≥10% de los pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab - CHECKMATE-743

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=300)		Quimioterapia (n=284)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga[a]	43	4.3	45	6
Pirexia[b]	18	1.3	4.6	0.7
Edema[c]	17	0	8	0
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético[d]	38	3.3	17	1.1
Artralgia	13	1.0	1.1	0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción dérmica[e]	34	2.7	11	0.4
Prurito[f]	21	1.0	1.4	0
Gastrointestinales				
Diarrea[g]	32	6	12	1.1
Náuseas	24	0.7	43	2.5
Constipación	19	0.3	30	0.7
Dolor abdominal[h]	15	1	10	0.7
Vómitos	14	0	18	2.1
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Disnea[i]	27	2.3	16	3.2
Tos[j]	23	0.7	9	0

IF-2021-54328088-APN-DECBR#ANMAT

Página 25 de 44

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 8: Reacciones adversas en ≥10% de los pacientes que recibieron YERVOY y nivolumab - CHECKMATE-743

Reacción adversa	YERVOY y nivolumab (n=300)		Quimioterapia (n=284)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	24	1.0	25	1.4
Endocrinas				
Hipotiroidismo[k]	15	0	1.4	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior[l]	12	0.3	7	0
Neumonía[m]	10	4.0	4.2	2.1

[a] Incluye fatiga y astenia.
[b] Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.
[c] Incluye edema, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.
[d] Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el flanco, contracciones musculares involuntarias, espasmos musculares, temblores musculares, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, polimialgia reumática y dolor espinal.
[e] Incluye erupción dérmica, acné, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, dermatitis ampollosa, dermatitis por contacto, dermatitis, erupción por fármacos, eccema dishidrótico, eccema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción generalizada, dermatitis granulomatosa, queratodermia blenorrágica, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción nodular, erupción papular, dermatitis psoriasiforme, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, exfoliación cutánea, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea tóxica y urticaria.
[f] Incluye prurito, prurito alérgico y prurito generalizado.
[g] Incluye diarrea, colitis, enteritis, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa, colitis microscópica, colitis ulcerosa y enterocolitis viral.
[h] Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.
[i] Incluye disnea, disnea de reposo y disnea de esfuerzo.
[j] Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
[k] Incluye hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, disminución de triyiodotironina libre, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre (TSH), hipotiroidismo primario, tiroiditis, e hipotiroidismo autoinmune.
[l] Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.
[m] Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por aspiración y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Tabla 9: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal a en ≥20% de los pacientes tratados con YERVOY y nivolumab - CHECKMATE-743

Anormalidad de laboratorio	YERVOY y nivolumab		Quimioterapia	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiperglucemia	53	3.7	34	1.1
Aumento de AST	38	7	17	0
Aumento de ALT	37	7	15	0.4
Aumento de lipasa	34	13	9	0.8
Hiponatremia	32	8	21	2.9
Aumento de fosfatasa alcalina	31	3.1	12	0
Hiperpotasemia	30	4.1	16	0.7
Hipocalcemia	28	0	16	0
Aumento de amilasa	26	5	13	0.9
Aumento de creatinina	20	0.3	20	0.4
Hematología				

Página 26 de 44

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 9: **Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal a en ≥20% de los pacientes tratados con YERVOY y nivolumab - CHECKMATE-743**

Anormalidad de laboratorio	YERVOY y nivolumab		Quimioterapia	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Linfopenia	43	8	57	14
Anemia	43	2.4	75	15

[a] La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal disponible y al menos una durante el estudio: grupo de YERVOY y nivolumab (rango: 109 a 297 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 90 a 276 pacientes).

Experiencia posterior a la comercialización del producto

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de YERVOY posterior a su aprobación. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH)

Trastornos del sistema inmune: enfermedad de injerto versus huésped, rechazo de trasplante de órgano sólido

Trastornos dérmicos y del tejido subcutáneo: Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (sindrome DRESS)

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra ipilimumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos puede ser engañosa.

Once (1,1%) de 1.024 pacientes evaluables con melanoma irresecable o metastásico tuvieron un resultado positivo en un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para anticuerpos de unión emergentes del tratamiento contra el ipilimumab (TE-ADA). Este ensayo presentó limitaciones sustanciales para detectar los anticuerpos contra el ipilimumab en presencia del ipilimumab.

Ningún paciente obtuvo un resultado positivo para anticuerpos neutralizantes. No se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en pacientes con resultado positivo para TE-ADA.

De los 499 pacientes evaluables para anticuerpos anti-ipilimumab en el CHECKMATE-214 y el CHECKMATE-142, 27 (5,4%) fueron positivos para anticuerpos anti-ipilimumab; no hubo pacientes con anticuerpos neutralizantes contra ipilimumab. No hubo evidencia de una mayor

JF-2021-54328088-APN-DECBP#ANMAT

Página 27 de 44

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

incidencia de reacciones a la infusión de YERVOY en pacientes con anticuerpos anti-ipilimumab. De los 503 pacientes evaluables para anticuerpos anti-nivolumab en los ensayos CHECKMATE-214 y CHECKMATE-142, 126 (25%) fueron positivos para anticuerpos anti-nivolumab y 3 (0,6%) fueron positivos para anticuerpos neutralizantes contra nivolumab.

De 271 pacientes evaluables para anticuerpos anti-ipilimumab en el CHECKMATE-743, el 13.7% fueron positivos para anticuerpos anti-ipilimumab y el 0.4% fueron positivos para anticuerpos neutralizantes anti-ipilimumab. De 269 pacientes evaluables para anticuerpos anti-nivolumab en el CHECKMATE-743, el 25.7% fueron positivos para anticuerpos anti-nivolumab y el 0.7% tenían anticuerpos neutralizantes contra nivolumab.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con YERVOY.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Síntesis del riesgo

Sobre la base de los datos obtenidos en estudios en animales y su mecanismo de acción, YERVOY puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de ipilimumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto causó mayores incidencias de abortos, mortinatos, partos prematuros (con un correspondiente menor peso al nacer), y mayor incidencia de mortalidad infantil de manera relacionada con la dosis *(véase Datos)*. Es probable que los efectos de ipilimumab sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. Se sabe que la IgG1 humana atraviesa la barrera placentaria, e ipilimumab es una IgG1; por lo tanto, ipilimumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. No hay suficientes datos en humanos sobre la exposición a YERVOY en mujeres embarazadas. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

En la población general de Estados Unidos, el riesgo de referencia estimado de defectos de nacimiento graves y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio combinado sobre el desarrollo embrio-fetal, perinatal y postnatal, se administró ipilimumab a ejemplares preñadas de mono cynomolgus cada 3 semanas a partir del inicio de la organogénesis en el primer trimestre hasta el parto. No se detectaron efectos adversos relacionados con el tratamiento en la reproducción durante los dos primeros trimestres del embarazo. A partir del tercer trimestre, la administración de ipilimumab en dosis

IF-2021-54328088-APN-DNPM#ANMAT

Página 28 de 44

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

aproximadamente 2,6 a 7,2 veces la exposición humana con una dosis de 3 mg/kg dio lugar a aumentos relacionados con la dosis de los abortos, mortinatos, partos prematuros (con un correspondiente menor peso al nacer), y una mayor incidencia de mortalidad infantil. Además, se identificaron anomalías del desarrollo en el sistema urogenital de 2 monos lactantes expuestos en el útero a 30 mg/kg de ipilimumab (7,2 veces el AUC en humanos con la dosis de 3 mg/kg). Un mono lactante hembra tuvo agenesia renal unilateral del riñón izquierdo y del uréter, y 1 mono lactante macho tuvo uretra imperforada con obstrucción urinaria y edema escrotal subcutáneo asociados.

