

Proyecto de Prospecto
OPDIVO® (NIVOLUMAB)
Inyectable Subcutáneo
600 mg /5 mL

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada vial de 5 mL de OPDIVO contiene:

Nivolumab.....600 mg

Excipientes: hialuronidasa humana recombinante 0.0910 mg, histidina 7.75 mg, L-histidina clorhidrato monohidrato 10.5 mg, sacarosa 428 mg, ácido pentético 0.0985 mg, polisorbato 80 2.50 mg, metionina 3.73 mg, Agua para inyectable c.s.p 5 mL.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Nivolumab es un anticuerpo que bloquea el receptor de muerte programada 1 (PD-1). Nivolumab es una inmunoglobulina IgG4 kappa, cuya masa molecular se calcula en 146 kDa. Se expresa en una línea celular recombinante de ovario de hámster chino (CHO).

CÓDIGO ATC: L01FF01 - anticuerpo monoclonal humano que bloquea la interacción entre pd-1 y sus ligandos, pd-l1 y pd-l2. inmunoglobulina igg4 kappa

INDICACIONES Y USO

Carcinoma de Células Renales Avanzado

OPDIVO, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales (RCC) avanzado con riesgo intermedio o alto luego del tratamiento con terapia combinada intravenosa con nivolumab e ipilimumab.

Limitaciones de uso: OPDIVO no está indicado en combinación con ipilimumab para el tratamiento del carcinoma de células renales.

OPDIVO, en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con RCC avanzado.

OPDIVO, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con RCC avanzado que han recibido terapia antiangiogénica previa.

Melanoma irresecable o metastásico

OPDIVO, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irresecable o metastásico.

OPDIVO, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irresecable o metastásico luego del tratamiento con terapia combinada intravenosa con nivolumab e ipilimumab.

Limitaciones de uso: OPDIVO no está indicado en combinación con ipilimumab para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO, como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma en Estadio IIB, Estadio IIC, Estadio III o Estadio IV completamente resecado.

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable

OPDIVO, en combinación con quimioterapia con doblete de platino, está indicado como tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos).

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable

OPDIVO, en combinación con quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con NSCLC resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos) y sin mutaciones conocidas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o reordenamientos de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), seguido de OPDIVO como monoterapia en el entorno adyuvante después de la resección quirúrgica.

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

OPDIVO, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada por la FDA para estas mutaciones.

Limitaciones de uso: OPDIVO no está indicado en combinación con ipilimumab para el tratamiento del NSCLC metastásico.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello

OPDIVO, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Carcinoma urotelial

OPDIVO, como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con carcinoma urotelial (UC) que tienen alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del UC.

OPDIVO, en combinación con cisplatino y gemcitabina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma urotelial irresecable o metastásico.

OPDIVO, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que:

- tienen progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia basada en platino,
- tienen progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino.

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

OPDIVO, como monoterapia o como monoterapia luego del tratamiento con terapia combinada intravenosa con nivolumab e ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal (CRC) metastásico con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR) que ha progresado después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

Limitaciones de uso: OPDIVO no está indicado en combinación con ipilimumab para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con MSI-H o dMMR.

Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta general y la duración de la respuesta. La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos confirmatorios.

Carcinoma hepatocelular

OPDIVO, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (HCC) que han sido previamente tratados con sorafenib y luego del tratamiento con nivolumab e ipilimumab intravenosos.

Limitaciones de uso: OPDIVO no está indicado en combinación con ipilimumab para el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta general y la duración de la respuesta. La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos confirmatorios.

Cáncer esofágico

OPDIVO, como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica completamente resecado con enfermedad patológica residual en pacientes adultos que han recibido quimiorradioterapia (CRT) neoadyuvante.

OPDIVO, en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma esofágico de células escamosas (ESCC) irresecable avanzado o metastásico.

Limitaciones de uso: OPDIVO no está indicado en combinación con ipilimumab para el tratamiento de pacientes con ESCC irresecable avanzado o metastásico.

OPDIVO, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con ESCC irresecable avanzado, recurrente o metastásico luego de la quimioterapia previa con fluoropirimidina y platino.

Cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico

OPDIVO, en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico avanzado o metastásico.

POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Información importante sobre posología/dosis y administración

OPDIVO, para administración subcutánea e intravenosa, tienen diferentes instrucciones de posología/dosis y administración.

OPDIVO de aplicación subcutánea debe administrarse únicamente en el abdomen o el muslo. No administrar por vía intravenosa.

OPDIVO de aplicación subcutánea debe ser administrado por un profesional de la salud únicamente.

Los pacientes adultos que actualmente reciben nivolumab intravenoso como agente único, o en combinación con quimioterapia o cabozantinib, pueden cambiar a OPDIVO subcutáneo en su próxima dosis programada.

Dosis recomendada

Las dosis recomendadas de OPDIVO Subcutáneo como monoterapia se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis recomendadas de OPDIVO como monoterapia

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
Carcinoma de células renales avanzado†	600 mg de nivolumab* cada 2 semanas o 1200 mg de nivolumab* cada 4 semanas	Hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable
Melanoma irresecable o metastásico†		
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico		
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello		

Tabla 1: Dosis recomendadas de OPDIVO como monoterapia

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico		
Cáncer colorrectal con alta inestabilidad microsatelital o déficit de los genes de reparación del ADN metastásico†		
Carcinoma hepatocelular†		
Carcinoma esofágico de células escamosas		
Tratamiento adyuvante del melanoma	600 mg de nivolumab* cada 2 semanas <u>o</u> 1200 mg de nivolumab* cada 4 semanas	Hasta la recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, durante un máximo de 1 año
Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial		
Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica reseccionado		

† Recomendaciones de dosis tanto para la monoterapia o luego de nivolumab intravenoso como para la terapia combinada con ipilimumab.

* Administrar durante 3-5 minutos.

Las dosis recomendadas de OPDIVO en combinación con otros agentes terapéuticos se presentan en la Tabla 2. Consulte la respectiva Información de Prescripción para cada agente terapéutico administrado en combinación con OPDIVO para obtener la información de dosificación recomendada, según corresponda.

Tabla 2: Dosis recomendadas de OPDIVO en combinación con otros agentes terapéuticos

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
Carcinoma de células renales avanzado	600 mg de nivolumab* cada 2 semanas <u>o</u> 1200 mg de nivolumab* cada 4 semanas Administrar OPDIVO en combinación con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez por día sin alimento.	OPDIVO: Hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante un máximo de 2 años. Cabozantinib: Hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.
Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón de	900 mg de nivolumab* con quimioterapia con doblete de platino el mismo día cada 3 semanas	En combinación con quimioterapia con doblete de platino por 3 ciclos.

Tabla 2: Dosis recomendadas de OPDIVO en combinación con otros agentes terapéuticos

Indicación	Dosis recomendada de OPDIVO	Duración de la terapia
células no pequeñas reseccable		
Tratamiento neoadyuvante y tratamiento adyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas reseccable	Neoadyuvante: 900 mg de nivolumab* con quimioterapia con doblete de platino el mismo día cada 3 semanas	Neoadyuvante: En combinación con quimioterapia con doblete de platino hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, por un máximo de 4 ciclos.
	Adyuvante: 1200 mg de nivolumab* cada 4 semanas	Adyuvante: Luego de la terapia neoadyuvante y la cirugía, administrar como agente único hasta la progresión de la enfermedad, la recurrencia o una toxicidad inaceptable, por un máximo de 13 ciclos (hasta 1 año).
Tratamiento de primera línea del carcinoma urotelial irreseccable o metastásico	900 mg de nivolumab* cada 3 semanas. Administrar OPDIVO en combinación con cisplatino y gemcitabina el mismo día cada 3 semanas.	En combinación con cisplatino y gemcitabina por un máximo de 6 ciclos.
	600 mg de nivolumab* cada 2 semanas o 1200 mg de nivolumab* cada 4 semanas	Tras completar hasta 6 ciclos de terapia combinada, administrar como agente único hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o por un máximo de 2 años desde la primera dosis.
Carcinoma esofágico de células escamosas	600 mg de nivolumab* cada 2 semanas o 1200 mg de nivolumab* cada 4 semanas.	Hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o por un máximo de 2 años.
	Administrar OPDIVO en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino.	Quimioterapia: Hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.
Cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico	600 mg de nivolumab* con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino cada 2 semanas o 900 mg de nivolumab* con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino cada 3 semanas	OPDIVO: Hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o por un máximo de 2 años.
		Quimioterapia: Hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

* Administrar durante 3-5 minutos.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda ninguna reducción de dosis de OPDIVO. En general, se debe suspender OPDIVO en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que sean graves (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que pongan en peligro la vida (Grado 4), reacciones mediadas por la respuesta inmune graves recurrentes (Grado 3) que requieran tratamiento inmunosupresivo sistémico, o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

Las modificaciones de dosis de OPDIVO o de OPDIVO en combinación con otros agentes antineoplásicos por reacciones adversas que requieran un manejo diferente del indicado en estas guías generales se sintetizan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune		
Neumonitis	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Colitis	Grado 2 o 3	Suspender ^a
En caso de colitis en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	Grado 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con cabozantinib, véase la Tabla 4.	Aumentos de AST/ALT a >3 y ≤ 8 veces el ULN o Aumentos de bilirrubina total a >1.5 y ≤ 3 veces el ULN	Suspender ^a
	Aumentos de AST o ALT a >8 veces el ULN o Aumentos de bilirrubina total a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b	El nivel basal de AST/ALT es >1 y ≤ 3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤ 10 veces el ULN o El nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤ 5 veces el ULN y aumenta a >8 y ≤ 10 veces el ULN.	Suspender ^a

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
	AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o La bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Endocrinopatías ^c	Grado 3 o 4	Suspender hasta lograr una condición clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la gravedad
Nefritis con disfunción renal	Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Aumento de creatinina en sangre de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Afecciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN o DRESS	Suspender
	Confirmación de SJS, TEN o DRESS	Discontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente

^a Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

^c Dependiendo de la gravedad clínica, considerar la suspensión por endocrinopatía de Grado 2 hasta que mejoren los síntomas con terapia de reemplazo hormonal. Reiniciar una vez que los síntomas agudos se hayan resuelto.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, SJS = Síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior del rango normal.

Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes tratados con terapia combinada

Tratamiento	Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
OPDIVO en combinación con cabozantinib	Elevaciones de las enzimas hepáticas	ALT o AST >3 veces el ULN pero ≤10 veces el ULN con bilirrubina total concurrente <2 veces el ULN	Suspender ^a tanto OPDIVO como cabozantinib hasta que las reacciones adversas se recuperen ^b a Grados 0-1
		ALT o AST >10 veces el ULN o >3 veces el ULN con bilirrubina total concurrente ≥2 veces el ULN	Discontinuar permanentemente ^a tanto OPDIVO como cabozantinib

^a Considerar la terapia con corticosteroides en caso de reacciones adversas hepáticas si se suspende o se discontinúa OPDIVO cuando se administra en combinación con cabozantinib.

^b Luego de la recuperación, se puede considerar volver a introducir OPDIVO y cabozantinib. Si se reintroduce cabozantinib con o sin OPDIVO, remítase a la Información de Prescripción de cabozantinib.

Preparación y administración

Para evitar errores de medicación, revise las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando sea OPDIVO para uso subcutáneo y NO nivolumab intravenoso. **NO administre OPDIVO Subcutáneo por vía intravenosa.** OPDIVO debe ser administrado por un profesional de la salud.

Cada vial de OPDIVO es para un solo uso. Es una solución inyectable lista para usar. No debe diluirse.

Inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración. OPDIVO es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido. Descartar si se presenta decolorada o contiene material particulado extraño distinto de algunas partículas translúcidas a blancas. No agitar.

Preparación

No se observaron incompatibilidades entre OPDIVO y las jeringas de polipropileno y policarbonato, ni entre OPDIVO y los equipos de administración subcutánea de polietileno, poliuretano, cloruro de polivinilo y etileno propileno fluorado.

Se necesita una jeringa y una aguja de transferencia para extraer la solución de OPDIVO del vial. OPDIVO se puede inyectar por vía subcutánea utilizando una aguja de inyección hipodérmica de 23G-25G (3/8"-5/8") o un equipo de administración subcutánea (por ejemplo, con alas o en forma de mariposa).

- **600 mg de nivolumab**
 - Deje que 1 vial de OPDIVO alcance temperatura ambiente y luego extraiga 5 ml de OPDIVO con la jeringa.
- **900 mg de nivolumab**

- Deje que 2 viales de OPDIVO alcancen temperatura ambiente, luego extraiga 5 ml de un vial y 2.5 ml del otro vial, para un volumen total de 7.5 ml de OPDIVO en una sola jeringa.
- **1200 mg de nivolumab**
 - Deje que 2 viales de OPDIVO alcancen temperatura ambiente, luego extraiga 10 ml de OPDIVO en una sola jeringa.

Seleccione la etiqueta de jeringa adecuada provista en la caja que coincida con la dosis prescrita y colóquela en la jeringa preparada.

Deseche los viales parcialmente utilizados o vacíos de OPDIVO.

Si la dosis no se va a utilizar de inmediato, coloque una tapa en la punta de la jeringa antes de guardarla. Para evitar la obstrucción de la aguja de inyección hipodérmica, coloque una aguja de inyección hipodérmica de 23G-25G (3/8"-5/8") en la jeringa inmediatamente antes de la administración.

Almacenamiento en jeringa

Una vez extraído en la jeringa, OPDIVO debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, guarde la jeringa:

- En la heladera a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F), protegida de la luz durante hasta 48 horas; no la congele, o
- A temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (de 68 °F a 77 °F) durante hasta 8 horas. El almacenamiento a temperatura ambiente durante este tiempo no requiere protección contra la luz.
- Si el tiempo de almacenamiento excede estos límites, deseche la solución.
- Si se almacena en la heladera, deje que la solución alcance temperatura ambiente antes de la administración.

Administración

- Administre todo el contenido de la jeringa en el tejido subcutáneo de uno de los cuatro cuadrantes del abdomen o en el muslo durante un período de 3 a 5 minutos.
- Alterne los sitios de inyección en los cuatro cuadrantes del abdomen o en los muslos para las inyecciones sucesivas. No inyecte en áreas donde la piel esté sensible, enrojecida o con hematomas, o en áreas donde haya cicatrices o lunares. Si se interrumpe la administración de OPDIVO, continúe administrándolo en el mismo sitio o en un sitio alternativo.
- Durante el tratamiento con OPDIVO, no administre otros medicamentos subcutáneos en el mismo sitio utilizado para OPDIVO.

CONTRAINDICACIONES

OPDIVO subcutáneo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier excipiente del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune graves y fatales

OPDIVO es una combinación de un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando de PD 1 (PD-L1), bloqueando la vía de PD-1/PD-L1, eliminando de este modo la inhibición de la respuesta inmune, potencialmente rompiendo la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, y una endoglicosidasa que se utiliza para aumentar la dispersión y absorción de fármacos coadministrados cuando se administran por vía subcutánea. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune importantes que se enumeran en Advertencias y Precauciones pueden no incluir todas las posibles reacciones inmunomediadas graves y fatales.

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o fatales, pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejidos. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. Aunque las reacciones adversas inmunomediadas por lo general se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, también pueden manifestarse después de la discontinuación de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1.

La identificación y el tratamiento tempranos de las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune son esenciales para garantizar el uso seguro de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Vigile de cerca a los pacientes para detectar síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas inmunomediadas subyacentes. Evalúe las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea en condición basal y periódicamente durante el tratamiento. En caso de sospecha de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, realice los análisis correspondientes para descartar etiologías alternativas, incluidas infecciones. Instituya tratamiento médico de inmediato, incluida la consulta especializada, según corresponda.

Suspenda o discontinúe permanentemente OPDIVO según la gravedad. En general, si OPDIVO requiere la interrupción o discontinuación, administre tratamiento con corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que mejore a Grado 1 o menos. Cuando mejore a Grado 1 o menos, inicie la reducción gradual de los corticosteroides y continúe disminuyendo durante al menos 1 mes. Considere la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune no son controladas con la terapia con corticosteroides.

Las guías de manejo de la toxicidad para reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas) se analizan a continuación.

Neumonitis mediada por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. En pacientes tratados con otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es mayor en aquellos pacientes que han recibido radiación torácica previa.

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 2.8% (7/247) de los pacientes que recibieron OPDIVO, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.8%) y Grado 2 (2.0%). La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1.6% y a la suspensión de OPDIVO en el 1.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (7/7) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 27% de los 7 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por neumonitis, 2 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (50%) tuvo recurrencia de la neumonitis.

Colitis mediada por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar colitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Un síntoma común incluido en la definición de colitis fue la diarrea. Se ha notificado infección o reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmunomediada resistente a los corticosteroides. En caso de colitis resistente a los corticosteroides, considere la posibilidad de repetir los estudios infecciosos para descartar etiologías alternativas.

Se produjo colitis inmunomediada en el 2.8% (7/247) de los pacientes que recibieron OPDIVO, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (2.4%). La colitis condujo a la suspensión de OPDIVO en el 2.0% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (7/7) de los pacientes con colitis. La colitis se resolvió en el 71% de los 7 pacientes. De los 5 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por colitis, 3 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 (67%) tuvieron recurrencia de la colitis.

Hepatitis y hepatotoxicidad mediada por respuesta inmune

OPDIVO puede causar hepatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 2.4% (6/247) de los pacientes que recibieron OPDIVO, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.6%) y Grado 2 (0.8%). La hepatitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.8% y a la suspensión de OPDIVO en el 1.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (6/6) de los pacientes con hepatitis. La hepatitis se resolvió en el 67% de los 6 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hepatitis, 2 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (50%) tuvo recurrencia de la hepatitis.

Nivolumab intravenoso con cabozantinib

Nivolumab en combinación con cabozantinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST de Grado 3 y 4 en comparación con nivolumab solo. Monitoree las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante este. Se debe considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando se administran los medicamentos como agentes únicos. Cuando se presenta una elevación de las enzimas hepáticas, interrumpa nivolumab y cabozantinib, y considere la administración de corticosteroides.

Con la combinación de nivolumab intravenoso y cabozantinib, se observaron aumentos de ALT o AST de Grados 3 y 4 en el 11% de los pacientes (35/320). Se reportó incremento de ALT o AST >3 veces el ULN (Grado ≥ 2) en 83 pacientes, de los cuales 23 (28%) recibieron corticosteroides sistémicos; la elevación de los niveles de ALT o AST se redujo a Grados 0-1 en 74 pacientes (89%). Entre los 44 pacientes con un aumento de ALT o AST de Grado ≥ 2 que volvieron a recibir nivolumab intravenoso (n=11) o cabozantinib (n=9) administrados como monoterapia o ambos fármacos (n=24), se observó recurrencia del aumento de ALT o AST de Grado ≥ 2 en 2 pacientes que recibieron nivolumab intravenoso, 2 pacientes que recibieron cabozantinib, y 7 pacientes que recibieron nivolumab intravenoso y cabozantinib.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune

Insuficiencia suprarrenal

OPDIVO puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. En caso de insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, inicie tratamiento sintomático, incluida terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspenda OPDIVO según la gravedad.

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 2% (5/247) de los pacientes que recibieron OPDIVO, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.8%) y Grado 2 (1.2%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes y a la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (5/5) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 20% de los 5 pacientes.

Nivolumab intravenoso con cabozantinib

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.7% (15/320) de los pacientes con RCC que recibieron nivolumab intravenoso con cabozantinib, incluidas reacciones adversas Grado 3 (2.2%) y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de nivolumab intravenoso y cabozantinib en el 0.9% y a la suspensión de nivolumab intravenoso y cabozantinib en el 2.8% de los pacientes con RCC.

Aproximadamente el 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluidos corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 27% (n=4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab intravenoso con cabozantinib por insuficiencia suprarrenal, 6 reiniciaron el tratamiento después de

la mejoría de los síntomas; de estos, todos (n=6) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

Hipofisitis

OPDIVO puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con un efecto de masa, como dolor de cabeza, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Inicie terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspenda o discontinúe permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad.

Nivolumab intravenoso

Se produjo hipofisitis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (0.3%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab intravenoso en el 0.2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% (8/12) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 42% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió nivolumab intravenoso por hipofisitis, 2 reiniciaron nivolumab intravenoso después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la hipofisitis.

Trastornos de la tiroides

OPDIVO puede provocar trastornos tiroideos inmunomediados. Puede presentarse tiroiditis con o sin endocrinopatía. Puede producirse hipotiroidismo luego del hipertiroidismo. Inicie terapia de reemplazo hormonal o tratamiento médico según esté clínicamente indicado. Suspenda o discontinúe permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad.

Tiroiditis

Se produjo tiroiditis en el 0.4% (1/247) de los pacientes que recibieron OPDIVO, incluyendo una reacción adversa de Grado 1 (0.4%).

No se requirieron corticosteroides sistémicos en el paciente con tiroiditis. La tiroiditis no se resolvió en ese paciente.

Hipertiroidismo

Se produjo hipertiroidismo en el 0.8% (2/247) de los pacientes que recibieron OPDIVO, incluyendo reacciones adversas de Grado 2 (0.4%).

No se requirieron corticosteroides sistémicos en los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo se resolvió en el 50% de los 2 pacientes.

Hipotiroidismo

Se produjo hipotiroidismo en el 9% (23/247) de los pacientes que recibieron OPDIVO, incluyendo reacciones adversas de Grado 2 (5.7%). El hipotiroidismo condujo a la suspensión de OPDIVO en el 0.8% de los pacientes.

No se requirieron corticosteroides sistémicos en los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 4.3% de los 23 pacientes. En el paciente en el que se suspendió OPDIVO por hipotiroidismo, este no se reinició después de la mejoría de los síntomas.

Diabetes mellitus Tipo 1, que puede presentarse con cetoacidosis diabética

Controle a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Inicie tratamiento con insulina según esté clínicamente indicado. Suspenda OPDIVO dependiendo de la gravedad.

Se produjo diabetes de Grado 3 en el 0.4% (1/247) de los pacientes que recibieron OPDIVO.

Ningún paciente con diabetes requirió corticosteroides sistémicos. La diabetes no se resolvió en este paciente.

Nefritis mediada por la respuesta inmune con disfunción renal

OPDIVO puede causar nefritis inmunomediada, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal de Grado 2 en el 1.2% (3/247) de los pacientes que recibieron OPDIVO. La nefritis inmunomediada y la disfunción renal condujeron a la suspensión de OPDIVO en el 1.2% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (3/3) de los pacientes con nefritis y disfunción renal. La nefritis y la disfunción renal se resolvieron en el 100% de los 3 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por nefritis o disfunción renal, 1 reinició OPDIVO después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dermatológicas mediadas por la respuesta inmune

OPDIVO puede causar erupción o dermatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Se ha producido dermatitis exfoliativa, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y DRESS (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos) con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Suspenda o discontinúe permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad.

Se produjo erupción inmunomediada en el 7% (17/247) de los pacientes, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.8%) y Grado 2 (2.8%). La erupción inmunomediada condujo a la suspensión de OPDIVO en el 1.2% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 47% (8/17) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 77% de los 17 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por erupción inmunomediada, todos reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, todos (100%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas ocurrieron con una incidencia de <1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron OPDIVO Subcutáneo o nivolumab intravenoso como monoterapia o en combinación con quimioterapia o inmunoterapia, o se notificaron con el uso de otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se han notificado casos graves o fatales de algunas de estas reacciones adversas.

Cardíacas/Vasculares: Miocarditis, pericarditis, vasculitis

Sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluida la exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune

Oculares: Pueden ocurrir uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir distintos grados de discapacidad visual, incluida ceguera. Si la uveítis ocurre en combinación con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión

Gastrointestinales: Pancreatitis, que incluye aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis

Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas que incluyen insuficiencia renal, artritis, polimialgia reumática

Endocrinas: Hipoparatiroidismo

Otras (hematológicas/inmunes): Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, rechazo de trasplante de órganos sólidos, rechazo de otros trasplantes (incluido el injerto de córnea)

Complicaciones del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas

Se pueden producir complicaciones fatales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) hiperaguda, GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad venooclusiva hepática (VOD) después del acondicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada). Estas complicaciones podrían ocurrir a pesar de la terapia interviniente entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Siga a los pacientes de cerca para obtener evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenga prontamente. Considere riesgos y beneficios del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1 antes o después del HSCT alogénico.

Toxicidad embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advierta a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconseje a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con OPDIVO y durante 5 meses después de la última dosis.

Aumento de la fatalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando se agrega nivolumab a un análogo de talidomida y dexametasona

En ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de un anticuerpo bloqueador de PD-1, incluido nivolumab intravenoso, a un análogo de talidomida más dexametasona –un uso para el cual no está indicado ningún anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1– causó un aumento de la fatalidad. El tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de los ensayos clínicos controlados.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto.

- Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune graves y fatales
- Complicaciones del HSCT alogénico

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a OPDIVO Subcutáneo como monoterapia en 247 pacientes enrolados en el CHECKMATE-67T, con datos adicionales de nivolumab intravenoso como agente único (1994 pacientes), y de nivolumab intravenoso en combinación con cabozantinib (320 pacientes) para reacciones adversas seleccionadas.

Carcinoma de células renales avanzado

El CHECKMATE-67T fue un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto en pacientes adultos con RCC avanzado o metastásico. Los pacientes recibieron una dosis de OPDIVO de 1200 mg de nivolumab por vía subcutánea cada 4 semanas (n=247) o 3 mg/kg de nivolumab por vía intravenosa cada 2 semanas (n=245). Entre los pacientes que recibieron OPDIVO, el 52% estuvo expuesto durante 6 meses o más, y el 20% estuvo expuesto durante más de 1 año.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 28% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas serias en >1% de los pacientes incluyeron derrame pleural (1.6%), neumonitis (1.6%), hiperglucemia (1.2%), hiperpotasemia (1.2%), hemorragia (1.2%) y diarrea (1.2%). Se produjeron reacciones adversas fatales en 3 pacientes (1.2%) que recibieron OPDIVO, que incluyeron miocarditis, miositis y complicaciones de colitis.

Se produjo la discontinuación permanente de OPDIVO debido a una reacción adversa en el 10% de los pacientes. La reacción adversa más común que dio lugar a la discontinuación permanente fue la neumonitis (2 %).

Se produjeron interrupciones de la dosis de OPDIVO debido a una reacción adversa en el 34% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en >2% de los pacientes incluyeron COVID-19 (4.5%), aumento de creatinina en sangre (2.8%), y anemia, diarrea y fatiga (2.4% cada una).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$) fueron dolor musculoesquelético, fatiga, prurito, erupción cutánea, hipotiroidismo, diarrea, tos y dolor abdominal.

Las Tablas 5 y 6 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE 67T.

Tabla 5: Reacciones adversas* en $\geq 5\%$ de los pacientes adultos con RCC que recibieron OPDIVO en el CHECKMATE 67T

Reacción adversa	OPDIVO Subcutáneo (n=247)		Nivolumab intravenoso (n=245)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	20	2.4	25	3.3
Reacción en el lugar de la inyección ^a	8	0	0	0
Edema	5	0.4	11	0.8
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ^a	31	1.6	39	3.3
Piel y tejido subcutáneo				
Prurito	16	0.4	21	0
Erupción cutánea ^a	15	1.2	13	1.2
Gastrointestinales				
Diarrea ^a	11	0.4	14	0.4
Dolor abdominal ^a	10	0	10	0.4
Náuseas	8	0	9	0

Tabla 5: Reacciones adversas* en $\geq 5\%$ de los pacientes adultos con RCC que recibieron OPDIVO en el CHECKMATE 67T

Reacción adversa	OPDIVO Subcutáneo (n=247)		Nivolumab intravenoso (n=245)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Constipación	8	0	6	0
Vómitos	6	0.4	4.9	0
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos	11	0	11	0
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^a	12	0	17	0
Metabolismo y nutrición				
Hiper glucemia	9	2.4	13	2.0
Disminución del apetito	9	0	11	0.8

* La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v5.

^a Incluye varios términos relacionados.

Las reacciones adversas clínicamente importantes en $<5\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO incluyen:

Cardíacas: miocarditis

Respiratorias, torácicas y mediastínicas: neumonitis, disnea

Endocrinas: insuficiencia suprarrenal, hipertiroidismo, tiroiditis

Gastrointestinales: colitis, pancreatitis

Hepatobiliares: hepatitis

Sistema nervioso: neuropatía periférica

Piel y tejido subcutáneo: psoriasis, eritema

Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo: artritis

Sangre y sistema linfático: eosinofilia

Trastornos oculares: uveítis

Sistema inmune: hipersensibilidad

Tabla 6: Valores de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal^a (≥20%) en pacientes con RCC que recibieron OPDIVO en el CHECKMATE 67T

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO Subcutáneo		Nivolumab intravenoso	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Disminución de hemoglobina	46	7	48	9
Disminución de linfocitos	36	6	45	9
Química				
Aumento de creatinina	38	1.3	43	0.4
Disminución de sodio	34	2.6	40	2.5
Aumento de potasio	34	3.0	45	2.9
Aumento de fosfatasa alcalina	32	2.1	33	2.0
Aumento de calcio	29	2.1	31	4.1
Disminución de albúmina	25	1.7	35	0.4
Aumento de ALT	21	1.3	26	4.1

^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 OPDIVO (rango: 232 a 235 pacientes) y grupo de nivolumab intravenoso (rango: 240 a 244 pacientes).

Reacciones adversas en pacientes tratados con nivolumab intravenoso

La seguridad de OPDIVO para sus indicaciones aprobadas se ha establecido en estudios clínicos adecuados y bien controlados de nivolumab intravenoso. A continuación se incluye una descripción de las reacciones adversas en estos estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Primera línea en carcinoma de células renales

CHECKMATE-214

La seguridad de nivolumab intravenoso con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-214, un estudio aleatorizado, abierto, en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente; los pacientes recibieron nivolumab intravenoso 3 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de nivolumab intravenoso como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=547) o sunitinib 50 mg administrado por vía oral diariamente durante las primeras 4 semanas de un ciclo de 6 semanas (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 intravenoso e ipilimumab, 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 intravenoso e ipilimumab estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso e ipilimumab. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso e ipilimumab. El 54% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso e ipilimumab tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso más ipilimumab 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 comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso e ipilimumab incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia, aumento de amilasa y linfopenia.

Las Tablas 7 y 8 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en $>15\%$ de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso e ipilimumab en el CHECKMATE-214.

Tabla 7: Reacciones adversas en >15% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso e ipilimumab – CHECKMATE-214

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso e ipilimumab (n=547)		Sunitinib (n=535)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	99	65	99	76
Generales				
Fatiga ^a	58	8	69	13
Pirexia	25	0.7	17	0.6
Edema ^b	16	0.5	17	0.6
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^c	39	3.7	25	1.1
Prurito/prurito generalizado	33	0.5	11	0
Gastrointestinales				
Diarrea	38	4.6	58	6
Náuseas	30	2	43	1.5
Vómitos	20	0.9	28	2.1
Dolor abdominal	19	1.6	24	1.9
Constipación	17	0.4	18	0
Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ^d	37	4	40	2.6
Artralgia	23	1.3	16	0
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva	28	0.2	25	0.4
Disnea/disnea de esfuerzo	20	2.4	21	2.1
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	21	1.8	29	0.9
Sistema nervioso				
Cefalea	19	0.9	23	0.9
Endocrinos				
Hipotiroidismo	18	0.4	27	0.2

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, ampollosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, máculopapular, papular, pruriginosa y pustular, y erupción fija por medicamento.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 8: Valores de laboratorio de grado 1-4 que empeoraron desde el valor basal^a en >15% de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso e ipilimumab – CHECKMATE-214

Anormalidad de laboratorio	Nivolumab intravenoso e ipilimumab		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
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	32	1
Hiperpotasemia	29	2.4	28	2.9
Hipocalcemia	21	0.4	35	0.6
Hipomagnesemia	16	0.4	26	1.6
Hematología				
Anemia	43	3	64	9
Linfopenia	36	5	63	14

^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 intravenoso e ipilimumab (rango: 490 a 538 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 485 a 523 pacientes).

Además, entre los pacientes con TSH \leq ULN en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento >ULN en el grupo de nivolumab intravenoso e ipilimumab en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

CHECKMATE-9ER

La seguridad de nivolumab intravenoso con cabozantinib fue evaluada en el CHECKMATE-9ER, un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con RCC avanzado sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron nivolumab intravenoso 240 mg durante 30 minutos cada 2 semanas con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez al día (n=320) o sunitinib 50 mg al día, administrado por vía oral durante 4 semanas de tratamiento seguidas por 2 semanas sin tratamiento (n=320). Cabozantinib podía interrumpirse o reducirse a 20 mg por día o 20 mg día por medio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 14 meses (rango: 0.2 a 27 meses) en pacientes tratados con nivolumab intravenoso y cabozantinib. En este ensayo, el 82% de los pacientes en el brazo de nivolumab intravenoso y cabozantinib estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 60% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de un año.

Se presentaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso y cabozantinib. Las reacciones adversas serias más frecuentes (\geq 2%) fueron diarrea,

neumonía, neumonitis, embolia pulmonar, infección del tracto urinario e hiponatremia. Se presentaron perforaciones intestinales fatales en 3 (0.9%) pacientes.

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación de nivolumab intravenoso o cabozantinib en el 20% de los pacientes: 7% con nivolumab intravenoso solamente, 8% con cabozantinib solamente y 6% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo. Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción o reducción de dosis de nivolumab intravenoso o cabozantinib en el 83% de los pacientes: 3% con nivolumab intravenoso solamente, 46% con cabozantinib solamente y 21% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo, y 6% con ambos fármacos secuencialmente.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso y cabozantinib fueron diarrea, fatiga, hepatotoxicidad, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, erupción cutánea, hipertensión, hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, náuseas, disgeusia, dolor abdominal, tos e infección del tracto respiratorio superior.

Las Tablas 9 y 10 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-9ER.

Tabla 9: Reacciones adversas en $>15\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso y cabozantinib – CHECKMATE-9ER

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso y cabozantinib (n=320)		Sunitinib (n=320)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales				
Diarrea	64	7	47	4.4
Náusea	27	0.6	31	0.3
Dolor abdominal ^a	22	1.9	15	0.3
Vómitos	17	1.9	21	0.3
Dispepsia ^b	15	0	22	0.3
Generales				
Fatiga ^c	51	8	50	8
Hepatobiliares				
Hepatotoxicidad ^d	44	11	26	5
Piel y tejido subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	40	8	41	8
Estomatitis ^e	37	3.4	46	4.4
Erupción cutánea ^f	36	3.1	14	0
Prurito	19	0.3	4.4	0
Vasculares				
Hipertensión ^g	36	13	39	14
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^h	34	0.3	30	0.3
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo				

Tabla 9: Reacciones adversas en >15% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso y cabozantinib – CHECKMATE-9ER

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso y cabozantinib (n=320)		Sunitinib (n=320)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Dolor musculoesquelético ⁱ	33	3.8	29	3.1
Artralgia	18	0.3	9	0.3
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	1.9	20	1.3
Sistema nervioso				
Disgeusia	24	0	22	0
Cefalea	16	0	12	0.6
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^j	20	0.3	17	0
Disfonía	17	0.3	3.4	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^k	20	0.3	8	0.3

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^b Incluye enfermedad de reflujo gastroesofágico.

^c Incluye astenia.

^d Incluye hepatotoxicidad, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamyl transferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por el fármaco, aumento de enzimas hepáticas, hepatitis, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la función hepática, anormalidades en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas e insuficiencia hepática.

^e Incluye inflamación de la mucosa, aftas y ulceraciones orales.

^f Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis ampollosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción pruriginosa.

^g Incluye aumento de la presión arterial y aumento de la presión arterial sistólica.

^h Incluye hipotiroidismo primario.

ⁱ Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

^j Incluye tos productiva.

^k Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Tabla 10: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en >20% de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso y cabozantinib – CHECKMATE-9ER

Anormalidad de laboratorio	Nivolumab intravenoso y cabozantinib		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de ALT	79	9.8	39	3.5
Aumento de AST	77	7.9	57	2.6
Hipofosfatemia	69	28	48	10

Tabla 10: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en >20% de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso y cabozantinib – CHECKMATE-9ER

Anormalidad de laboratorio	Nivolumab intravenoso y cabozantinib		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hipocalcemia	54	1.9	24	0.6
Hipomagnesemia	47	1.3	25	0.3
Hiperglucemia	44	3.5	44	1.7
Hiponatremia	43	11	36	12
Aumento de lipasa	41	14	38	13
Aumento de amilasa	41	10	28	6
Aumento de fosfatasa alcalina	41	2.8	37	1.6
Aumento de creatinina	39	1.3	42	0.6
Hiperpotasemia	35	4.7	27	1
Hipoglucemia	26	0.8	14	0.4
Hematología				
Linfopenia	42	6.6	45	10
Trombocitopenia	41	0.3	70	9.7
Anemia	37	2.5	61	4.8
Leucopenia	37	0.3	66	5.1
Neutropenia	35	3.2	67	12

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición adicional disponible durante el estudio: grupo de nivolumab intravenoso y cabozantinib (rango: 170 a 317 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 173 a 311 pacientes).