Los ratones genéticamente modificados heterocigóticos para CTLA-4 (CTLA-4 +/–), el objetivo de ipilimumab, parecieron saludables y tuvieron crías heterocigóticas CTLA-4 +/– sanas. Los ratones heterocigóticos CTLA-4 +/– apareados también tuvieron crías deficientes en CTLA-4 (homocigóticas negativas, CTLA-4 –/–). Las crías homocigóticas negativas CTLA-4 –/– parecieron sanas al nacer, mostraron signos de enfermedad linfoproliferativa multiorgánica a las 2 semanas de vida, y todas murieron a las 3 ó 4 semanas de vida, con linfoproliferación masiva y destrucción de tejidos multiorgánicos.

Mujeres en período de lactancia

Síntesis del riesgo

Se desconoce si YERVOY está presente en la leche humana. Ipilimumab estuvo presente en la leche de las monas preñadas. No existen datos para evaluar los efectos de YERVOY en la producción de leche. Aconsejar a las mujeres que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con YERVOY y durante 3 meses luego de la última dosis.

Datos

En las monas tratadas a niveles de dosis que dan como resultado exposiciones 2,6 y 7,2 veces mayores que aquellas alcanzadas en humanos con la dosis de 3 mg/kg, el ipilimumab estuvo presente en la leche en concentraciones de 0,1 y 0,4 mcg/mL, lo cual representa una proporción de hasta 0,3% de la concentración sérica del fármaco en estado estacionario.

Mujeres y varones en edad fértil

Anticoncepción

Sobre la base de su mecanismo de acción, YERVOY puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con YERVOY y durante 3 meses luego de la última dosis de YERVOY.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de YERVOY se han establecido en pacientes pediátricos mayores de 12 años para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico o para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o deficiente de los genes de

Página 29 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

reparación del ADN (dMMR) que ha progresado después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán. El uso de YERVOY en este grupo etario es respaldado por la evidencia proveniente de estudios adecuados y bien controlados de YERVOY en adultos y por datos de farmacocinética poblacional que demuestran que la exposición a dosis de 3 mg/kg y 1 mg/kg en las poblaciones pediátricas y adultas son comparables. Además, la biología del tumor y el curso del melanoma avanzado y el cáncer colorrectal metastásico MSI-H o dMMR son suficientemente similares en pacientes adultos y pediátricos mayores de 12 años para permitir la extrapolación de los datos de los pacientes adultos a los pediátricos.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia para pacientes pediátricos de 12 años en adelante para el tratamiento del carcinoma de células renales. Además, no se ha establecido la seguridad y la eficacia con YERVOY para ninguna indicación en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad.

YERVOY se evaluó en un total de 45 pacientes pediátricos en dos ensayos clínicos. En un ensayo de determinación de dosis, se evaluaron 33 pacientes pediátricos con tumores sólidos recidivantes o refractarios. La mediana de la edad fue de 13 años (rango: 2 a 21 años), y 20 pacientes eran mayores de 12 años. YERVOY se administró en dosis de 1, 3, 5 y 10 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas por 4 dosis, y luego cada 12 semanas hasta la progresión o la discontinuación del tratamiento.

YERVOY también fue evaluado en un ensayo abierto, de una sola rama en 12 pacientes pediátricos mayores de 12 años (rango: 12 a 16 años) con melanoma maligno no extirpable en Estadio 3 ó 4, con o sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron YERVOY 3 mg/kg (4 pacientes) o 10 mg/kg (8 pacientes) por vía intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas por 4 dosis.

De los 17 pacientes mayores de 12 años con melanoma tratados con YERVOY en ambos estudios, dos pacientes experimentaron respuestas objetivas, incluida una respuesta parcial que se mantuvo durante 16 meses. No hubo respuestas en pacientes con tumores sólidos no melanoma.

El perfil de seguridad general de YERVOY en niños y adolescentes fue consistente con el perfil de seguridad en adultos.

Farmacocinética (PK) pediátrica

Sobre la base de un análisis de PK poblacional utilizando datos combinados disponibles de 565 pacientes de cuatro estudios de Fase dos en adultos (N=521) y 2 estudios pediátricos (N=44), la eliminación de ipilimumab normalizada en función del peso corporal es comparable entre pacientes adultos y pediátricos. En los pacientes pediátricos con un régimen posológico de 3 mg/kg cada 3 semanas, las concentraciones séricas máximas y mínimas de ipilimumab en estado estacionario por media geométrica (CV%) simuladas por modelo fueron 65,8 (17,6%) y 20,7 (33,1%) mcg/mL (para pacientes de 2 a 6 años), 70,1 (19,6%) y 19,6 (42,9%) mcg/mL (para pacientes de 6 a <12 años), y 73,3 (20,6%) y 17,8 (50,8%) mcg/mL (para pacientes de 12 años o más), que son comparables con las de pacientes adultos.

Página 30 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Uso geriátrico

De los 511 pacientes que recibieron tratamiento con YERVOY en el estudio MDX010-20 (melanoma irresecable o metastásico), el 28% tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia ni en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada (65 años o más) y los pacientes más jóvenes (menores de 65 años).

El CHECKMATE-142 (cáncer colorrectal metastásico) no incluyó suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o mayores para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

De los 550 pacientes randomizados para recibir nivolumab 3 mg/kg administrado con YERVOY 1 mg/kg en el estudio CHECKMATE-214 (carcinoma de células renales), el 38% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En pacientes ancianos con riesgo intermedio o alto, no se reportaron diferencias generales en la efectividad.

De los 303 pacientes aleatorizados a YERVOY 1 mg/kg cada 6 semanas en combinación con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se reportó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en relación a todos los pacientes que recibieron YERVOY con nivolumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34%, y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a YERVOY en combinación con nivolumab.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total [TB] >1,0 a 1,5 veces el límite superior del rango normal [LSN] o AST >LSN). YERVOY no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (TB >1,5 a 3,0 veces el LSN y cualquier valor de AST) o severa (TB >3 veces el LSN y cualquier valor de AST).

DESCRIPCIÓN

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une al antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). El ipilimumab es una inmunoglobulina IgG1 κ con un peso

Página 31 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

molecular aproximado de 148 kDa. El ipilimumab se produce en los cultivos celulares de los mamíferos (ovario de hámster chino).

YERVOY es una solución estéril, sin preservantes, transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarilla pálida para infusión intravenosa, que puede contener una pequeña cantidad de partículas de ipilimumab amorfas visiblemente translúcidas a blancas.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

La CTLA-4 es un regulador negativo de la actividad de las células T. El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal que se fija a la CTLA-4 y bloquea la interacción de la CTLA-4 con sus ligandos, CD80/CD86. Se ha demostrado que el bloqueo de la CTLA-4 incrementa la activación y proliferación de las células T, incluida la activación y la proliferación de células T efectoras infiltrantes del tumor. La inhibición de la señalización de CTLA-4 también puede reducir la función de las células T regulatorias, lo cual puede contribuir a un aumento general de la capacidad de respuesta de las células T, incluida la respuesta inmunitaria antitumoral.

Farmacocinética

La farmacocinética (PK) del ipilimumab se estudió en 785 pacientes con melanoma no extirpable o metastásico que recibieron dosis de 0,3, 3 ó 10 mg/kg una vez cada 3 semanas con un total de 4 dosis. La PK de ipilimumab es lineal en el rango de dosis de 0,3 a 10 mg/kg. Luego de la administración de YERVOY cada 3 semanas, la acumulación sistémica fue de 1,5 veces o menos. Las concentraciones en estado estacionario del ipilimumab se alcanzaron a la tercera dosis; la $C_{mín}$ media en estado estacionario fue de 19,4 mcg/mL con 3 mg/kg y de 58,1 mcg/mL con 10 mg/kg cada 3 semanas. El valor medio (coeficiente de variación porcentual) generado a través de un análisis farmacocinético poblacional para la vida media terminal ($t_{1/2}$) fue de 15,4 días (34%) y para la depuración fue de 16,8 mL/h (38%).