Carcinoma de células renales tratado previamente

CHECKMATE-025

La seguridad de nivolumab intravenoso fue evaluada en el CHECKMATE-025, un ensayo aleatorizado, de diseño abierto, en el cual 803 pacientes con RCC avanzado que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de al menos un régimen de tratamiento antiangiogénico recibieron nivolumab intravenoso 3 mg/kg durante 60 minutos cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397). La mediana de la duración del tratamiento fue de 5.5 meses (rango: 1 día a 29.6+ meses) en pacientes tratados con nivolumab intravenoso y de 3.7 meses (rango: 6 días a 25.7+ meses) en pacientes tratados con everolimus.

La tasa de fatalidad durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis fue del 4.7% en la rama de nivolumab intravenoso. Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso. El 44% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentes en al menos el 2% de los pacientes fueron lesión renal aguda, derrame pleural, neumonía, diarrea e hipercalcemia. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, tos, náuseas, erupción, disnea, diarrea, constipación, disminución del

apetito, dolor de espalda y artralgia. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes incluyen aumento de creatinina, linfopenia, anemia, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina, hiponatremia, aumento de triglicéridos e hiperpotasemia. Además, entre los pacientes con TSH $< \text{ULN}$ en condición basal, una mayor proporción de pacientes experimentó una elevación emergente del tratamiento de TSH $> \text{ULN}$ en el grupo de nivolumab intravenoso en comparación con el grupo de everolimus (26% y 14%, respectivamente).

Las Tablas 11 y 12 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-025.

Tabla 11: Reacciones adversas en $>15\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso – CHECKMATE-025

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	98	56	96	62
Generales				
Fatiga ^a	56	6	57	7
Pirexia	17	0.7	20	0.8
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos/tos productiva	34	0	38	0.5
Disnea/disnea de esfuerzo	27	3	31	2
Infección respiratoria superior ^b	18	0	11	0
Gastrointestinales				
Náuseas	28	0.5	29	1
Diarrea ^c	25	2.2	32	1.8
Constipación	23	0.5	18	0.5
Vómitos	16	0.5	16	0.5
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^d	28	1.5	36	1
Prurito/prurito generalizado	19	0	14	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	23	1.2	30	1.5
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo				
Artralgia	20	1	14	0.5
Dolor de espalda	21	3.4	16	2.8

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia, disminución de la actividad, fatiga y malestar.

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección de vías respiratorias superiores (URI) viral.

^c Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

^d Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, eritema multiforme y eritema.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el CHECKMATE-025 fueron las siguientes:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: edema periférico/edema

Trastornos gastrointestinales: dolor/malestar abdominal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor de extremidades, dolor musculoesquelético

Trastornos del sistema nerviosos: cefalea/migraña, neuropatía periférica

Investigaciones: descenso de peso

Trastornos dérmicos: eritrodisestesia palmo-plantar

Tabla 12: Valores de laboratorio que empeoraron respecto del nivel basal^a en >15% de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso – CHECKMATE-025

Anormalidad de laboratorio	Nivolumab intravenoso		Everolimus	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	42	6	53	11
Anemia	39	8	69	16
Química				
Aumento de creatinina	42	2	45	1.6
Aumento de AST	33	2.8	39	1.6
Aumento de fosfatasa alcalina	32	2.3	32	0.8
Hiponatremia	32	7	26	6
Hiperpotasemia	30	4	20	2.1
Hipocalcemia	23	0.9	26	1.3
Aumento de ALT	22	3.2	31	0.8
Hipercalcemia	19	3.2	6	0.3
Lípidos				
Aumento de triglicéridos	32	1.5	67	11
Aumento de colesterol	21	0.3	55	1.4

^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 intravenoso (rango: 259 a 401 pacientes) y grupo de everolimus (rango: 257 a 376 pacientes).

Melanoma irresecable o metastásico

Melanoma metastásico previamente tratado

CHECKMATE-037

La seguridad de nivolumab intravenoso fue evaluada en el CHECKMATE-037, un estudio aleatorizado, abierto, en 370 pacientes con melanoma irresecable o metastásico. Los pacientes tenían progresión documentada de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si eran

positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, reacciones adversas previas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento, pacientes con una afección que requería tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, y antecedentes de VIH. Los pacientes recibieron nivolumab intravenoso 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=268) o quimioterapia a elección del investigador (n=102): dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas o carboplatino AUC 6 mg/ml/min y paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la exposición fue de 5.3 meses (rango: 1 día a 13.8+ meses) en pacientes tratados con nivolumab intravenoso y de 2 meses (rango: 1 día a 9.6+ meses) en pacientes tratados con quimioterapia. En este estudio en curso, el 24% de los pacientes recibieron nivolumab intravenoso durante >6 meses y el 3% de los pacientes recibieron nivolumab intravenoso durante >1 año.

Las características de la población en el grupo de nivolumab intravenoso y el grupo de quimioterapia eran similares: 66% de hombres, mediana de edad 59.5 años, 98% de raza blanca, estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) en condición basal 0 (59%) o 1 (41%), 74% con enfermedad en estadio M1c, 73% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 73% recibió dos terapias previas o más para la enfermedad avanzada o metastásica, y 18% tenía metástasis cerebral. Había más pacientes en el grupo de nivolumab intravenoso con nivel elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) en condición basal (51% versus 38%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 41% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso. Nivolumab intravenoso fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso interrumpieron la dosis debido a una reacción adversa. Se registraron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 42% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso. Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a <5% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso fueron dolor abdominal, hiponatremia, aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de lipasa. La reacción adversa más común (reportada en ≥20% de los pacientes) fue erupción.

Las Tablas 13 y 14 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-037.

Tabla 13: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-037

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso (n=268)		Quimioterapia (n=102)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^a	21	0.4	7	0
Prurito	19	0	3.9	0
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos	17	0	6	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^b	11	0	2	0
Generales				
Edema periférico	10	0	5	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis acneiforme.

^b Incluye rinitis, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $<10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso fueron:

Trastornos cardíacos: arritmia ventricular

Trastornos oculares: iridociclitis

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: reacciones relacionadas con la infusión

Investigaciones: aumento de amilasa, aumento de lipasa

Trastornos del sistema nervioso: mareos, neuropatía periférica y sensorial

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, vitiligo, psoriasis

Tabla 14: Anormalidades de laboratorio que empeoraron respecto del nivel basal^a y que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-037

Anormalidad de laboratorio	Nivolumab intravenoso		Quimioterapia	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de AST	28	2.4	12	1
Hiponatremia	25	5	18	1.1
Aumento de fosfatasa alcalina	22	2.4	13	1.1
Aumento de ALT	16	1.6	5	0
Hiperpotasemia	15	2	6	0

^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 durante el estudio: grupo de nivolumab intravenoso (rango: 252 a 256 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 94 a 96 pacientes).

Melanoma metastásico no tratado previamente

CHECKMATE-066

La seguridad de nivolumab intravenoso también fue evaluada en el CHECKMATE-066, un ensayo aleatorizado, doble ciego, con control activo, en 411 pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (*wild-type*) no tratados previamente. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune y a pacientes que requerían tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras. Los pacientes recibieron nivolumab intravenoso 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=206) o dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas (n=205). La mediana de la duración de la exposición fue de 6.5 meses (rango: 1 día a 16.6 meses) en pacientes tratados con nivolumab intravenoso. En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron nivolumab intravenoso durante >6 meses, y el 12% de los pacientes recibieron nivolumab intravenoso durante >1 año.

Las características de la población de ensayo en el grupo de nivolumab intravenoso y en el de dacarbazina fueron: 59% de pacientes de sexo masculino, mediana de edad de 65 años, 99.5% de raza blanca, 61% con enfermedad en estadio M1c, 74% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 4% con metástasis cerebral, y 37% con nivel elevado de LDH en condición basal. Hubo más pacientes en el grupo de nivolumab intravenoso con un estado funcional ECOG 0 (71% versus 59%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso. Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de nivolumab intravenoso en el 7% de los pacientes y a la interrupción de la dosis en el 26% de los pacientes; ningún tipo único de reacción adversa representó la mayoría de las discontinuaciones de nivolumab intravenoso. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 41% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso fueron aumento de gamma-glutamil transferasa (3.9%) y diarrea (3.4%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas en ≥20% de los pacientes y con mayor

incidencia que en la rama de dacarbazina) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción y prurito.

Las Tablas 15 y 16 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-066.

Tabla 15: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso (n=206)		Dacarbazina (n=205)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga	49	1.9	39	3.4
Edema ^a	12	1.5	4.9	0
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ^b	32	2.9	25	2.4
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^c	28	1.5	12	0
Prurito	23	0.5	12	0
Vitiligo	11	0	0.5	0
Eritema	10	0	2.9	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^d	17	0	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye edema periorbital, edema de rostro, edema generalizado, edema gravitacional, edema localizado, edema periférico, edema pulmonar y linfedema.

^b Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor mandibular y dolor espinal.

^c Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa y reacción dérmica.

^d Incluye rinitis, rinitis viral, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $<10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso fueron:

Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica

Tabla 16: Anormalidades de laboratorio que empeoraron respecto del nivel basal^a y que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Anormalidad de laboratorio	Nivolumab intravenoso		Dacarbazina	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de ALT	25	3	19	0.5
Aumento de AST	24	3.6	19	0.5
Aumento de fosfatasa alcalina	21	2.6	14	1.6
Aumento de bilirrubina	13	3.1	6	0

^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 intravenoso (rango: 194 a 197 pacientes) y grupo de dacarbazina (rango: 186 a 193 pacientes).

CHECKMATE-067

La seguridad de nivolumab intravenoso, administrado con ipilimumab o como monoterapia, fue evaluada en el CHECKMATE-067, un ensayo aleatorizado (1:1:1), a doble ciego, en 937 pacientes con melanoma irresecable o metastásico no tratado previamente. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, una afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (más de 10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otra medicación inmunosupresora dentro de los 14 días del inicio de la terapia del estudio, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, o antecedentes de VIH.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir:

- Nivolumab intravenoso 1 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por nivolumab intravenoso como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de nivolumab intravenoso e ipilimumab; n=313), o
- Nivolumab intravenoso 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de nivolumab; n=313), o
- Ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por hasta 4 dosis (rama de ipilimumab; n=311).

La mediana de la duración de la exposición a nivolumab intravenoso fue de 2.8 meses (rango: 1 día a 36.4 meses) para la rama de nivolumab intravenoso e ipilimumab, y de 6.6 meses (rango: 1 día a 36.0 meses) para la rama de nivolumab intravenoso. En la rama de nivolumab intravenoso e ipilimumab, el 39% estuvo expuesto a nivolumab intravenoso durante ≥ 6 meses y el 30% estuvo expuesto durante >1 año. En la rama de nivolumab intravenoso, el 53% estuvo expuesto durante ≥ 6 meses y el 40% durante >1 año.

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: 65% de sexo masculino, mediana de edad 61 años, 97% de raza blanca, estado funcional ECOG en condición basal 0 (73%) o 1 (27%), 93% con enfermedad en Estadio IV según el Comité Conjunto Estadounidense del Cáncer (AJCC), 58% con enfermedad en estadio M1c; 36% con nivel elevado de LDH en condición basal, 4% con antecedentes de metástasis cerebral, y 22% habían recibido terapia adyuvante.

Las reacciones adversas serias (74% y 44%), las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente (47% y 18%) o a la demora de la dosis (58% y 36%), y las reacciones adversas de Grado 3 o 4 (72% y 51%) se produjeron todas con mayor frecuencia en pacientes de la rama de nivolumab intravenoso e ipilimumab que en la rama de nivolumab intravenoso.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 10\%$) en la rama de nivolumab intravenoso e ipilimumab y en la rama de nivolumab intravenoso, respectivamente, fueron diarrea (13% y 2.2%), colitis (10% y 1.9%) y pirexia (10% y 1%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en la rama de nivolumab intravenoso e ipilimumab y de nivolumab intravenoso en la rama de nivolumab intravenoso, respectivamente, fueron colitis (10% y 0.6%), diarrea (8% y 2.2%), aumento de ALT (4.8% y 1%), aumento de AST (4.5% y 0.6%) y neumonitis (1.9% y 0.3%).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de nivolumab intravenoso e ipilimumab fueron fatiga, diarrea, erupción cutánea, náuseas, pirexia, prurito, dolor musculoesquelético, vómitos, disminución del apetito, tos, cefalea, disnea, infección del tracto respiratorio superior, artralgia y aumento de transaminasas. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de nivolumab intravenoso fueron fatiga, erupción cutánea, dolor musculoesquelético, diarrea, náuseas, tos, prurito, infección del tracto respiratorio superior, disminución del apetito, cefalea, constipación, artralgia y vómitos.

Las Tablas 17 y 18 sintetizan la incidencia de reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en el CHECKMATE-067.

Tabla 17: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes de la rama de nivolumab intravenoso e ipilimumab o la rama de nivolumab intravenoso y con mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas de $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (CHECKMATE-067)

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso e ipilimumab (n=313)		Nivolumab intravenoso (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales						
Fatiga ^a	62	7	59	1.6	51	4.2
Pirexia	40	1.6	16	0	18	0.6

Tabla 17: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes de la rama de nivolumab intravenoso e ipilimumab o la rama de nivolumab intravenoso y con mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas de $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (CHECKMATE-067)

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso e ipilimumab (n=313)		Nivolumab intravenoso (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales						
Diarrea	54	11	36	5	47	7
Náuseas	44	3.8	30	0.6	31	1.9
Vómitos	31	3.8	20	1	17	1.6
Piel y tejido subcutáneo						
Erupción ^b	53	6	40	1.9	42	3.5
Vitíligo	9	0	10	0.3	5	0
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo						
Dolor musculoesquelético ^c	32	2.6	42	3.8	36	1.9
Artralgia	21	0.3	21	1	16	0.3
Metabolismo y nutrición						
Disminución del apetito	29	1.9	22	0	24	1.3
Respiratorias, torácicas y mediastínicas						
Tos/tos productiva	27	0.3	28	0.6	22	0
Disnea/disnea de esfuerzo	24	2.9	18	1.3	17	0.6
Infecciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^d	23	0	22	0.3	17	0
Endocrinas						
Hipotiroidismo	19	0.6	11	0	5	0
Hipertiroidismo	11	1.3	6	0	1	0
Investigaciones						
Descenso de peso	12	0	7	0	7	0.3
Vasculares						
Hipertensión ^e	7	2.2	11	5	9	2.3

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia y fatiga.

^b Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis ampollosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa y erupción pruriginosa.

^c Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

^d Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

^e Incluye hipertensión y aumento de la presión arterial.

Otras reacciones adversas importantes desde el punto de vista clínico en menos del 10% de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso con ipilimumab o con nivolumab intravenoso como monoterapia fueron las siguientes:

Trastornos gastrointestinales: estomatitis, perforación intestinal

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: vitíligo

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: miopatía, síndrome de Sjogren, espondiloartropatía, miositis (incluye polimiositis)

Trastornos del sistema nervioso: neuritis, parálisis del nervio peroneo

Tabla 18: Anormalidades de laboratorio que empeoraron respecto del nivel basal^a y que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso con ipilimumab o con nivolumab intravenoso como monoterapia y con una mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Anormalidad de laboratorio	Nivolumab intravenoso e ipilimumab		Nivolumab intravenoso		Ipilimumab	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Química						
Aumento de ALT	55	16	25	3	29	2.7
Hiper glucemia	53	5.3	46	7	26	0
Aumento de AST	52	13	29	3.7	29	1.7
Hiponatremia	45	10	22	3.3	26	7
Aumento de lipasa	43	22	32	12	24	7
Aumento de fosfatasa alcalina	41	6	27	2	23	2
Hipocalcemia	31	1.1	15	0.7	20	0.7
Aumento de amilasa	27	10	19	2.7	15	1.6
Aumento de creatinina	26	2.7	19	0.7	17	1.3
Hematología						
Anemia	52	2.7	41	2.6	41	6
Linfopenia	39	5	41	4.9	29	4

^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 durante el estudio: nivolumab intravenoso e ipilimumab (rango: 75 a 297); nivolumab intravenoso (rango: 81 a 306); ipilimumab (rango: 61 a 301).

Tratamiento adyuvante del melanoma

CHECKMATE-76K

La seguridad de nivolumab intravenoso como monoterapia se evaluó en el CHECKMATE-76K, un ensayo aleatorizado (2:1), a doble ciego, en 788 pacientes con melanoma en Estadio IIB/C completamente resecaado que recibieron 480 mg de nivolumab intravenoso por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=524) o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=264) durante 1 año. La mediana de la duración del tratamiento fue de 11 meses en pacientes tratados con nivolumab intravenoso y de 11 meses en pacientes tratados con placebo.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 18% de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso. Se produjo una reacción adversa fatal en 1 (0.2%) paciente (insuficiencia cardíaca y lesión renal aguda). Se produjo la discontinuación permanente de nivolumab intravenoso debido a una reacción adversa en el 17% de los pacientes. Las reacciones adversas que causaron la discontinuación permanente de nivolumab intravenoso en >1% de los pacientes incluyeron diarrea (1.1%), artralgia (1.7%) y erupción cutánea (1.7%).

Se produjeron interrupciones de la dosis de nivolumab intravenoso debido a una reacción adversa en el 25% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de la dosis en >1% de los pacientes incluyeron infección por COVID-19, reacción relacionada con la infusión, diarrea, artralgia y aumento de ALT.

Las reacciones adversas más comunes (notificadas en ≥20% de los pacientes) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, diarrea y prurito.

Las Tablas 19 y 20 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-76K.

Tabla 19: Reacciones adversas ocurridas en ≥10% de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso – CHECKMATE-76K

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso (n=524)		Placebo (n=264)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	36	0.4	34	0.4
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ^b	30	0.4	26	0.4
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^c	28	1.1	15	0.4
Prurito	20	0.2	11	0
Gastrointestinales				
Diarrea ^d	23	1.3	16	0
Náuseas	14	0	11	0
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^e	14	0	2.3	0
Sistema nervioso				
Cefalea ^f	12	0.2	14	0.8

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v5.

- ^a Incluye astenia.
- ^b Incluye artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor espinal y dolor de extremidades.
- ^c Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, eczema dishidrótico, eczema, eczema asteatósico, erupción cutánea de párpado, erupción cutánea genital, penfigoide, erupción cutánea de pene, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea folicular, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea papular, erupción cutánea pruriginosa, erupción cutánea pustular, erupción cutánea vesicular, exfoliación cutánea y erupción dérmica tóxica.
- ^d Incluye colitis autoinmune, colitis, diarrea, enteritis y enterocolitis.
- ^e Incluye hipotiroidismo autoinmune y aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre.
- ^f Incluye migraña en racimos y migraña.

Tabla 20: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal^a y ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso – CHECKMATE-76K

Anormalidades de laboratorio	Nivolumab intravenoso (n=524)		Placebo (n=264)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	19	0	14	0
Linfopenia	17	1.1	17	1.7
Neutropenia	10	0	10	0.4
Química				
Aumento de AST	25	2.2	16	0.4
Aumento de lipasa	22	2.9	21	2.3
Aumento de ALT	20	2.1	15	0.4
Aumento de amilasa	17	0.4	9	0
Aumento de creatinina	15	0.4	13	0
Disminución de sodio	13	0.6	11	0.4
Aumento de potasio	13	1	15	1.1

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de nivolumab intravenoso (rango: 262 a 513 pacientes) y grupo de placebo (rango: 138 a 261 pacientes).

CHECKMATE-238

La seguridad de nivolumab intravenoso como monoterapia se evaluó en el CHECKMATE-238, un ensayo aleatorizado (1:1), a doble ciego, en 905 pacientes con melanoma en Estadio IIIB/C o Estadio IV completamente resecado, quienes recibieron nivolumab intravenoso 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=452) o ipilimumab 10 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis y luego cada 12 semanas a partir de la Semana 24 durante hasta 1 año (n=453). La mediana de la duración de la exposición fue de 11.5 meses en los pacientes tratados con nivolumab intravenoso y de 2.7 meses en los pacientes tratados con ipilimumab. En este ensayo en curso, el 74% de los pacientes recibieron nivolumab intravenoso durante >6 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso. La terapia del estudio se discontinuó por reacciones adversas en el 9% de los pacientes

tratados con nivolumab intravenoso y en el 42% de los pacientes tratados con ipilimumab. El 28% de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso debieron omitir al menos una dosis por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 o 4 en el 25% de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso fueron diarrea y aumento de lipasa y amilasa. Las reacciones adversas más comunes (al menos 20%) fueron fatiga, diarrea, erupción, dolor musculoesquelético, prurito, cefalea, náuseas, infección respiratoria alta y dolor abdominal. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune más comunes fueron erupción (16%), diarrea/colitis (6%) y hepatitis (3%).

Las Tablas 21 y 22 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-238.

Tabla 21: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso – CHECKMATE-238

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso (n=452)		Ipilimumab 10 mg/kg (n=453)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	57	0.9	55	2.4
Gastrointestinales				
Diarrea	37	2.4	55	11
Náuseas	23	0.2	28	0
Dolor abdominal ^b	21	0.2	23	0.9
Constipación	10	0	9	0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^c	35	1.1	47	5.3
Prurito	28	0	37	1.1
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ^d	32	0.4	27	0.4
Artralgia	19	0.4	13	0.4
Sistema nervioso				
Cefalea	23	0.4	31	2.0
Mareos ^e	11	0	8	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^f	22	0	15	0.2
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos/tos productiva	19	0	19	0
Disnea/disnea de esfuerzo	10	0.4	10	0.2
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^g	12	0.2	7.5	0.4

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

- ^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.
- ^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, alérgica, ampollosa o exfoliativa, y erupción descrita como generalizada, eritematosa, macular, papular, máculopapular, pruriginosa, pustular, vesicular o tipo mariposa, y erupción medicamentosa.
- ^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal y dolor en extremidades.
- ^e Incluye mareo postural y vértigo.
- ^f Incluye infección del tracto respiratorio superior, incluida infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, rinitis, faringitis y nasofaringitis.
- ^g Incluye hipotiroidismo secundario e hipotiroidismo autoinmune.

Tabla 22: Anormalidades de laboratorio que empeoraron respecto del nivel basal^a y que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso – CHECKMATE-238

Anormalidad de laboratorio	Nivolumab intravenoso		Ipilimumab 10 mg/kg	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	27	0.4	12	0.9
Anemia	26	0	34	0.5
Leucopenia	14	0	2.7	0.2
Neutropenia	13	0	6	0.5
Química				
Aumento de lipasa	25	7	23	9
Aumento de ALT	25	1.8	40	12
Aumento de AST	24	1.3	33	9
Aumento de amilasa	17	3.3	13	3.1
Hiponatremia	16	1.1	22	3.2
Hiperpotasemia	12	0.2	9	0.5
Aumento de creatinina	12	0	13	0
Hipocalcemia	10	0.7	16	0.5

^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 durante el estudio: grupo de nivolumab intravenoso (rango: 400 a 447 pacientes) y grupo de ipilimumab 10 mg/kg (rango: 392 a 443 pacientes).

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos)

CHECKMATE-816

La seguridad de nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia con doblete de platino se evaluó en el CHECKMATE-816, un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC resecable. Los pacientes recibieron nivolumab intravenoso 360 mg administrado en combinación con quimioterapia con doblete de platino administrados cada 3

semanas por 3 ciclos; o quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 3 ciclos.

La mediana de edad de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia con doblete de platino o quimioterapia con doblete de platino sola fue de 65 años (rango: 34 – 84); 72% de sexo masculino; 47% blancos, 50% asiáticos y 2% negros/afroamericanos.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes que fueron tratados con nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia con doblete de platino. Las reacciones adversas serias en >2% incluyeron neumonía y vómitos. No se produjeron reacciones adversas fatales en pacientes que recibieron nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia con doblete de platino.

La terapia del estudio con nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia con doblete de platino se discontinuó permanentemente por reacciones adversas en el 10% de los pacientes, y el 30% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$) que causaron la discontinuación permanente de nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia con doblete de platino fueron reacciones anafilácticas (1.7%), lesión renal aguda (1.1%), erupción cutánea (1.1%) y fatiga (1.1%).

Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron náuseas, constipación, fatiga, disminución del apetito y erupción cutánea. Las anormalidades de laboratorio de Grado 3 o 4 más comunes ($\geq 2\%$) fueron neutropenia, hiperglucemia, leucopenia, linfopenia, aumento de amilasa, anemia, trombocitopenia e hiponatremia.

Las Tablas 23 y 24 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-816.

Tabla 23: Reacciones adversas en >10% de los pacientes con NSCLC en estadio temprano que recibieron tratamiento neoadyuvante con nivolumab intravenoso y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-816

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso y quimioterapia con doblete de platino (n=176)		Quimioterapia con doblete de platino (n=176)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Gastrointestinales				
Náuseas	38	0.6	45	1.1
Constipación	34	0	32	1.1
Vómitos	11	1.1	13	0.6
Generales				
Fatiga ^a	26	2.3	23	1.1
Malestar	15	0.6	14	0.6
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	20	1.1	23	2.3
Piel y tejido subcutáneo				

Tabla 23: Reacciones adversas en >10% de los pacientes con NSCLC en estadio temprano que recibieron tratamiento neoadyuvante con nivolumab intravenoso y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-816

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso y quimioterapia con doblete de platino (n=176)		Quimioterapia con doblete de platino (n=176)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Erupción cutánea ^b	20	2.3	7	0
Alopecia	11	0	15	0
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^c	13	0	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye erupción cutánea, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis atópica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción máculopapular y erupción pruriginosa.

^c Incluye neuropatía periférica, disestesia, hipoestesia, neuropatía periférica motora y neuropatía periférica sensorial.

Tabla 24: Valores de laboratorio seleccionados que empeoraron desde el valor basal^a en >20% de los pacientes con NSCLC en estadio temprano que recibieron tratamiento neoadyuvante con nivolumab intravenoso y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-816

Anormalidad de laboratorio	Nivolumab intravenoso y quimioterapia con doblete de platino ^a		Quimioterapia con doblete de platino ^a	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Hematología				
Anemia	63	3.5	70	6
Neutropenia	58	22	58	27
Leucopenia	53	5	51	11
Linfopenia	38	4.7	31	1.8
Trombocitopenia	24	2.9	22	3
Química				
Hiperglucemia	37	6	35	2.9
Hipomagnesemia	25	1.2	29	1.2
Hiponatremia	25	2.4	28	1.8
Aumento de amilasa	23	3.6	13	1.8
Aumento de ALT	23	0	20	1.2

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio; grupo de nivolumab intravenoso y quimioterapia con doblete de platino (rango: 73 a 171 pacientes) y grupo de quimioterapia con doblete de platino (rango: 68 a 171 pacientes).

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos)

CHECKMATE-77T

La seguridad de nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia con doblete de platino neoadyuvante seguida de cirugía y tratamiento adyuvante continuo con nivolumab intravenoso como agente único después de la cirugía se evaluó en el CHECKMATE-77T, un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico en pacientes con NSCLC en Estadio IIA (>4 cm) a IIIB (T3N2 o T4N2) (según el Manual de Estadificación del Cáncer del AJCC, 8.ª edición) resecable no tratado previamente. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requiriera inmunosupresión no fueron elegibles. La mediana de duración de la exposición a nivolumab intravenoso fue de 10.3 meses (rango: 1 día a 22.3 meses).

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 66 años (rango: 35 - 86); 71% varones; 72% blancos, 25% asiáticos, 1.7% negros/afroamericanos y 1.5% de otras razas; y 6% hispanos o latinos.

Las reacciones adversas que se produjeron en pacientes con NSCLC resecable que recibieron nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia con doblete de platino, administrado como tratamiento neoadyuvante y seguido como tratamiento adyuvante de agente único después de la cirugía, fueron generalmente similares a las que se produjeron en pacientes de otros ensayos clínicos en distintos tipos de tumores que recibieron nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia.

Fase neoadyuvante del CHECKMATE-77T

Un total de 228 pacientes recibieron al menos 1 dosis de nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia con doblete de platino como tratamiento neoadyuvante, y 230 pacientes recibieron al menos 1 dosis de placebo en combinación con quimioterapia con doblete de platino como tratamiento neoadyuvante.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 21% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia con doblete de platino como tratamiento neoadyuvante; la reacción adversa seria más frecuente ($\geq 2\%$) fue neumonía. Se produjeron reacciones adversas fatales en el 2.2% de los pacientes, debido a accidente cerebrovascular, infección por COVID-19, hemoptisis, neumonía y neumonitis (0.4% cada una).

Se produjo la discontinuación permanente de cualquier medicamento del estudio debido a una reacción adversa en el 13% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia con doblete de platino como tratamiento neoadyuvante; la reacción adversa más frecuente ($\geq 1\%$) que condujo a la discontinuación permanente de cualquier medicamento del estudio fue la neuropatía sensorial periférica (2.2%).

De los 228 pacientes tratados con nivolumab intravenoso y los 230 pacientes tratados con placebo que recibieron tratamiento neoadyuvante, el 5.3% ($n=12$) y el 3.5% ($n=8$), respectivamente, no se sometieron a cirugía debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que llevaron a la cancelación de la cirugía en pacientes tratados con nivolumab intravenoso fueron accidente

cerebrovascular, neumonía y colitis/diarrea (2 pacientes cada uno), y síndrome coronario agudo, miocarditis, hemoptisis, neumonitis, COVID-19 y miositis (1 paciente cada uno).

De los 178 pacientes tratados con nivolumab intravenoso que se sometieron a cirugía, el 4.5% (n=8) experimentó un retraso de la cirugía (cirugía más de 6 semanas después del último tratamiento neoadyuvante) debido a reacciones adversas. De los 178 pacientes tratados con placebo que se sometieron a cirugía, el 3.9% (n=7) experimentó un retraso de la cirugía debido a reacciones adversas.

De los 178 pacientes tratados con nivolumab intravenoso que se sometieron a cirugía, el 7% (n=13) no recibió tratamiento adyuvante debido a reacciones adversas. De los 178 pacientes tratados con placebo que se sometieron a cirugía, el 2.8% (n=5) no recibió tratamiento adyuvante debido a reacciones adversas.

Fase adyuvante del CHECKMATE-77T

Un total de 142 pacientes en la rama de nivolumab intravenoso y 152 pacientes en la rama de placebo recibieron al menos 1 dosis de tratamiento adyuvante.

De los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso como agente único como tratamiento adyuvante, el 22% experimentó reacciones adversas serias; la reacción adversa seria más frecuente fue neumonitis/ILD (2.8%). Se produjo una reacción adversa fatal debido a COVID-19. Se produjo la discontinuación permanente de nivolumab intravenoso adyuvante debido a una reacción adversa en el 14% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$) que llevaron a la discontinuación permanente de nivolumab intravenoso adyuvante fueron neumonitis (4.2%) y diarrea (1.4%).

Tratamiento de segunda línea del NSCLC metastásico

CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

La seguridad de nivolumab intravenoso fue evaluada en el CHECKMATE-017, un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, realizado en pacientes con NSCLC escamoso metastásico y progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia basado en doblete de platino previo y en el CHECKMATE-057, un ensayo aleatorizado, de diseño abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico y progresión durante o después de un régimen de quimioterapia basado en doblete de platino previo. Estos ensayos excluyeron a pacientes con enfermedad autoinmune activa, con afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica o con enfermedad pulmonar intersticial sintomática. Los pacientes recibieron nivolumab intravenoso 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con nivolumab intravenoso en el CHECKMATE-017 fue de 3.3 meses (rango: 1 día a 21.7+ meses) y en el CHECKMATE-057 fue de 2.6 meses (rango: 0 a 24.0+ meses). En el CHECKMATE-017, el 36% de los pacientes recibieron nivolumab intravenoso durante al menos 6 meses y el 18% de los pacientes recibieron nivolumab intravenoso durante al menos 1 año, y en el CHECKMATE-057, el 30% de los pacientes recibieron nivolumab

intravenoso durante >6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron nivolumab intravenoso durante >1 año.

En ambos ensayos, la mediana de la edad de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso fue de 61 años (rango: 37 a 85); el 38% tenían ≥65 años de edad, el 61% eran de sexo masculino, y el 91% eran de raza blanca. El 10% de los pacientes tenían metástasis cerebral, y su estado funcional ECOG era de 0 (26%) o 1 (74%).

En el CHECKMATE-057, en la rama de nivolumab intravenoso, siete muertes se debieron a infección, incluido un caso de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, cuatro muertes se debieron a embolia pulmonar, y una muerte se debió a encefalitis límbica. Se produjeron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso. Nivolumab intravenoso fue discontinuado en el 11% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes a raíz de una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, pirexia, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria. En ambos ensayos, las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disnea y disminución del apetito.

Las Tablas 25 y 26 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el CHECKMATE-057.

Tabla 25: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥10% de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso y con mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas de ≥5% todos los grados o ≥2% Grados 3-4) – CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso (n=418)		Docetaxel (n=397)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos	31	0.7	24	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	1.4	23	1.5
Piel y tejido subcutáneo				
Prurito	10	0.2	2	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con nivolumab intravenoso y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel y que no se enumeran en otra parte de la sección 6 incluyen: fatiga/astenia (48% todos los grados, 5% de Grado 3-4), dolor musculoesquelético (33% todos los grados), derrame pleural (4.5% todos los grados), embolia pulmonar (3.3% todos los grados).

Tabla 26: Anormalidades de laboratorio que empeoraron respecto del nivel basal^a y que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso para todos los grados de NCI CTCAE y con una mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) – CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Anormalidad de laboratorio	Nivolumab intravenoso		Docetaxel	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiponatremia	35	7	34	4.9
Aumento de AST	27	1.9	13	0.8
Aumento de fosfatasa alcalina	26	0.7	18	0.8
Aumento de ALT	22	1.7	17	0.5
Aumento de creatinina	18	0	12	0.5
Aumento de TSH ^b	14	N/A	6	N/A

^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 durante el estudio: grupo de nivolumab intravenoso (rango: 405 a 417 pacientes) y grupo de docetaxel (rango: 372 a 390 pacientes), excepto por TSH: grupo de nivolumab intravenoso n=314 y grupo de docetaxel n=297.

^b No calificado según NCI CTCAE v4.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello

CHECKMATE-141

La seguridad de nivolumab intravenoso fue evaluada en el CHECKMATE-141, un ensayo aleatorizado, con control activo, abierto, multicéntrico, en pacientes con SCCHN recurrente o metastásico y progresión durante o dentro de los 6 meses después de haber recibido una terapia previa basada en platino. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, o carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe, carcinoma de células escamosas de histología primaria desconocida, de glándulas salivales o de histologías no escamosas (por ejemplo, melanoma de mucosa). Los pacientes recibieron nivolumab intravenoso 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=236) o un agente a elección del investigador, cetuximab (dosis inicial de 400 mg/m² por vía intravenosa seguida por 250 mg/m² semanalmente), o metotrexato (40 a 60 mg/m² por vía intravenosa semanalmente), o docetaxel (30 a 40 mg/m² por vía intravenosa semanalmente). La mediana de la duración de la exposición a nivolumab fue de 1.9 meses (rango: 1 día a 16.1+ meses) en pacientes tratados con nivolumab intravenoso. En este ensayo, el 18% de los pacientes recibieron nivolumab intravenoso durante >6 meses y el 2.5% de los pacientes recibieron nivolumab intravenoso durante >1 año.

La mediana de la edad de todos los pacientes aleatorizados fue de 60 años (rango: 28 a 83); el 28% de los pacientes del grupo de nivolumab intravenoso tenían ≥ 65 años de edad, y el 37% del grupo

comparador tenían ≥ 65 años de edad; el 83% eran de sexo masculino, y el 83% blancos, el 12% asiáticos y el 4% negros. El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (20%) o 1 (78%); el 45% de los pacientes recibieron una sola línea de terapia sistémica previa, mientras que el 55% restante de los pacientes recibieron dos o más líneas de terapia previas, y el 90% recibió radioterapia previa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso. Nivolumab intravenoso fue discontinuado en el 14% de los pacientes y fue demorado en el 24% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio ocurridas en pacientes con SCCHN generalmente fueron similares a las ocurridas en pacientes con melanoma y NSCLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso fueron neumonía, disnea, insuficiencia respiratoria, infección de las vías respiratorias y sepsis. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron tos y disnea. Las anormalidades de laboratorio más comunes ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron aumento de fosfatasa alcalina, aumento de amilasa, hipercalcemia, hiperpotasemia y aumento de TSH.

Carcinoma urotelial

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial (UC)

CHECKMATE-274

La seguridad de nivolumab intravenoso se evaluó en el CHECKMATE-274, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de nivolumab intravenoso adyuvante versus placebo en pacientes adultos que se sometieron a resección radical del UC originado en la vejiga o el tracto urinario superior (pelvis renal o uréter) y presentaron alto riesgo de recurrencia. Los pacientes recibieron nivolumab intravenoso 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=351) o placebo (n=348) hasta la recurrencia o toxicidad inaceptable durante un máximo de 1 año. La mediana de duración del tratamiento con nivolumab intravenoso fue de 8.8 meses (rango: 0 a 12.5).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso. La reacción adversa seria más frecuente notificada en $\geq 2\%$ de los pacientes fue la infección del tracto urinario. Se produjeron reacciones adversas fatales en el 1% de los pacientes, que incluyeron eventos de neumonitis (0.6%). Nivolumab intravenoso se discontinuó por reacciones adversas en el 18% de los pacientes. Nivolumab intravenoso se retrasó por reacciones adversas en el 33% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron erupción cutánea, fatiga, diarrea, prurito, dolor musculoesquelético e infección del tracto urinario.