YERVOY con nivolumab: Cuando se administró YERVOY 1 mg/kg en combinación con nivolumab 3 mg/kg, la depuración de ipilimumab y nivolumab no se vio alterada en comparación con la administración de YERVOY solo.

Cuando se administró en combinación, la depuración de ipilimumab no se modificó en presencia de anticuerpos anti-ipilimumab, y la depuración de nivolumab aumentó un 20% en presencia de anticuerpos anti-nivolumab.

Poblaciones específicas

Los efectos de varias covariables de la farmacocinética de ipilimumab se evaluaron en análisis farmacocinéticos de la población. La depuración del ipilimumab aumentó junto con el incremento del peso corporal, lo cual respalda la dosificación recomendada basada en el peso corporal (mg/kg).

Página 32 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Los siguientes factores no tuvieron efectos clínicamente importantes sobre la depuración del ipilimumab: edad (rango de 23 a 88 años), sexo, estado general, insuficiencia renal, insuficiencia hepática leve, terapia antineoplásica previa y niveles basales de lactato deshidrogenasa (LDH). El efecto de la raza no se examinó debido a una cantidad limitada de datos disponibles en grupos étnicos no caucásicos.

Insuficiencia renal: El efecto de la insuficiencia renal sobre la depuración del ipilimumab se evaluó en pacientes con insuficiencia renal leve (GFR <90 y ≥60 mL/min/1,73 m^2; n=349), moderada (GFR <60 y ≥30 mL/min/1,73 m^2; n=82) o severa (GFR <30 y ≥15 mL/min/1,73 m^2; n=4) en comparación con pacientes con función renal normal (GFR ≥90 mL/min/1,73 m^2; n=350) en análisis farmacocinéticos poblacionales. No se hallaron diferencias clínicamente importantes en la depuración del ipilimumab entre pacientes con insuficiencia renal y pacientes con una función renal normal.

Insuficiencia hepática: El efecto de la insuficiencia hepática sobre la depuración del ipilimumab se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática leve (n=76) en comparación con pacientes con función hepática normal (n=708) en los análisis farmacocinéticos poblacionales, y no se hallaron diferencias clínicamente importantes en la depuración del ipilimumab. YERVOY no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Población pediátrica: [véase Uso en Poblaciones Específicas].

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, disfunción de la fertilidad

El potencial carcinogénico del ipilimumab no se ha evaluado en estudios en animales a largo plazo, y el potencial genotóxico del ipilimumab no se ha evaluado.

No se han llevado a cabo estudios de la fertilidad con ipilimumab.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Melanoma irresecable o metastásico

La seguridad y la eficacia de YERVOY se investigaron en un estudio aleatorizado (3:1:1), doble ciego, doble simulación (estudio MDX010-20) que incluyó a 676 pacientes aleatorizados con melanoma no extirpable o metastásico tratados previamente con uno o más de los siguientes fármacos: aldesleukina, dacarbazina, temozolomida, fotemustina o carboplatino. De estos 676 pacientes, 403 fueron aleatorizados para recibir 3 mg/kg de YERVOY en combinación con una vacuna péptida en investigación con adyuvantes incompletos de Freund (glicoproteína 100), 137 fueron aleatorizados para recibir 3 mg/kg de YERVOY, y 136 fueron aleatorizados para recibir gp100 como agente único. El estudio enroló únicamente a pacientes con genotipo HLA-A2*0201; este genotipo HLA facilita la presentación inmune de la vacuna péptida en investigación. El

Página 33 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

estudio excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmunitaria activa o a los pacientes que recibían inmunosupresión sistémica para el trasplante de órganos. Se administró YERVOY/placebo en dosis de 3 mg/kg como infusión intravenosa cada 3 semanas con un total de 4 dosis. Se administró gp100/placebo en dosis de 2 mg de péptidos mediante inyecciones subcutáneas profundas cada 3 semanas con un total de 4 dosis. La evaluación de la respuesta tumoral se llevó a cabo en las semanas 12 y 24, y cada 3 meses a partir de la semana 24. Los pacientes con evidencia de respuesta tumoral objetiva a las 12 o 24 semanas fueron evaluados para confirmar la durabilidad de la respuesta a las 16 o 28 semanas, respectivamente.

El criterio primario de valoración de la eficacia fue la sobrevida general (OS) en el grupo de tratamiento con YERVOY más gp100 en comparación con el grupo de tratamiento con gp100 como agente único. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron la OS en el grupo de tratamiento con YERVOY más gp100 en comparación con el grupo de tratamiento con YERVOY, la OS en el grupo de tratamiento con YERVOY en comparación con el grupo de tratamiento con gp100, el índice de mejor respuesta global (BORR) en la semana 24 entre cada grupo de tratamiento del estudio y la duración de la respuesta.

De los pacientes aleatorizados, el 61%, el 59%, y el 54% en los grupos de tratamiento con YERVOY más gp100, YERVOY y gp100, respectivamente, eran hombres. El 29% tenía ≥65 años, la mediana de la edad fue 57 años, el 71% se encontraba en el estadio M1c, el 12% tenía antecedentes de metástasis cerebral previamente tratada, el 98% tenía un estado general según el ECOG de 0 y 1, el 23% había recibido aldesleukina y el 38% presentaba un nivel elevado de LDH. El 61% de los pacientes aleatorizados a cualquiera de los grupos de tratamiento con YERVOY recibió las 4 dosis programadas. La mediana-de duración del seguimiento fue de 8,9 meses.

Los resultados de la OS se muestran en la Tabla 10 y la Figura 1.