Las Tablas 27 y 28 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ensayo CHECKMATE-274.

Tabla 27: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes – CHECKMATE-274

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso (n=351)		Placebo (n=348)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción dérmica ^a	36	1.7	19	0.3
Prurito	30	0	16	0
Generales				
Fatiga / astenia	36	1.1	32	0.3
Pirexia	10	0.3	10	0.3
Gastrointestinales				
Diarrea ^b	30	2.8	27	1.7
Náuseas	16	0.6	13	0
Dolor abdominal ^c	15	0.9	15	0.6
Constipación	13	0.3	15	0.3
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ^d	28	0.6	24	0.9
Artralgia	11	0.3	13	0
Infecciones				
Infección del tracto urinario ^e	22	6	23	9
Infección del tracto respiratorio superior ^f	16	0.3	16	0.6
Endocrinas				
Hipertiroidismo	11	0	1.1	0
Hipotiroidismo	11	0	2.3	0
Trastornos renales y urinarios				
Falla renal ^g	17	1.7	16	0.9
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^h	14	0	11	0
Disnea ⁱ	11	0.3	6	0.3
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	13	0.9	7	0.3
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos ^j	11	0.3	9	0
Hepatobiliares				
Hepatitis ^k	11	4	8	0.6

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye acné, ampollas, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, eczema, eczema asteatótico, eczema numular, eritema, eritema multiforme, liquen escleroso, queratosis liquenoide, penfigoide, reacción de fotosensibilidad, trastorno de pigmentación, psoriasis, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, rosácea, exfoliación cutánea, lesión cutánea, reacción cutánea, erupción cutánea tóxica y urticaria.

^b Incluye colitis, colitis microscópica, diarrea, duodenitis, enteritis y enterocolitis inmunomediada.

^c Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, y dolor abdominal superior e inferior.

- ^d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor de columna.
- ^e Incluye cistitis, infección del tracto urinario por *escherichia*, pielonefritis, pielonefritis aguda, pielonefritis crónica, uretritis, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección estafilocócica del tracto urinario y urosepsis.
- ^f Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.
- ^g Incluye lesión renal aguda, nefritis autoinmune, aumento de creatinina en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, nefritis inmunomediada, nefritis, insuficiencia renal y deterioro renal.
- ^h Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
- ⁱ Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
- ^j Incluye mareos, mareos posturales y vértigo.
- ^k Incluye aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, colangitis, daño hepático inducido por fármacos, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatitis, daño hepatocelular, hiperbilirrubinemia, aumento de gamma-glutamyl transferasa, daño hepático y aumento de transaminasas.

Tabla 28: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal^a en ≥10% de los pacientes – CHECKMATE-274

Anormalidad de laboratorio	Nivolumab intravenoso (n=351)		Placebo (n=348)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de creatinina	36	1.7	36	2.6
Aumento de amilasa	34	8	23	3.2
Aumento de lipasa	33	12	31	10
Hiperpotasemia	32	5	30	6
Aumento de fosfatasa alcalina	24	2.3	15	0.6
Aumento de AST	24	3.5	16	0.9
Aumento de ALT	23	2.9	15	0.6
Hiponatremia	22	4.1	17	1.8
Hipocalcemia	17	1.2	11	0.9
Hipomagnesemia	16	0	9	0
Hipercalcemia	12	0.3	8	0.3
Hematología				
Linfopenia	33	2.9	27	1.5
Anemia	30	1.4	28	0.9
Neutropenia	11	0.6	10	0.3

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio en condición basal y al menos una durante el estudio: grupo de nivolumab intravenoso (rango: 322 a 348 pacientes) y grupo de placebo (rango: 312 a 341 pacientes).

Tratamiento de primera línea del carcinoma urotelial (UC) irresecable o metastásico CHECKMATE-901

La seguridad de nivolumab intravenoso se evaluó en el CHECKMATE-901, un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes elegibles para cisplatino con UC irresecable o metastásico. Los pacientes recibieron nivolumab intravenoso 360 mg con cisplatino y gemcitabina cada 3 semanas por hasta 6 ciclos, seguidos de nivolumab intravenoso 480 mg como agente único

cada 4 semanas por hasta 2 años (n=304), o quimioterapia con cisplatino y gemcitabina cada 3 semanas por hasta 6 ciclos (n=288). A los pacientes que discontinuaron solo cisplatino se les permitió rotar a carboplatino.

Entre los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso con quimioterapia, la mediana de duración de la exposición a nivolumab intravenoso fue de 7.4 meses (rango: 0.03 a 47.9 meses). Se produjeron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso con quimioterapia fueron infección del tracto urinario (4.9%), lesión renal aguda (4.3%), anemia (3%), embolia pulmonar (2.6%), sepsis (2.3%) y disminución del recuento de plaquetas (2.3%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron náuseas, fatiga, dolor musculoesquelético, constipación, disminución del apetito, erupción cutánea, vómitos y neuropatía periférica.

Se produjeron reacciones adversas fatales en el 3.6% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia; estas incluyeron sepsis (1%).

Nivolumab intravenoso y/o quimioterapia se discontinuaron en el 30% de los pacientes y se demoraron en el 67% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 29 y 30 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-901.

Tabla 29: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados - CHECKMATE-901

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso y quimioterapia con doblete de platino (n=304)		Quimioterapia con doblete de platino (n=288)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	52	0.3	53	1
Constipación	30	0	28	0.7
Vómitos	23	1.3	19	2.1
Diarrea ^a	19	2	14	0
Dolor abdominal ^b	14	0.3	9	0.3
Generales				
Fatiga ^c	48	3.9	43	4.2
Edema ^d	18	0	9	0.3
Pirexia ^e	14	1	14	0

Tabla 29: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados - CHECKMATE-901

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso y quimioterapia con doblete de platino (n=304)		Quimioterapia con doblete de platino (n=288)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ^f	33	3	21	0.3
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	30	1.6	19	1
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^g	25	2.3	7	0.3
Prurito	17	0.7	3.5	0
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^h	20	0.7	14	0
Cefalea ⁱ	11	0	5	0
Infecciones				
Infección del tracto urinario ^j	19	8	18	8
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo ^k	17	0	0.3	0
Trastornos renales y urinarios				
Disfunción renal ^l	14	6	11	1.7
Hematuria	11	1	7	1.4
Investigaciones				
Descenso de peso	11	0.3	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye colitis y enterocolitis inmunomediada.

^b Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, malestar epigástrico, dolor gastrointestinal y dolor hepático.

^c Incluye astenia.

^d Incluye edema periférico, inflamación, inflamación periférica, edema localizado, edema facial, edema testicular, edema gravitacional y edema genital.

^e Incluye hipertermia, aumento de la temperatura corporal e hiperpirexia.

^f Incluye dolor de espalda, artralgia, dolor óseo, artritis, dolor torácico musculoesquelético, dolor torácico no cardíaco, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

^g Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, dermatitis acneiforme, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, erupción exfoliativa, eczema asteatósico,

eritema multiforme, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, eczema, dermatitis exfoliativa generalizada, y exfoliación de la piel.

- ^h Incluye parestesia, neuropatía sensorial periférica, hipoestesia, disestesia, neuralgia, hiperestesia, neuropatía motora periférica y polineuropatía.
- ⁱ Incluye neuralgia occipital.
- ^j Incluye urosepsis, cistitis, pielonefritis, pielonefritis aguda, infección enterocócica del tracto urinario e infección del tracto urinario por *Escherichia*.
- ^k Incluye aumento de la hormona estimulante tiroidea en sangre.
- ^l Incluye lesión renal aguda, insuficiencia renal, deterioro renal, disminución de la tasa de filtración glomerular, anuria y azotemia.

Tabla 30: Anormalidades de laboratorio seleccionadas que empeoraron desde el nivel basal^a y ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes - CHECKMATE-901

Anormalidades de laboratorio	Nivolumab intravenoso y quimioterapia con doblete de platino (n=304)		Quimioterapia con doblete de platino (n=288)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	88	21	80	21
Neutropenia	82	35	76	28
Linfopenia	71	17	56	13
Trombocitopenia	60	13	51	8
Química				
Aumento de creatinina	53	2.4	42	1.1
Hipomagnesemia	48	3.8	39	1.5
Hiponatremia	43	13	39	8
Hiperglucemia	41	3.9	37	3.2
Hipocalcemia	36	2.1	24	1.1
Hiperpotasemia	33	3	32	1.1
Aumento de amilasa	32	4.2	23	3.6
Aumento de AST	31	2.4	17	0.7
Aumento de ALT	29	2.4	19	0.7

^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 durante el estudio: grupo de nivolumab intravenoso (rango: 289-301 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 265-281 pacientes).

UC avanzado o metastásico previamente tratado

CHECKMATE-275

La seguridad de nivolumab intravenoso fue evaluada en el CHECKMATE-275, un ensayo de rama única en el cual 270 pacientes con UC localmente avanzado o metastásico tuvieron progresión de

la enfermedad durante o después de un esquema de quimioterapia basada en platino o que tuvieron progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino. Los pacientes recibieron nivolumab intravenoso 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración del tratamiento fue de 3.3 meses (rango: 0 a 13.4+). El 46% de los pacientes interrumpieron la dosis por una reacción adversa.

Catorce pacientes (5.2%) murieron por causas distintas de progresión de la enfermedad. Esto incluye a 4 pacientes (1.5%) que murieron por neumonitis o insuficiencia cardiovascular que se atribuyó al tratamiento con nivolumab intravenoso. Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes. Nivolumab intravenoso fue discontinuado por reacciones adversas en el 17% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron infección del tracto urinario, sepsis, diarrea, obstrucción del intestino delgado y deterioro del estado físico general. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas y disminución del apetito.

Las Tablas 31 y 32 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-275.

Tabla 31: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-275

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso (n=270)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	99	51
Generales		
Astenia/fatiga/malestar	46	7
Pirexia/febre asociada con el tumor	17	0.4
Edema/edema periférico/inflamación periférica	13	0.4
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético ^a	30	2.6
Artralgia	10	0.7
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	22	2.2
Gastrointestinales		
Náuseas	22	0.7
Diarrea	17	2.6
Constipación	16	0.4
Dolor abdominal ^b	13	1.5
Vómitos	12	1.9
Respiratorias, torácicas y mediastínicas		
Tos/tos productiva	18	0
Disnea/disnea de esfuerzo	14	3.3
Infecciones		
Infección del tracto urinario/eschericia/infección	17	7

Tabla 31: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-275

fúngica del tracto urinario		
Piel y tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ^c	16	1.5
Prurito	12	0
Endocrinas		
Trastornos tiroideos ^d	15	0

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTCAE v4.

- ^a Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.
- ^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y superior.
- ^c Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis ampollosa y erupción cutánea descrita como generalizada, macular, máculopapular o pruriginosa.
- ^d Incluye tiroiditis autoinmune, disminución de TSH en sangre, aumento de TSH en sangre, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis, disminución de tiroxina, aumento de tiroxina libre, aumento de tiroxina, aumento de tri-iodotironina libre, aumento de tri-iodotironina.

Tabla 32: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal y ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-275

Anormalidades de laboratorio	Nivolumab intravenoso ^a	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química		
Hiper glucemia	42	2.4
Hiponatremia	41	11
Aumento de creatinina	39	2
Aumento de fosfatasa alcalina	33	5.5
Hipocalcemia	26	0.8
Aumento de AST	24	3.5
Aumento de lipasa	20	7
Hiperpotasemia	19	1.2
Aumento de ALT	18	1.2
Aumento de amilasa	18	4.4
Hipomagnesemia	16	0
Hematología		
Linfopenia	42	9
Anemia	40	7
Trombocitopenia	15	2.4
Leucopenia	11	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: rango: 84 a 256 pacientes.

Cáncer colorrectal metastásico MSI-H o dMMR

CHECKMATE-142

La seguridad de nivolumab intravenoso administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-142, un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, de múltiples cohortes paralelas, abierto. En el CHECKMATE-142, 74 pacientes con mCRC recibieron nivolumab intravenoso 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad intolerable, y 119 pacientes con mCRC recibieron nivolumab intravenoso 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, luego nivolumab intravenoso 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

En la cohorte de nivolumab intravenoso con ipilimumab, se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 13% de los pacientes, y demorado en el 45% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron colitis/diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos.

Las Tablas 33 y 34 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-142. En función del diseño del CHECKMATE-142, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

Tabla 33: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes – CHECKMATE-142

Reacción adversa	OPDIVO (n=74)		OPDIVO Más Ipilimumab (n=119)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	54	5	49	6
Pirexia	24	0	36	0
Edema ^b	12	0	7	0
Gastrointestinales				
Diarrea	43	2.7	45	3.4
Dolor abdominal ^c	34	2.7	30	5
Náuseas	34	1.4	26	0.8
Vómitos	28	4.1	20	1.7
Constipación	20	0	15	0
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ^d	28	1.4	36	3.4
Artralgia	19	0	14	0.8
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos	26	0	19	0.8
Disnea	8	1	13	1.7

Tabla 33: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes – CHECKMATE-142

Reacción adversa	OPDIVO (n=74)		OPDIVO Más Ipilimumab (n=119)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^e	23	1.4	25	4.2
Prurito	19	0	28	1.7
Piel seca	7	0	11	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^f	20	0	9	0
Endocrinas				
Hiperglucemia	19	2.7	6	1
Hipotiroidismo	5	0	14	0.8
Hipertiroidismo	4	0	12	0
Sistema nervioso				
Cefalea	16	0	17	1.7
Mareos	14	0	11	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	14	1.4	20	1.7
Psiquiátricas				
Insomnio	9	0	13	0.8
Investigaciones				
Descenso de peso	8	0	10	0

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.

Las reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso e ipilimumab fueron encefalitis (0.8%), miositis necrotizante (0.8%) y uveítis (0.8%).

Tabla 34: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes – CHECKMATE-142

Anormalidad de laboratorio	Nivolumab intravenoso (n=74)		Nivolumab intravenoso e ipilimumab (n=119)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				

Tabla 34: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes – CHECKMATE-142

Anormalidad de laboratorio	Nivolumab intravenoso (n=74)		Nivolumab intravenoso e ipilimumab (n=119)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Anemia	50	7	42	9
Linfopenia	36	7	25	6
Neutropenia	20	4.3	18	0
Trombocitopenia	16	1.4	26	0.9
Química				
Aumento de fosfatasa alcalina	37	2.8	28	5
Aumento de lipasa	33	19	39	12
Aumento de ALT	32	2.8	33	12
Aumento de AST	31	1.4	40	12
Hiponatremia	27	4.3	26	5
Hipocalcemia	19	0	16	0
Hipomagnesemia	17	0	18	0
Aumento de amilasa	16	4.8	36	3.4
Aumento de bilirrubina	14	4.2	21	5
Hipopotasemia	14	0	15	1.8
Aumento de creatinina	12	0	25	3.6
Hiperpotasemia	11	0	23	0.9

^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 62 y 71 para la cohorte de nivolumab intravenoso, y entre 87 y 114 para la cohorte de nivolumab intravenoso e ipilimumab.

Carcinoma hepatocelular

CHECKMATE-040

La seguridad de nivolumab intravenoso 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg se evaluó en un subgrupo que comprendía a 49 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A enrolados en la Cohorte 4 del CHECKMATE-040, un ensayo multicéntrico, de múltiples cohortes, abierto, que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Nivolumab intravenoso e ipilimumab se administraron cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de nivolumab intravenoso 240 mg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Durante el período de combinación de nivolumab intravenoso e ipilimumab, 33 de 49 (67%) pacientes recibieron las 4 dosis planificadas de nivolumab intravenoso e ipilimumab. Durante todo el período de tratamiento, la mediana de la duración de exposición a nivolumab intravenoso fue de 5.1 meses (rango: de 0 a 35+ meses) y a ipilimumab fue de 2.1 meses (rango: de 0 a 4.5 meses). El 47% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 35% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año. Se produjeron

reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 29% de los pacientes y demorado en el 65% de los pacientes por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (reportadas en $\geq 4\%$ de los pacientes) fueron pirexia, diarrea, anemia, aumento de AST, insuficiencia suprarrenal, ascitis, hemorragia de várices esofágicas, hiponatremia, aumento de bilirrubina en sangre y neumonitis.

Las Tablas 35 y 36 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-040.

Tabla 35: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 del CHECKMATE-040

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso e ipilimumab (n=49)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo		
Erupción cutánea	53	8
Prurito	53	4
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético	41	2
Artralgia	10	0
Gastrointestinales		
Diarrea	39	4
Dolor abdominal	22	6
Náuseas	20	0
Ascitis	14	6
Constipación	14	0
Boca seca	12	0
Dispepsia	12	2
Vómitos	12	2
Estomatitis	10	0
Respiratorias, torácicas y mediastínicas		
Tos	37	0
Disnea	14	0
Neumonitis	10	2
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	35	2
Generales		
Fatiga	27	2
Pirexia	27	0
Malestar	18	2
Edema	16	2
Enfermedad tipo influenza	14	0
Escalofríos	10	0
Sistema nervioso		
Cefalea	22	0
Mareos	20	0
Endocrinas		
Hipotiroidismo	20	0
Insuficiencia suprarrenal	18	4

Tabla 35: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 del CHECKMATE-040

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso e ipilimumab (n=49)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Investigaciones		
Descenso de peso	20	0
Psiquiátricas		
Insomnio	18	0
Sangre y sistema linfático		
Anemia	10	4
Infecciones		
Influenza	10	2
Vasculares		
Hipotensión	10	0

Las reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso con ipilimumab fueron hiperglucemia (8%), colitis (4%) y aumento de creatina fosfoquinasa en sangre (2%)

Tabla 36: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 del CHECKMATE-040

Anormalidad de laboratorio	Nivolumab intravenoso e ipilimumab (n=47)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología		
Linfopenia	53	13
Anemia	43	4.3
Neutropenia	43	9
Leucopenia	40	2.1
Trombocitopenia	34	4.3
Química		
Aumento de AST	66	40
Aumento de ALT	66	21
Aumento de bilirrubina	55	11
Aumento de lipasa	51	26
Hiponatremia	49	32
Hipocalcemia	47	0
Aumento de fosfatasa alcalina	40	4.3
Aumento de amilasa	38	15
Hipopotasemia	26	2.1
Hiperpotasemia	23	4.3
Aumento de creatinina	21	0
Hipomagnesemia	11	0

En pacientes que recibieron nivolumab intravenoso con ipilimumab, se produjo rebrote virológico en 4 de 28 (14%) pacientes y en 2 de 4 (50%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. El rebrote virológico del VHB se definió como un aumento de

al menos 1 log en el ADN del VHB para aquellos pacientes con ADN del VHB detectable en condición basal. El rebrote virológico del VHC se definió como un aumento de 1 log en el ARN del VHC respecto de la condición basal.

Cáncer esofágico

Tratamiento adyuvante del cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica resecado CHECKMATE-577

La seguridad de nivolumab intravenoso fue evaluada en el CHECKMATE-577, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, en 792 pacientes tratados con cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica completamente resecado (márgenes negativos) que tenían enfermedad patológica residual luego de la quimiorradioterapia (CRT). El ensayo excluyó a pacientes que no recibieron CRT concurrente antes de la cirugía, que tenían enfermedad resecable en estadio IV, enfermedad autoinmune o cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores. Los pacientes recibieron nivolumab intravenoso 240 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas por 16 semanas, seguido de 480 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas comenzando en la Semana 17. Los pacientes fueron tratados hasta la recurrencia de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante un plazo total de 1 año. La mediana de la duración de la exposición fue de 10.1 meses (rango: <0.1 a 14 meses) en los pacientes tratados con nivolumab intravenoso y de 9 meses (rango: <0.1 a 15 meses) en los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso, el 61% estuvieron expuestos durante >6 meses, y el 54% estuvieron expuestos durante >9 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 33% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso. Una reacción adversa seria reportada en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso fue la neumonitis. Se produjo una reacción adversa fatal de infarto de miocardio en un paciente que recibió nivolumab intravenoso.

Nivolumab intravenoso fue discontinuado en el 12% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 37 y 38 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-577.

Tabla 37: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso – CHECKMATE-577

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	96	34	93	32
Gastrointestinales				
Diarrea	29	0.9	29	0.8

Tabla 37: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso – CHECKMATE-577

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	96	34	93	32
Náuseas	23	0.8	21	0
Dolor abdominal ^a	17	0.8	20	1.5
Vómitos	15	0.6	16	1.2
Disfagia	13	0.8	17	3.5
Dispepsia ^b	12	0.2	16	0.4
Constipación	11	0	12	0
Generales				
Fatiga ^c	34	1.3	29	1.5
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^d	20	0.2	21	0.4
Disnea ^e	12	0.8	12	0.4
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^f	21	0.9	10	0.4
Prurito	13	0.4	6	0
Investigaciones				
Descenso de peso	13	0.4	9	0
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ^g	21	0.6	20	0.8
Artralgia	10	0.2	8	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	15	0.9	10	0.8
Endocrinas				
Hipotiroidismo	11	0	1.5	0

^a Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

^b Incluye reflujo gastroesofágico.

^c Incluye astenia.

^d Incluye tos productiva.

^e Incluye disnea de esfuerzo.

^f Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa.

^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, mialgia intercostal, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor espinal.

Tabla 38: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal^a y ocurrieron en ≥10% de los pacientes – CHECKMATE-577

Anormalidad de laboratorio	Nivolumab intravenoso (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de AST	27	2.1	22	0.8
Aumento de fosfatasa alcalina	25	0.8	18	0.8
Aumento de albúmina	21	0.2	18	0
Aumento de ALT	20	1.9	16	1.2
Aumento de amilasa	20	3.9	13	1.3
Hiponatremia	19	1.7	12	1.2
Hiperpotasemia	17	0.8	15	1.6
Hipopotasemia	12	1	11	1.2
Aumento de transaminasas ^b	11	1.5	6	1.2
Hematología				
Linfopenia	44	17	35	12
Anemia	27	0.8	21	0.4
Neutropenia	24	1.5	23	0.4

^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: grupo de nivolumab intravenoso (rango: 163 a 526 pacientes) y grupo de placebo (rango: 86 a 256 pacientes).

^b Incluye aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa.

Tratamiento de primera línea del ESCC irresecable avanzado o metastásico

CHECKMATE-648

La seguridad de nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-648, un ensayo aleatorizado, con control activo, multicéntrico, abierto, en pacientes con ESCC irresecable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- Nivolumab intravenoso 240 mg los días 1 y 15, 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).
- Nivolumab intravenoso 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.
- 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).

Entre los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso con quimioterapia, la mediana de duración de tratamiento fue de 5.7 meses (rango: 0.1 a 30.6 meses). Entre los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso e ipilimumab, la mediana de duración de la exposición fue de 2.8 meses (rango: 0 a 24 meses).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 62% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia, y en el 69% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso con quimioterapia fueron neumonía (11%), disfagia (7%), estenosis esofágica (2.9%), insuficiencia renal aguda (2.9%) y pirexia (2.3%). Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso con ipilimumab fueron neumonía (10%), pirexia (4.3%), neumonitis (4%), neumonía por aspiración (3.7%), disfagia (3.7%), función hepática anormal (2.8%), disminución del apetito (2.8%), insuficiencia suprarrenal (2.5%) y deshidratación (2.5%).

Se produjeron reacciones adversas fatales en 5 (1.6%) pacientes que recibieron nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis, neumatosis intestinal, neumonía e insuficiencia renal aguda, y en 5 (1.6%) pacientes que recibieron nivolumab intravenoso en combinación con ipilimumab; estas incluyeron neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo.

Nivolumab intravenoso y/o la quimioterapia se discontinuaron en el 39% de los pacientes y se retrasaron en el 71% de los pacientes debido a una reacción adversa. Nivolumab intravenoso y/o ipilimumab se discontinuaron en el 23% de los pacientes y se retrasaron en el 46% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia fueron náuseas, disminución del apetito, fatiga, constipación, estomatitis, diarrea y vómitos. Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso en combinación con ipilimumab fueron sarpullido, fatiga, pirexia, náuseas, diarrea y constipación.

Las Tablas 39 y 40 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-648.

Tabla 39: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes – CHECKMATE-648

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso con cisplatino y 5-FU (n=310)		Nivolumab intravenoso e ipilimumab (n=322)		Cisplatino y 5-FU (n=304)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Gastrointestinales						
Náuseas	65	4.2	22	0.6	56	2.6
Constipación	44	1.0	20	0.3	43	1
Estomatitis ^a	44	9	11	0.6	35	3
Diarrea	29	2.9	22	1.9	20	2
Vómitos	23	2.3	15	1.6	19	3
Disfagia	14	7	12	5	12	4.9
Dolor abdominal ^b	13	1.9	10	0.9	11	0.7

Tabla 39: Reacciones adversas en ≥10% de los pacientes – CHECKMATE-648

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso con cisplatino y 5-FU (n=310)		Nivolumab intravenoso e ipilimumab (n=322)		Cisplatino y 5-FU (n=304)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Metabolismo y nutrición						
Disminución del apetito	51	7	17	4	50	6
Generales						
Fatiga ^c	47	3.5	28	2.5	41	4.9
Pirexia ^d	19	0.3	23	0.9	12	0.3
Edema ^e	16	0	7	0	13	0
Sistema nervioso						
Neuropatía periférica ^f	18	1.3	2.8	0	13	1
Psiquiátricas						
Insomnio	16	0	8	0	10	0.3
Piel y tejido subcutáneo						
Erupción ^g	16	0.6	31	3.1	7	0
Prurito	11	0	17	0.9	3.6	0
Alopecia	10	0			11	0
Respiratorias, torácicas y mediastínicas						
Tos ^h	16	0.3	13	0.3	13	0.3
Infecciones e infestaciones						
Neumonía ⁱ	13	5	14	8	10	2.6
Endocrinas						
Hipotiroidismo	7	0	14	0	0.3	0
Investigaciones						
Descenso de peso	12	0.6	12	1.9	11	1
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo						
Dolor musculoesquelético ^j	11	0.3	14	0.6	8	0.3

La toxicidad se calificó según los criterios CTCAE del NCI v4.

^a Incluye úlcera aftosa, ulceración de la boca e inflamación de mucosas.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^c Incluye astenia y malestar general.

^d Incluye fiebre asociada con el tumor.

^e Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^f Incluye hiperestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y neuropatía sensitiva periférica.

^g Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción pruriginosa.

^h Incluye tos productiva.

ⁱ Incluye neumonía organizada, neumonía bacteriana y neumonía por *Pseudomonas*.

^j Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 40: Valores de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes – CHECKMATE-648

Anormalidad de laboratorio	Nivolumab intravenoso con cisplatino y 5-FU (n=310)		Nivolumab intravenoso e ipilimumab (n=322)		Cisplatino y 5-FU (n=304)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología						
Anemia	81	21	52	7	66	14
Linfopenia	67	23	50	13	44	8
Neutropenia	61	18	13	1.3	48	13
Leucopenia	53	11			39	5
Trombocitopenia	43	3.3	12	1	29	2.8
Química						
Hiponatremia	52	15	45	11	40	8
Hipocalcemia	43	3	32	0	23	0.7
Aumento de creatinina	41	2.3	15	0.7	31	0.7
Hipomagnesemia	35	1.7	15	0	25	1.8
Hiperglucemia	34	0	43	4.3	36	0.8
Hiperpotasemia	33	2.3	23	1.6	24	0.7
Hipopotasemia	29	9	19	5	17	6
Aumento de fosfatasa alcalina	26	1.3	31	3.3	15	0
Aumento de AST	23	3.3	39	6	11	1.4
Aumento de ALT	23	2.3	33	6	8	0.7
Hipoglucemia	18	0.4	15	1.2	7	0
Hipercalcemia	11	2.6	15	2	8	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: grupo de nivolumab intravenoso con cisplatino y 5-FU (rango: 60 a 305 pacientes), grupo de nivolumab intravenoso e ipilimumab (rango: 59 a 307 pacientes) o grupo de cisplatino y 5-FU (rango: 56 a 283 pacientes).

Carcinoma de células escamosas de esófago (ESCC) irreseccable avanzado, recurrente o metastásico, previamente tratado

ATTRACTION-3

La seguridad de nivolumab intravenoso fue evaluada en el ATTRACTION-3, un ensayo aleatorizado, con control activo, abierto, multicéntrico, realizado en 209 pacientes con ESCC irreseccable avanzado, recurrente o metastásico, que eran refractarios o intolerantes a al menos una quimioterapia con fluoropirimidina y platino. El ensayo excluyó a pacientes que eran refractarios o intolerantes a la terapia con taxanos, que tenían metástasis cerebrales sintomáticas o que requerían tratamiento, pacientes que tenían enfermedades autoinmunes, que usaban corticosteroides sistémicos o inmunosupresores, que tenían aparente invasión tumoral de órganos adyacentes al tumor esofágico, o tenían stents en el esófago o tracto respiratorio. Los pacientes

recibieron nivolumab intravenoso 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=209) o un agente a elección del investigador: docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas (n=65) o paclitaxel 100 mg/m² por vía intravenosa una vez por semana por 6 semanas, seguidas de 1 semana de descanso (n=143). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración de la exposición fue de 2.6 meses (rango: 0 a 29.2 meses) en pacientes tratados con nivolumab intravenoso y de 2.6 meses (rango: 0 a 21.4 meses) en pacientes tratados con docetaxel o paclitaxel. Entre los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso, el 26% estuvo expuesto por >6 meses y el 10% estuvo expuesto por >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 38% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso. Las reacciones adversas serias reportadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso fueron neumonía, fístula esofágica, enfermedad pulmonar intersticial y pirexia. Se produjeron las siguientes reacciones adversas fatales en pacientes que recibieron nivolumab intravenoso: enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis (1.4%), neumonía (1.0%), shock séptico (0.5%), fístula esofágica (0.5%), hemorragia gastrointestinal (0.5%), embolia pulmonar (0.5%), y muerte súbita (0.5%).

Nivolumab intravenoso fue discontinuado en el 13% de los pacientes y fue demorado en el 27% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 41 y 42 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ATTRACTION-3.

Tabla 41: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥10% de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso – ATTRACTION-3

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso (n=209)		Docetaxel o paclitaxel (n=208)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción dérmica ^a	22	1.9	28	1
Prurito	12	0	7	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito ^b	21	1.9	35	5
Gastrointestinales				
Diarrea ^c	18	1.9	17	1.4
Constipación	17	0	19	0
Náuseas	11	0	20	0.5
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ^d	17	0	26	1.4
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^e	17	1	14	0
Neumonía ^f	13	5	19	9

Tabla 41: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso – ATTRACTION-3

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso (n=209)		Docetaxel o paclitaxel (n=208)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^g	16	0	14	0.5
Generales				
Pirexia ^h	16	0.5	19	0.5
Fatiga ⁱ	12	1.4	27	4.8
Sangre y sistema linfático				
Anemia ^j	13	8	30	13
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	11	0	1.4	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye urticaria, erupción medicamentosa, eczema, eczema asteatósico, eczema numular, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, eritema, eritema multiforme, ampollas, exfoliación de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis, dermatitis descrita como acneiforme, ampollosa o de contacto, y erupción dérmica descrita como máculopapular, generalizada o pustular.

^b Incluye hipofagia y aversión a la comida.

^c Incluye colitis.

^d Incluye espondilolistesis, periartrosis, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello, artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de extremidades, artritis, dolor óseo y periartrosis calcárea.

^e Incluye influenza, enfermedad tipo influenza, faringitis, nasofaringitis, traqueítis, y bronquitis e infección de vías respiratorias superiores con bronquitis.

^f Incluye neumonía por aspiración, neumonía bacteriana e infección pulmonar. Dos pacientes (1.0%) murieron por neumonía en el brazo de tratamiento con nivolumab intravenoso. Dos pacientes (1.0%) murieron por neumonía en el brazo de tratamiento con quimioterapia; estas muertes se produjeron con paclitaxel solamente.

^g Incluye tos productiva.

^h Incluye fiebre asociada al tumor.

ⁱ Incluye astenia.

^j Incluye disminución de hemoglobina y anemia por deficiencia de hierro.

^k Incluye aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre.

Tabla 42: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal^a en ≥10% de los pacientes – ATTRACTION-3

Anormalidad de laboratorio	Nivolumab intravenoso (n=209)		Docetaxel o paclitaxel (n=208)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de creatinina	78	0.5	68	0.5
Hiperglucemia	52	5	62	5
Hiponatremia	42	11	50	12
Aumento de AST	40	6	30	1
Aumento de fosfatasa alcalina	33	4.8	24	1.0
Aumento de ALT	31	5	22	1.9
Hipercalcemia	22	6	14	2.9
Hiperpotasemia	22	0.5	31	1
Hipoglucemia	14	1.4	14	0.5
Hipopotasemia	11	2.9	13	3.4
Hematología				
Linfopenia	46	19	72	43
Anemia	42	9	71	17
Leucopenia	11	0.5	79	45

^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 durante el estudio: grupo de nivolumab intravenoso (209 pacientes) y grupo de docetaxel o paclitaxel (rango: 207 a 208 pacientes).

Cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico

CHECKMATE-649

La seguridad de nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia se evaluó en el CHECKMATE-649, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta, en pacientes con cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico avanzado o metastásico no tratado previamente. El ensayo excluyó a los pacientes que eran positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o que tenían metástasis en el sistema nervioso central (SNC) no tratadas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- Nivolumab intravenoso 240 mg en combinación con mFOLFOX6 (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) cada 2 semanas o mFOLFOX6 cada 2 semanas.
- Nivolumab intravenoso 360 mg en combinación con CapeOX (capecitabina y oxaliplatino) cada 3 semanas o CapeOX cada 3 semanas.

Los pacientes fueron tratados con nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años. La mediana de la duración de la exposición fue de 6.8 meses (rango: 0 a 33.5 meses) en los pacientes tratados con nivolumab intravenoso y quimioterapia. Entre los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso y quimioterapia, el 54% estuvo expuesto durante > 6 meses y el 28% estuvo expuesto durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas fatales en 16 (2.0%) pacientes que fueron tratados con nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis (4 pacientes), neutropenia febril (2 pacientes), accidente cerebrovascular (2 pacientes), toxicidad gastrointestinal, mucositis intestinal, shock séptico, neumonía, infección, hemorragia gastrointestinal, trombosis de vasos mesentéricos y coagulación intravascular diseminada. Se produjeron reacciones adversas serias en el 52% de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia. Se discontinuó nivolumab intravenoso y/o la quimioterapia en el 44% de los pacientes, y se suspendió al menos una dosis en el 76% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia fueron vómitos (3.7%), neumonía (3.6%), anemia (3.6%), pirexia (2.8%), diarrea (2.7%), neutropenia febril (2.6%) y neumonitis (2.4%). Las reacciones adversas más comunes notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético.

Las Tablas 43 y 44 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-649.

Tabla 43: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso y quimioterapia – CHECKMATE-649

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción Adversa	99	69	98	59
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^a	53	7	46	4.8
Cefalea	11	0.8	6	0.3
Gastrointestinales				
Náuseas	48	3.2	44	3.7
Diarrea	39	5	34	3.7
Vómitos	31	4.2	29	4.2
Dolor abdominal ^b	27	2.8	24	2.6
Constipación	25	0.6	21	0.4
Estomatitis ^c	17	1.8	13	0.8
Generales				
Fatiga ^d	44	7	40	5
Pirexia ^e	19	1	11	0.4
Edema ^f	12	0.5	8	0.1
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	29	3.6	26	2.5
Hipoalbuminemia ^g	14	0.3	9	0.3

Tabla 43: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso y quimioterapia – CHECKMATE-649

Reacción adversa	Nivolumab intravenoso y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Investigaciones				
Descenso de peso	17	1.3	15	0.7
Aumento de lipasa	14	7	8	3.7
Aumento de amilasa	12	3.1	5	0.4
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ^h	20	1.3	14	2
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ⁱ	18	1.7	4.4	0.1
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	13	1.5	12	0.8
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^j	13	0.1	9	0
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores ^k	10	0.1	7	0.1

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye disestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y neuropatía sensitiva periférica.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^c Incluye úlcera aftosa, ulceración de boca e inflamación mucosal.

^d Incluye astenia.

^e Incluye fiebre asociada a tumor.

^f Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^g Incluye disminución de albúmina en sangre.

^h Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

ⁱ Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción nodular, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa y erupción vesicular.

^j Incluye tos productiva.

^k Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Tabla 44: Valores de laboratorio que empeoraron desde el valor basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes – CHECKMATE-649

Anormalidad de laboratorio	Nivolumab intravenoso y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Neutropenia	73	29	62	23
Leucopenia	69	12	59	9

Tabla 44: Valores de laboratorio que empeoraron desde el valor basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes – CHECKMATE-649

Anormalidad de laboratorio	Nivolumab intravenoso y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Trombocitopenia	68	7	63	4.4
Anemia	59	14	60	10
Linfopenia	59	12	49	9
Química				
Aumento de AST	52	4.6	47	1.9
Hipocalcemia	42	1.6	37	1
Hiper glucemia	41	3.9	38	2.7
Aumento de ALT	37	3.4	30	1.9
Hiponatremia	34	6	24	5
Hipopotasemia	27	7	24	4.8
Hiperbilirrubinemia	24	2.8	21	2
Aumento de creatinina	15	1	9	0.5
Hiperpotasemia	14	1.4	11	0.7
Hipoglucemia	12	0.7	9	0.2
Hipernatremia	11	0.5	7.1	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 medición de laboratorio durante el estudio: grupo de nivolumab intravenoso y mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 407 a 767 pacientes) o grupo de mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 405 a 735 pacientes).

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

<https://vigiflow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del riesgo

Sobre la base de los datos recogidos en estudios con animales y su mecanismo de acción, OPDIVO puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina G4 (IgG4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de OPDIVO probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos sobre el uso de OPDIVO en

mujeres embarazadas para poder evaluar el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

El riesgo de referencia en la población general de EE. UU. de defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en animales

OPDIVO para inyección subcutánea contiene nivolumab.

Nivolumab

Una función central de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab por vía intravenosa dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 5 y 15 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 600 mg una vez cada 2 semanas, 900 mg una vez cada 3 semanas o 1200 mg una vez cada 4 semanas (sobre la base del AUC). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones PD-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

Hialuronidasa

En un estudio de desarrollo embrionario, se administró hialuronidasa (humana recombinante) a ratones diariamente mediante inyección subcutánea durante el período de organogénesis en dosis de hasta 2.200.000 U/kg, que es al menos 6600 veces mayor que la dosis humana de 10.000 U una vez cada 2 semanas, 15.000 U una vez cada 3 semanas o 20.000 U una vez cada 4 semanas (base U/kg), cuando se administra con nivolumab. El estudio no encontró evidencia de teratogenicidad. Se observó una reducción del peso fetal y un mayor número de reabsorciones fetales, sin que se encontraran efectos con una dosis diaria de 360.000 U/kg, que es al menos 1080 veces mayor que la dosis humana de 10.000 U una vez cada 2 semanas, 15.000 U una vez cada 3 semanas o 20.000 U una vez cada 4 semanas (base U/kg), cuando se administra con nivolumab.

Lactancia

Resumen del riesgo

No hay datos sobre la presencia de nivolumab o hialuronidasa en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en el lactante, aconsejar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento ni durante 5 meses después de la última dosis de OPDIVO.

Hombres y mujeres en edad fértil

Pruebas de embarazo

Verificar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas al momento de iniciar OPDIVO .

Anticoncepción

OPDIVO puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con OPDIVO y durante 5 meses luego de la última dosis.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de OPDIVO no se han establecido en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Monoterapia

De los 248 pacientes que fueron aleatorizados para recibir OPDIVO como monoterapia en los estudios clínicos, el 48% tenía 65 años o más y el 14% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

Nivolumab intravenoso como monoterapia

De 3569 pacientes con melanoma, NSCLC, carcinoma de células renales, carcinoma urotelial, ESCC, y cáncer de la unión gastroesofágica o del esófago que fueron aleatorizados para recibir nivolumab intravenoso como monoterapia en estudios clínicos, el 41% tenía 65 años o más y el 10% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

Los estudios clínicos en pacientes con SCC de cabeza y cuello recurrente o con CRC metastásico (mCRC) con dMMR o MSI-H que fueron tratados con nivolumab intravenoso como agente único no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia basada en platino

De los 179 pacientes con NSCLC que fueron aleatorizados a nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia con doblete de platino, el 48% tenía 65 años o más y el 6% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes mayores y menores de 65 años.

De los 229 pacientes con NSCLC que fueron aleatorizados a nivolumab intravenoso 360 mg en combinación con quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas por hasta 4 ciclos, seguido de nivolumab intravenoso 480 mg cada 4 semanas, el 56% tenía 65 años o más y el 7% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes mayores y menores de 65 años.

De los 1110 pacientes con ESCC, GC, GEJC o EAC que fueron aleatorizados a nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, el 42% tenía 65 años o más y el 10% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

De los 304 pacientes con UC que fueron tratados con nivolumab intravenoso en combinación con gemcitabina y quimioterapia con doblete de platino, el 40% tenía 65 años o más, y el 11% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes de 65 años de edad o más y pacientes más jóvenes. Los estudios clínicos de nivolumab intravenoso con quimioterapia con doblete de platino no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 75 años o más para determinar si la seguridad y la efectividad difieren en comparación con los pacientes más jóvenes.

En combinación con cabozantinib

De los 320 pacientes con carcinoma de células renales que fueron tratados con nivolumab intravenoso en combinación con cabozantinib, el 41% tenía 65 años o más y el 9% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

La unión de los ligandos de PD-1, PD-L1 y PD-L2, al receptor de PD-1 hallado en las células T inhibe la proliferación de células T y la producción de citoquinas. En algunos tumores se produce la sobrerregulación de los ligandos de PD-1, y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunológica activa de células T de los tumores. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando la inhibición mediada por la vía de PD-1 de la respuesta inmune, incluida la respuesta inmune antitumoral. En modelos de tumor en ratones singénicos, el bloqueo de la actividad de PD-1 dio como resultado una disminución del crecimiento tumoral.

El hialuronano es un polisacárido que se encuentra en la matriz extracelular del tejido subcutáneo. Se despolimeriza por acción de la enzima natural hialuronidasa. A diferencia de los componentes estructurales estables de la matriz intersticial, el hialuronano tiene una vida media de aproximadamente 0.5 días. La hialuronidasa aumenta la permeabilidad del tejido subcutáneo al despolimerizar temporalmente el hialuronano. En las dosis administradas, la hialuronidasa presente en OPDIVO actúa de manera transitoria y local. Los efectos de la hialuronidasa son reversibles y la permeabilidad del tejido subcutáneo se restablece en un plazo de 24 a 48 horas.

Farmacodinámica

Relación exposición-respuesta

La relación exposición-respuesta y el curso temporal de la farmacodinámica de OPDIVO no se han caracterizado por completo.

Farmacocinética

Al comparar la exposición a nivolumab luego de OPDIVO con aquella a nivolumab intravenoso en el CHECKMATE-67T, las relaciones de medias geométricas (GMR) (IC del 90%) para la concentración promediada en el tiempo (C_{avg}) durante 28 días y en estado estacionario fueron 2.10 (2.00, 2.20) y 1.98 (1.87, 2.11), respectivamente, y para la concentración mínima (C_{min}) a los 28 días y en estado estacionario fueron 1.60 (1.49, 1.72) y 1.77 (1.63, 1.93), respectivamente.

El estado estacionario se alcanzó a las 16 semanas. La relación de acumulación sistémica fue de 2.3.

Absorción

La biodisponibilidad por media geométrica (CV%) de nivolumab es del 74% (14%). Las concentraciones pico se produjeron a los 6 días aproximadamente.

Distribución

El volumen de distribución por media geométrica (CV%) en estado estacionario es de 6.8 L (27%).

Eliminación

La depuración de nivolumab disminuye en el tiempo, con una reducción máxima media (CV%) respecto de los valores basales de 24.5% (47.6%), que resulta en una depuración en estado estacionario por media geométrica (CV%) de 8.2 ml/h (53.9%) en pacientes con tumores metastásicos; esta disminución de la depuración no se considera clínicamente relevante. La depuración de nivolumab no disminuye con el tiempo en pacientes con melanoma completamente reseccionado, ya que la depuración poblacional por media geométrica es un 24% menor en esta población de pacientes en comparación con los pacientes con melanoma metastásico en estado estacionario.

La vida media de eliminación por media geométrica (CV%) es de 25 días (78%).

Poblaciones específicas

El peso corporal (de 35 a 153 kg), el sexo, la eGFR (de 24 a 124 ml/min/1.73 m²) y el estado funcional no tienen efectos clínicamente significativos en la depuración de nivolumab.

Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antifármaco en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos antifármaco en otros estudios, incluidos los de OPDIVO u otros productos de nivolumab o de hialuronidasa.

Durante el período de tratamiento de 2 años en el CHECKMATE-67T, el 23% (46/202) de los pacientes que recibieron OPDIVO desarrollaron anticuerpos anti-nivolumab (ADA), y el 4.3% (2/46) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra nivolumab (NAb). La incidencia correspondiente de ADA fue del 7% (15/215) y de NAb fue del 0% (0/15) para nivolumab intravenoso en el mismo estudio. La incidencia de anticuerpos anti-hialuronidasa en el CHECKMATE-67T fue del 8.8% (19/215); 5 (26%) de estos 19 pacientes desarrollaron NAb.

La depuración de nivolumab aumentó aproximadamente un 26% en los pacientes que recibieron OPDIVO y dieron positivo para ADA en comparación con los pacientes que dieron negativo para ADA; este cambio en la depuración no se considera clínicamente significativo. Se notificaron reacciones locales en el lugar de la inyección en el 15% (7/46) de los pacientes que desarrollaron ADA a nivolumab y en el 7% (10/155) de los pacientes que no desarrollaron ADA a nivolumab; sin embargo, todos los eventos fueron de Grado 1 o 2 y se resolvieron. Debido a la baja incidencia de anticuerpos anti-nivolumab o anti-hialuronidasa, se desconoce el efecto de ADA sobre la eficacia de OPDIVO.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial de carcinogenicidad o genotoxicidad de nivolumab. No se han realizado estudios de fertilidad con nivolumab. En estudios de toxicología con dosis repetidas de 1 mes y 3 meses realizados en monos, no hubo efectos notables en los órganos reproductivos masculinos y femeninos; sin embargo, la mayoría de los animales de estos estudios no había alcanzado la madurez sexual.

Las hialuronidasas se encuentran en la mayoría de los tejidos del cuerpo. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico de la hialuronidasa. Además, cuando se administró hialuronidasa subcutánea (humana recombinante) a monos cynomolgus durante 39 semanas en niveles de dosis de hasta 220.000 U/kg, que es al menos 600 veces mayor que la dosis humana (base U/kg) de 10.000 U una vez cada 2 semanas, 15.000 U una vez cada 3 semanas o 20.000 U una vez cada 4 semanas, no se encontró evidencia de toxicidad para el sistema reproductor masculino o femenino a través del monitoreo periódico de parámetros

en vida, por ejemplo, análisis de semen, niveles hormonales, ciclos menstruales, y también de patología macroscópica, histopatología y datos de peso de órganos.

Toxicología y/o farmacología en animales

En modelos de animales, la inhibición de la señalización de PD-1 aumentó la gravedad de algunas infecciones e intensificó las respuestas inflamatorias. Los ratones PD-1 knockout infectados con *Mycobacterium tuberculosis* exhiben una sobrevida marcadamente menor en comparación con los controles de tipo salvaje, que se correlacionó con un aumento de la proliferación bacteriana y las respuestas inflamatorias en estos animales. También se determinó que el bloqueo de PD-1 usando un anticuerpo anti-PD-1 de primate exacerba la infección por *M. tuberculosis* en macacos Rhesus. Los ratones PD-1 knockout también han demostrado una menor sobrevida luego de la infección con el virus de coriomeningitis linfocítica.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Carcinoma de células renales avanzado

Carcinoma de células renales tratado previamente – OPDIVO

La eficacia de OPDIVO se evaluó en el CHECKMATE-67T (NCT04810078), un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto en pacientes con carcinoma de células renales claras avanzado o metastásico. Los pacientes de 18 años de edad o más con carcinoma de células renales avanzado o metastásico confirmado histológicamente con un componente de células claras, incluidos aquellos con características sarcomatoides, y que no recibieron más de 2 regímenes de tratamiento sistémico previos fueron aleatorizados para recibir OPDIVO (que contiene 1200 mg de nivolumab) cada 4 semanas por vía subcutánea, o nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas por vía intravenosa. Se excluyó del estudio a los pacientes con metástasis sintomáticas del sistema nervioso central (SNC) no tratadas; metástasis leptomeníngeas; neoplasias malignas concurrentes que requirieran tratamiento o antecedentes de neoplasia maligna previa dentro de los 2 años anteriores; enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada; o que recibieron tratamiento previo con un inhibidor de puntos de control. Los pacientes con metástasis asintomáticas y estables en el SNC que no requerían tratamiento inmediato fueron elegibles si no había evidencia de progresión dentro de los 28 días previos a la administración de la primera dosis del fármaco del estudio. Los factores de estratificación para la aleatorización fueron el peso (<80 kg frente a ≥80 kg) y la clasificación de riesgo del Consorcio Internacional de Base de Datos de Carcinoma de Células Renales Metastásico (IMDC) (riesgo favorable frente a intermedio frente a alto). El objetivo principal fue evaluar la exposición a nivolumab de la administración subcutánea de OPDIVO en comparación con la administración intravenosa de nivolumab. El objetivo secundario del estudio fue evaluar la tasa de respuesta global (ORR) por revisión central independiente bajo ciego (BICR).

Un total de 495 pacientes fueron aleatorizados para recibir OPDIVO (n=248) o nivolumab intravenoso (n=247). La mediana de edad fue de 65 años (rango: 20 a 93), con un 51% ≥65 años de edad y un 14% ≥75 años de edad; 68% varones; 85% de raza blanca, 12.5% de raza no informada, 1% indios americanos o nativos de Alaska, 0.8% asiáticos y 0.4% negros; 36%

hispanos o latinos, 33% no hispanos o latinos, y 31% no reportada. El 57% de los pacientes pesaban <80 kg y el 43% pesaban ≥80 kg. El estado funcional Karnofsky basal fue de 70 (7%), 80 (20%), 90 (34%) o 100 (39%). La distribución de los pacientes por categorías de riesgo del IMDC fue 21% favorable, 62% intermedio y 17% alto.

Al comparar la administración subcutánea de OPDIVO con la administración intravenosa de nivolumab, el CHECKMATE-67T cumplió con el margen de aceptación predefinido para los criterios de valoración farmacocinéticos, con un límite inferior del intervalo de confianza del 90% de las relaciones de media geométrica de no menos de 0.8 tanto para la C_{avg} sérica de nivolumab durante 28 días como para la C_{min} en estado estacionario. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 45.

Tabla 45: Resultados de eficacia - CHECKMATE-67T

	OPDIVO N=248	Nivolumab intravenoso N=247
ORR por BICR, n (%)	60 (24)	45 (18)
IC del 95% ^a	(19, 30)	(14, 24)

^a Intervalo de confianza basado en el método de Clopper y Pearson.

Ensayos de RCC – Nivolumab intravenoso

Se ha establecido la eficacia de OPDIVO para el tratamiento de lo siguiente:

- como monoterapia, para el carcinoma de células renales (RCC) avanzado después del tratamiento con una terapia combinada de nivolumab intravenoso e ipilimumab (estudio CHECKMATE-214).
- en combinación con cabozantinib, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con RCC avanzado (estudio CHECKMATE-9ER).
- como monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con RCC avanzado que han recibido terapia antiangiogénica previa (estudio CHECKMATE-025).

El uso de OPDIVO para estas indicaciones de RCC está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados realizados con nivolumab intravenoso, y datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales que demostraron perfiles farmacocinéticos y de seguridad comparables entre OPDIVO y nivolumab intravenoso en el ensayo CHECKMATE-67T. A continuación se puede encontrar una breve descripción de los resultados de eficacia de estos estudios adecuados y bien controlados de nivolumab intravenoso en estas poblaciones con RCC.

Tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales

CHECKMATE-214

El CHECKMATE-214 (NCT02231749) fue un ensayo aleatorizado (1:1), abierto, 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 requirieran 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 aleatorización, estado funcional de Karnofsky <80%, hemoglobina menor que el límite inferior del rango normal, calcio corregido >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 aleatorizados para recibir nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por nivolumab 3 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas (n=425), o sunitinib 50 mg por vía oral diariamente durante las primeras 4 semanas de un ciclo de 6 semanas (n=422). El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: 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 (evaluadas por un comité independiente de revisión radiográfica [IRRC]) y ORR confirmada (evaluada por IRRC) en pacientes con riesgo intermedio/alto. En esta población, el estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS y la ORR en pacientes aleatorizados a nivolumab intravenoso más ipilimumab en comparación con sunitinib (Tabla 46 y Figura 1). 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 se muestran en la Tabla 46 y la Figura 1.

Tabla 46: Resultados de eficacia - CHECKMATE-214

	Riesgo intermedio/alto	
	Nivolumab intravenoso más ipilimumab (n=425)	Sunitinib (n=422)
Sobrevida global		
Muertes (%)	140 (32.9)	188 (44.5)
Mediana de sobrevida (meses)	NA ^a	25.9
Cociente de riesgo (IC del 99.8%) ^b	0.63 (0.44, 0.89)	
Valor p ^{c,d}	<0.0001	
Tasa de respuesta global confirmada (IC del 95%)	41.6% (36.9, 46.5)	26.5% (22.4, 31.0)
Valor p ^{e,f}	<0.0001	

Tabla 46: Resultados de eficacia - CHECKMATE-214

	Riesgo intermedio/alto	
	Nivolumab intravenoso más ipilimumab (n=425)	Sunitinib (n=422)
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 (meses) (IC del 95%)	NA ^a (21.8, NA ^a)	18.2 (14.8, NA ^a)
Sobrevida libre de progresión		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	228 (53.6)	228 (54.0)
Mediana (meses)	11.6	8.4
Cociente de riesgo (IC del 99.1%) ^b	0.82 (0.64, 1.05)	
Valor p ^c	NS ^g	

^a No alcanzado.

^b Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^c Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

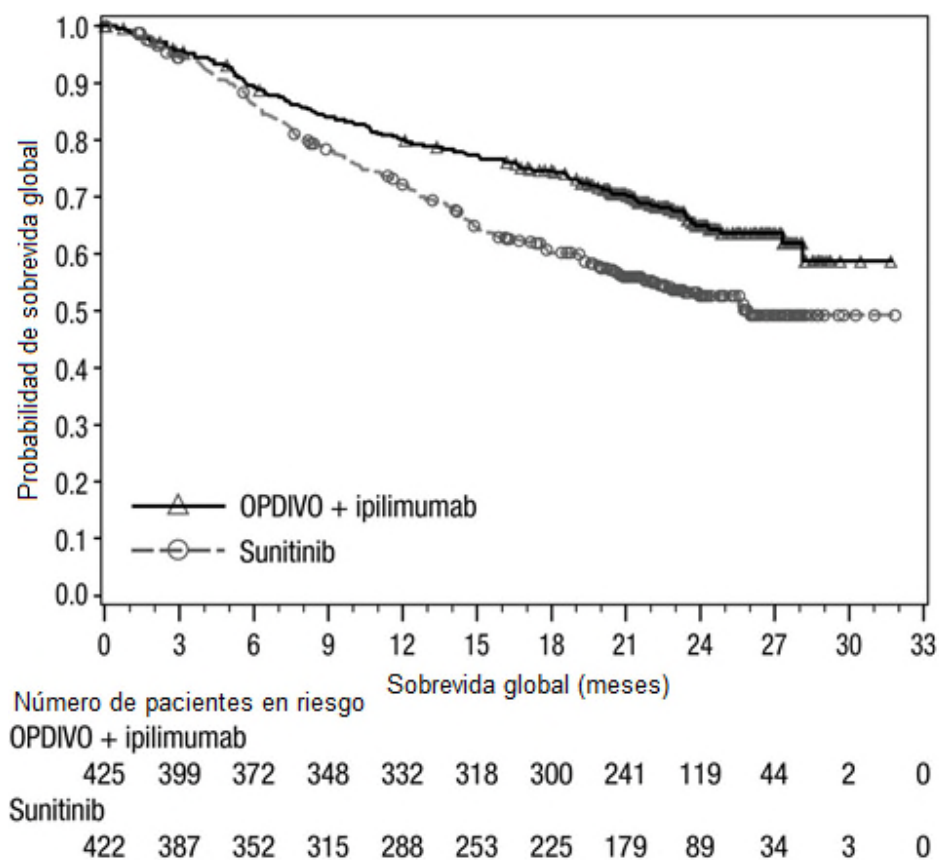
^d El valor p se compara con un valor alfa de 0.002 a fin de alcanzar significación estadística.

^e Basado en la prueba de DerSimonian-Laird estratificada.

^f El valor p se compara con un valor alfa de 0.001 a fin de alcanzar significación estadística.

^g No significativo a un nivel alfa de 0.009.

Figura 1: Sobrevida global (población con riesgo intermedio/alto) - CHECKMATE-214



El CHECKMATE-214 también aleatorizó a 249 pacientes con riesgo favorable según los criterios del IMDC para recibir nivolumab intravenoso más ipilimumab (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 intravenoso más ipilimumab comparado con sunitinib tiene un cociente de riesgo de 1.45 (IC del 95%: 0.75, 2.81). No se ha establecido la eficacia de nivolumab intravenoso más ipilimumab en el carcinoma de células renales no tratado previamente con riesgo favorable.

CHECKMATE-9ER

El CHECKMATE-9ER (NCT03141177) fue un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, de nivolumab intravenoso combinado con cabozantinib versus sunitinib en pacientes con RCC avanzado sin tratamiento previo. El CHECKMATE-9ER excluyó a pacientes con enfermedades autoinmunes u otras afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con el puntaje de pronóstico del IMDC (riesgo favorable versus riesgo intermedio versus riesgo alto), expresión tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ o indeterminada) y región (EE. UU./Canadá/Europa Occidental/Norte de Europa versus Resto del Mundo).

Los pacientes fueron aleatorizados a nivolumab 240 mg por vía intravenosa cada 2 semanas y cabozantinib 40 mg por vía oral diariamente (n=323), o sunitinib 50 mg por vía oral diariamente durante las primeras 4 semanas de un ciclo de 6 semanas (4 semanas de tratamiento seguidas por 2 semanas sin tratamiento) (n=328). El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad según los criterios RECIST v1.1 o la aparición de una toxicidad inaceptable. Se permitió el tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad definida según los criterios RECIST si el paciente se encontraba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. Las evaluaciones tumorales se realizaron al inicio, después de la aleatorización en la Semana 12, luego cada 6 semanas hasta la Semana 60, y luego cada 12 semanas de allí en adelante.

Las características de la población del ensayo fueron las siguientes: mediana de edad 61 años (rango: 28 a 90) con un 38% ≥ 65 años de edad y un 10% ≥ 75 años de edad. La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (74%) y raza blanca (82%), y el 23% y 77% de los pacientes tenían un puntaje KPS basal de 70% a 80% y de 90% a 100%, respectivamente. La distribución de pacientes por categoría de riesgo de acuerdo con la escala IMDC fue 22% riesgo favorable, 58% riesgo intermedio y 20% riesgo alto.

La principal medida de eficacia fue la sobrevida libre de progresión (PFS) (evaluada por BICR). Las medidas de eficacia adicionales fueron OS y ORR (evaluadas por BICR). El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en PFS, OS y ORR para los pacientes aleatorizados a nivolumab intravenoso y cabozantinib en comparación con sunitinib. Se observó consistencia en los resultados de PFS entre los subgrupos especificados de categorías de riesgo por IMDC y estado de expresión tumoral de PD-L1. Se realizó una actualización del análisis de sobrevida global (OS) cuando se observaron 271 muertes sobre la base del número preespecificado de muertes para el análisis final de OS planeado anteriormente. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 47 y las Figuras 2 y 3.

Tabla 47: Resultados de eficacia - CHECKMATE-9ER

	Nivolumab intravenoso y cabozantinib (n=323)	Sunitinib (n=328)
Sobrevida libre de progresión		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	144 (45)	191 (58)
Mediana de PFS (meses) ^a (IC del 95%)	16.6 (12.5, 24.9)	8.3 (7.0, 9.7)
Cociente de riesgo HR (IC del 95%) ^b	0.51 (0.41, 0.64)	
Valor p ^{c,d}	<0.0001	
Sobrevida global		
Muertes (%)	67 (21)	99 (30)
Mediana de OS (meses) ^a (IC del 95%)	NA ^e	NA (22.6, NA ^e)
Cociente de riesgo (IC del 98.89%) ^b	0.60 (0.40, 0.89)	
Valor p ^{c,d,f}	0.0010	
Sobrevida global actualizada		
Muertes (%)	121 (37)	150 (46)

Tabla 47: Resultados de eficacia - CHECKMATE-9ER

	Nivolumab intravenoso y cabozantinib (n=323)	Sunitinib (n=328)
Mediana de OS (meses) ^a (IC del 95%)	37.7 (35.5, NA)	34.3 (29.0, NA)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^b	0.70 (0.55, 0.90)	
Tasa de respuesta objetiva confirmada (IC del 95%)^g	55.7% (50.1, 61.2)	27.1% (22.4, 32.3)
Valor p ^h	<0.0001	
Respuesta completa	26 (8%)	15 (4.6%)
Respuesta parcial	154 (48%)	74 (23%)
Mediana de la duración de la respuesta en meses (IC del 95%) ^a	20.2 (17.3, NA ^e)	11.5 (8.3, 18.4)

^a Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

^b Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

^c Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^d Valores p de dos colas de una prueba de rango logarítmico estratificada.

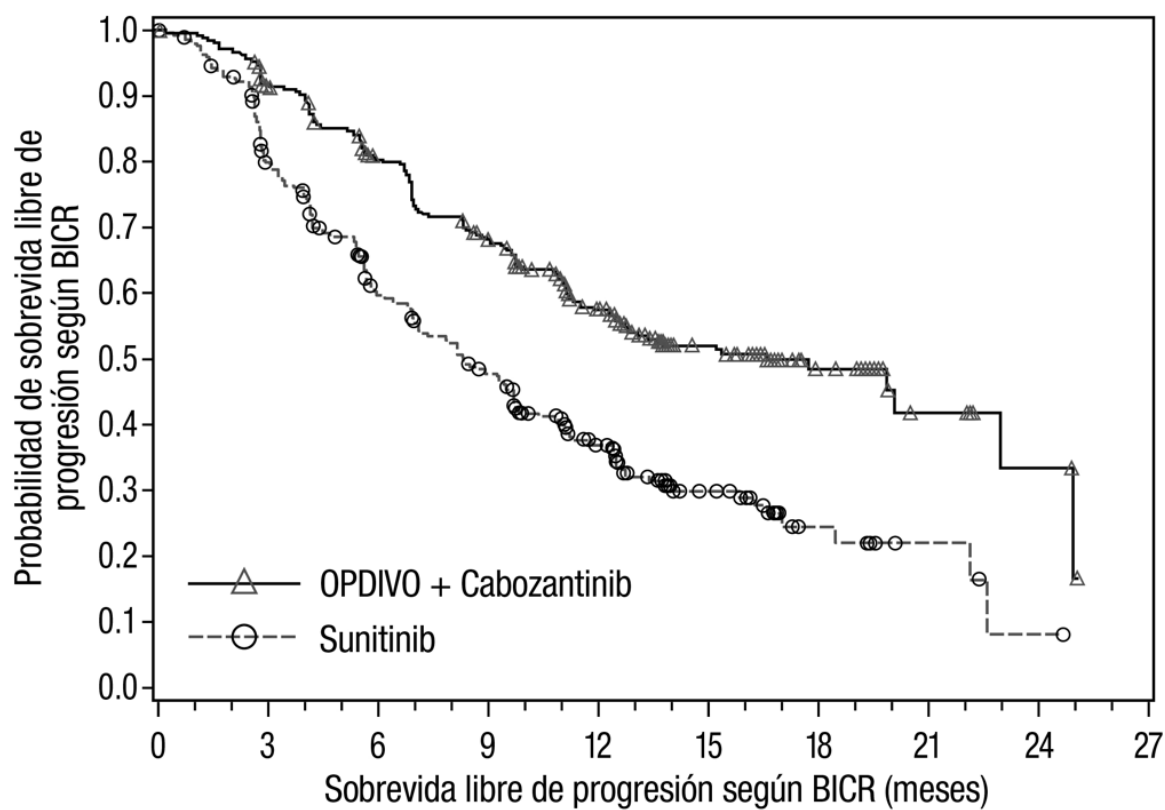
^e No alcanzado.

^f El valor p se compara con el valor alfa asignado de 0.0111 para este análisis preliminar.

^g IC basado en el método de Clopper-Pearson.

^h Valor p de dos colas a partir de una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

Figura 2: Sobrevida libre de progresión - CHECKMATE-9ER



Número de pacientes en riesgo

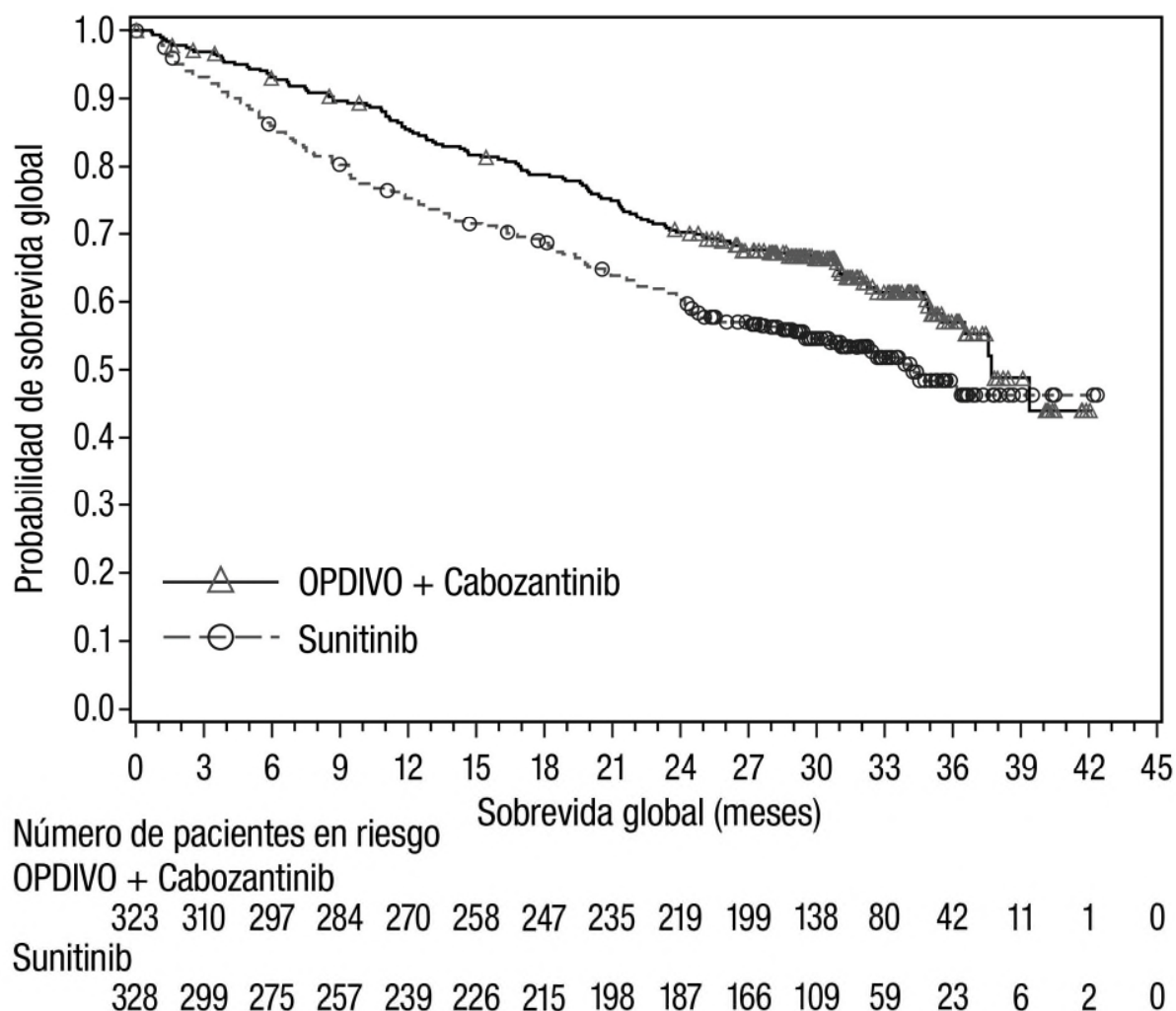
OPDIVO + Cabozantinib

323 279 234 196 144 77 35 11 4 0

Sunitinib

328 228 159 122 79 31 10 4 1 0

Figura 3: Sobrevida global actualizada - CHECKMATE-9ER



En un análisis exploratorio, el análisis actualizado de la OS en pacientes con riesgo IMDC favorable, intermedio, intermedio/alto, y alto demostró un HR (IC del 95%) de 1.03 (0.55, 1.92), 0.74 (0.54, 1.01), 0.65 (0.50, 0.85) y 0.49 (0.31, 0.79), respectivamente.

Carcinoma de células renales tratado previamente

CHECKMATE-025

El CHECKMATE-025 (NCT01668784) fue un ensayo aleatorizado (1:1), abierto, en pacientes con RCC avanzado que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de uno o dos regímenes de terapia antiangiogénica previos. Los pacientes debían tener una Puntuación de Rendimiento de Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$, y fueron incluidos independientemente de su estado de PD-L1. El ensayo excluyó a pacientes con antecedentes o presencia de metástasis cerebrales, tratamiento previo con un inhibidor de mTOR, enfermedad autoinmune activa o afecciones

médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes fueron estratificados por región, grupo de riesgo del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) y número de terapias antiangiogénicas previas. Los pacientes fueron aleatorizados a nivolumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=410) o everolimus 10 mg por vía oral diariamente (n=411). Las primeras evaluaciones del tumor se realizaron 8 semanas después de la aleatorización y continuaron cada 8 semanas a partir de entonces durante el primer año y luego cada 12 semanas hasta la progresión o la discontinuación del tratamiento, lo que ocurriera más tarde. La principal medida de resultados de eficacia fue la sobrevida global (OS).

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: la mediana de edad fue de 62 años (rango: 18 a 88) con un 40% ≥ 65 años de edad y un 9% ≥ 75 años de edad. La mayoría de los pacientes eran varones (75%) y blancos (88%), y el 34% y el 66% de los pacientes tenían un KPS basal de 70% a 80% y de 90% a 100%, respectivamente. La mayoría de los pacientes (77%) habían recibido un tratamiento antiangiogénico previo. La distribución de los pacientes por grupos de riesgo MSKCC fue 34% favorable, 47% intermedio y 19% alto.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para los pacientes aleatorizados a nivolumab intravenoso en comparación con everolimus en el análisis preliminar preespecificado cuando se observaron 398 eventos (70% del número planificado de eventos para el análisis final). Se observó un beneficio de OS independientemente del nivel de expresión de PD-L1. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 48 y la Figura 4.

Tabla 48: Resultados de eficacia - CHECKMATE-025

	Nivolumab intravenoso (n=410)	Everolimus (n=411)
Sobrevida global		
Muertes (%)	183 (45)	215 (52)
Mediana de sobrevida (meses) (IC 95%)	25.0 (21.7, NA ^a)	19.6 (17.6, 23.1)
Cociente de riesgo (IC 95%) ^b	0.73 (0.60, 0.89)	
Valor p ^{c,d}	0.0018	
Tasa de respuesta global confirmada (IC 95%)	21.5% (17.6, 25.8)	3.9% (2.2, 6.2)
Mediana de duración de la respuesta (meses) (IC 95%)	23.0 (12.0, NA ^a)	13.7 (8.3, 21.9)
Mediana del tiempo hasta el inicio de la respuesta confirmada (meses) (mín, máx)	3.0 (1.4, 13.0)	3.7 (1.5, 11.2)

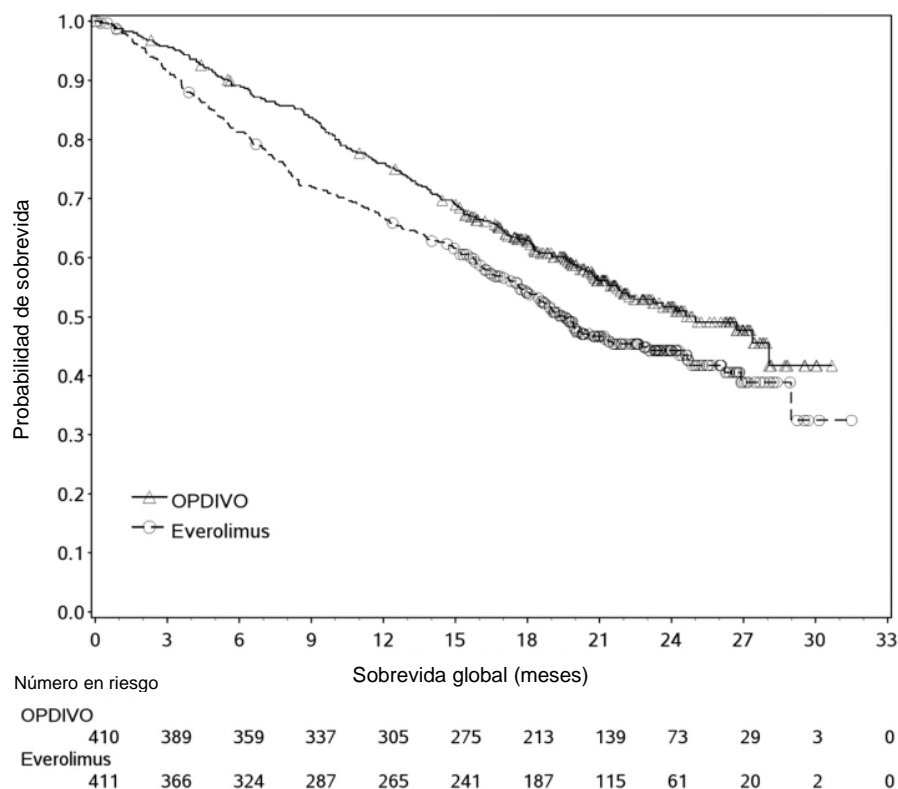
^a No alcanzado.