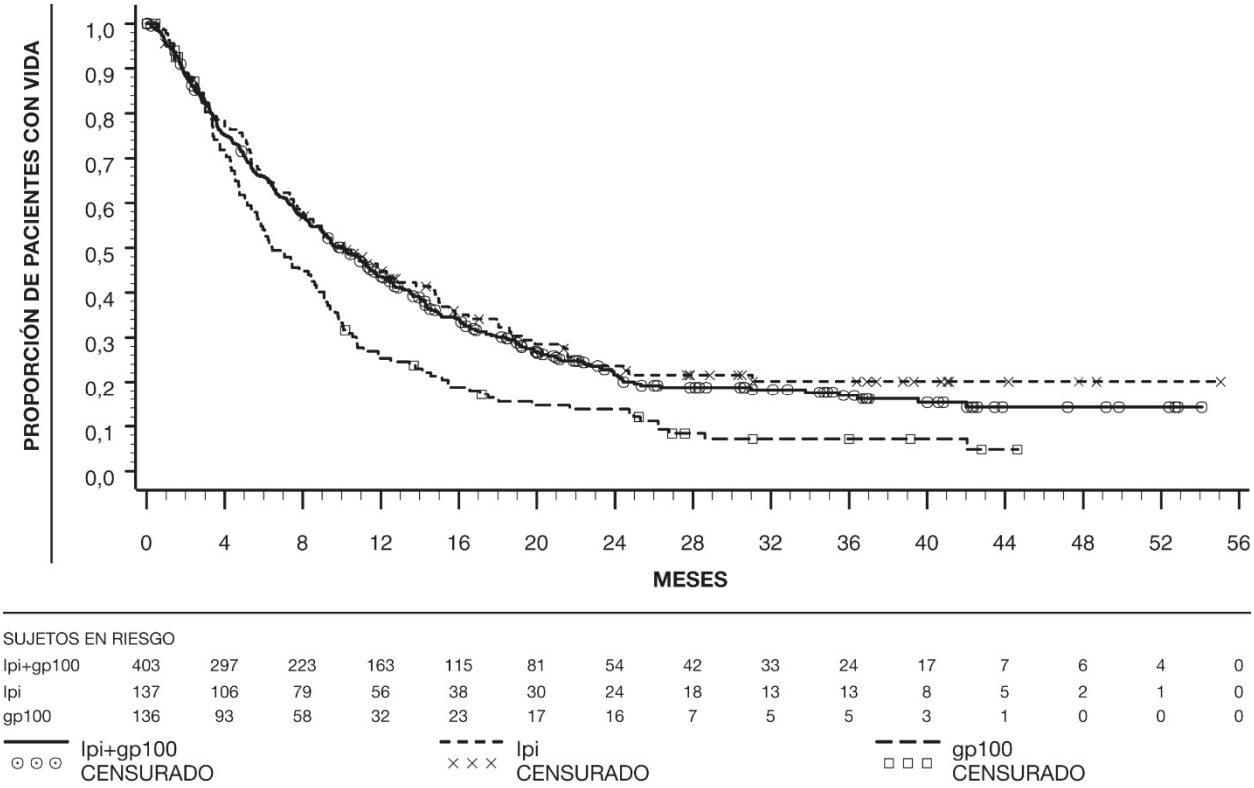
Tabla 10: Resultados de la sobrevida general

	YERVOY n=137	YERVOY+gp100 n=403	gp100 n=136
Cociente de riesgo (vs. gp100)	0,66	0,68	
(IC del 95%)	(0,51; 0,87)	(0,55; 0,85)	
valor de p	p=0,0026[a]	p=0,0004	
Cociente de riesgo (vs. YERVOY)		1,04	
(IC del 95%)		(0,83; 1,30)	
Mediana (meses)	10	10	6
(IC del 95%)	(8,0; 13,8)	(8,5; 11,5)	(5,5; 8,7)

[a] Valores no ajustados para múltiples comparaciones.

Página 34 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Figura 1: Sobrevida general



El índice de mejor respuesta global (BORR) evaluado por el investigador fue del 5,7% (IC del 95%: 3,7%; 8,4%) en el grupo de tratamiento con YERVOY más gp100, del 10,9% (IC del 95%: 6,3%; 17,4%) en el grupo de tratamiento con YERVOY, y del 1,5% (IC del 95%: 0,2%; 5,2%) en el grupo de tratamiento con gp100. La mediana de duración de la respuesta fue de 11,5 meses en el grupo de tratamiento con YERVOY más gp100 y no se ha alcanzado en el grupo de tratamiento con YERVOY o gp100.

Carcinoma de células renales no tratado previamente

El CHECKMATE-214 fue un estudio randomizado (1:1), de etiqueta abierta, realizado en pacientes con RCC avanzado no tratado previamente. Los pacientes fueron incluidos independientemente de su estado de PD-L1. El CHECKMATE-214 excluyó a pacientes con cualquier antecedente o cuadro concurrente de metástasis cerebral, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes fueron estratificados por el puntaje de pronóstico del *International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)* y por región.

La eficacia se evaluó en pacientes con riesgo intermedio / alto con al menos 1 o más de los 6 factores de pronóstico de riesgo según los criterios del IMDC (menos de un año desde el momento del diagnóstico inicial de carcinoma de células renales hasta la randomización, estado funcional de Karnofsky <80%, hemoglobina menor que el límite inferior del rango normal, calcio corregido

Página 35 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

de más de 10 mg/dl, recuento de plaquetas mayor que el límite superior del rango normal y recuento absoluto de neutrófilos mayor que el límite superior del rango normal).

Los pacientes fueron randomizados para recibir nivolumab 3 mg/kg más YERVOY 1 mg/kg (n=425) administrados por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguidas de monoterapia con nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas, o para recibir sunitinib (n=422) administrado por vía oral a razón de 50 mg por día durante 4 semanas, seguido de 2 semanas de descanso, cada ciclo. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

La mediana de la edad fue de 61 años (rango: 21 a 85), con un 38% ≥65 años de edad y un 8% ≥75 años de edad. La mayoría de los pacientes eran hombres (73%) y blancos (87%), y el 26% y 74% de los pacientes tenían un valor KPS basal del 70% al 80% y del 90% al 100%, respectivamente.

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron OS, PFS (evaluada por IRRC) y ORR confirmada (evaluada por IRRC) en pacientes con riesgo intermedio / alto. En esta población, el ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS y la ORR en pacientes randomizados a nivolumab más YERVOY en comparación con sunitinib (Tabla 8 y Figura 2). Se observó un beneficio de OS independientemente del nivel de expresión de PD-L1. El ensayo no demostró una mejoría estadísticamente significativa en la PFS.

Los resultados de eficacia del CHECKMATE-214 se presentan en la Tabla 11 y la Figura 2.

Tabla 11: Resultados de eficacia - CHECKMATE-214

	Riesgo intermedio/alto	
	Nivolumab más YERVOY (n=425)	**Sunitinib (n=422)**
Sobrevida global		
Muertes (%)	140 (32,9)	188 (44,5)
Mediana de sobrevida (meses)	NE	25,9
Relación de riesgo (IC del 99,8%)[a]	0,63 (0,44, 0,89)	
Valor p[b,c]	<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva confirmada (IC del 95%)	41,6% (36,9, 46,5)	26,5% (22,4, 31,0)
Valor p[d,e]	<0,0001	
Respuesta completa (CR)	40 (9,4)	5 (1,2)
Respuesta parcial (PR)	137 (32,2)	107 (25,4)
Mediana de la duración de la respuesta en meses (IC del 95%)	NE (21,8, NE)	18.2 (14,8, NE)
Sobrevida libre de progresión		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	228 (53,6)	228 (54,0)
Mediana (meses)	11,6	8.4
Relación de riesgo (IC del 99,1%)[a]	0,82 (0,64, 1,05)	
Valor p[b]	NS[f]	

[a] Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

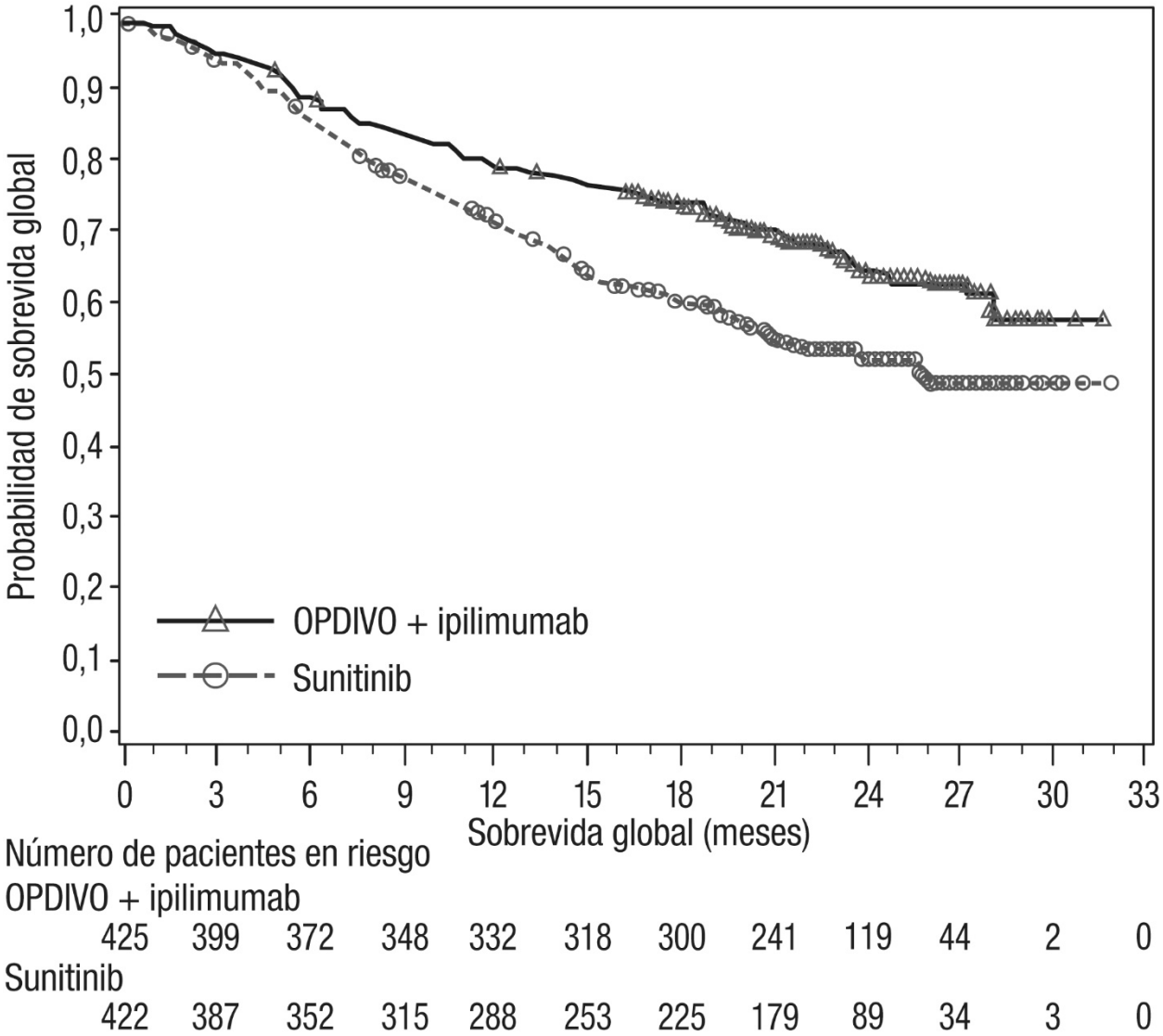
IF-2021-54328088-APN-DECBR#ANMAT

Página 36 de 44

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

[b] Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.
[c] El valor p se compara con un valor alfa de 0,002 a fin de alcanzar significación estadística.
[d] Basado en la prueba de DerSimonian-Laird estratificada.
[e] El valor p se compara con un valor alfa de 0,001 a fin de alcanzar significación estadística.
[f] No significativo a un nivel alfa de 0,009.

Figura 2: Sobrevida global (población con riesgo intermedio/alto) - CHECKMATE-214



El CHECKMATE-214 también randomizó a 249 pacientes con riesgo favorable según los criterios del IMDC para recibir nivolumab más YERVOY (n=125) o sunitinib (n=124). Estos pacientes no fueron evaluados como parte de la población del análisis de eficacia. La OS en pacientes con riesgo favorable que recibieron nivolumab más YERVOY comparado con sunitinib tiene una relación de riesgo de 1,45 (IC del 95%: 0,75; 2,81). No se ha establecido la eficacia de nivolumab más YERVOY en el carcinoma de células renales no tratado previamente con riesgo favorable.

Cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR)

Página 37 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El CHECKMATE-142 fue un estudio multicéntrico, no randomizado, de múltiples cohortes paralelas y diseño abierto, realizado en pacientes con CRC metastásico (mCRC) con dMMR o MSI-H localmente determinado que tuvieron progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento previo con quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino o irinotecán. Los criterios de elegibilidad clave fueron al menos una línea previa de tratamiento para la enfermedad metastásica, estado funcional ECOG 0 ó 1, y ausencia de lo siguiente: metástasis cerebrales activas, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica.

Los pacientes enrolados en la cohorte de mCRC MSI-H con YERVOY y nivolumab recibieron YERVOY 1 mg/kg y nivolumab 3 mg/kg por vía IV cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de nivolumab 3 mg/kg por vía IV como monoterapia cada 2 semanas. Los pacientes enrolados en la cohorte de mCRC MSI-H con nivolumab como monoterapia recibieron nivolumab 3 mg/kg por infusión intravenosa (IV) cada 2 semanas. El tratamiento en ambas cohortes continuó hasta la aparición de una toxicidad inaceptable o progresión radiográfica.

Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas y cada 12 semanas de allí en adelante. Las mediciones de resultados de eficacia incluyeron la tasa de respuesta global (ORR) evaluada por un comité independiente de revisión radiográfica (IRRC) usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1), y la duración de la respuesta (DOR).

Se enroló un total de 119 pacientes en la cohorte de YERVOY más nivolumab. La mediana de la edad fue de 58 años (rango: 21 a 88), con un 32% de pacientes ≥65 años de edad y un 9% de pacientes ≥75 años de edad; 59% eran de sexo masculino y 92% de raza blanca. El estado funcional ECOG basal fue 0 (45%) o 1 (55%), y el 29% reportó tener síndrome de Lynch. En toda la cohorte, el 69% recibió tratamiento previo con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán; el 10%, 40%, 24% y 15% recibieron 1, 2, 3 ó ≥4 líneas previas de terapia para la enfermedad metastásica, respectivamente, y el 29% había recibido un anticuerpo anti-EGFR.

Se enroló un total de 74 pacientes en la cohorte de nivolumab como monoterapia. La mediana de la edad fue de 53 años (rango: 26 a 79), con un 23% de pacientes ≥65 años de edad y un 5% de pacientes ≥75 años de edad; 59% eran de sexo masculino y 88% de raza blanca. El estado funcional ECOG basal fue 0 (43%), 1 (55%) ó 3 (1,4%), y el 36% reportó tener síndrome de Lynch. En los 74 pacientes, el 72% recibió tratamiento previo con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán; el 7%, 30%, 28%, 19% y 16% recibieron 0, 1, 2, 3 ó ≥4 líneas previas de terapia para la enfermedad metastásica, respectivamente, y el 42% de los pacientes habían recibido un anticuerpo anti-EGFR.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 12.

Página 38 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 12: Resultados de eficacia en el CHECKMATE-142

	Cohorte de YERVOY más nivolumab MSI-H/dMMR		Cohorte de nivolumab MSI-H/dMMR	
	Todos los pacientes (n=119)	**Tratamiento previo (fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán) (n=82)**	**Todos los pacientes (n=74)**	**Tratamiento previo (fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán) (n=53)**
Tasa de respuesta global según IRRC; n (%)	58 (49%)	38 (46%)	24 (32%)	15 (28%)
(IC del 95%)[a]	(39, 58)	(35, 58)	(22, 44)	(17, 42)
Respuesta completa (%)	5 (4,2%)	3 (3,7%)	2 (2,7%)	1 (1,9%)
Respuesta parcial (%)	53 (45%)	35 (43%)	22 (30%)	14 (26%)
Duración de la respuesta				
Proporción con ≥6 meses de duración de la respuesta	83%	89%	63%	67%
Proporción con ≥12[b] meses de duración de la respuesta	19%	21%	38%	40%

[a] Estimado usando el método de Clopper-Pearson.