^b Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^c Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^d El valor p se compara con 0.0148 del valor alfa asignado para este análisis preliminar.

Figura 4: Sobrevida global - CHECKMATE-025



Melanoma irresecable o metastásico

Melanoma metastásico previamente tratado

Se ha demostrado la eficacia de OPDIVO para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico tratado previamente. El uso de OPDIVO para esta indicación está respaldado por la evidencia de un estudio adecuado y bien controlado realizado con nivolumab intravenoso, y datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales que demostraron perfiles farmacocinéticos y de seguridad comparables entre OPDIVO y nivolumab intravenoso. A continuación se puede encontrar una descripción de los resultados de eficacia de este estudio adecuado y bien controlado de nivolumab intravenoso en esta población con melanoma.

OPDIVO no está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos.

CHECKMATE-037

El CHECKMATE-037 (NCT01721746) fue un estudio multicéntrico, abierto, que aleatorizó (2:1) pacientes con melanoma irresecable o metastásico para recibir nivolumab 3 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas o una quimioterapia a elección del investigador, ya sea dacarbazina

1000 mg/m² como monoterapia cada 3 semanas o la combinación de carboplatino AUC 6 por vía intravenosa cada 3 semanas más paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. Los pacientes debían tener progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune, afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica, melanoma ocular, metástasis cerebral activa, o antecedentes de reacciones adversas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento. Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales 9 semanas después de la aleatorización, luego cada 6 semanas durante el primer año, y cada 12 semanas de allí en adelante.

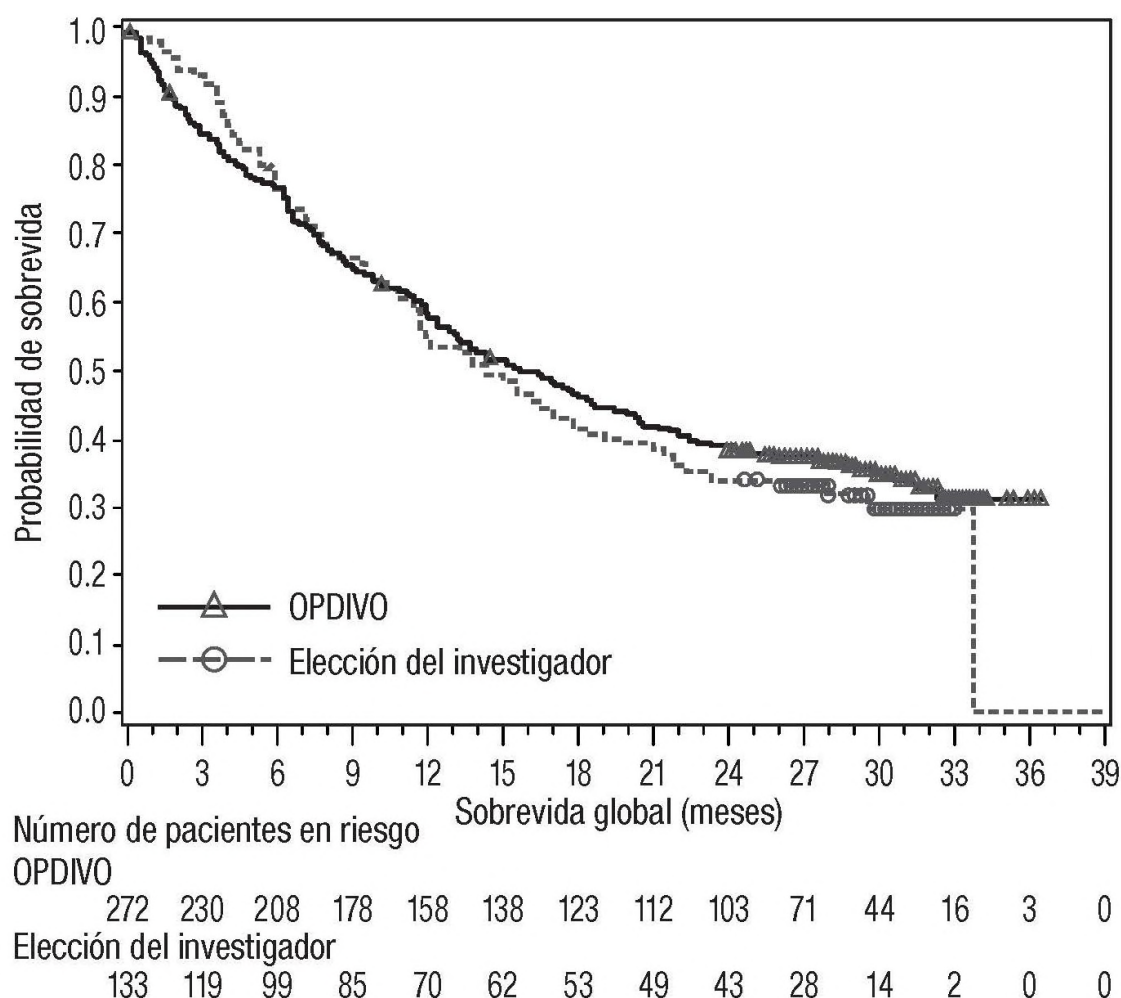
La eficacia se evaluó en un análisis preliminar planeado de rama única, no comparativo, de los primeros 120 pacientes que recibieron nivolumab intravenoso en el CHECKMATE-037 y en quienes la duración mínima del seguimiento fue de 6 meses. Las medidas principales de los resultados de eficacia en esta población fueron la tasa de respuesta global (ORR) confirmada, según se mide por revisión central independiente bajo ciego usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) y la duración de la respuesta.

Entre los 120 pacientes tratados con nivolumab intravenoso, la mediana de la edad fue de 58 años (rango: 25 a 88), el 65% de los pacientes eran de sexo masculino, el 98% eran de raza blanca, y el estado funcional ECOG era 0 (58%) o 1 (42%). Las características de la enfermedad eran enfermedad M1c (76%), positividad para mutación BRAF V600 (22%), nivel elevado de LDH (56%), antecedentes de metástasis cerebral (18%), y dos o más terapias sistémicas previas para la enfermedad metastásica (68%).

La ORR fue del 32% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 23, 41), consistente en 4 respuestas completas y 34 respuestas parciales en pacientes tratados con nivolumab intravenoso. De 38 pacientes con respuesta, 87% tenían respuestas en curso con duraciones que oscilaban entre 2.6+ y 10+ meses, que incluyeron a 13 pacientes con respuestas en curso de 6 meses o más.

Hubo respuestas en pacientes con y sin melanoma positivo para la mutación BRAF V600. Un total de 405 pacientes fueron aleatorizados, y la mediana de la duración de OS fue de 15.7 meses (IC del 95%: 12.9, 19.9) en pacientes tratados con nivolumab intravenoso en comparación con 14.4 meses (IC del 95%: 11.7, 18.2) (HR 0.95; IC del 95.54%: 0.73, 1.24) en pacientes asignados al tratamiento a elección del investigador. La Figura 5 resume los resultados de OS.

Figura 5: Sobrevida global - CHECKMATE-037*



* El análisis primario de OS no se ajustó para tener en cuenta las terapias subsiguientes, con 54 (40.6%) pacientes en la rama de quimioterapia que posteriormente recibieron un tratamiento anti-PD1. La OS puede verse afectada por la tasa de abandonos, el desequilibrio en las terapias subsiguientes y las diferencias en los factores basales.

Melanoma metastásico no tratado previamente

Se ha demostrado la eficacia de OPDIVO para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico no tratado previamente. El uso de OPDIVO para esta indicación está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados realizados con nivolumab intravenoso, y datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales que demostraron perfiles farmacocinéticos y de seguridad comparables entre OPDIVO y nivolumab intravenoso. A continuación se puede encontrar una descripción de los resultados de eficacia de estos estudios adecuados y bien controlados de nivolumab intravenoso en esta población con melanoma.

OPDIVO no está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos.

CHECKMATE-066

El CHECKMATE-066 (NCT01721772) fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (1:1), realizado en 418 pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (*wild-type*). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas o dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por estado PD-L1 ($\geq 5\%$ de tinción en membrana de células tumorales por inmunohistoquímica, versus $< 5\%$ o resultado indeterminado) y estadio M (M0/M1a/M1b versus M1c). Los criterios de elegibilidad clave incluyeron melanoma cutáneo, de mucosa o acral irresecable o metastásico histológicamente confirmado; ausencia de terapia previa para la enfermedad metastásica; finalización de la terapia adyuvante o neoadyuvante previa al menos 6 semanas antes de la aleatorización; estado funcional ECOG 0 o 1; ausencia de enfermedad autoinmune; y ausencia de metástasis cerebrales o leptomeníngicas activas. El ensayo excluyó a pacientes con melanoma ocular. Las evaluaciones tumorales se realizaron 9 semanas después de la aleatorización, luego cada 6 semanas durante el primer año y después cada 12 semanas de allí en adelante. El principal criterio de valoración de la eficacia fue la sobrevida global (OS). Las mediciones adicionales de resultados incluyeron la sobrevida libre de progresión (PFS) y la tasa de respuesta global (ORR) evaluadas por el investigador según los criterios RECIST v1.1.

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: la mediana de la edad fue de 65 años (rango: 18 a 87), el 59% eran de sexo masculino, y el 99.5% eran de raza blanca. Las características de la enfermedad fueron enfermedad en estadio M1c (61%), melanoma cutáneo (74%), melanoma de mucosa (11%), nivel elevado de LDH (37%), PD-L1 $\geq 5\%$ de expresión en membrana de células tumorales (35%) y antecedentes de metástasis cerebral (4%). Más pacientes en la rama de nivolumab intravenoso tuvieron un estado funcional ECOG de 0 (71% versus 58%).

El CHECKMATE-066 demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para la rama de nivolumab intravenoso en comparación con la rama de dacarbazina en un análisis preliminar basado en el 47% de los eventos planeados totales para OS. Al momento del análisis, el 88% (63/72) de los pacientes tratados con nivolumab intravenoso tenían respuestas en curso, incluidos 43 pacientes con respuesta en curso de 6 meses o más. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 49 y la Figura 6.

Tabla 49: Resultados de eficacia - CHECKMATE-066

	Nivolumab intravenoso (n=210)	Dacarbazina (n=208)
Sobrevida global		
Muertes (%)	50 (24)	96 (46)
Mediana, meses (IC 95%)	NA ^a	10.8 (9.3, 12.1)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^b	0.42 (0.30, 0.60)	
Valor p ^{c,d}	<0.0001	
Sobrevida libre de progresión		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	108 (51)	163 (78)

Tabla 49: Resultados de eficacia - CHECKMATE-066

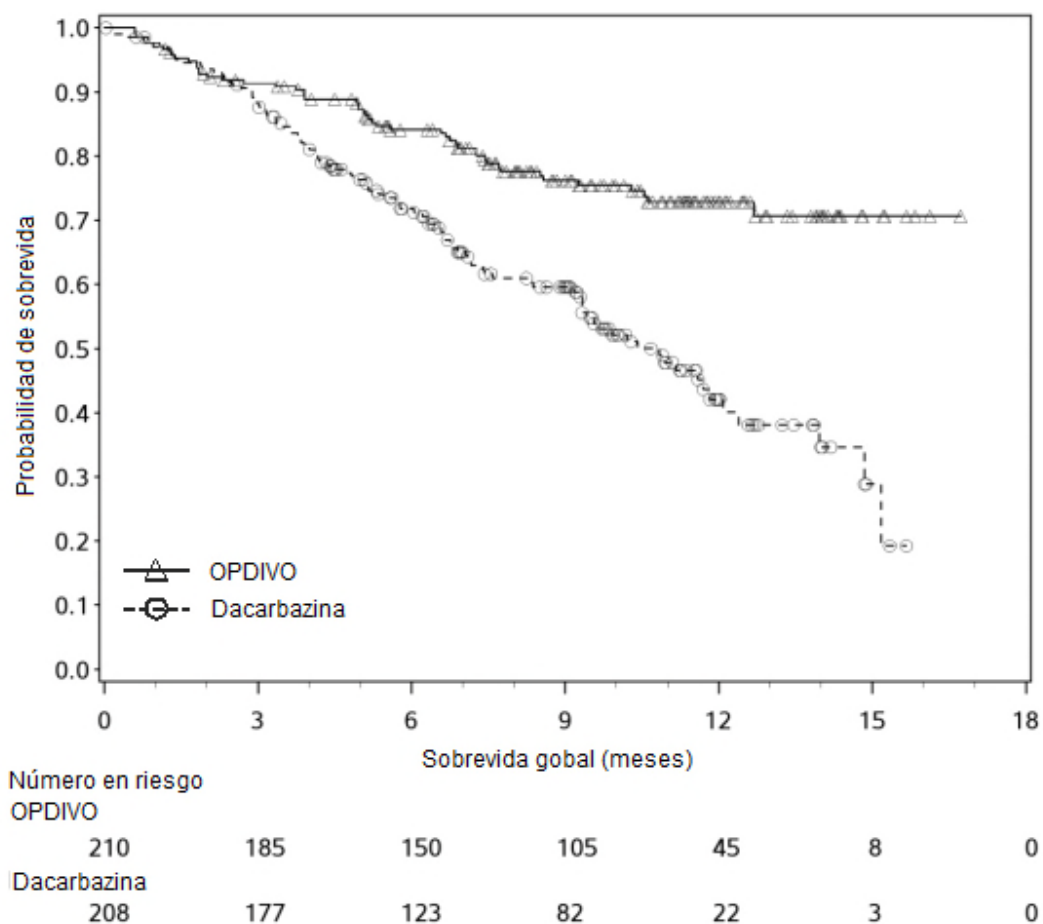
	Nivolumab intravenoso (n=210)	Dacarbazina (n=208)
Mediana, meses (IC del 95%)	5.1 (3.5, 10.8)	2.2 (2.1, 2.4)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^b	0.43 (0.34, 0.56)	
Valor p ^{c,d}	<0.0001	
Tasa de respuesta global	34%	9%
(IC del 95%)	(28, 41)	(5, 13)
Tasa de respuesta completa	4%	1%
Tasa de respuesta parcial	30%	8%

^a No alcanzado.

^b Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^c Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^d El valor p se compara con el valor alfa asignado de 0.0021 para este análisis preliminar.

Figura 6: Sobrevida global - CHECKMATE-066


CHECKMATE-067

El CHECKMATE-067 (NCT01844505) fue un estudio multicéntrico, a doble ciego, que aleatorizó (1:1:1) 945 pacientes con melanoma irresecable o metastásico no tratado previamente a una de las siguientes ramas: nivolumab intravenoso más ipilimumab, nivolumab intravenoso, o ipilimumab. Los pacientes debían haber completado el tratamiento adyuvante o neoadyuvante al menos 6 semanas antes de la aleatorización, no haber sido tratados antes con un anticuerpo anti-CTLA-4, y no presentar evidencia de metástasis cerebral activa, melanoma ocular, enfermedad autoinmune o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir:

- Nivolumab 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por nivolumab como agente único en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (rama de nivolumab más ipilimumab),
- Nivolumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (rama de nivolumab), o
- Ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por placebo cada 2 semanas (rama de ipilimumab).

La aleatorización fue estratificada por expresión de PD-L1 ($\geq 5\%$ versus $< 5\%$ de expresión en membrana celular tumoral) según se determina mediante una prueba de ensayo clínico, estado de mutación BRAF V600, y estadio M según el sistema de estadificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC) (M0, M1a, M1b versus M1c). Las evaluaciones tumorales se realizaron 12 semanas después de la aleatorización, luego cada 6 semanas durante el primer año, y cada 12 semanas de allí en adelante. Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la PFS evaluada por el investigador según los criterios RECIST v1.1 y la OS. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron la ORR confirmada y la duración de la respuesta.

Las características de la población del ensayo fueron las siguientes: mediana de edad 61 años (rango: 18 a 90); 65% de sexo masculino; 97% de raza blanca; estado funcional ECOG de 0 (73%) o 1 (27%). Las características de la enfermedad fueron: enfermedad en Estadio IV AJCC (93%); enfermedad M1c (58%); nivel elevado de LDH (36%); antecedentes de metástasis cerebral (4%); melanoma positivo para mutación BRAF V600 (32%); PD-L1 $\geq 5\%$ de expresión en membrana celular tumoral según se determina por una prueba de ensayo clínico (46%); y terapia adyuvante previa (22%).

El CHECKMATE-067 demostró mejoras estadísticamente significativas en la OS y la PFS para los pacientes aleatorizados a cualquiera de las ramas que contenían nivolumab en comparación con la rama de ipilimumab. El ensayo no fue diseñado para evaluar si la adición de ipilimumab a nivolumab intravenoso mejora la PFS o la OS en comparación con nivolumab intravenoso como monoterapia. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 50 y la Figura 7.

Tabla 50: Resultados de eficacia – CHECKMATE-067

	Nivolumab intravenoso más ipilimumab (n=314)	Nivolumab intravenoso (n=316)	Ipilimumab (n=315)
Sobrevida global^a			
Muertes (%)	128 (41)	142 (45)	197 (63)
Cociente de riesgo ^b (versus ipilimumab) (IC del 95%)	0.55 (0.44, 0.69)	0.63 (0.50, 0.78)	
Valor p ^{c,d}	<0.0001	<0.0001	
Sobrevida libre de progresión^a			
Progresión de la enfermedad o muerte	151 (48%)	174 (55%)	234 (74%)
Mediana (meses) (IC del 95%)	11.5 (8.9, 16.7)	6.9 (4.3, 9.5)	2.9 (2.8, 3.4)
Cociente de riesgo ^b (versus ipilimumab) (IC del 95%)	0.42 (0.34, 0.51)	0.57 (0.47, 0.69)	
Valor p ^{c,e}	<0.0001	<0.0001	
Tasa de respuesta global confirmada^a			
(IC del 95%)	(44, 55)	(34, 46)	(10, 18)
Valor p ^f	<0.0001	<0.0001	
Respuesta completa	8.9%	8.5%	1.9%
Respuesta parcial	41%	31%	12%
Duración de la respuesta			
Proporción ≥6 meses de duración	76%	74%	63%
Rango (meses)	1.2+ a 15.8+	1.3+ a 14.6+	1.0+ a 13.8+

^a Los resultados de OS se basan en el análisis final de OS con 28 meses de seguimiento mínimo; los resultados de PFS (criterio de valoración coprimario) y ORR (criterio de valoración secundario) se basan en el análisis primario con 9 meses de seguimiento mínimo.

^b Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^c Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

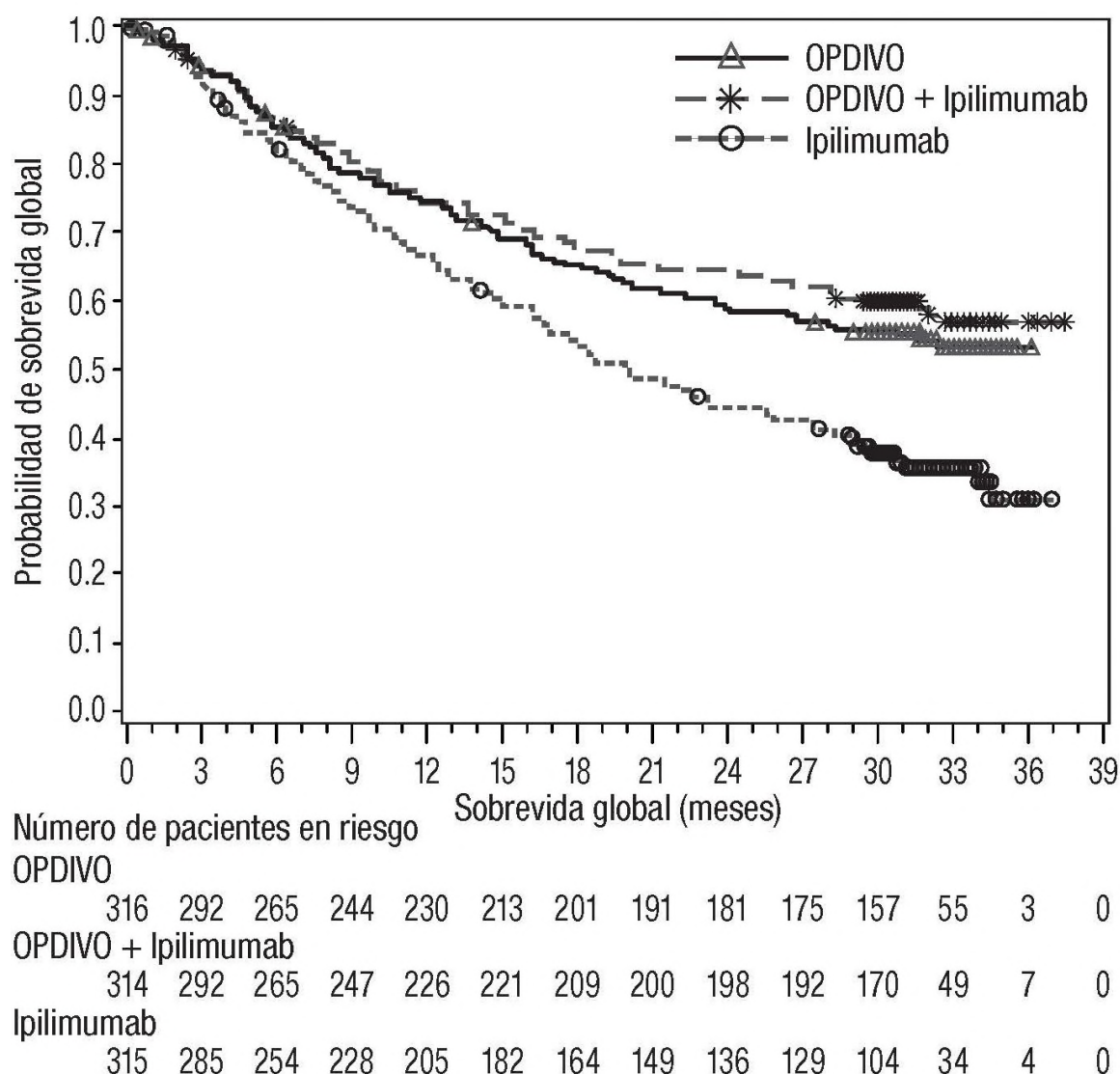
^d Si el máximo de los dos valores p de la OS es menor a 0.04 (el nivel de significación asignado por el procedimiento de Hochberg), entonces ambos valores p son considerados significativos.

^e El valor p se compara con 0.005 del valor alfa asignado para las comparaciones de PFS final entre tratamientos.

^f Basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada.

+ Observación censada

Figura 7: Sobrevida global - CHECKMATE-067



Sobre la base de un seguimiento mínimo de 48 meses, la mediana de la OS no se alcanzó (IC del 95%: 38.2; NA) en la rama de nivolumab intravenoso más ipilimumab. La mediana de la OS fue de 36.9 meses (IC del 95%: 28.3; NA) en la rama de nivolumab intravenoso y de 19.9 meses (IC del 95%: 16.9, 24.6) en la rama de ipilimumab.

Sobre la base de un seguimiento mínimo de 28 meses, la mediana de la PFS fue de 11.7 meses (IC del 95%: 8.9, 21.9) en la rama de nivolumab intravenoso más ipilimumab, de 6.9 meses (IC del 95%: 4.3, 9.5) en la rama de nivolumab intravenoso, y de 2.9 meses (IC del 95%: 2.8, 3.2) en la rama de ipilimumab. Sobre la base de un seguimiento mínimo de 28 meses, la proporción de respuestas que duraron ≥ 24 meses fue del 55% en la rama de nivolumab intravenoso más ipilimumab, del 56% en la rama de nivolumab intravenoso y del 39% en la rama de ipilimumab.

Tratamiento adyuvante del melanoma

Se ha establecido la eficacia de OPDIVO para el tratamiento adyuvante del melanoma en Estadio IIB, Estadio IIC, Estadio III o Estadio IV. El uso de OPDIVO para esta indicación está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados realizados con nivolumab intravenoso. A continuación se puede encontrar una descripción de los resultados de eficacia de estos estudios adecuados y bien controlados de nivolumab intravenoso en esta población con melanoma.

OPDIVO no está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos.

CHECKMATE-76K

El CHECKMATE-76K (NCT04099251) fue un ensayo aleatorizado, a doble ciego, en 790 pacientes con melanoma en Estadio IIB/C completamente reseccionado. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir nivolumab 480 mg o placebo por infusión intravenosa cada 4 semanas durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. El enrolamiento requería la resección completa del melanoma primario con márgenes negativos y un ganglio linfático centinela negativo dentro de las 12 semanas previas a la aleatorización, y un estado funcional ECOG de 0 o 1. El ensayo excluyó a pacientes con melanoma ocular/uveal o mucoso, enfermedad autoinmune, o cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (≥ 10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores, así como pacientes con tratamiento previo para el melanoma, excepto cirugía. La aleatorización se estratificó según la octava edición del sistema de estadificación del AJCC (T3b versus T4a versus T4b). La principal medida de resultados de eficacia fue la sobrevida libre de recurrencia (RFS), definida como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (local, regional o metástasis a distancia), un nuevo melanoma primario o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero y según lo evaluado por el investigador. Las evaluaciones de tumores se realizaron cada 26 semanas durante los años 1 a 3, y posteriormente cada 52 semanas hasta el año 5.

Las características de la población del ensayo fueron: mediana de edad 62 años (rango: 19 a 92), 61% eran hombres, 98% eran blancos, 0.4% negros o afroamericanos, 0.1% asiáticos y 1.1% de raza desconocida, 2.2% hispanos o latinos, 58% no hispanos o latinos, 40% de origen étnico desconocido, y 94% tenían un estado funcional ECOG de 0. El 61% tenía melanoma en Estadio IIB y el 39% tenía melanoma en Estadio IIC.

El CHECKMATE-76K demostró una mejora estadísticamente significativa en la RFS para los pacientes aleatorizados al brazo de nivolumab intravenoso en comparación con el brazo de placebo. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 51 y la Figura 8.

Tabla 51: Resultados de eficacia - CHECKMATE-76K

	Nivolumab intravenoso n=526	Placebo n=264
Sobrevida libre de recurrencia		
Número de eventos, n (%)	66 (13%)	69 (26%)
Mediana (meses) ^b (IC del 95%)	NA ^a (28.5, NA)	NA ^a (21.6, NA)
Cociente de riesgo ^c (IC del 95%) Valor p ^d	0.42 (0.30, 0.59) p<0.0001	

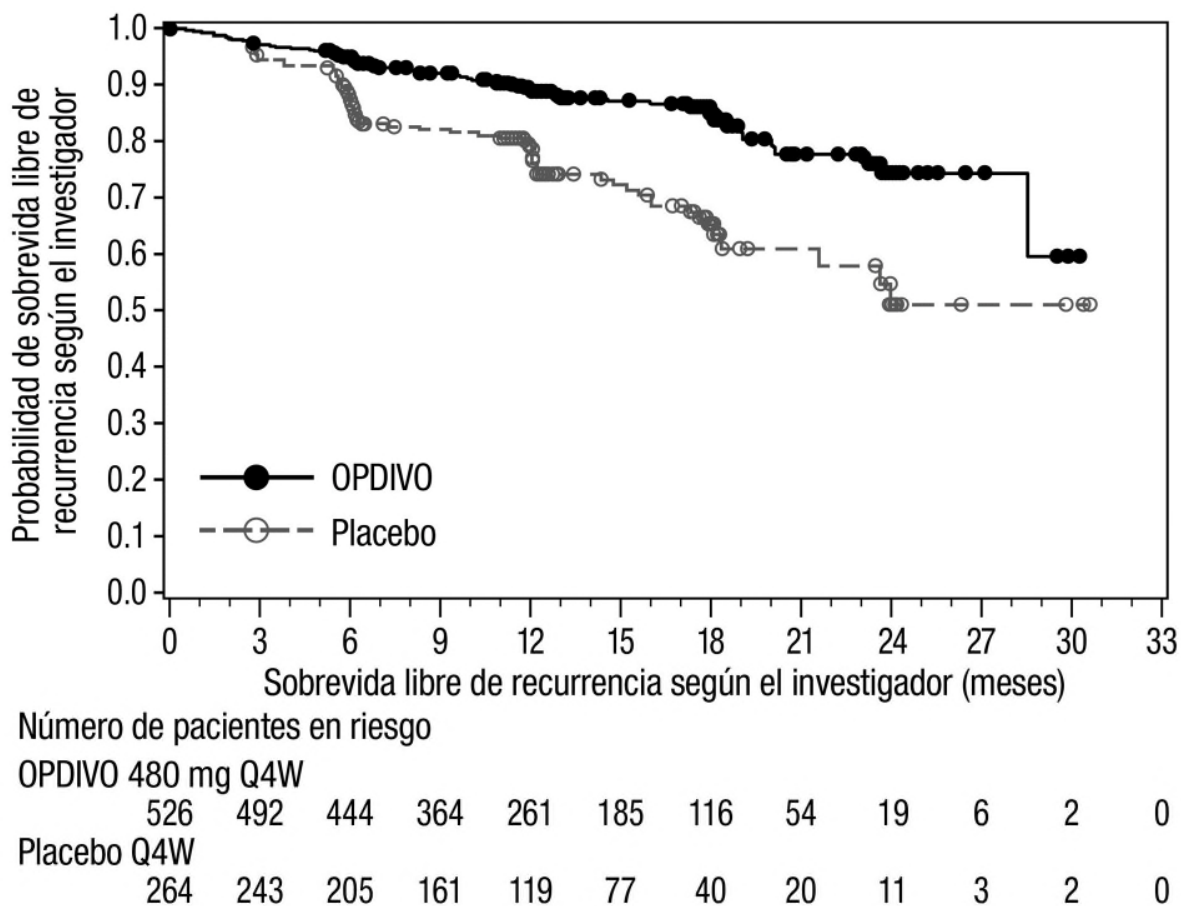
^a No alcanzada.

^b Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

^c El cociente de riesgo es nivolumab intravenoso sobre el placebo basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

^d Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada bilateral. Límite para significación estadística: valor p <0.033.

Figura 8: Sobrevida libre de recurrencia -CHECKMATE-76K



CHECKMATE-238

El CHECKMATE-238 (NCT02388906) fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, en 906 pacientes con melanoma en Estadio IIIB/C o Estadio IV completamente reseccionado. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir nivolumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas o ipilimumab 10 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis y luego cada 12 semanas comenzando en la Semana 24 y hasta 1 año de tratamiento. El enrolamiento requería la resección completa del melanoma con márgenes negativos para la enfermedad dentro de las 12 semanas previas a la aleatorización. El ensayo excluyó a pacientes con antecedentes de melanoma ocular/uveal, enfermedad autoinmune, y cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (≥ 10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otras medicaciones inmunosupresoras, así como a pacientes con terapia previa para el melanoma excepto cirugía, radioterapia adyuvante luego de la resección neuroquirúrgica para lesiones del sistema nervioso central y tratamiento adyuvante previo con interferón completado ≥ 6 meses antes de la aleatorización. La aleatorización se estratificó por estado de PD-L1 (positivo [basado en un nivel

del 5%] versus negativo/indeterminado) y estadio según el AJCC (Estadio IIIB/C versus Estadio IV M1a-M1b versus Estadio IV M1c). La principal medida de resultados de eficacia fue la sobrevida libre de recurrencia (RFS), definida como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (local, regional o metástasis distante), un nuevo melanoma primario o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero, y según la evaluación del investigador. Los pacientes se sometieron a exploraciones por imágenes para determinar la recurrencia tumoral cada 12 semanas durante los primeros 2 años y luego cada 6 meses de allí en adelante.

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: la mediana de edad fue de 55 años (rango: 18 a 86), el 58% eran varones, el 95% eran de raza blanca, y el 90% tenían un estado funcional ECOG de 0. Las características de la enfermedad fueron Estadio AJCC IIIB (34%), Estadio IIIC (47%), Estadio IV (19%), M1a-b (14%), mutación BRAF V600 positiva (42%), sin mutación BRAF (*wild type*) (45%), LDH elevada (8%), expresión de PD-L1 en membrana de células tumorales $\geq 5\%$ determinada por una prueba de ensayo clínico (34%), ganglios linfáticos macroscópicos (48%), y ulceración tumoral (32%).

El CHECKMATE-238 demostró una mejora estadísticamente significativa en la RFS para los pacientes aleatorizados a la rama de nivolumab intravenoso en comparación con aquellos aleatorizados a la rama de ipilimumab 10 mg/kg. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 52 y la Figura 9.

Tabla 52: Resultados de eficacia - CHECKMATE-238

	Nivolumab intravenoso N=453	Ipilimumab 10 mg/kg N=453
Sobrevida libre de recurrencia		
Número de eventos, n (%)	154 (34%)	206 (45%)
Mediana (meses) (IC del 95%)	NA ^a	NA ^a (16.56, NA ^a)
Cociente de riesgo ^b (IC del 95%) Valor p ^{c,d}	0.65 (0.53, 0.80) p<0.0001	
Sobrevida global		
Número de eventos, n (%) ^e	100 (22%)	111 (25%)
Mediana (meses) (IC del 95%)	NA ^a	NA ^a
Cociente de riesgo ^b (IC del 95%) Valor p	0.87 (0.67, 1.14) 0.3148	

^a No alcanzado.

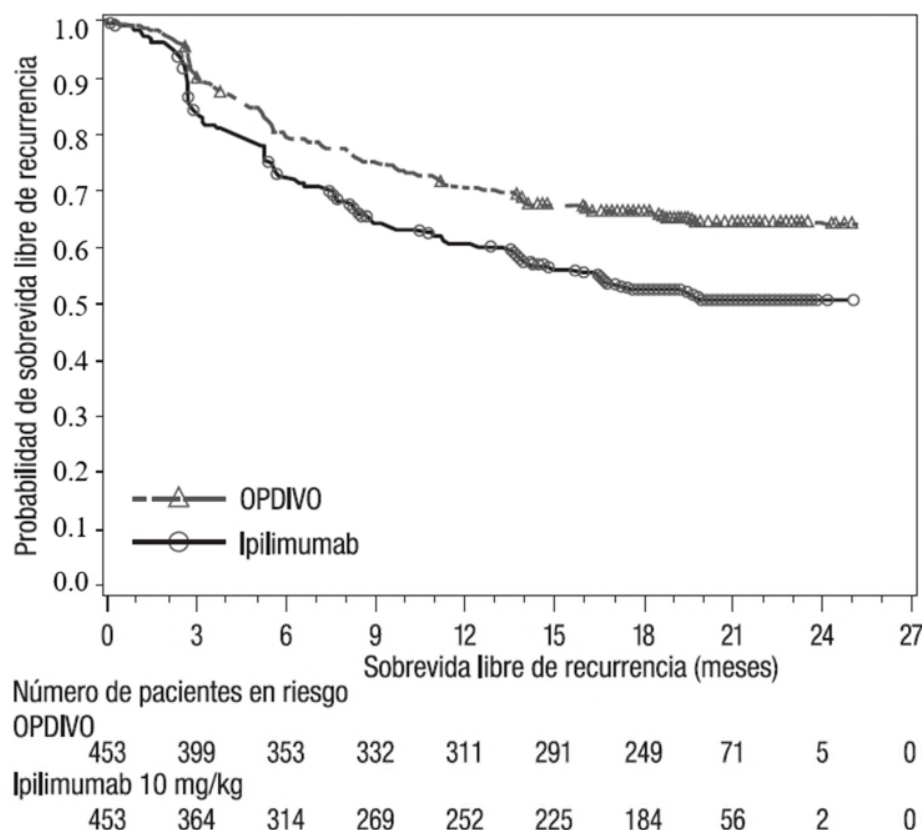
^b Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^c Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^d El valor p se compara con 0.0244 del valor alfa asignado para este análisis.

^e Al momento del análisis final de la OS, se observaron menos eventos de sobrevida global de lo que se preveía originalmente (aproximadamente 302).

Figura 9: Sobrevida libre de recurrencia - CHECKMATE-238



Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas reseccable

Se ha establecido la eficacia de OPDIVO para el tratamiento neoadyuvante del NSCLC reseccable (tumores ≥ 4 cm o ganglios linfáticos positivos) en combinación con quimioterapia con doblete de platino. El uso de OPDIVO para esta indicación está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados realizados con nivolumab intravenoso (CHECKMATE-816, NCT02998528), y datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales que demostraron perfiles farmacocinéticos y de seguridad comparables entre OPDIVO y nivolumab intravenoso. A continuación se puede encontrar una descripción de los resultados de eficacia del estudio adecuado y bien controlado de nivolumab intravenoso en esta población con cáncer de pulmón.

CHECKMATE-816

El CHECKMATE-816 (NCT02998528) fue un ensayo aleatorizado y abierto en pacientes con NSCLC resecable. El ensayo incluyó a pacientes con NSCLC en Estadio IB (≥ 4 cm), II o IIIA resecable y confirmado histológicamente (según los criterios de estadificación del *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control* (AJCC/UICC), séptima edición), estado funcional ECOG 0 o 1, y enfermedad medible (según los criterios RECIST versión 1.1). Se excluyó del estudio a pacientes con NSCLC irresecable o metastásico, mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK conocidas, neuropatía periférica de Grado 2 o mayor, enfermedad autoinmune activa, o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir:

- nivolumab 360 mg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos y quimioterapia con doblete de platino administrada por vía intravenosa cada 3 semanas por hasta 3 ciclos, o
- quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por hasta 3 ciclos.

La quimioterapia con doblete de platino consistió en paclitaxel 175 mg/m² o 200 mg/m² y carboplatino AUC 5 o AUC 6 (cualquier histología); pemetrexed 500 mg/m² y cisplatino 75 mg/m² (histología no escamosa); o gemcitabina 1000 mg/m² o 1250 mg/m² y cisplatino 75 mg/m² (histología escamosa). En el brazo de quimioterapia con doblete de platino, dos opciones de régimen terapéutico adicionales incluyeron vinorelbina 25 mg/m² o 30 mg/m² y cisplatino 75 mg/m²; o docetaxel 60 mg/m² o 75 mg/m² y cisplatino 75 mg/m² (cualquier histología).

Los factores de estratificación para la aleatorización fueron el nivel de expresión tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ frente a $<1\%$ o no cuantificable), el estadio de la enfermedad (IB/II frente a IIIA) y el sexo (masculino frente a femenino). Las evaluaciones tumorales se realizaron en condición basal, dentro de los 14 días posteriores a la cirugía, cada 12 semanas después de la cirugía durante 2 años, luego cada 6 meses durante 3 años, y cada año durante 5 años hasta la recurrencia o progresión de la enfermedad. Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la sobrevida libre de eventos (EFS) basada en la revisión central independiente bajo ciego (BICR) y la respuesta patológica completa (pCR) según lo evaluado por revisión de patología independiente bajo ciego (BIPR). Las medidas de resultados de eficacia adicionales incluyeron la OS.

Un total de 358 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia con doblete de platino (n=179) o quimioterapia con doblete de platino sola (n=179). La mediana de la edad fue de 65 años (rango: 34 a 84) con un 51% de los pacientes ≥ 65 años y un 7% de los pacientes ≥ 75 años; el 50% eran asiáticos, el 47% eran blancos, el 2% eran negros y el 71% eran hombres. El estado funcional ECOG basal fue 0 (67%) o 1 (33%); el 50% tenía tumores con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$; el 35% tenía enfermedad en estadio IB/II y el 64% en estadio IIIA; el 51% tenía tumores con histología escamosa y el 49% tenía tumores con histología no escamosa; y el 89% eran exfumadores/fumadores actuales.

El 83% de los pacientes del brazo de nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia con doblete de platino se sometieron a cirugía definitiva, en comparación con el 75% de los pacientes del brazo de quimioterapia con doblete de platino.

El estudio demostró mejoras estadísticamente significativas en EFS y pCR. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 53 y la Figura 10.

Tabla 53: Resultados de eficacia - CHECKMATE-816

	Nivolumab intravenoso y quimioterapia con doblete de platino (n=179)	Quimioterapia con doblete de platino (n=179)
Sobrevida libre de eventos (EFS) por BICR		
Eventos (%)	64 (35.8)	87 (48.6)
Mediana (meses) ^a (IC del 95%)	31.6 (30.2, NA)	20.8 (14.0, 26.7)
Cociente de riesgo ^b (IC del 95%)	0.63 (0.45, 0.87)	
Valor p de rango logarítmico estratificado ^c	0.0052	
Respuesta patológica completa (pCR) por BIPR		
Número de pacientes con pCR	43	4
Tasa de pCR (%), (IC del 95%) ^d	24.0 (18.0, 31.0)	2.2 (0.6, 5.6)
Diferencia de tratamiento estimada (IC del 95%) ^e	21.6 (15.1, 28.2)	
Valor p ^f	<0.0001	

El seguimiento mínimo para la EFS fue de 21 meses.

^a Estimación por Kaplan-Meier.

^b Basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

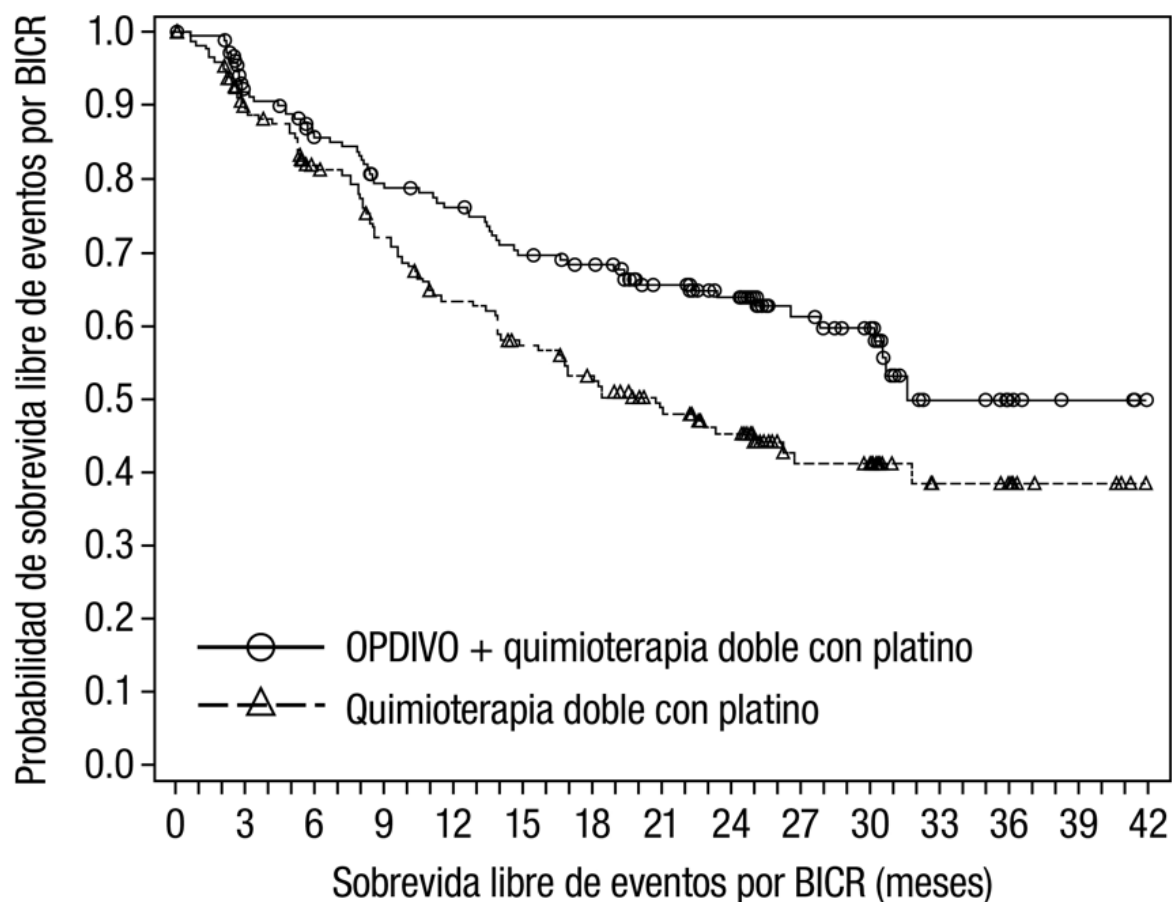
^c Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada. Límite para significación estadística: valor p <0.0262.

^d Basado en el método de Clopper y Pearson.

^e Diferencia ajustada por estratos basada en el método de ponderación de Cochran-Mantel-Haenszel.

^f A partir de una prueba de CMH estratificada.

Figura 10: Sobrevida libre de eventos - CHECKMATE-816



Número de pacientes en riesgo

OPDIVO + quimioterapia doble con platino

179 151 136 124 118 107 102 87 74 41 34 13 6 3 0

Quimioterapia doble con platino

179 144 126 109 94 83 75 61 52 26 24 13 11 4 0

Al momento del análisis de EFS, el 26% de los pacientes habían fallecido. Un análisis preliminar preespecificado de OS dio por resultado un HR de 0.57 (IC del 95%: 0.38, 0.87), el cual no cruzó el límite de significación estadística.

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable

Se ha establecido la eficacia de OPDIVO para el tratamiento neoadyuvante del NSCLC resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios linfáticos positivos) y sin mutaciones de EGFR ni reordenamientos de ALK en combinación con quimioterapia con doblete de platino seguida de tratamiento adyuvante con nivolumab intravenoso. El uso de OPDIVO para esta indicación está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados realizados con nivolumab intravenoso (CHECKMATE-

77T, NCT04025879), y datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales que demostraron perfiles farmacocinéticos y de seguridad comparables entre OPDIVO y nivolumab intravenoso. A continuación se puede encontrar una descripción de los resultados de eficacia del estudio adecuado y bien controlado de nivolumab intravenoso en esta población con cáncer de pulmón.

CHECKMATE-77T

La eficacia de nivolumab intravenoso, en combinación con quimioterapia con doblete de platino, seguido de cirugía, y tratamiento adyuvante continuo con nivolumab intravenoso como agente único, se investigó en el CHECKMATE-77T (NCT04025879), un ensayo aleatorizado, doble ciego, en 461 pacientes con NSCLC resecable. El ensayo incluyó a pacientes con NSCLC en Estadio IIA (>4 cm) a IIIB (T3-T4 N2) (según el Manual de Estadificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer [AJCC], 8.^a edición) resecable, sospechado o confirmado histológicamente, y estado funcional ECOG 0 o 1. Se excluyeron del estudio los pacientes con NSCLC irresecable o metastásico, mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK conocidas, metástasis cerebral, neuropatía periférica de Grado 2 o mayor, enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis no infecciosa activa (sintomática y/o que requiriera tratamiento), enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. La aleatorización se estratificó por nivel de expresión tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$ frente a indeterminado/no evaluable), estadio de la enfermedad (Estadio II frente a Estadio III) e histología del tumor (escamoso frente a no escamoso).

Los pacientes fueron aleatorizados (en una proporción 1:1) para recibir:

- Nivolumab neoadyuvante 360 mg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas durante cuatro ciclos:
 - Paclitaxel 175 mg/m² o 200 mg/m² y carboplatino AUC 5 o AUC 6 (cualquier histología)
 - Pemetrexed 500 mg/m² y cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5 o AUC 6 (histología no escamosa)
 - Cisplatino 75 mg/m² y docetaxel 75 mg/m² (histología escamosa).

Dentro de los 90 días posteriores a la cirugía, se administró nivolumab 480 mg por vía intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas.

o

- Placebo neoadyuvante administrado por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia con doblete de platino (*ver arriba*) cada 3 semanas durante cuatro ciclos. Dentro de los 90 días posteriores a la cirugía, se administró placebo por vía intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas.

Todos los medicamentos del estudio se administraron por infusión intravenosa. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, la recurrencia o una toxicidad inaceptable durante hasta 13 ciclos (1 año). Se realizaron evaluaciones del tumor cada 12 semanas durante 2 años, luego cada 24 semanas durante hasta 5 años, o hasta que la recurrencia o progresión de la enfermedad se confirmara mediante BICR.

El ensayo no fue diseñado para aislar el efecto de nivolumab intravenoso en cada fase (neoadyuvante o adyuvante) del tratamiento.

La principal medida de resultado de eficacia fue la sobrevida libre de eventos (EFS) basada en la evaluación BICR. Las medidas de resultados de eficacia adicionales incluyeron la sobrevida global (OS), la respuesta patológica completa (pCR) y la respuesta patológica mayor (MPR).

La mediana de edad fue de 66 años (rango: 35 a 86); el 71% eran hombres; el 72% eran blancos, el 25% eran asiáticos, el 1.7% eran negros, y el 1.5% eran de raza mixta/raza desconocida/no informada; y el 6% eran hispanos o latinos. El estado funcional ECOG basal era 0 (62%) o 1 (38%); el 56% tenía tumores con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, y el 40% tenía tumores con expresión de PD-L1 $< 1\%$; el 35% tenía enfermedad en estadio II, y el 64% tenía enfermedad en estadio III; el 23% tenía enfermedad N1, y el 39% tenía enfermedad N2; el 51% tenía tumores con histología escamosa, y el 49% tenía tumores con histología no escamosa; y el 90% eran exfumadores/fumadores actuales.

El 78% de los pacientes de la rama de nivolumab intravenoso neoadyuvante en combinación con quimioterapia con doblete de platino seguido de nivolumab intravenoso adyuvante se sometieron a cirugía definitiva, en comparación con el 77% de los pacientes de la rama placebo neoadyuvante y quimioterapia con doblete de platino seguido de placebo.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la EFS para los pacientes tratados con nivolumab intravenoso neoadyuvante en combinación con quimioterapia con doblete de platino seguido de nivolumab intravenoso como agente único, en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo en combinación con quimioterapia con doblete de platino seguido de placebo. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 54 y la Figura 11.

Tabla 54: Resultados de eficacia - CHECKMATE-77T

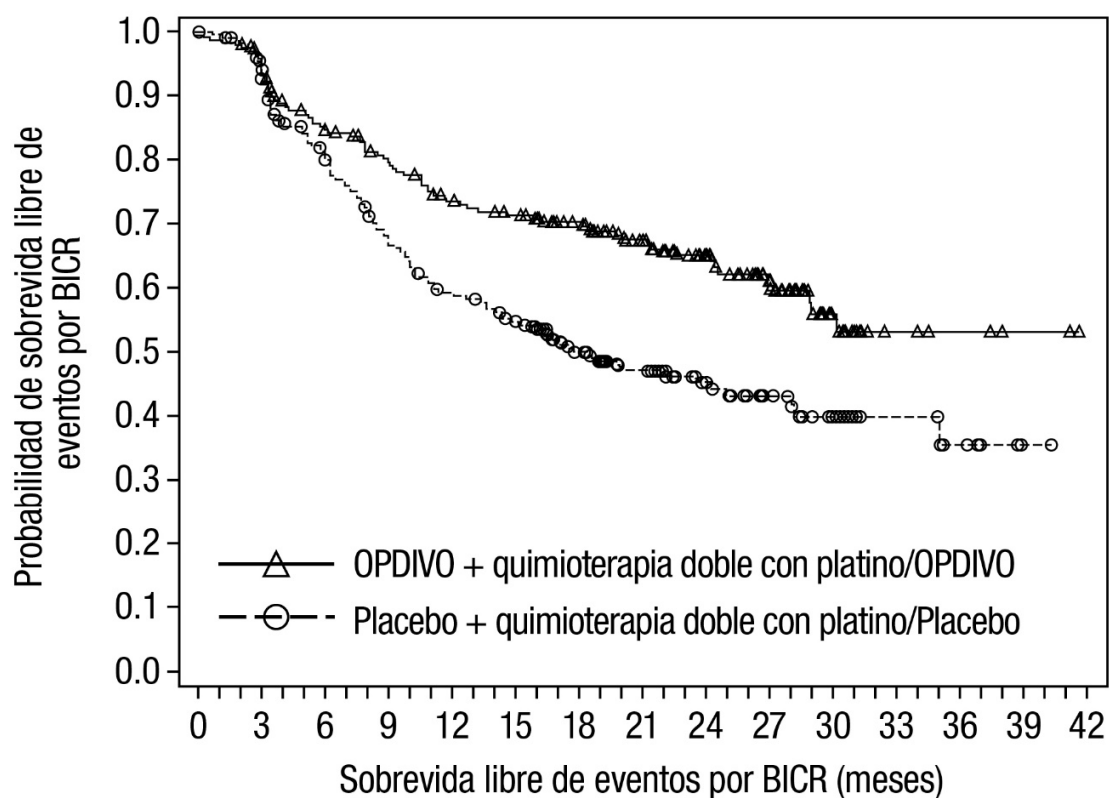
	Nivolumab intravenoso neoadyuvante y quimioterapia con doblete de platino/ Nivolumab intravenoso adyuvante (n=229)	Placebo neoadyuvante y quimioterapia con doblete de platino /Placebo adyuvante (n=232)
Sobrevida libre de eventos (EFS) por BICR		
Eventos (%)	76 (33%)	113 (49%)
Mediana (meses) ^a (IC del 95%)	NA (28.9, NA)	18.4 (13.6, 28.1)
Cociente de riesgo ^b (IC del 95%)	0.58 (0.43, 0.78)	
Valor p de rango logarítmico estratificado ^c	0.00025	

^a Estimación de Kaplan-Meier.

^b Basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

^c Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada. Límite para significación estadística: valor $p < 0.0264$.

Figura 11: Sobrevida libre de eventos - CHECKMATE-77T



Número de pacientes en riesgo

OPDIVO + quimioterapia doble con platino/OPDIVO

229 208 173 157 141 134 115 89 69 46 20 7 4 2 0

Placebo + quimioterapia doble con platino/Placebo

232 204 165 138 118 106 78 59 44 29 19 10 6 1 0

En un análisis descriptivo preespecificado, la tasa de pCR fue del 25% (IC del 95%: 20, 31) en la rama de nivolumab intravenoso y del 4.7% (IC del 95%: 2.4, 8) en la rama de placebo.

Al momento del análisis de EFS, los datos de OS no estaban maduros.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico

Tratamiento de segunda línea del NSCLC metastásico

Se ha demostrado la eficacia de OPDIVO para el tratamiento del NSCLC tratado previamente con quimioterapia basada en platino. Los pacientes con aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK debían presentar progresión de la enfermedad con una terapia aprobada por la FDA para estas aberraciones antes de recibir OPDIVO. El uso de OPDIVO para esta indicación está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados realizados con nivolumab intravenoso, y datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales que demostraron perfiles farmacocinéticos y de seguridad comparables entre OPDIVO y nivolumab intravenoso. A continuación se puede encontrar una descripción de los resultados de eficacia de este estudio adecuado y bien controlado de nivolumab intravenoso en esta población con cáncer de pulmón.

CHECKMATE-017

El CHECKMATE-017 (NCT01642004) fue un ensayo aleatorizado (1:1), abierto, en 272 pacientes con NSCLC escamoso metastásico que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia con doblete de platino previo. Los pacientes recibieron nivolumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=135) o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas (n=137). La aleatorización se estratificó por tratamiento previo con paclitaxel versus otro tratamiento previo, y por región (EE. UU./Canadá versus Europa versus Resto del Mundo). Este ensayo incluyó a pacientes independientemente de su estado de PD-L1. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, enfermedad pulmonar intersticial sintomática o metástasis cerebral no tratada. Los pacientes con metástasis cerebral tratada eran elegibles si retornaban al estado neurológico basal al menos 2 semanas antes del enrolamiento, y no estaban recibiendo corticosteroides, o se encontraban con una dosis estable o en disminución de <10 mg de equivalentes de prednisona por día. Las primeras evaluaciones tumorales se llevaron a cabo 9 semanas después de la aleatorización y continuaron cada 6 semanas de allí en adelante. La medida de resultados de eficacia principal fue la sobrevida global (OS). Las mediciones adicionales de resultados de eficacia fueron la ORR y la PFS evaluadas por el investigador.

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: la mediana de la edad fue de 63 años (rango: 39 a 85), con un 44% de ≥65 años de edad y un 11% de ≥75 años de edad. La mayoría de los pacientes era de raza blanca (93%) y sexo masculino (76%); la mayoría de los pacientes fueron enrolados en Europa (57%), y los restantes en EE. UU./Canadá (32%) y el resto del mundo (11%). El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (24%) o 1 (76%), y el 92% de los pacientes eran exfumadores/fumadores actuales. Las características basales de la enfermedad de la población según reportaron los investigadores fueron Estadio IIIB (19%), Estadio IV (80%) y metástasis cerebrales (6%). Todos los pacientes recibieron terapia previa con un régimen con doblete de platino, y el 99% de los pacientes tenían tumores con histología de células escamosas.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para los pacientes aleatorizados a nivolumab intravenoso en comparación con docetaxel en el análisis preliminar

preespecificado cuando se observaron 199 eventos (el 86% de la cantidad planeada de eventos para el análisis final). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 55 y la Figura 12.

Tabla 55: Resultados de eficacia - CHECKMATE-017

	Nivolumab intravenoso (n=135)	Docetaxel (n=137)
Sobrevida global		
Muertes (%)	86 (64%)	113 (82%)
Mediana (meses) (IC del 95%)	9.2 (7.3, 13.3)	6.0 (5.1, 7.3)
Cociente de riesgo (IC 95%) ^a	0.59 (0.44, 0.79)	
Valor p ^{b,c}	0.0002	
Tasa de respuesta global	27 (20%)	12 (9%)
(IC del 95%)	(14, 28)	(5, 15)
Valor p ^d	0.0083	
Respuesta completa	1 (0.7%)	0
Mediana de la duración de la respuesta (meses) (IC del 95%)	NA ^e (9.8, NA ^e)	8.4 (3.6, 10.8)
Sobrevida libre de progresión		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	105 (78%)	122 (89%)
Mediana (meses)	3.5	2.8
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^a	0.62 (0.47, 0.81)	
Valor p ^b	0.0004	

^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

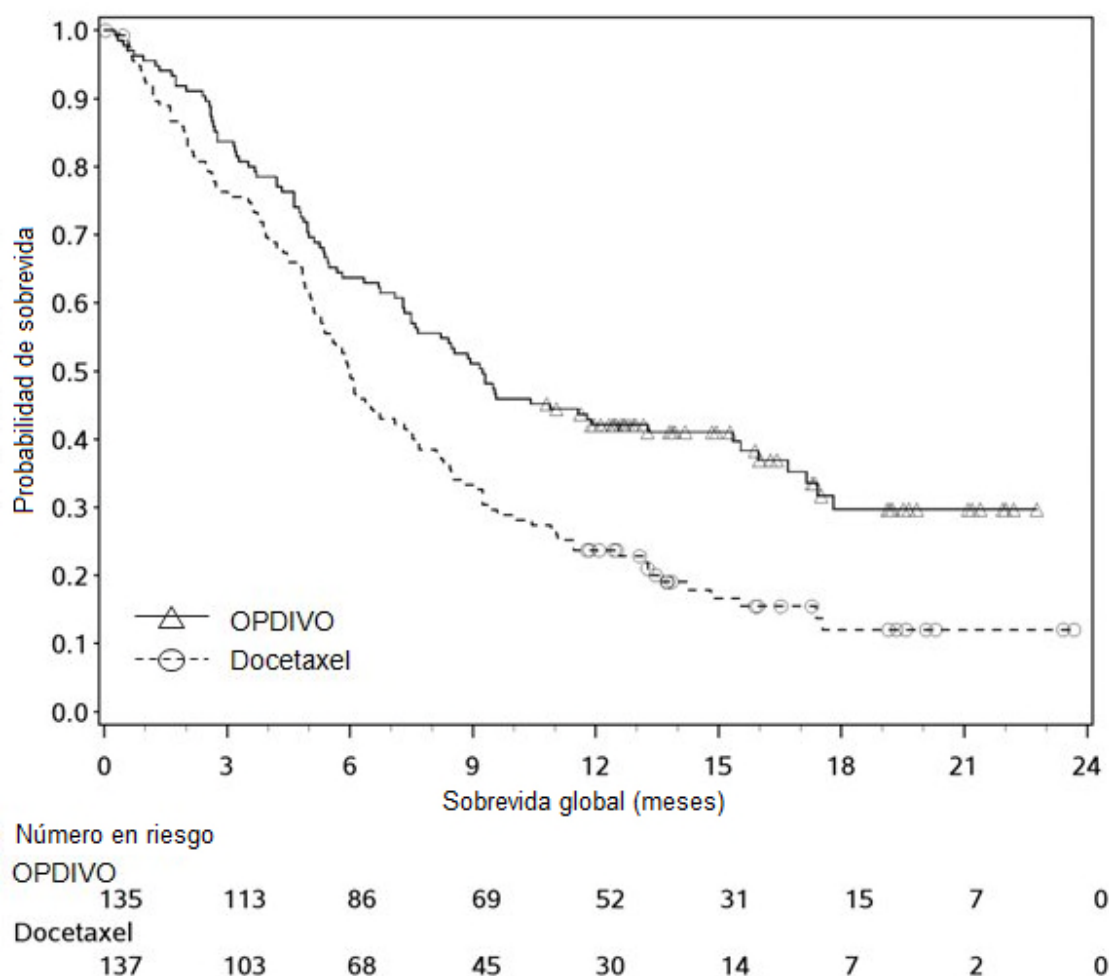
^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^c El valor p se compara con 0.0315 del valor alfa asignado para este análisis preliminar.

^d Basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada.

^e No alcanzado.

Figura 12: Sobrevida global - CHECKMATE-017



Las muestras tumorales de archivo fueron evaluadas retrospectivamente en cuanto a la expresión de PD-L1. En toda la población de ensayo, el 17% de 272 los pacientes tuvieron resultados no cuantificables. Entre los 225 pacientes con resultados cuantificables, el 47% tuvieron NSCLC de células escamosas PD-L1 negativo, definido como <1% de células tumorales que expresaban PD-L1 y el 53% tuvieron NSCLC de células escamosas PD-L1 positivo, definido como ≥1% de células tumorales que expresaban PD-L1. En los análisis exploratorios preespecificados por subgrupos, los cocientes de riesgo para supervivencia fueron 0.58 (IC del 95%: 0.37, 0.92) en el subgrupo PD-L1 negativo y 0.69 (IC del 95%: 0.45, 1.05) en el subgrupo PD-L1 positivo.

CHECKMATE-057

El CHECKMATE-057 (NCT01673867) fue un estudio aleatorizado (1:1), de diseño abierto, de 582 pacientes con NSCLC no escamoso metastásico, que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia con doblete de platino previo. Se permitió una terapia dirigida previa apropiada en pacientes con mutación EGFR sensibilizante conocida o translocación de ALK. Los pacientes recibieron nivolumab 3 mg/kg por infusión

intravenosa cada 2 semanas (n=292) o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas (n=290). La aleatorización fue estratificada por terapia de mantenimiento previa (sí versus no) y número de terapias previas (1 versus 2). El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, enfermedad pulmonar intersticial sintomática o metástasis cerebral no tratada. Los pacientes con metástasis cerebral tratada fueron elegibles si eran neurológicamente estables. Las primeras evaluaciones tumorales se llevaron a cabo 9 semanas después de la aleatorización y continuaron cada 6 semanas de allí en adelante. La principal medición del resultado de eficacia fue la sobrevida global (OS). Las mediciones adicionales de resultados de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la sobrevida libre de progresión (PFS) evaluadas por el investigador. Asimismo, se llevaron a cabo análisis preespecificados en subgrupos definidos por la expresión de PD-L1.

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: la mediana de la edad fue de 62 años (rango: 21 a 85), con el 42% de los pacientes ≥65 años y el 7% de los pacientes ≥75 años. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (92%) y sexo masculino (55%); la mayoría de los pacientes fueron enrolados en Europa (46%), seguida por EE. UU./Canadá (37%) y el resto del mundo (17%). El estado funcional ECOG basal fue 0 (31%) o 1 (69%), el 79% eran exfumadores o fumadores actuales, el 3.6% tenía NSCLC con reordenamiento de ALK, el 14% tenía NSCLC con mutación EGFR, y el 12% tenía metástasis cerebral previamente tratada. La terapia previa incluyó un régimen con doblete de platino (100%), y el 40% recibió terapia de mantenimiento como parte del régimen de primera línea. Los subtipos histológicos incluyeron adenocarcinoma (93%), de células grandes (2.4%) y broncoalveolar (0.9%).

El CHECKMATE-057 demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para los pacientes aleatorizados a nivolumab intravenoso en comparación con docetaxel en el análisis preliminar preespecificado, cuando se observaron 413 eventos (93% del número planeado de eventos para el análisis final). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 56 y la Figura 13.

Tabla 56: Resultados de eficacia - CHECKMATE-057

	Nivolumab intravenoso (n=292)	Docetaxel (n=290)
Sobrevida global		
Muertes (%)	190 (65%)	223 (77%)
Mediana (meses) (IC del 95%)	12.2 (9.7, 15.0)	9.4 (8.0, 10.7)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^a	0.73 (0.60, 0.89)	
Valor p ^{b,c}	0.0015	
Tasa de respuesta global	56 (19%)	36 (12%)
(IC del 95%)	(15, 24)	(9, 17)
Valor p ^d	0.02	
Respuesta completa	4 (1.4%)	1 (0.3%)
Mediana de la duración de la respuesta (meses) (IC del 95%)	17 (8.4, NA ^e)	6 (4.4, 7.0)
Sobrevida libre de progresión		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	234 (80%)	245 (84%)
Mediana (meses)	2.3	4.2
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^a	0.92 (0.77, 1.11)	
Valor p ^b	0.39	

^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

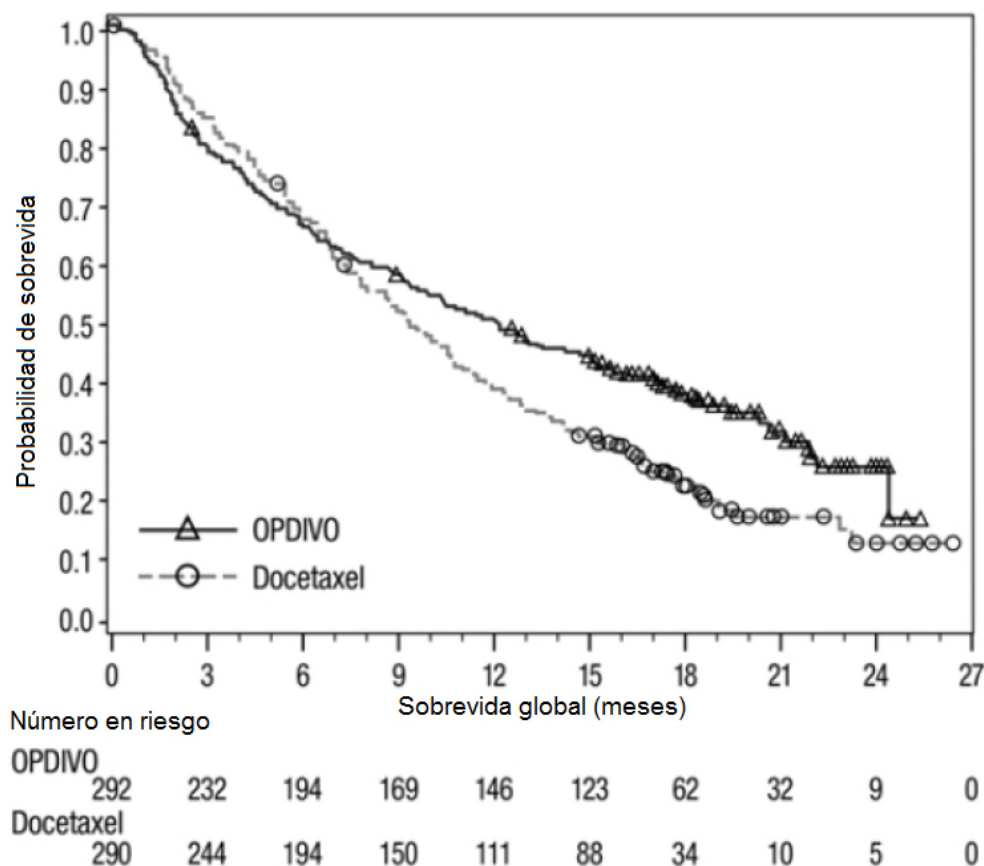
^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^c El valor p se compara con 0.0408 del valor alfa asignado para este análisis preliminar.

^d Basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada.

^e No alcanzado.

Figura 13: Sobrevida global - CHECKMATE-057



Las muestras tumorales de archivo fueron evaluadas en cuanto a la expresión de PD-L1 tras completar el ensayo. En toda la población de estudio, el 22% de 582 los pacientes tuvieron resultados no cuantificables. De los 455 pacientes restantes, la proporción de pacientes en subgrupos determinados retrospectivamente sobre la base del análisis de PD-L1 usando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx fueron: 46% PD-L1 negativos, definidos como <1% de células tumorales que expresan PD-L1, y 54% con expresión de PD-L1, definidos como $\geq 1\%$ de células tumorales que expresan PD-L1. Entre los 246 pacientes con tumores que expresan PD-L1, el 26% tenía $\geq 1\%$ pero <5% de células tumorales con tinción positiva, el 7% tenía $\geq 5\%$ pero <10% de células tumorales con tinción positiva, y el 67% (165/246) tenía $\geq 10\%$ de células tumorales con tinción positiva. Las Figuras 14 y 15 sintetizan los resultados de análisis preespecificados de OS y PFS en subgrupos determinados por el porcentaje de células tumorales que expresan PD-L1.

Figura 14: Diagrama de bosque: OS Basada en la expresión de PD-L1-CHECKMATE-057

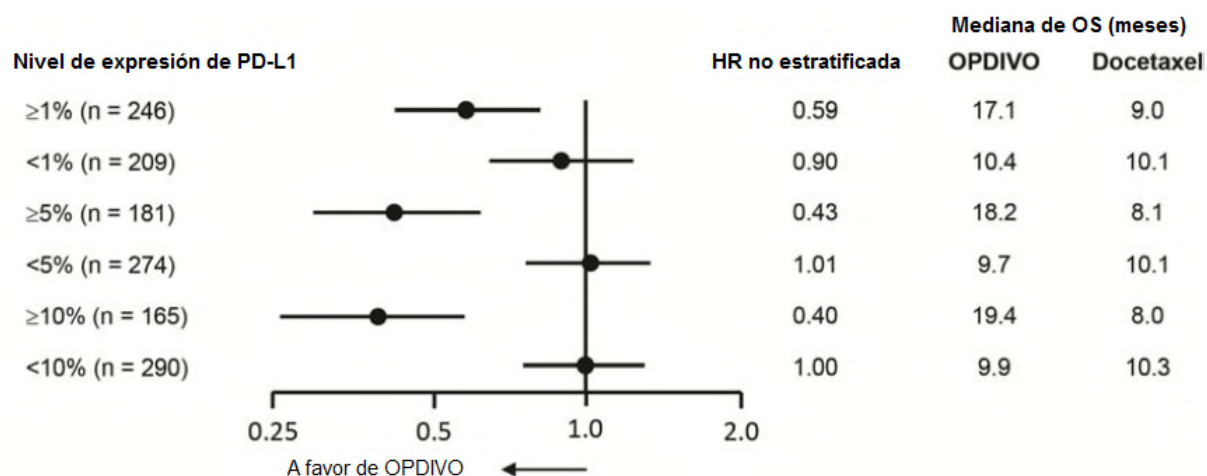
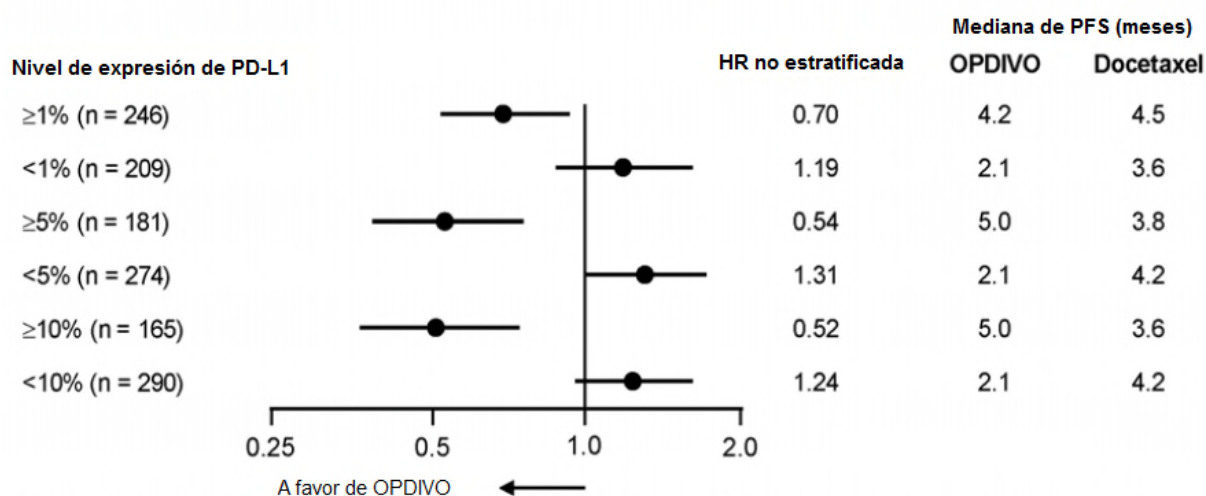


Figura 15: Diagrama de bosque: PFS basada en la expresión de PD-L1-CHECKMATE-057



Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico

Se ha demostrado la eficacia de OPDIVO para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento con platino. El uso de OPDIVO para esta indicación está respaldado por la evidencia de un estudio adecuado y bien controlado realizado con nivolumab intravenoso, y datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales que demostraron perfiles farmacocinéticos y de seguridad comparables entre OPDIVO y nivolumab intravenoso. A continuación se puede encontrar una descripción de los resultados de eficacia del estudio adecuado y bien controlado de nivolumab intravenoso en esta población con carcinoma de cabeza y cuello.