[b] En la cohorte de monoterapia, el 55% de los 20 pacientes con respuestas en curso fueron seguidos durante menos de 12 meses desde la fecha del inicio de la respuesta. En la cohorte de combinación, el 78% de los 51 pacientes con respuestas en curso fueron seguidos durante menos de 12 meses desde la fecha del inicio de la respuesta.

Mesotelioma pleural maligno

El CHECKMATE-743 fue un ensayo aleatorizado, abierto, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irresecable. El ensayo incluyó pacientes con mesotelioma pleural maligno histológicamente confirmado y no tratado previamente, que no habían recibido radioterapia paliativa dentro de los 14 días previos a iniciar la terapia. Los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica o metástasis cerebral activa fueron excluidos del ensayo. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir:

- YERVOY 1 mg/kg durante 30 minutos en infusión intravenosa cada 6 semanas y nivolumab 3 mg/kg durante 30 minutos en infusión intravenosa cada 2 semanas por un lapso de hasta 2 años, o
- cisplatino 75 mg/m^2 y pemetrexed 500 mg/m^2, o carboplatino 5 AUC y pemetrexed 500 mg/m^2 administrados cada 3 semanas por 6 ciclos.

Los factores de estratificación para la randomización fueron la histología del tumor (subtipos de histología epitelioide versus sarcomatoide o mixta) y el sexo (masculino versus femenino). El tratamiento del estudio continuó durante un máximo de 2 años, o hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. A los pacientes que discontinuaron la terapia combinada debido a una reacción adversa atribuida a YERVOY se les permitió continuar

Página 39 de 44

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

con nivolumab como agente único. El tratamiento podía continuar más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas desde la primera dosis del tratamiento del estudio durante los primeros 12 meses, y luego cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la discontinuación del tratamiento del estudio. El principal parámetro de eficacia evaluado fue la sobrevida global (SG). Los parámetros adicionales de eficacia incluyeron sobrevida libre de progresión (SLP), tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de respuesta según la evaluación de Comité Revisión Independiente (BICR) utilizando los criterios RECIST modificados.

Un total de 605 pacientes fueron aleatorizados para recibir YERVOY en combinación con nivolumab (n = 303) o quimioterapia (n = 302). La mediana de edad fue de 69 años (rango: 25 a 89), con un 72% de pacientes ≥65 años y un 26% ≥75 años; el 85% eran blancos, el 11% asiáticos, y el 77% de sexo masculino. El estado funcional ECOG performance status basal era 0 (40%) o 1 (60%), el 35% tenía enfermedad en estadio III y el 51% tenía enfermedad en estadio IV, el 75% tenía histología epitelioide y el 25% no epitelioide, el 75% tenía tumores con expresión de PD-L1 ≥1% y el 22% tenía tumores con expresión de PD-L1 <1%.

El ensayo demostró una mejoríaa estadísticamente significativa en la SG para los pacientes aleatorizados a YERVOY en combinación con nivolumab, en comparación con la quimioterapia. Los resultados de eficacia del análisis preliminar pre-especificado se presentan en la Tabla 13 y la Figura 3.

Tabla 13: Resultados de eficacia - CHECKMATE-743

	YERVOY y nivolumab (n=303)	**Quimioterapia (n=302)**
Sobrevida global[a]		
Eventos (%)	200 (66)	219 (73)
Mediana (meses)[b] (IC del 95%)	18.1 (16.8, 21.5)	14.1 (12.5, 16.2)
Hazard Ratio (IC del 95%)[c]	0.74 (0.61, 0.89)	
Valor p de rango logarítmico estratificado[d]	0.002	
Sobrevida libre de progresión		
Eventos (%)	218 (72)	209 (69)
Cociente de riesgo (IC del 95%)[c]	1.0 (0.82, 1.21)	
Mediana (meses)[b] (IC del 95%)	6.8 (5.6, 7.4)	7.2 (6.9, 8.1)
Tasa de respuesta objetiva[e]	40%	43%
(IC del 95%)	(34, 45)	(37, 49)
Duración de respuesta		
Mediana (meses)[a] (IC del 95%)	11.0 (8.1, 16.5)	6.7 (5.3, 7.1)

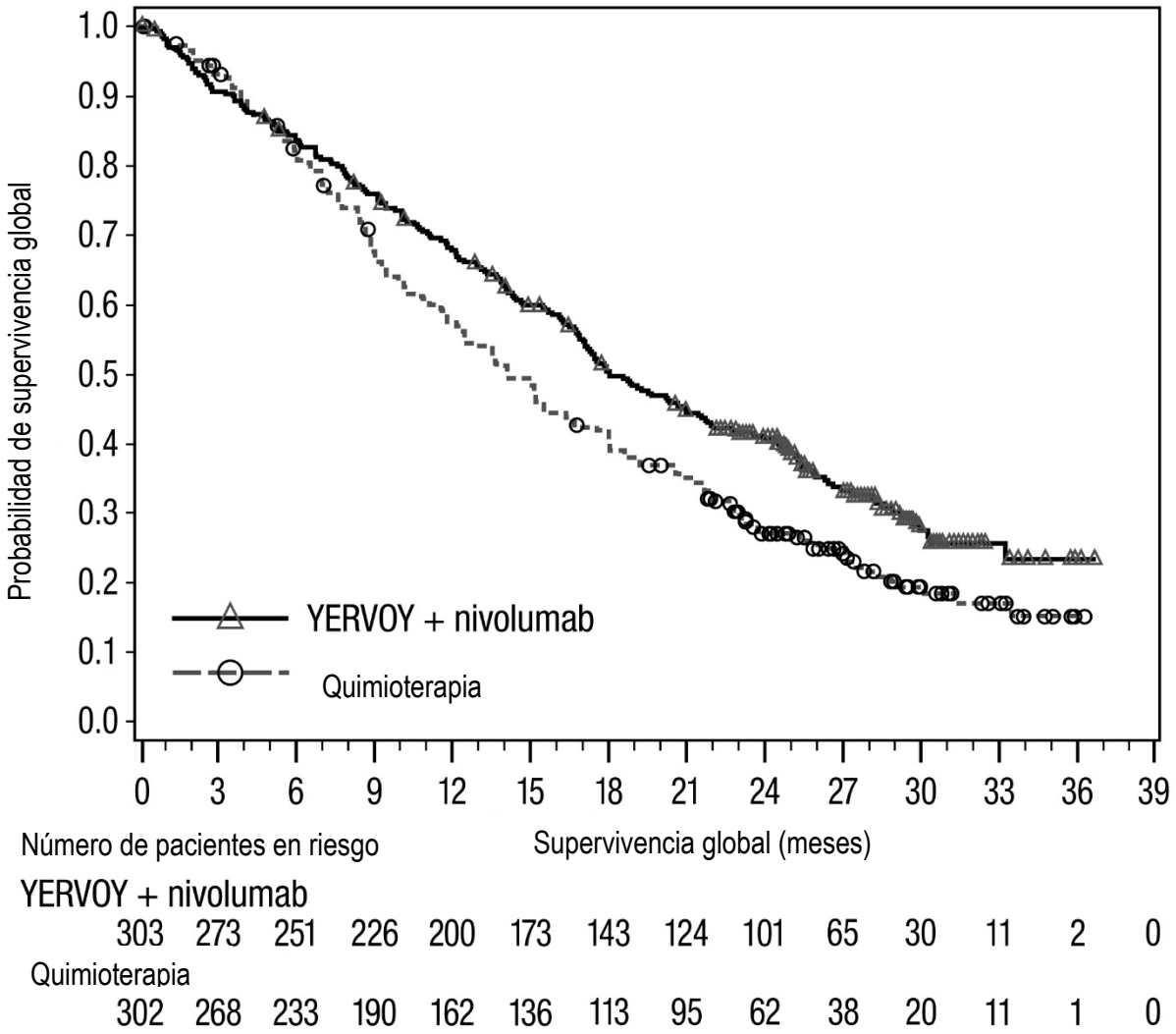
[a] Al momento del análisis preliminar, se habían producido 419 muertes (89% de las muertes requeridas para el análisis final).
[b] Estimación por Kaplan-Meier.