CHECKMATE-141

El CHECKMATE-141 (NCT02105636) fue un ensayo aleatorizado (2:1), con control activo, abierto, que enroló pacientes con SCCHN metastásico o recurrente que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses después de recibir una terapia previa basada en platino administrada en el entorno adyuvante, neoadyuvante, primario (irresecable localmente avanzado) o metastásico. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión, carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe, carcinoma de células escamosas de histología primaria desconocida, de glándulas salivales o de histologías no escamosas (por ejemplo, melanoma de mucosa), o con metástasis cerebral no tratada. Los pacientes con metástasis cerebral tratada eran elegibles si presentaban una condición neurológica estable. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas, o un agente a elección del investigador, cetuximab (dosis inicial de 400 mg/m² por vía intravenosa seguida por 250 mg/m² semanalmente), o metotrexato (40 a 60 mg/m² por vía intravenosa semanalmente), o docetaxel (30 a 40 mg/m² por vía intravenosa semanalmente).

La aleatorización se estratificó por tratamiento previo con cetuximab (sí/no). Las primeras evaluaciones tumorales se llevaron a cabo 9 semanas después de la aleatorización y continuaron cada 6 semanas de allí en adelante. La principal medida de resultados de eficacia fue la OS. Las medidas adicionales de resultados de eficacia fueron la PFS y la ORR.

Un total de 361 pacientes fueron aleatorizados: 240 pacientes al brazo de nivolumab intravenoso y 121 pacientes al brazo del agente a elección del investigador (docetaxel: 45%, metotrexato: 43%; y cetuximab: 12%). Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: mediana de la edad fue de 60 años (rango: 28 a 83), con un 31% ≥65 años de edad; 83% eran blancos, 12% eran asiáticos y 4% eran negros; y 83% de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (20%) o 1 (78%); el 76% eran exfumadores o fumadores actuales, el 90% tenía enfermedad en Estadio IV; el 45% de los pacientes recibieron solo una línea de terapia sistémica previa, mientras que el 55% restante recibió dos o más líneas de terapia sistémica previa; el 25% tenía tumores HPV p16 positivos, el 24% tenía tumores HPV p16 negativos, y el 51% tenía estado desconocido.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para pacientes aleatorizados a nivolumab intravenoso en comparación con el agente a elección del investigador en un análisis preliminar especificado previamente (78% del número previsto de eventos para el análisis final). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas ramas para la PFS (HR=0.89; IC del 95%: 0.70; 1.13) o la ORR (13.3% [IC del 95%: 9.3; 18.3] versus 5.8% [IC del 95%: 2.4; 11.6] para nivolumab y el agente a elección del investigador, respectivamente). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 57 y la Figura 16.

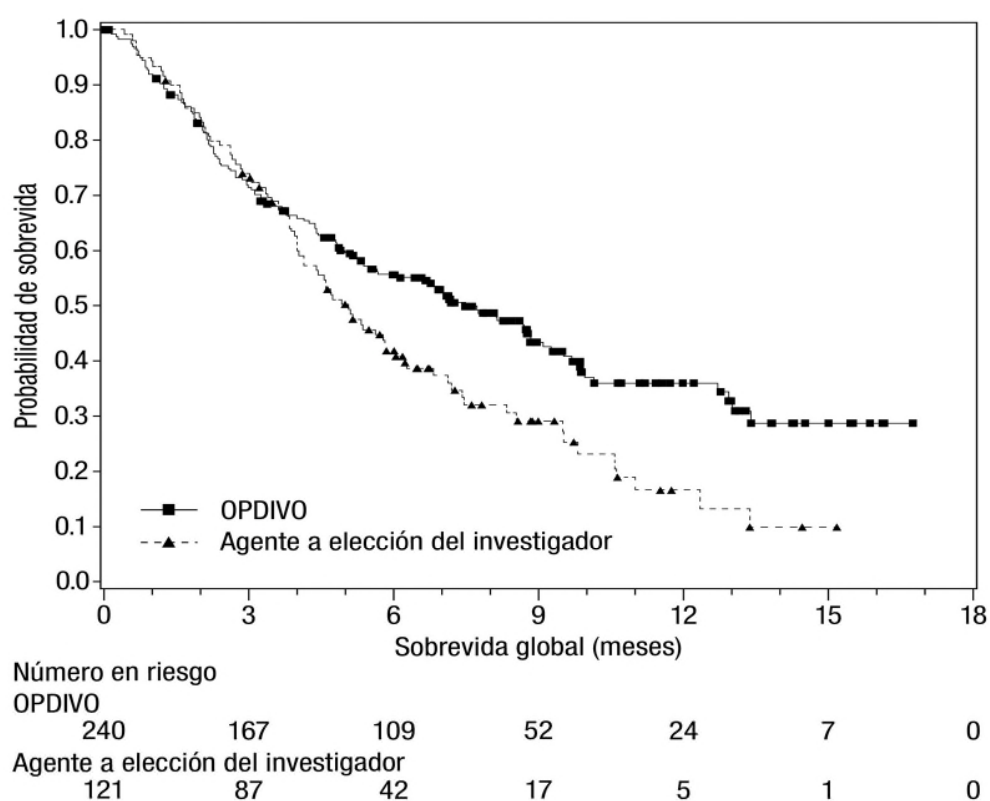
Tabla 57: Sobrevida global - CHECKMATE-141

	Nivolumab intravenoso (n=240)	Cetuximab, metotrexato o docetaxel (n=121)
Sobrevida global		
Muertes (%)	133 (55%)	85 (70%)
Mediana (meses) (IC del 95%)	7.5 (5.5, 9.1)	5.1 (4.0, 6.0)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^a	0.70 (0.53, 0.92)	
Valor p ^{b,c}	0.0101	

^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^c El valor p se compara con 0.0227 del alfa asignado para este análisis preliminar.

Figura 16: Sobrevida global - CHECKMATE-141


Las muestras tumorales de archivo fueron evaluadas retrospectivamente en cuanto a la expresión de PD-L1 usando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. En toda la población de estudio, el 28% (101/361) de los pacientes tuvieron resultados no cuantificables. Entre los 260 pacientes con

resultados cuantificables, el 43% (111/260) tuvieron SCCHN PD-L1 negativo, definido como <1% de células tumorales que expresaban PD-L1, y el 57% (149/260) tuvieron SCCHN PD-L1 positivo, definido como ≥1% de células tumorales que expresaban PD-L1. En análisis exploratorios preespecificados por subgrupos, el cociente de riesgo para la sobrevida fue de 0.89 (IC del 95%: 0.54; 1.45), con medianas de sobrevida de 5.7 y 5.8 meses para las ramas de nivolumab y quimioterapia, respectivamente, en el subgrupo PD-L1 negativo. El HR para la sobrevida fue de 0.55 (IC del 95%: 0.36; 0.83), con medianas de sobrevida de 8.7 y 4.6 meses para las ramas de nivolumab y quimioterapia, respectivamente, en el subgrupo de SCCHN PD-L1 positivo.

Carcinoma urotelial

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial (UC) con alto riesgo de recurrencia

Se ha demostrado la eficacia de OPDIVO para el tratamiento adyuvante del UC con alto riesgo de recurrencia. El uso de OPDIVO para esta indicación está respaldado por evidencia de un estudio adecuado y bien controlado realizado con nivolumab intravenoso, y datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales que demostraron perfiles farmacocinéticos y de seguridad comparables entre OPDIVO y nivolumab intravenoso. A continuación se puede encontrar una descripción de los resultados de eficacia del estudio adecuado y bien controlado de nivolumab intravenoso en esta población con UC.

CHECKMATE-274

El CHECKMATE-274 (NCT02632409) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de nivolumab intravenoso adyuvante en pacientes que se encontraban dentro de los 120 días posteriores a la resección radical (R0) del UC de vejiga o tracto urinario superior (pelvis renal o uréter) y que presentaban alto riesgo de recurrencia. El alto riesgo de recurrencia se definió como: 1) ypT2-ypT4a o ypN⁺ para los pacientes que recibieron cisplatino neoadyuvante, o 2) pT3-pT4a o pN⁺ para los pacientes que no recibieron cisplatino neoadyuvante y que además no eran elegibles para recibir cisplatino adyuvante o se negaron a recibirlo. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir nivolumab intravenoso 240 mg o placebo por infusión intravenosa cada 2 semanas hasta la recurrencia o una toxicidad inaceptable por una duración máxima del tratamiento de 1 año. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con el estado ganglionar patológico (N⁺ versus N0/x con <10 ganglios resecados versus N0 con ≥10 ganglios resecados), células tumorales que expresan PD-L1 (≥1% versus <1%/indeterminado según lo determinado por el laboratorio central con el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx) y uso de cisplatino neoadyuvante (sí versus no).

Las características de la población del ensayo fueron las siguientes: mediana de edad de 67 años (rango: 30 a 92); 76% hombres; 76% blancos, 22% asiáticos, 0.7% negros y 0.1% indígenas americanos o nativos de Alaska. De los 335 (47%) pacientes con UC con ganglios positivos, 44 (6%) tenían tumores primarios no músculo-invasivos (<pT2). El estado funcional ECOG fue 0 (63%), 1 (35%) o 2 (2%). Se había administrado cisplatino neoadyuvante previo al 43% de los pacientes; del 57% que no recibió cisplatino neoadyuvante previo, las razones enumeradas fueron inelegibilidad (22%), preferencia del paciente (33%) y otras razones/no informadas (2%). La

expresión tumoral de PD-L1 fue $\geq 1\%$ en el 40% de los pacientes, y el 21% de los pacientes tenía UC del tracto superior.

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la sobrevida libre de enfermedad (DFS) evaluada por el investigador en todos los pacientes aleatorizados y en pacientes con tumores que expresan PD-L1 $\geq 1\%$. La DFS se definió como el tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia (tracto urotelial local, tracto no urotelial local o metástasis a distancia), o la muerte. Las medidas de resultados de eficacia adicionales incluyeron la sobrevida global (OS).

En el análisis intermedio preespecificado, el CHECKMATE-274 demostró una mejora estadísticamente significativa en la DFS para los pacientes aleatorizados a nivolumab intravenoso frente al placebo en toda la población de pacientes aleatorizados, así como en la subpoblación de pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$, como que se muestra en la Tabla 58 y la Figura 17.

En los análisis exploratorios de subgrupos en pacientes con UC del tracto superior (n=149), no se observó mejora en la DFS en el grupo de nivolumab en comparación con el grupo de placebo. La estimación del cociente de riesgo de DFS no estratificada fue de 1.15 (IC del 95%: 0.74, 1.80).

En un análisis exploratorio de subgrupos en pacientes con expresión de PD-L1 $< 1\%$ (n=414), la estimación del cociente de riesgo de DFS no estratificada fue de 0.83 (IC del 95%: 0.64, 1.08).

Los datos de OS no son maduros aún, con un 33% de muertes en la población general aleatorizada. En la subpoblación con UTUC, se produjeron 37 muertes (20 en el grupo de nivolumab y 17 en el grupo de placebo).

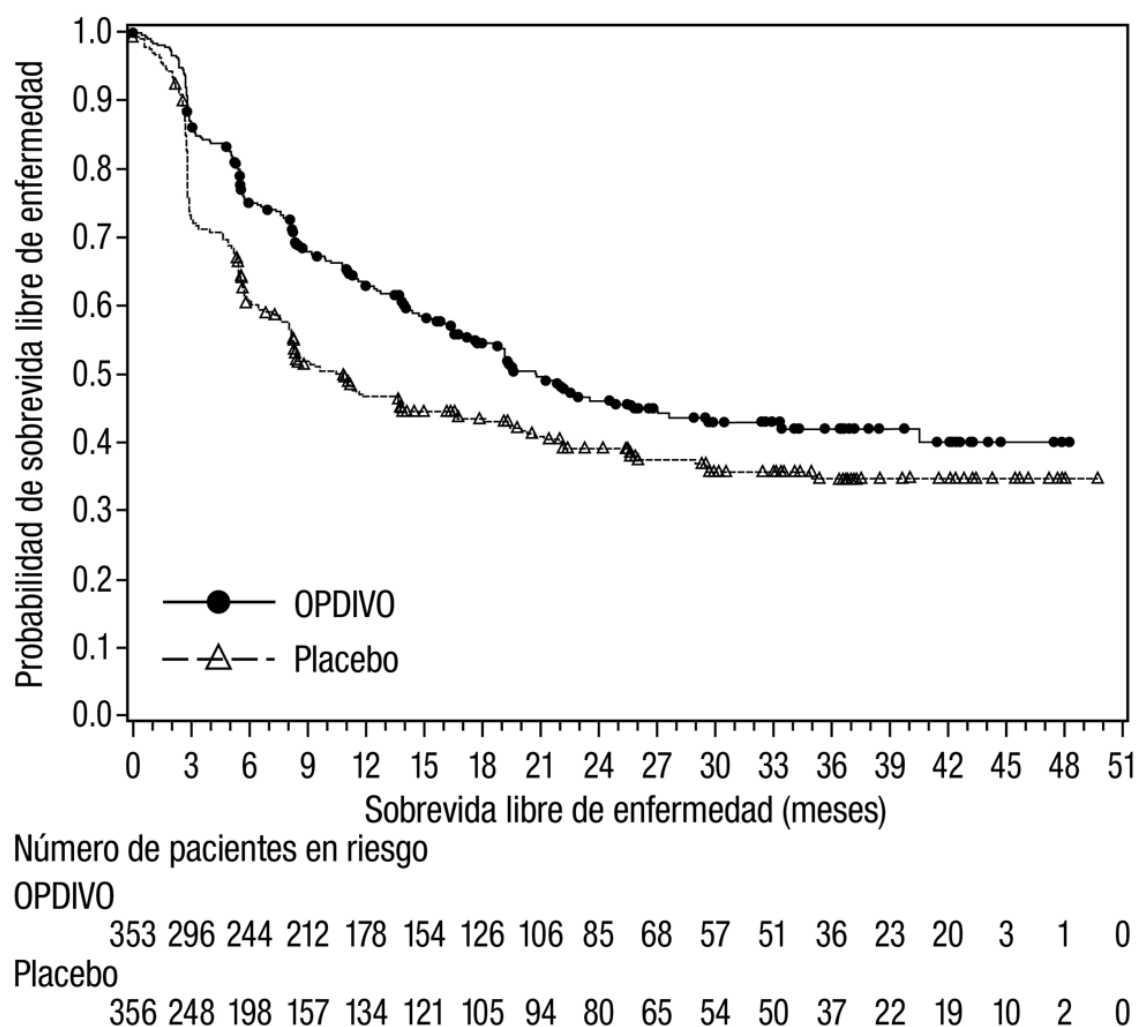
Tabla 58: Resultados de eficacia – CHECKMATE-274

	Todos los pacientes aleatorizados		PD-L1 $\geq 1\%$	
	Nivolumab intravenoso (n=353)	Placebo (n=356)	Nivolumab intravenoso (n=140)	Placebo (n=142)
Sobrevida libre de enfermedad				
Eventos ^a , n (%)	170 (48)	204 (57)	55 (39)	81 (57)
Recurrencia local	47 (13)	64 (18)	10 (7)	24 (17)
Recurrencia a distancia	108 (31)	127 (36)	40 (29)	52 (37)
Muerte	14 (4)	10 (3)	5 (4)	5 (4)
Mediana de DFS (meses) ^b (IC del 95%)	20.8 (16.5, 27.6)	10.8 (8.3, 13.9)	N.R. (21.2, N.E.)	8.4 (5.6, 21.2)
Cociente de riesgo ^c (IC del 95%)	0.70 (0.57, 0.86)		0.55 (0.39, 0.77)	
Valor p	0.0008 ^d		0.0005 ^e	

N.R. No alcanzado; N.E. No estimable.

- ^a Incluye eventos de enfermedad en condición basal (desviaciones del protocolo): n=1 en el grupo de nivolumab intravenoso y n=3 en el grupo de placebo.
- ^b Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.
- ^c Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado. El cociente de riesgo es nivolumab intravenoso sobre placebo.
- ^d Prueba de rango logarítmico estratificada por cisplatino neoadyuvante previo, estado ganglionar patológico, estado PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $<1\%$ /indeterminado). Límite para la significación estadística en todos los pacientes aleatorizados: valor p <0.01784 .
- ^e Prueba de rango logarítmico estratificada por cisplatino neoadyuvante previo, estado ganglionar patológico. Límite para la significación estadística en todos los pacientes aleatorizados con PD-L1 $\geq 1\%$: valor p <0.01282 .

Figura 17: Sobrevida libre de enfermedad en todos los pacientes aleatorizados – CHECKMATE-274



Tratamiento de primera línea del UC irresecable o metastásico

Se ha demostrado la eficacia de OPDIVO para el tratamiento de primera línea del UC irresecable o metastásico en combinación con cisplatino y gemcitabina. El uso de OPDIVO para esta indicación está respaldado por evidencia de un estudio adecuado y bien controlado realizado con nivolumab intravenoso, y datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales que demostraron perfiles farmacocinéticos y de seguridad comparables entre OPDIVO y nivolumab *intravenoso*. A continuación se puede encontrar una descripción de los resultados de eficacia del estudio adecuado y bien controlado de nivolumab intravenoso en esta población con UC.

CHECKMATE-901

El CHECKMATE-901 (NCT 03036098) fue un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con UC irresecable o metastásico no tratado previamente. Se permitió la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante previa en tanto la recurrencia de la enfermedad se produjera ≥ 12 meses después de completada la terapia. Los pacientes que no eran elegibles para cisplatino y aquellos con metástasis activas en SNC fueron excluidos. Los factores de estratificación para la aleatorización fueron el estado de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ o indeterminado) y metástasis hepáticas. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir:

- Nivolumab intravenoso 360 mg y cisplatino 70 mg/m² el Día 1 y gemcitabina 1000 mg/m² los Días 1 y 8 de un ciclo de 21 días por hasta 6 ciclos, seguidos de nivolumab intravenoso 480 mg como agente único cada 4 semanas hasta la progresión de enfermedad o una toxicidad inaceptable. En ausencia de progresión de enfermedad o una toxicidad inaceptable, se continuó nivolumab intravenoso por hasta 2 años después de la primera dosis.
- Cisplatino 70 mg/m² el Día 1 y gemcitabina 1000 mg/m² los Días 1 y 8 de un ciclo de 21 días por hasta 6 ciclos, hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron la OS y la PFS evaluadas por BICR usando los criterios RECIST v1.1. Las medidas de resultados de eficacia adicionales incluyeron la ORR evaluada por BICR.

La mediana de edad fue de 65 años (rango: 32 a 86), con el 51% de los pacientes de ≥ 65 años de edad y el 12% de los pacientes de ≥ 75 años de edad; el 23% eran asiáticos, el 72% eran blancos, el 0.3% eran negros, el 0.3% eran indígenas americanos o nativos de Alaska, el 4.9% eran de otras razas, el 12% eran hispanos o latinos, y el 77% eran de sexo masculino. El estado funcional ECOG basal era 0 (53%) o 1 (46%). En condición basal, el 87% de los pacientes tenían UC metastásico, incluyendo un 20% con metástasis hepáticas, el 11% tenían UC localmente avanzado, y el 51% tenían variantes histológicas de UC. Cuarenta y nueve pacientes (16%) del brazo de nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia basada en cisplatino y 43 pacientes (14%) del brazo de quimioterapia basada en cisplatino rotaron de cisplatino a carboplatino luego de al menos un ciclo de cisplatino.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 59 y las Figuras 18 y 19.

Tabla 59: Resultados de eficacia – CHECKMATE 901

	Nivolumab intravenoso y cisplatino con gemcitabina (n=304)	Cisplatino con gemcitabina (n=304)
Sobrevida global (SG)		
Eventos, n (%)	172 (56.6)	193 (63.5)
Mediana (meses) (IC del 95%) ^a	21.7 (18.6, 26.4)	18.9 (14.7, 22.4)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^b	0.78 (0.63, 0.96)	
Valor p ^c	0.0171	
Sobrevida libre de progresión (PFS) ^d		
Eventos, n (%)	211 (69.4)	191 (62.8)
Mediana (meses) (IC del 95%) ^a	7.9 (7.6, 9.5)	7.6 (6.0, 7.8)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^b	0.72 (0.59, 0.88)	
Valor p ^c	0.0012	
Tasa de respuesta objetiva (ORR) ^d		
Tasa de respuesta, n (%) (IC del 95%)	175 (57.6%) (51.8, 63.2)	131 (43.1%) (37.5, 48.9)
Tasa de respuesta completa, n (%)	66 (22%)	36 (12%)
Tasa de respuesta parcial, n (%)	109 (36%)	95 (31%)
Duración de la respuesta (DdR)		
Mediana (meses) (IC del 95%) ^a	9.5 (7.6, 15.1)	7.3 (5.7, 8.9)

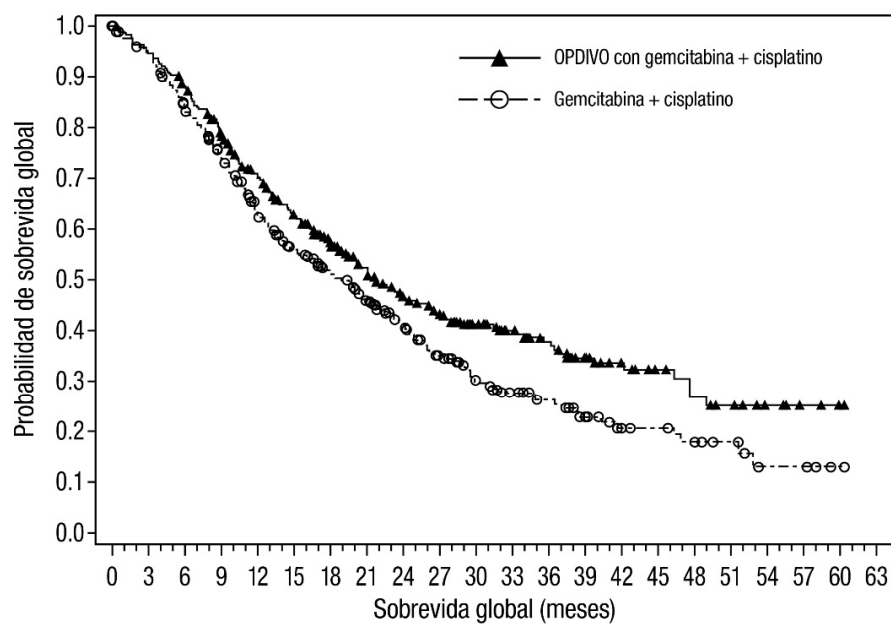
^a Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

^b Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

^c Valores p bilaterales a partir de una prueba de rango logarítmico estratificada.

^d Evaluado por BICR.

Figura 18: Sobrevida global - CHECKMATE-901



Número de pacientes en riesgo

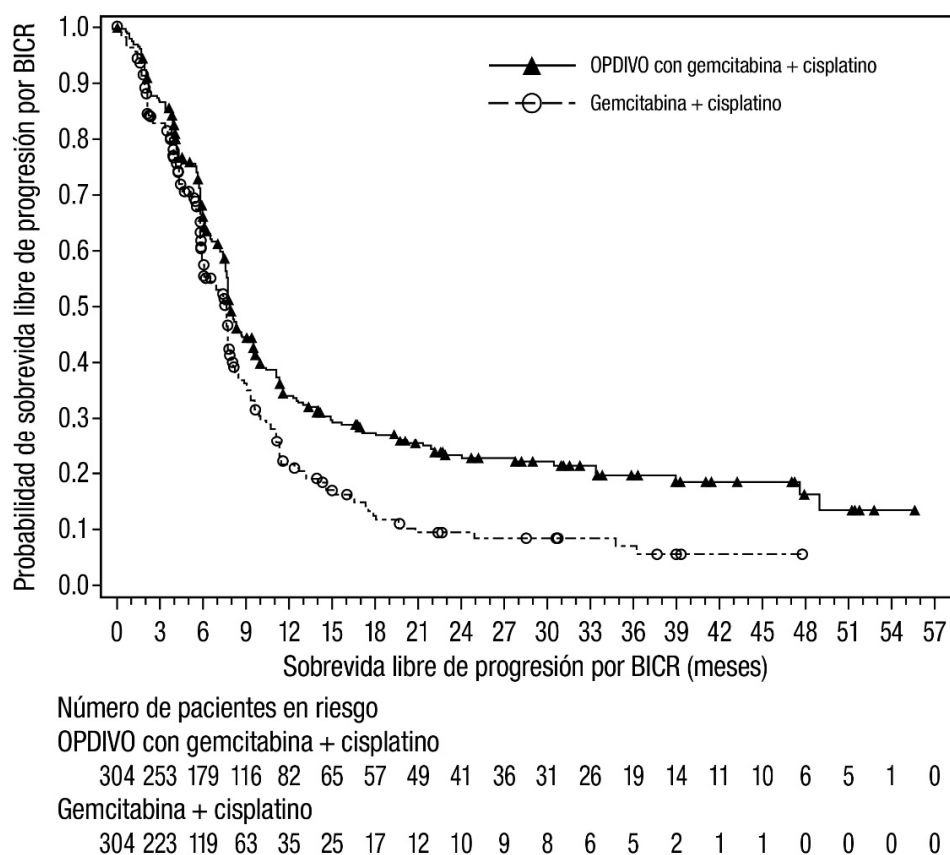
OPDIVO con gemcitabina + cisplatino

304 286 264 228 196 167 142 119 97 84 69 58 48 36 25 20 15 12 7 4 2 0

Gemcitabina + cisplatino

304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

Figura 19: Sobrevida libre de progresión - CHECKMATE-901



Carcinoma urotelial avanzado o metastásico previamente tratado

Se ha establecido la eficacia de OPDIVO para el tratamiento de pacientes con UC localmente avanzado o metastásico y progresión de la enfermedad durante o después de una quimioterapia con platino o dentro de los 12 meses posteriores al tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia con platino. El uso de OPDIVO para esta indicación está respaldado por evidencia de un estudio adecuado y bien controlado realizado con nivolumab intravenoso, y datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales que demostraron perfiles farmacocinéticos y de seguridad comparables entre OPDIVO y nivolumab intravenoso. A continuación se puede encontrar una descripción de los resultados de eficacia del estudio adecuado y bien controlado de nivolumab intravenoso en esta población con UC.

CHECKMATE-275

El CHECKMATE-275 (NCT02387996) fue un ensayo de rama única realizado en 270 pacientes con UC localmente avanzado o metastásico que tuvieron progresión de la enfermedad durante o después de una quimioterapia basada en platino o que tuvieron progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento con un régimen de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante

basada en platino. Se excluyó a pacientes con metástasis cerebral o leptomeningea activa, enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica y estado funcional ECOG >1. Los pacientes recibieron nivolumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas hasta la aparición de una toxicidad inaceptable o progresión radiográfica o clínica. Se llevaron a cabo evaluaciones de la respuesta tumoral cada 8 semanas durante las primeras 48 semanas y luego cada 12 semanas de allí en adelante. Las principales medidas de resultados de eficacia incluyeron la ORR confirmada según evaluó un IRRC usando los criterios RECIST v1.1 y la DOR.

La mediana de la edad fue de 66 años (rango de 38 a 90), el 78% eran varones, y el 86% eran de raza blanca. El 27% tenía carcinoma urotelial distinto de vejiga, y el 84% tenía metástasis visceral. El 34% de los pacientes tenían progresión de la enfermedad luego de una terapia neoadyuvante o adyuvante previa que contenía platino. El 29% de los pacientes habían recibido ≥ 2 regímenes sistémicos previos en el entorno metastásico. El 36% de los pacientes recibieron cisplatino previo solamente, el 23% recibieron carboplatino previo solamente, y el 7% fueron tratados con cisplatino y carboplatino en el entorno metastásico. El 46% de los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 1. El 18% de los pacientes tenían un nivel de hemoglobina <10 g/dL, y el 28% de los pacientes tenían metástasis hepática en condición basal. Los pacientes fueron incluidos independientemente de su estado de PD-L1.

Las muestras tumorales fueron evaluadas prospectivamente usando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en un laboratorio central, y los resultados se usaron para definir subgrupos para los análisis preespecificados. De los 270 pacientes, el 46% se definieron como con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (definida como $\geq 1\%$ de células tumorales que expresan PD-L1). El restante 54% de los pacientes fueron clasificados como con expresión de PD-L1 <1% (definida como <1% de células tumorales que expresan PD-L1). La ORR confirmada en todos los pacientes y los dos subgrupos de PD-L1 se muestran en la Tabla 60. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1.9 meses (rango: 1.6 a 7.2). En 77 pacientes que recibieron terapia sistémica previa solamente en el entorno neoadyuvante o adyuvante, la ORR fue del 23.4% (IC del 95%: 14.5%; 34.4%).

Tabla 60: Resultados de eficacia - CHECKMATE-275

	Todos los pacientes N=270	PD-L1 <1% N=146	PD-L1 $\geq 1\%$ N=124
Tasa de respuesta global confirmada, n (%) (IC del 95%)	53 (19.6%) (15.1, 24.9)	22 (15.1%) (9.7, 21.9)	31 (25.0%) (17.7, 33.6)
Tasa de respuesta completa	7 (2.6%)	1 (0.7%)	6 (4.8%)
Tasa de respuesta parcial	46 (17.0%)	21 (14.4%)	25 (20.2%)
Mediana de la duración de la respuesta^a (meses) (rango)	10.3 (1.9+, 12.0+)	7.6 (3.7, 12.0+)	NA ^b (1.9+, 12.0+)

^a Estimado a partir de la curva de Kaplan-Meier.

^b No alcanzado.

Cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad de microsatélites alta o déficit de los genes de reparación del ADN

Se ha establecido la eficacia de OPDIVO para el tratamiento del cáncer colorrectal (CRC) con alta inestabilidad de microsatélites o con déficit en los genes de reparación del ADN que ha progresado después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán. El uso de OPDIVO para esta indicación está respaldado por evidencia de un estudio adecuado y bien controlado realizado con nivolumab intravenoso (CHECKMATE-142, NCT02060188), y datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales que demostraron perfiles farmacocinéticos y de seguridad comparables entre OPDIVO y nivolumab intravenoso. A continuación se puede encontrar una descripción de los resultados de eficacia del estudio adecuado y bien controlado de nivolumab intravenoso en esta población con CRC.

OPDIVO no está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos.

CHECKMATE-142

El CHECKMATE-142 (NCT02060188) fue un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, 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 o 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 nivolumab intravenoso como monoterapia para el MSI-H mCRC recibieron nivolumab intravenoso 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas. Los pacientes enrolados en la cohorte de nivolumab intravenoso e ipilimumab para el MSI-H mCRC recibieron nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por nivolumab como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg como infusión intravenosa cada 2 semanas. El tratamiento en ambas cohortes continuó hasta la aparición de una toxicidad inaceptable o la progresión radiográfica.

Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas y cada 12 semanas de allí en adelante. Las medidas de resultados de eficacia incluyeron ORR y DOR según se evaluó por BICR usando los criterios RECIST v1.1.

Se enroló un total de 74 pacientes en la cohorte de mCRC MSI-H con nivolumab intravenoso 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%) o 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 o ≥ 4 líneas previas de terapia para la enfermedad metastásica, respectivamente, y el 42% de los pacientes habían recibido un anticuerpo anti-EGFR.

Se enroló un total de 119 pacientes en la cohorte de mCRC MSI-H con nivolumab intravenoso más ipilimumab. 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%) y 1 (55%), y el 29% reportó tener síndrome de Lynch. En los 119 pacientes, el 69% recibió tratamiento previo con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán; el 10%, 40%, 24% y 15% recibieron 1, 2, 3 o ≥ 4 líneas previas de terapia para la enfermedad metastásica, respectivamente, y el 29% de los pacientes habían recibido un anticuerpo anti-EGFR.

Los resultados de eficacia para cada una de estas cohortes de rama única se muestran en la Tabla 61.

Tabla 61: Resultados de eficacia - CHECKMATE-142

	Cohorte de nivolumab intravenoso ^a MSI-H/dMMR		Cohorte de nivolumab intravenoso + ipilimumab ^b MSI-H/dMMR	
	Todos los pacientes (n=74)	Tratamiento previo (fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán) (n=53)	Todos los pacientes (n=119)	Tratamiento previo (fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán) (n=82)
Tasa de respuesta global por BICR; n (%)	28 (38%)	17 (32%)	71 (60%)	46 (56%)
(IC del 95%) ^c	(27, 50)	(20, 46)	(50, 69)	(45, 67)
Respuesta completa (%)	8 (11%)	5 (9%)	17 (14%)	11 (13%)
Respuesta parcial (%)	20 (27%)	12 (23%)	54 (45%)	35 (43%)
Duración de la respuesta				
Proporción de respondedores con una duración de la respuesta ≥ 6 meses	86%	94%	89%	87%
Proporción de respondedores con una duración de la respuesta ≥ 12 meses	82%	88%	77%	74%

^a Seguimiento mínimo de 33.7 meses para todos los pacientes tratados con nivolumab intravenoso (n=74).

^b Seguimiento mínimo de 27.5 meses para todos los pacientes tratados con nivolumab intravenoso e ipilimumab (n=119).

^c Estimado usando el método de Clopper-Pearson.

Carcinoma hepatocelular

Se ha demostrado la eficacia de OPDIVO para el tratamiento del carcinoma hepatocelular en pacientes que han recibido tratamiento previo con sorafenib y luego del tratamiento con nivolumab intravenoso e ipilimumab. El uso de OPDIVO para esta indicación está respaldado por evidencia

de un estudio adecuado y bien controlado realizado con nivolumab intravenoso, y por datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales que demostraron perfiles farmacocinéticos y de seguridad comparables entre OPDIVO y nivolumab intravenoso. A continuación se puede encontrar una descripción de los resultados de eficacia del estudio adecuado y bien controlado de nivolumab intravenoso en esta población con carcinoma hepatocelular.

CHECKMATE-040

El CHECKMATE-040 (NCT01658878) fue un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples y etiqueta abierta que evaluó la eficacia de nivolumab intravenoso como monoterapia y en combinación con ipilimumab en pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Los criterios de elegibilidad adicionales incluyeron confirmación histológica de HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, metástasis cerebral, antecedentes de encefalopatía hepática, ascitis clínicamente significativa, infección por VIH, o coinfección activa con el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) o VHB y el virus de la hepatitis D (VHD); sin embargo, los pacientes con solo VHB o VHC activo eran elegibles.

Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante 48 semanas y luego cada 12 semanas de allí en adelante. La principal medida de resultados de eficacia fue la tasa de respuesta global confirmada, evaluada por BICR utilizando los criterios RECIST v1.1 y RECIST modificados (mRECIST) para el HCC. También se evaluó la duración de la respuesta.

La eficacia de nivolumab intravenoso en combinación con ipilimumab se evaluó en 49 pacientes (Cohorte 4) que recibieron nivolumab intravenoso 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg administrados cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos por nivolumab intravenoso como monoterapia a razón de 240 mg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la edad fue de 60 años (rango: de 18 a 80), el 88% eran hombres, el 74% eran asiáticos, y el 25% eran de raza blanca. El estado funcional ECOG basal era 0 (61%) o 1 (39%). El 57% de los pacientes tenían infección activa por VHB, el 8% tenían infección activa por VHC, y el 35% no tenían evidencia de infección activa por VHB o VHC. La etiología del HCC fue enfermedad hepática alcohólica en el 16% y enfermedad de hígado graso no alcohólica en el 6% de los pacientes. La clase y el puntaje Child-Pugh fue A5 para el 82% y A6 para el 18%; el 80% de los pacientes tenían diseminación extrahepática; el 35% tenían invasión vascular; y el 51% tenían niveles de AFP ≥ 400 $\mu\text{g/L}$. Los antecedentes de tratamiento oncológico incluían cirugía (74%), radioterapia (29%) o tratamiento local (59%). Todos los pacientes habían recibido sorafenib previo, de los cuales el 10% eran incapaces de tolerar sorafenib; el 29% de los pacientes habían recibido 2 o más terapias sistémicas previas.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 62. Los resultados para nivolumab intravenoso en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 se basan en un seguimiento mínimo de 28 meses.

Tabla 62: Resultados de eficacia - Cohorte 4 del CHECKMATE-040

	Nivolumab intravenoso e ipilimumab (Cohorte 4) (n=49)
Tasa de respuesta global por BICR^a, n (%), RECIST v1.1	16 (33%)
(IC del 95%) ^b	(20, 48)
Respuesta completa	4 (8%)
Respuesta parcial	12 (24%)
Duración de la respuesta por BICR^a, RECIST v1.1	n=16
Rango (meses)	4.6, 30.5+
Porcentaje con duración ≥6 meses	88%
Porcentaje con duración ≥12 meses	56%
Porcentaje con duración ≥24 meses	31%
Tasa de respuesta global por BICR, n (%), mRECIST	17 (35%)
(IC del 95%) ^b	(22, 50)
Respuesta completa	6 (12%)
Respuesta parcial	11 (22%)

^a Confirmada por BICR.

^b El intervalo de confianza se basa en el método de Clopper y Pearson.