Página 40 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

[c] Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.
[d] El valor p se compara con el valor alfa asignado de 0.0345 para este análisis preliminar.

[e] Basado en la respuesta confirmada por BICR.

Figura 3: Sobrevida global - CHECKMATE-743



En un análisis exploratorio pre-especificado basado en la histología, en el subgrupo de pacientes con histología epitelioide, el cociente de riesgo (HR) para la SG fue de 0.85 (IC del 95%: 0.68, 1.06), con una mediana de SG de 18.7 meses en la rama de YERVOY y nivolumab y de 16.2 meses en la rama de quimioterapia. En el subgrupo de pacientes con histología no epitelioide, la HR para la SG fue de 0.46 (IC del 95%: 0.31, 0.70), con una mediana de SG de 16.9 meses en la rama de YERVOY y nivolumab y de 8.8 meses en la rama de quimioterapia.

PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

IF-2021-54328088-APN-DECBR#ANMAT

YERVOY (ipilimumab) Inyectable se encuentra disponible en las siguientes presentaciones:

Página 41 de 44

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Un frasco ampolla/vial inyectable de 50 mg (5 mg/mL), de un solo uso.
- Un frasco ampolla/vial inyectable de 200 mg (5 mg/mL), de un solo uso.

Almacenar YERVOY bajo refrigeración a una temperatura de 2ºC a 8ºC. Proteger YERVOY de la luz conservándolo en el envase original hasta el momento de usar. No congelar ni agitar.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria

Informar a los pacientes acerca del riesgo de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria que pueden requerir tratamiento con corticosteroides y la suspensión o discontinuación de YERVOY, que incluyen:

- Enterocolitis/colitis: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de diarrea o dolor abdominal severo.
- Hepatitis: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de ictericia, náuseas o vómitos severos, dolor del lado derecho del abdomen, letargo, o formación de hematomas o sangrado fácil.
- Reacciones dérmicas adversas: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de erupción dérmica.
- Neuropatías: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de neuropatías.
- Endocrinopatías: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de signos o síntomas de hipofisitis, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, hipertiroidismo y diabetes mellitus.
- Neumonitis: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de cualquier empeoramiento o nuevo cuadro de tos, dolor de pecho o falta de aliento.
- Nefritis y disfunción renal: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de signos o síntomas de nefritis, que incluyen menor producción de orina, sangre en la orina, inflamación de los tobillos, pérdida del apetito, y cualquier otro síntoma de disfunción renal.
- Encefalitis: Indicar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de signos o síntomas neurológicos de encefalitis.

Reacciones a la infusión

- Advertir a los pacientes acerca del potencial riesgo de reacciones a la infusión.

Mujeres en edad fértil

Página 42 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Advertir a las pacientes mujeres que YERVOY puede causar daño fetal. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con YERVOY y durante 3 meses después de la última dosis.
- Indicar a las pacientes mujeres que se comuniquen con su médico en caso de embarazo o sospecha de embarazo.

Lactancia

- Aconsejar a las mujeres que no amamanten a sus hijos durante el tratamiento con YERVOY y durante 3 meses después de la última dosis.

SOBREDOSIS

No se dispone de información acerca de la sobredosis con YERVOY.
Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Para mayor información, reporte de evento adverso o cualquier reclamo de calidad relacionado con el producto, sírvase contactar a:
Departamento de Información Médica de Bristol Myers Squibb
Correo electrónico: infomedicalatam@bms.com
Línea Telefónica Gratuita: 0800-666-1179

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 56.490

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Disp. Nº 2534/2020

Fecha de la última revisión: 28-Abr-2020

Fabricado por:
Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC 927 South Curry Pike, Bloomington, Indiana 47403, EEUU

Página 43 de 44
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Para: Bristol-Myers Squibb Company – EEUU

Octubre 2020

Página 44 de 44

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-54328088-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 17 de Junio de 2021

Referencia: PROSPECTO YERVOY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 44 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.17 08:52:14 -03:00

Marina Alejandra Rossi
Analista
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.17 08:52:15 -03:00

Bristol-Myers Squibb

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

YERVOY®
IPILIMUMAB
Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea esta Información antes de comenzar a recibir YERVOY y antes de cada infusión. Es posible que haya nueva información. Si su médico le receta YERVOY en combinación con nivolumab, lea también la Información que viene con nivolumab. Esta Información no reemplaza la consulta con su médico sobre su afección o su tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de YERVOY?

YERVOY puede causar efectos secundarios graves en muchas partes de su cuerpo que pueden producir la muerte. Estos efectos secundarios pueden aparecer en cualquier etapa o incluso luego de haber completado el tratamiento con YERVOY. Algunos de estos problemas pueden ocurrir con mayor frecuencia cuando se usa YERVOY en combinación con nivolumab.

Comuníquese con su médico de inmediato si presenta alguno de estos signos o síntomas, o si éstos empeoran. No intente tratar los síntomas por su cuenta.

Problemas intestinales (diarrea o colitis) que pueden causar desgarros o agujeros (perforación) en los intestinos. Los signos y síntomas de la colitis pueden incluir:

- diarrea (heces blandas) o más deposiciones de lo normal
- moco o sangre en las heces
- heces oscuras, alquitranadas, pegajosas
- dolor estomacal (dolor abdominal) o dolor a la palpación
- puede tener fiebre o no

Problemas del hígado (hepatitis) que pueden producir insuficiencia hepática. Los signos y síntomas de la hepatitis pueden incluir:

- color amarillo en la piel o en la parte blanca de los ojos
- orina oscura (color té)

Página 1 de 8
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- náuseas o vómitos
- dolor en el lado derecho del estómago
- hemorragias o hematomas que se producen con más facilidad de lo normal
- disminución de la energia

Problemas de la piel que pueden causar una reacción cutánea grave. Los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves pueden incluir:

- erupción cutánea con o sin picazón
- llagas en la boca
- ampollas y/o peladuras en la piel

Problemas de las glándulas hormonales (en especial la pituitaria, la suprarrenal,la tiroides y páncreas). Los signos y síntomas que indican que las glándulas no están funcionando bien pueden incluir los siguientes:

- dolor de cabeza persistente o inusual
- pereza inusual
- sensación de frío permanente
- aumento de peso o pérdida de peso
- cambios de humor o del comportamiento, como deseo sexual disminuido, irritabilidad u olvidos
- mareos o desmayos
- sentir más hambre o más sed de lo normal
- orinar con mayor frecuencia que lo normal

Problemas pulmonares (neumonitis). Los síntomas de neumonitis pueden incluir:

- nuevo cuadro o empeoramiento de tos
- dolor de pecho
- falta de aliento

Problemas renales, que incluyen nefritis e insuficiencia renal. Los signos de problemas renales pueden incluir:

- menor cantidad de orina
- sangre en la orina
- inflamación de los tobillos
- pérdida del apetito

Página 2 de 8
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Problemas de los nervios que pueden provocar parálisis. Los síntomas de los problemas de los nervios pueden incluir:

- debilidad inusual de las piernas, los brazos o la cara
- entumecimiento u hormigueo de las manos o los pies

Inflamación del cerebro (encefalitis). Los signos y síntomas de encefalitis pueden incluir:

- dolor de cabeza
- fiebre
- cansancio o debilidad
- confusión
- problemas de memoria
- somnolencia
- ver u oir cosas que no existen (alucionaciones)
- convulsiones
- rigidez de cuello

Problemas de corazón. Los signos y síntomas de los problemas de corazón pueden incluir:

- falta de aire
- latidos irregulares
- sensación de cansancio
- dolor de pecho

Problemas oculares. Los síntomas pueden incluir:

- visión borrosa, visión doble u otros problemas de la visión
- dolor o enrojecimiento ocular

Trastornos de músculos y articulaciones. Los signos y síntomas de trastornos musculares y articulares pueden incluir:

- dolores musculares o articulares graves o persistentes
- debilidad muscular severa

Procurar un tratamiento médico de inmediato puede evitar que el problema se torne más grave.

Página 3 de 8
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Su médico verificará estos efectos adversos durante su tratamiento con YERVOY. Su médico puede decidir tratarlo con corticosteroides. Su médico puede decidir interrumpir o detener completamente la administración de YERVOY si presenta efectos adversos severos.

¿Qué es YERVOY?

YERVOY es un medicamento de venta bajo receta archivada que se utiliza:

- **para el tratamiento de un tipo de cáncer de piel llamado melanoma**. YERVOY puede ser usado:
  - en adultos y niños de 12 años de edad o mayores cuando el melanoma se ha extendido o no puede eliminarse por cirugía
- **en personas con cáncer renal (carcinoma de células renales)**. YERVOY puede usarse en combinación con nivolumab en determinadas personas cuando su cáncer se ha extendido.
- **en adultos y niños de 12 años de edad o mayores, con un tipo de cáncer de colon o recto (cáncer colorrectal).** YERVOY en combinación con nivolumab puede usarse cuando su cáncer de colon o recto:
  - se ha extendido a otras partes del cuerpo (metástasis).
  - tiene inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR), **y**
  - usted ha intentado un tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, pero este no ha funcionado o ya no funciona.
- **en adultos con un tipo de cáncer que afecta el revestimiento de los pulmones y la pared torácica, llamado mesotelioma pleural maligno.**
  - YERVOY se puede utilizar en combinación con nivolumab como su primer tratamiento para el mesotelioma pleural maligno que no se puede extirpar mediante cirugía.

No se sabe si YERVOY es seguro y efectivo en niños menores de 12 años de edad.

Antes de recibir YERVOY, debe informar a su médico acerca de todos sus problemas de salud, incluyendo si usted:

- tiene problemas en su sistema inmunitario (enfermedad autoinmunitaria), como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus, o sarcoidosis
- recibió un trasplante de órgano
- tiene problemas hepáticos
- está embarazada o tiene planes de quedar embarazada. YERVOY puede dañar a su bebe aún antes de su nacimiento.
  - Su médico debe hacerle una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con YERVOY.

Página 4 de 8
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con YERVOY y durante 3 meses luego de la última dosis de YERVOY.
- Si queda embarazada o piensa que está embarazada, avísele de inmediato a su médico. Usted o médico debe comunicarse con Bristol-Myers Squibb llamando al 0800-666-1179 tan pronto como se entere del embarazo.

- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si YERVOY pasa a la leche materna.
  - **No** amamante durante el tratamiento con YERVOY y durante 3 meses luego de su última dosis de YERVOY.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos todos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas, y suplementos a base de hierbas.

¿Cómo se me administrarán las dosis de YERVOY?

- YERVOY como monoterapia se administra por vena a través de una vía intravenosa (IV) durante 90 minutos.
- Cuando YERVOY se usa en combinación con nivolumab, este último se administra a través de una vía IV durante 30 minutos. Luego se administra YERVOY a través de una vía IV durante 30 minutos el mismo día.
- YERVOY en combinación con nivolumab generalmente se administra cada 3 semanas por 4 dosis. Luego, generalmente se administra nivolumab solo cada 2 o 4 semanas.
  - Para el mesotelioma pleural maligno que no se puede extirpar mediante cirugía, YERVOY se administra cada 6 semanas y nivolumab se administra cada 3 semanas durante un máximo de 2 años.
- Su médico decidirá cuantas infusiones usted necesita.
- Su médico debe extraerle muestras de sangre antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con YERVOY.
- Es importante que no cancele ninguna cita con su médico. Comuníquese con su médico si pierde una cita. Es posible que existan instrucciones específicas para usted.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

¿Cuáles son los efectos secundarios que puede provocar YERVOY?

YERVOY puede provocar efectos secundarios graves, incluyendo:

- **Lea "¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de YERVOY?"**

Página 5 de 8
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- **Reacciones severas relacionadas con la infusión. Informe a su médico o enfermera de inmediato si sufre estos síntomas durante una infusión de YERVOY:**
  - escalofríos o temblores
  - picazón o erupción dérmica
  - rubefacción
  - dificultad para respirar
  - mareos
  - fiebre
  - sensación de desmayo

La enfermedad de injerto versus huésped, una complicación que puede ocurrir después de recibir un trasplante de médula ósea (células madre) que utiliza células madre de un donante (alogénicas), puede ser grave y puede causar la muerte si usted recibe YERVOY antes o después del trasplante. Su médico lo controlará para detectar los siguientes signos y síntomas: erupción cutánea, inflamación del hígado, dolor en el área del estómago (abdominal) y diarrea.

Los efectos secundarios más comunes de YERVOY cuando se usa como monoterapia incluyen:

- sensación de cansancio
- diarrea
- náuseas
- picazón
- erupción dérmica
- vómitos
- dolor de cabeza
- pérdida de peso
- fiebre
- disminución del apetito
- dificultad para conciliar o mantener el sueño

Los efectos secundarios más comunes de YERVOY cuando se usa en combinación con nivolumab incluyen:

- sensación de cansancio
- erupción dérmica
- diarrea
- náuseas
- fiebre
- dolor de músculos, huesos y articulaciones
- picazón
- dolor de estómago
- vómitos

Página 6 de 8
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- tos
- disminución del apetito
- sensación de falta de aire

Estos efectos secundarios no son los únicos que puede causar YERVOY.

Comuníquese con su médico con el fin de recibir asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Para mayor información, reporte de evento adverso o cualquier reclamo de calidad relacionado con el producto, sírvase contactar a:
Departamento de Información Médica de Bristol Myers Squibb
Correo electrónico: infomedicalatam@bms.com
Línea Telefónica Gratuita: 0800-666-1179

Información general acerca del uso seguro y eficaz de YERVOY.

En ocasiones, los medicamentos se recetan con fines que no están enumerados en la Información para el Paciente.

Puede pedirle a su médico que le proporcione información acerca de YERVOY orientada específicamente a los médicos.

¿Cuáles son los ingredientes de YERVOY?

Principio activo: ipilimumab

Excipientes: ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), manitol, polisorbato 80, cloruro de sodio, tris clorhidrato y agua para inyección

CONSULTE A SU MÉDICO

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 56.490

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Página 7 de 8
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Disp. Nº 2534/2020
Fecha de la última revisión: 28-Abr-2020

Fabricado por:
Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC
927 South Curry Pike
Bloomington, Indiana 47403, EEUU
Para: Bristol-Myers Squibb Company – EEUU

YERVOY® y OPDIVO® son marcas registradas de Bristol-Myers Squibb Company.

1395674A1 Octubre 2020

Página 8 de 8
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-54328032-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 17 de Junio de 2021

Referencia: INFO PACIENTE YERVOY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.17 08:52:03 -03:00

Marina Alejandra Rossi
Analista
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.17 08:52:04 -03:00