Cáncer esofágico

Tratamiento adyuvante del cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica resecado

Se ha demostrado la eficacia de OPDIVO para el tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica resecado con enfermedad patológica residual que ha recibido quimiorradioterapia (CRT) neoadyuvante. El uso de OPDIVO para esta indicación está respaldado por evidencia de un estudio adecuado y bien controlado realizado con nivolumab intravenoso, y datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales que demostraron perfiles farmacocinéticos y de seguridad comparables entre OPDIVO y nivolumab intravenoso. A continuación se puede encontrar una descripción de los resultados de eficacia del estudio adecuado y bien controlado de nivolumab intravenoso en esta población con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica.

CHECKMATE-577

El CHECKMATE-577 (NCT02743494) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, en 794 pacientes con cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica completamente resecado (márgenes negativos) que tenían enfermedad patológica residual luego de la quimiorradioterapia (CRT) concurrente. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir nivolumab 240 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas durante 16 semanas, seguido por 480 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas comenzando en la Semana 17. El tratamiento se mantuvo hasta la recurrencia de la enfermedad, una toxicidad

inaceptable o durante un plazo total de 1 año. El enrolamiento requirió la resección completa dentro de las 4 a 16 semanas previas a la aleatorización. El ensayo excluyó a pacientes que no recibieron CRT antes de la cirugía, que tenían enfermedad resecable en estadio IV, enfermedades autoinmunes o cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otras medicaciones inmunosupresoras. La aleatorización se estratificó por estado tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ o indeterminado o no evaluable), estado de ganglios linfáticos patológicos (positivos $\geq ypN1$ versus negativos $ypN0$) e histología (escamosa versus adenocarcinoma). La medida de resultados de eficacia principal fue la sobrevida libre de enfermedad (DFS), definida como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (local, regional o distante a partir del sitio resecado primario) o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero según la evaluación del investigador antes de la terapia antineoplásica subsiguiente. Los pacientes en tratamiento se sometieron a exploraciones por imágenes para determinar la recurrencia tumoral cada 12 semanas por 2 años, y un mínimo de una exploración cada 6 a 12 meses para los años 3 a 5.

Las características de la población del ensayo eran las siguientes: mediana de edad 62 años (rango: 26 a 86), el 36% eran ≥ 65 años de edad, el 85% eran de sexo masculino, el 15% eran asiáticos, el 82% eran blancos, y el 1.1% eran negros. Las características de la enfermedad eran AJCC Estadio II (35%) o Estadio III (65%) en el diagnóstico inicial de carcinoma, EC (60%) o GEJC (40%) en el diagnóstico inicial, con estado de ganglios linfáticos patológicos positivos (58%) en el ingreso en el estudio y confirmación histológica de adenocarcinoma (71%) o carcinoma de células escamosas (29%) predominante. El estado tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$ en condición basal era positivo para el 16% de los pacientes y negativo para el 72% de los pacientes. El estado funcional ECOG basal era 0 (58%) o 1 (42%).

El CHECKMATE-577 demostró una mejora estadísticamente significativa en la DFS para los pacientes aleatorizados a la rama de nivolumab intravenoso en comparación con la rama de placebo. El beneficio de DFS se observó independientemente de la expresión tumoral de PD-L1 y la histología.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 63 y la Figura 20.

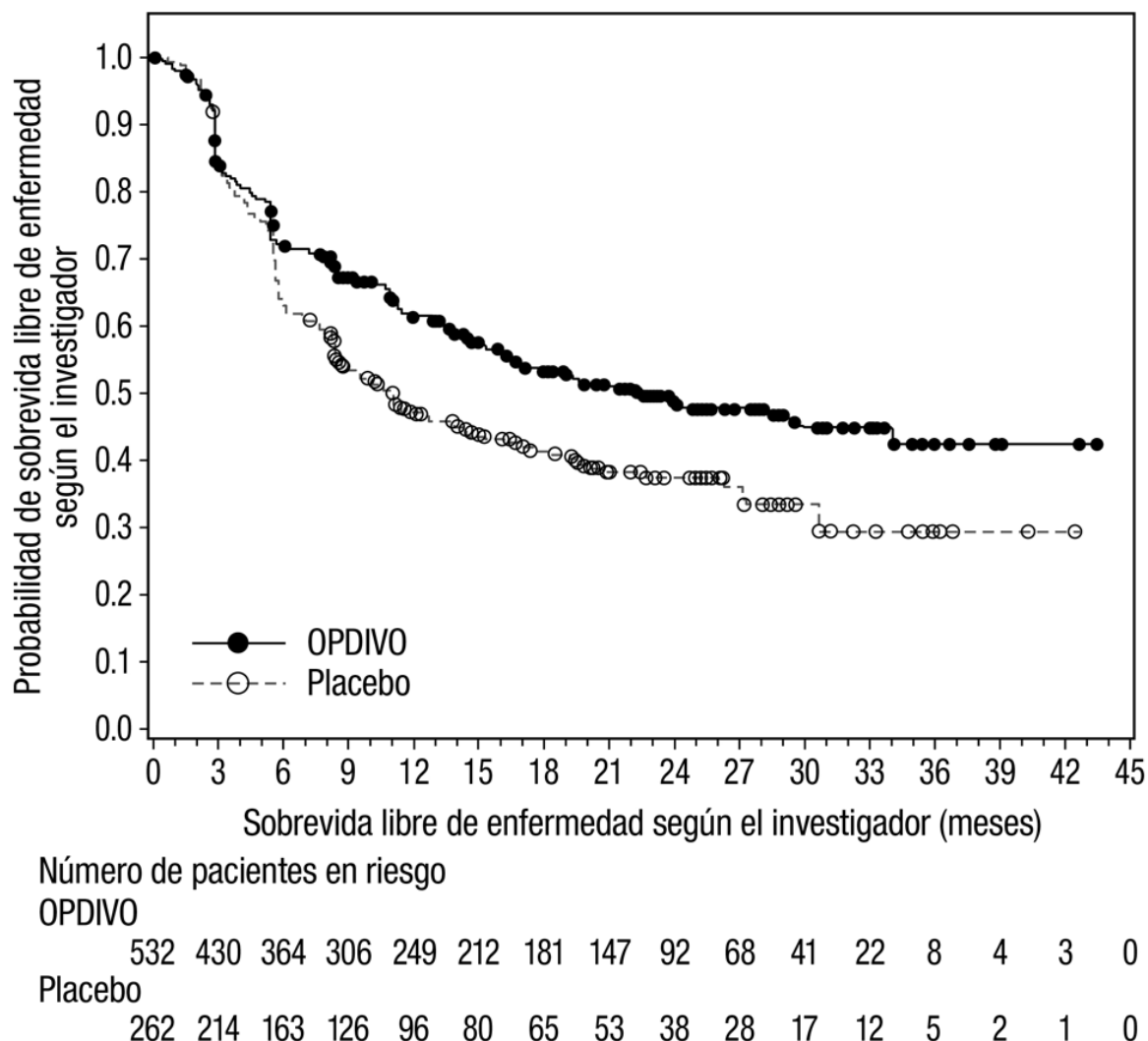
Tabla 63: Resultados de eficacia – CHECKMATE-577

	Nivolumab intravenoso (n=532)	Placebo (n=262)
Sobrevida libre de enfermedad		
Número de eventos, n (%)	241 (45%)	155 (59%)
Mediana (meses) (IC del 95%)	22.4 (16.6, 34.0)	11.0 (8.3, 14.3)
Cociente de riesgo (HR) ^a (IC del 95%)	0.69 (0.56, 0.85)	
Valor p ^b	0.0003	

^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

Figura 20: Sobrevida libre de enfermedad – CHECKMATE-577



Tratamiento de primera línea del carcinoma de células escamosas de esófago (ESCC) avanzado o metastásico irresecable

Se ha demostrado la eficacia de OPDIVO en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino para el tratamiento de primera línea del ESCC avanzado o metastásico irresecable. El uso de OPDIVO para esta indicación está respaldado por evidencia de un estudio adecuado y bien controlado realizado con nivolumab intravenoso, y datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales que demostraron perfiles farmacocinéticos y de seguridad comparables entre OPDIVO y nivolumab intravenoso. A continuación se puede encontrar una descripción de los resultados de eficacia del estudio adecuado y bien controlado de nivolumab intravenoso en esta población con carcinoma de células escamosas de esófago.

CHECKMATE-648

El CHECKMATE-648 (NCT03143153) fue un ensayo aleatorizado, con control activo y abierto en pacientes con ESCC (de histología escamosa o adenoescamosa) irresecable avanzado, recurrente o metastásico, no tratado previamente. El ensayo enroló a pacientes cuyo tumor era evaluable en cuanto a la expresión de PD-L1 en células tumorales [también llamada puntaje de proporción tumoral (TPS) de PD-L1], que se evaluó mediante el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en un laboratorio central. También se llevó a cabo una puntuación retrospectiva del estado de PD-L1 tumoral del paciente mediante el Puntaje Positivo Combinado (CPS) utilizando las muestras de tumor teñidas para PD-L1 utilizadas para la aleatorización. Los pacientes no eran susceptibles de quimiorradiación ni de cirugía con intención curativa. Se permitió el tratamiento previo con intención curativa si se había completado antes de los seis meses del enrolamiento en el ensayo. El ensayo excluyó a los pacientes con metástasis cerebrales que fueran sintomáticos, que tuvieran una enfermedad autoinmune activa, que usaran corticosteroides sistémicos o inmunosupresores, o a pacientes con alto riesgo de hemorragia o fístula debido a la aparente invasión del tumor a los órganos adyacentes al tumor esofágico. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir uno de los siguientes tratamientos:

- Nivolumab intravenoso 240 mg los días 1 y 15, fluorouracilo 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).
- Nivolumab intravenoso 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.
- Fluorouracilo 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).

Los pacientes recibieron nivolumab intravenoso hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o por hasta 2 años. En los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia y en quienes se discontinuó fluorouracilo y/o cisplatino, se permitió que continuaran los otros componentes del régimen de tratamiento. A los pacientes que discontinuaron el tratamiento combinado debido a una reacción adversa atribuida a ipilimumab se les permitió continuar con nivolumab intravenoso como monoterapia.

La aleatorización se estratificó por expresión de PD-L1 en células tumorales ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ o indeterminada), región (Asia oriental versus resto de Asia versus resto del mundo), estado funcional ECOG (0 versus 1) y número de órganos con metástasis (≤ 1 versus ≥ 2). Las medidas principales de resultados de eficacia fueron la OS y la PFS evaluada por BICR en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$. Las medidas de eficacia adicionales incluyeron la OS en todos los pacientes aleatorizados, la PFS evaluada por BICR en todos los pacientes aleatorizados y la ORR evaluada por BICR en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ y en todos los pacientes aleatorizados. Las evaluaciones tumorales según RECIST v1.1 se realizaron cada 6 semanas hasta la semana 48 inclusive, y luego cada 12 semanas a partir de entonces.

Un total de 970 pacientes fueron aleatorizados en el estudio CHECKMATE-648, entre los cuales 965 y 906 pacientes tenían expresión cuantificable de PD-L1 en células tumorales y CPS en

condición basal, respectivamente. Las características de la población del ensayo para todos los pacientes aleatorizados fueron: mediana de edad 64 años (rango: 26 a 90), el 47% tenía ≥ 65 años, el 82% eran hombres, el 71% eran asiáticos, el 26% eran blancos, y el 1.1% eran negros o afroamericanos. Los pacientes tenían confirmación histológica de carcinoma de células escamosas (98%) o carcinoma de células adenoescamosas (1.9%) en el esófago. El estado funcional ECOG basal fue 0 (47.0%) o 1 (53%).

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 64 y las Figuras 21 y 22.

Tabla 64: Resultados de eficacia - CHECKMATE-648

	Nivolumab intravenoso con cisplatino y fluorouracilo (n=321)	Nivolumab intravenoso e ipilimumab (n=325)	Cisplatino y fluorouracilo (n=324)	Nivolumab intravenoso con cisplatino y fluorouracilo (n=158)	Nivolumab intravenoso e ipilimumab (n=158)	Cisplatino y fluorouracilo (n=157)
	Todos los pacientes			Expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1%		
Sobrevida global						
Muertes (%)	209 (65)	216 (66)	232 (72)	98 (62)	106 (67)	121 (77)
Mediana (meses) (IC 95%)	13.2 (11.1, 15.7)	12.8 (11.3, 15.5)	10.7 (9.4, 11.9)	15.4 (11.9, 19.5)	13.7 (11.2, 17.0)	9.1 (7.7, 10)
Cociente de riesgo (IC 95%) ^b	0.74 (0.61, 0.90)	0.78 (0.65, 0.95)	-	0.54 (0.41, 0.71)	0.64 (0.49, 0.84)	-
Valor p ^c	0.0021 ^{s1}	0.0110 ^{s2}	-	<0.0001 ^{s3}	0.0010 ^{s4}	-
Sobrevida libre de progresión ^a						
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	235 (73)	258 (79)	210 (65)	117 (74)	123 (78)	100 (64)
Mediana (meses) (IC 95%)	5.8 (5.6, 7.0)	2.9 (2.7, 4.2)	5.6 (4.3, 5.9)	6.9 (5.7, 8.3)	4.0 (2.4, 4.9)	4.4 (2.9, 5.8)
Cociente de riesgo (IC 95%) ^b	0.81 (0.67, 0.99)	1.26 (1.04, 1.52)	-	0.65 (0.49, 0.86)	1.02 (0.78, 1.34)	-
Valor p ^c	NS	NT	-	0.0023 ^{s5}	NS	-
Tasa de respuesta global, n (%) ^a , NT	152 (47.4)	90 (27.7)	87 (26.9)	84 (53.2)	56 (35.4)	31 (19.7)
(IC 95%)	(41.8, 53.0)	(22.9, 32.9)	(22.1, 32.0)	(45.1, 61.1)	(28.0, 43.4)	(13.8, 26.8)
Respuesta completa (%)	43 (13.4)	36 (11.1)	20 (6.2)	26 (16.5)	28 (17.7)	8 (5.1)
Respuesta parcial (%)	109 (34.0)	54 (16.6)	67 (20.7)	58 (36.7)	28 (17.7)	23 (14.6)
Duración de la respuesta (meses) ^a						

Tabla 64: Resultados de eficacia - CHECKMATE-648

Mediana (IC 95%)	8.2 (6.9, 9.7)	11.1 (8.3, 14.0)	7.1 (5.7, 8.2)	8.4 (6.9, 12.4)	11.8 (7.1, 27.4)	5.7 (4.4, 8.7)
Rango	1.4+, 35.9+	1.4+, 34.5+	1.4+, 31.8+	1.4+, 34.6	1.4+, 34.5+	1.4+, 31.8+

^a Evaluada por BICR.

^b Basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado. Los cocientes de riesgo se reportan para cada brazo que contiene nivolumab intravenoso en comparación con la quimioterapia dentro de cada población de análisis.

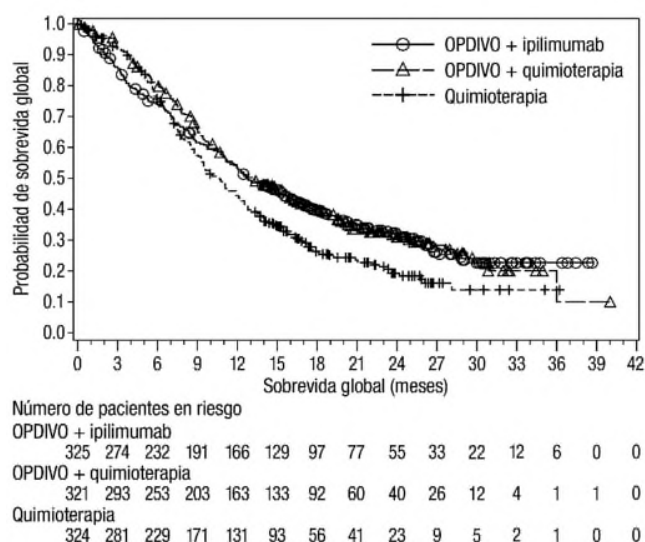
^c Basado en una prueba de rango logarítmico bilateral estratificada.

S1, S2, S3, S4, S5 Valor p significativo en comparación con un límite de detención de 0.009, 0.018, 0.005, 0.014 y 0.015, respectivamente.

NS: No estadísticamente significativo, NT: No evaluado en cuanto a significación estadística según el procedimiento de pruebas jerárquicas preespecificado.

Figura 21: Sobrevida global – CHECKMATE-648

(A) OS en todos los pacientes aleatorizados



(B) OS en pacientes con PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$

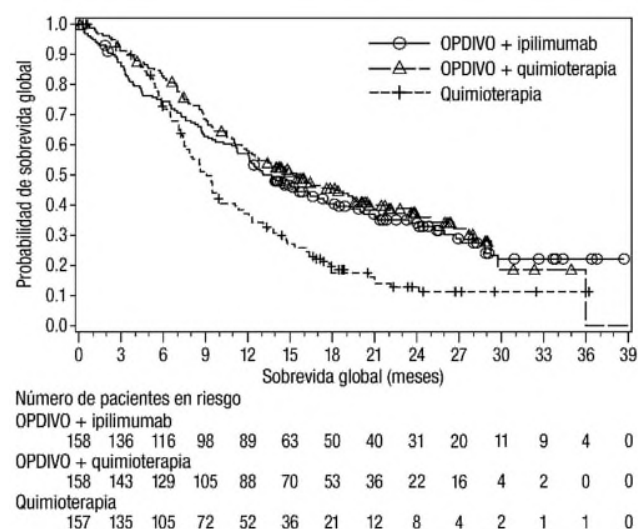
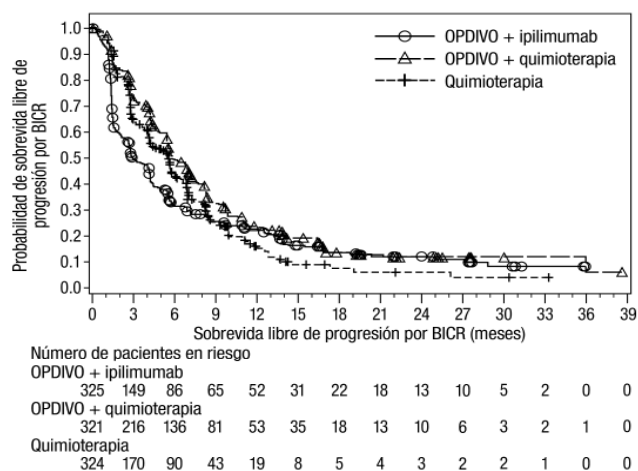
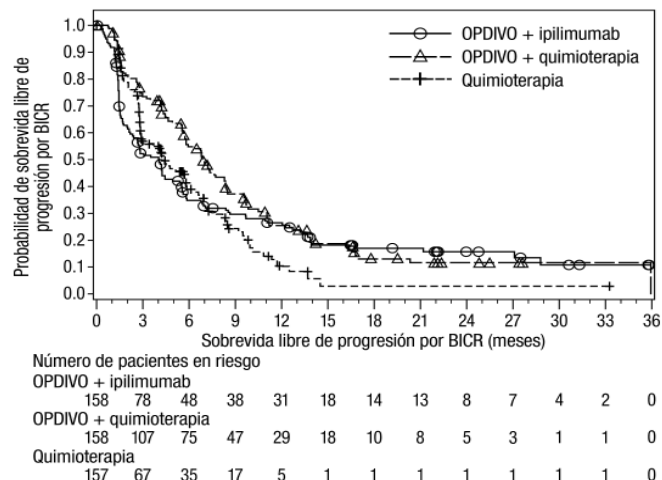


Figura 22: Sobrevida libre de progresión – CHECKMATE-648

(A) PFS en todos los pacientes aleatorizados



(B) PFS en pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$



Se realizaron análisis exploratorios de subgrupos de pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $<1\%$ (n=492). Los resultados de OS para cada brazo que contenía nivolumab intravenoso en comparación con la quimioterapia fueron los siguientes:

- Nivolumab intravenoso con quimioterapia (n=163) versus quimioterapia (n=165): El HR no estratificado para la OS fue de 0.99 (IC del 95%: 0.76, 1.29) con una mediana de OS de 12 meses (IC del 95%: 9.9, 15.5) en el brazo de nivolumab intravenoso con quimioterapia y de 12.2 meses (IC del 95%: 10.7, 14) en el brazo de quimioterapia.

- Nivolumab intravenoso con ipilimumab (n=164) versus quimioterapia (n=165): El HR no estratificado para la OS fue de 0.97 (IC del 95%: 0.74, 1.26) con una mediana de OS de 12 meses (IC del 95%: 10.1, 16.0) en el brazo de nivolumab intravenoso con ipilimumab y de 12.2 meses (IC del 95%: 10.7, 14) en el brazo de quimioterapia.

También se realizaron análisis exploratorios de subgrupos según el estado de PD-L1 por CPS (≥ 1 y <1) para cada brazo que contenía nivolumab intravenoso en comparación con la quimioterapia. Entre los 906 pacientes con CPS de PD-L1 cuantificable en condición basal, 278 en el brazo de nivolumab intravenoso con quimioterapia, 266 en el brazo de nivolumab intravenoso con ipilimumab y 280 en el brazo de quimioterapia tuvieron CPS de PD-L1 ≥ 1 . Un total de 27 pacientes en el brazo de nivolumab intravenoso con quimioterapia, 31 pacientes en el brazo de nivolumab intravenoso con ipilimumab y 24 pacientes en el brazo de quimioterapia tuvieron CPS de PD-L1 <1 .

Los resultados de OS para cada comparación por estado de CPS de PD-L1 fueron los siguientes:

- Nivolumab intravenoso con quimioterapia versus quimioterapia: El HR no estratificado para la OS fue de 0.69 (IC del 95%: 0.56, 0.84) para el subgrupo de CPS de PD-L1 ≥ 1 y de 0.98 (IC del 95%: 0.50, 1.95) para el subgrupo de CPS de PD-L1 <1 .
- Nivolumab intravenoso con ipilimumab versus quimioterapia: El HR no estratificado para la OS fue de 0.76 (IC del 95%: 0.62, 0.93) para el subgrupo de CPS de PD-L1 ≥ 1 y de 1.0 (IC del 95%: 0.52, 1.94) para el subgrupo de CPS de PD-L1 <1 .

ESCC irresecable avanzado, recurrente o metastásico tratado previamente

Se ha demostrado la eficacia de OPDIVO para el tratamiento del ESCC irresecable avanzado, recurrente o metastásico después de una quimioterapia previa basada en fluoropirimidina y platino. El uso de OPDIVO para esta indicación está respaldado por evidencia de un estudio adecuado y bien controlado realizado con nivolumab intravenoso, y datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales que demostraron perfiles farmacocinéticos y de seguridad comparables entre OPDIVO y nivolumab intravenoso. A continuación se puede encontrar una descripción de los resultados de eficacia del estudio adecuado y bien controlado de nivolumab intravenoso en esta población con ESCC.

ATTRACTION-3

El ATTRACTION-3 (NCT02569242) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), con control activo, abierto, en pacientes con ESCC irresecable avanzado, recurrente o metastásico, que eran refractarios o intolerantes a al menos un régimen de fluoropirimidina y platino. El ensayo enroló pacientes independientemente del estado de PD-L1, pero las muestras tumorales se evaluaron prospectivamente usando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en un laboratorio central. El ensayo excluyó a pacientes que eran refractarios o intolerantes a la terapia con taxanos, que tenían metástasis cerebrales sintomáticas o que requerían tratamiento, pacientes que tenían enfermedades autoinmunes, que usaban corticosteroides sistémicos o inmunosupresores, que tenían aparente invasión tumoral de órganos adyacentes al tumor esofágico, o que tenían stents en el esófago o tracto respiratorio. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab intravenoso 240 mg

por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas o una quimioterapia de taxanos a elección del investigador consistente en docetaxel (75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas) o paclitaxel (100 mg/m² por vía intravenosa una vez por semana por 6 semanas, seguidas de 1 semana de descanso).

La aleatorización se estratificó por región (Japón versus Resto del Mundo), número de órganos con metástasis (≤ 1 versus ≥ 2), y estado de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $<1\%$ o indeterminado). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad, evaluada por el investigador según los criterios RECIST v1.1, o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. Las evaluaciones tumorales se llevaron a cabo cada 6 semanas durante 1 año, y cada 12 semanas de allí en adelante. La principal medida de resultados de eficacia fue la OS. Las medidas adicionales de resultados de eficacia fueron ORR y PFS según la evaluación del investigador usando los criterios RECIST v1.1 y la DOR.

Un total de 419 pacientes fueron aleatorizados: 210 al brazo de nivolumab intravenoso y 209 al brazo del agente a elección del investigador (docetaxel: 31%, paclitaxel: 69%). Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: mediana de edad 65 años (rango: 33 a 87), el 53% eran ≥ 65 años de edad, el 87% eran de sexo masculino, el 96% eran asiáticos, y el 4% eran blancos. El 67% de los pacientes habían recibido un régimen terapéutico sistémico previo, y el 26% habían recibido dos regímenes terapéuticos sistémicos previos antes de enrolarse en el ATTRACTION-3. El estado funcional ECOG basal era 0 (50%) o 1 (50%).

El ATTRACTION-3 demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para pacientes aleatorizados a nivolumab intravenoso en comparación con la elección del investigador de quimioterapia con taxanos. Se observó un beneficio de OS independientemente del nivel de expresión de PD-L1. El seguimiento mínimo fue de 17.6 meses. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 65 y la Figura 23.

Tabla 65: Resultados de eficacia - ATTRACTION-3

	Nivolumab intravenoso (n=210)	Docetaxel o paclitaxel (n=209)
Sobrevida global ^a		
Muertes (%)	160 (76%)	173 (83%)
Mediana (meses) (IC del 95%)	10.9 (9.2, 13.3)	8.4 (7.2, 9.9)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^b	0.77 (0.62, 0.96)	
Valor p ^c	0.0189	
Tasa de respuesta global ^d	33 (19.3)	34 (21.5)
(IC del 95%)	(13.7, 26.0)	(15.4, 28.8)
Respuesta completa (%)	1 (0.6)	2 (1.3)
Respuesta parcial (%)	32 (18.7)	32 (20.3)
Mediana de duración de la respuesta (meses) (IC del 95%)	6.9 (5.4, 11.1)	3.9 (2.8, 4.2)
Valor p ^e	0.6323	

Tabla 65: Resultados de eficacia - ATTRACTION-3

	Nivolumab intravenoso (n=210)	Docetaxel o paclitaxel (n=209)
Sobrevida libre de progresión^{a,f}		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	187 (89)	176 (84)
Mediana (meses) (IC del 95%)	1.7 (1.5, 2.7)	3.4 (3.0, 4.2)
Cociente de riesgo (IC del 95%) ^b	1.1 (0.9, 1.3)	

^a Basado en un análisis ITT.

^b Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

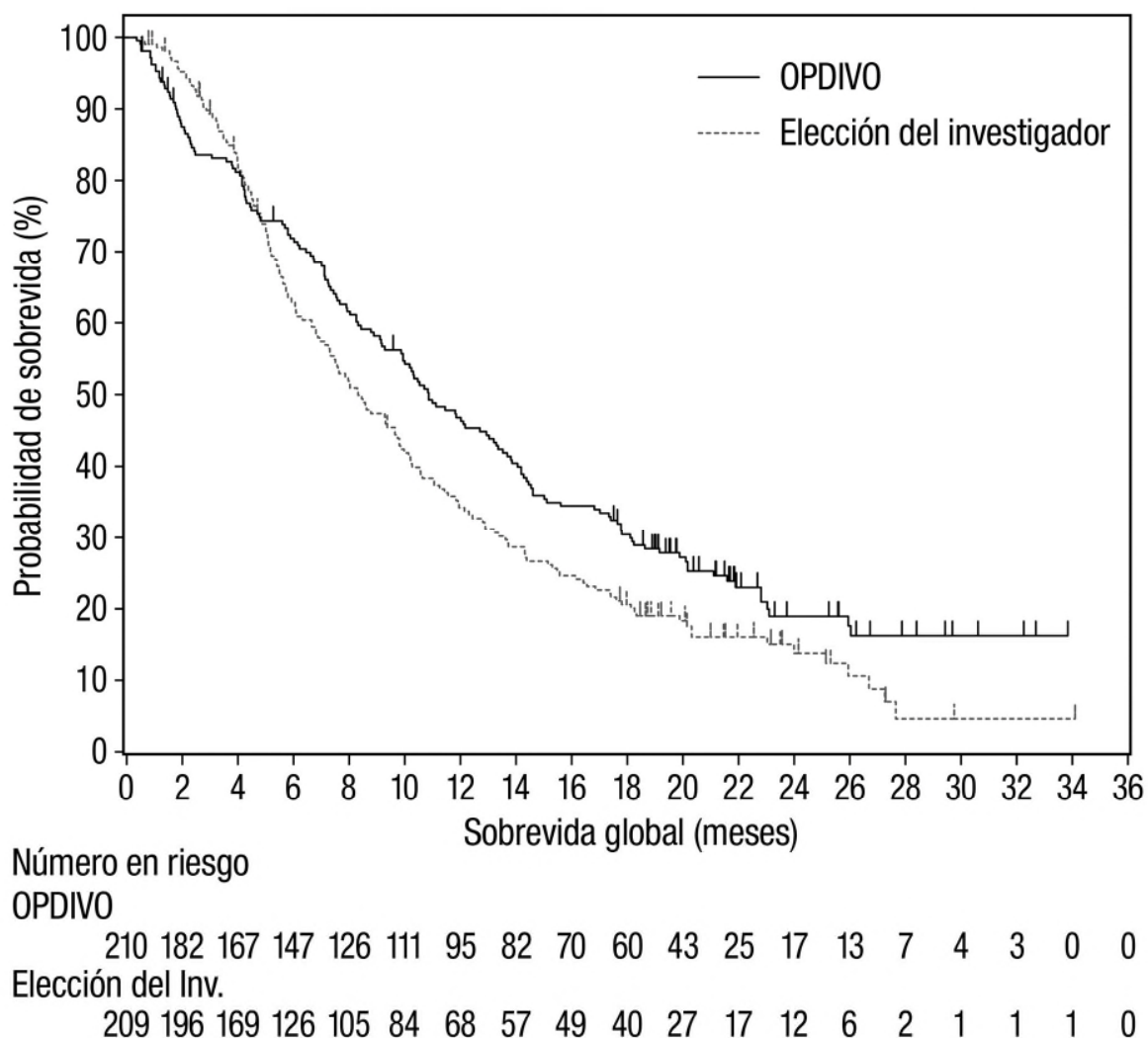
^c Basado en una prueba de rango logarítmica estratificada.

^d Basado en un análisis de Conjunto de Respuesta Evaluable (RES), n=171 en el grupo de nivolumab intravenoso y n=158 en el grupo de agente a elección del investigador.

^e Basado en una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada; valor p no significativo.

^f PFS no evaluada debido a la estrategia preespecificada de pruebas jerárquicas.

Figura 23: Sobrevida global - ATTRACTION-3



De los 419 pacientes, el 48% tenía ESCC PD-L1 positivo, definido como $\geq 1\%$ de las células tumorales con expresión de PD-L1. El 52% restante tenía ESCC PD-L1 negativo, definido como $< 1\%$ de las células tumorales con expresión de PD-L1.

En un análisis exploratorio preespecificado por estado de PD-L1, el cociente de riesgo (HR) para OS fue de 0.69 (IC del 95%: 0.51, 0.94) con medianas de supervivencia de 10.9 y 8.1 meses para los brazos de nivolumab intravenoso y agente a elección del investigador, respectivamente, en el subgrupo PD-L1 positivo. En el subgrupo PD-L1 negativo, el HR para la OS fue de 0.84 (IC del 95%: 0.62, 1.14) con medianas de supervivencia de 10.9 y 9.3 meses para los brazos de nivolumab intravenoso y agente a elección del investigador, respectivamente.

Cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico

Se ha demostrado la eficacia de OPDIVO en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino para el tratamiento del cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico. El uso de OPDIVO para esta indicación está respaldado por evidencia de un estudio adecuado y bien controlado realizado con nivolumab intravenoso, y datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales que demostraron perfiles farmacocinéticos y de seguridad comparables entre OPDIVO y nivolumab intravenoso. A continuación se puede encontrar una descripción de los resultados de eficacia del estudio adecuado y bien controlado de nivolumab intravenoso en esta población.

CHECKMATE-649

El CHECKMATE-649 (NCT02872116) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta, en pacientes (n=1581) con cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico avanzado o metastásico no tratado previamente. El ensayo enroló pacientes independientemente del estado de PD-L1, y las muestras tumorales se evaluaron de forma prospectiva mediante el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en un laboratorio central. El ensayo excluyó a pacientes que eran positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o que tenían metástasis en el SNC no tratadas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia (n=789) o quimioterapia solamente (n=792). Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- Nivolumab intravenoso 240 mg en combinación con mFOLFOX6 (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) cada 2 semanas o mFOLFOX6 cada 2 semanas.
- Nivolumab intravenoso 360 mg en combinación con CapeOX (capecitabina y oxaliplatino) cada 3 semanas o CapeOX cada 3 semanas.

Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años. En los pacientes que recibieron nivolumab intravenoso en combinación con quimioterapia y en los que se discontinuó la quimioterapia, se permitió administrar nivolumab intravenoso como monoterapia a razón de 240 mg cada 2 semanas, 360 mg cada 3 semanas o 480 mg cada 4 semanas hasta 2 años después del inicio del tratamiento.

La aleatorización se estratificó por estado de PD-L1 de las células tumorales ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ o indeterminado), región (Asia versus EE. UU. versus Resto del Mundo), estado funcional ECOG (0 versus 1) y régimen de quimioterapia (mFOLFOX6 versus CapeOX). Las principales medidas de resultados de eficacia, evaluadas en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 , fueron PFS evaluada por BICR y OS. Las medidas de resultados de eficacia adicionales incluyeron OS y PFS en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 y en todos los pacientes aleatorizados, y ORR y DOR evaluadas por BICR en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 y ≥ 5 , y en todos los pacientes aleatorizados. Las evaluaciones tumorales se realizaron según los criterios RECIST v1.1 cada 6 semanas hasta la semana 48 inclusive, y luego cada 12 semanas a partir de entonces.

Las características de la población del ensayo fueron las siguientes: mediana de edad de 61 años (rango: 18 a 90), el 39% tenían ≥ 65 años de edad, el 70% eran hombres, el 24% eran asiáticos, el

69% eran blancos y el 1% eran negros. El estado funcional ECOG basal fue 0 (42%) o 1 (58%). El 70% de los pacientes tenían tumores de adenocarcinoma en el estómago, el 16% en la unión gastroesofágica y el 13% en el esófago.

El CHECKMATE-649 demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS y la PFS para los pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 . También se demostró una mejora estadísticamente significativa de la OS en todos los pacientes aleatorizados. El seguimiento mínimo fue de 12.1 meses. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 66 y las Figuras 24, 25 y 26.

Tabla 66: Resultados de eficacia - CHECKMATE-649

	Nivolumab intravenoso y mFOLFOX6 o CapeOX (n=789)	mFOLFOX6 o CapeOX (n=792)	Nivolumab intravenoso y mFOLFOX6 o CapeOX (n=641)	mFOLFOX6 o CapeOX (n=655)	Nivolumab intravenoso y mFOLFOX6 o CapeOX (n=473)	mFOLFOX6 o CapeOX (n=482)
	Todos los pacientes		PD-L1 CPS ≥1		PD-L1 CPS ≥5	
Sobrevida global						
Muertes (%)	544 (69)	591 (75)	434 (68)	492 (75)	309 (65)	362 (75)
Mediana (meses) (IC 95%)	13.8 (12.6, 14.6)	11.6 (10.9, 12.5)	14.0 (12.6, 15.0)	11.3 (10.6, 12.3)	14.4 (13.1, 16.2)	11.1 (10.0, 12.1)
Cociente de riesgo (HR) (IC 95%) ^a	0.80 (0.71, 0.90)		0.77 (0.68, 0.88)		0.71 (0.61, 0.83)	
Valor p ^b	0.0002		<0.0001		<0.0001	
Sobrevida libre de progresión ^c						
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	559 (70.8)	557 (70.3)	454 (70.8)	472 (72.1)	328 (69.3)	350 (72.6)
Mediana (meses) (IC 95%)	7.7 (7.1, 8.5)	6.9 (6.6, 7.1)	7.5 (7.0, 8.4)	6.9 (6.1, 7.0)	7.7 (7.0, 9.2)	6.0 (5.6, 6.9)
Cociente de riesgo (HR) (IC 95%) ^a	0.77 (0.68, 0.87)		0.74 (0.65, 0.85)		0.68 (0.58, 0.79)	
Valor p ^b	- ^e		- ^e		<0.0001	
Tasa de respuesta global, n (%) ^{c,d}	370 (47)	293 (37)	314 (49)	249 (38)	237 (50)	184 (38)
(IC 95%)	(43, 50)	(34, 40)	(45, 53)	(34, 42)	(46, 55)	(34, 43)
Respuesta completa (%)	78 (10)	52 (7)	65 (10)	42 (6)	55 (12)	34 (7)
Respuesta parcial (%)	292 (37)	241 (30)	249 (39)	207 (32)	182 (38)	150 (31)
Duración de la respuesta (meses) ^{c,d}						
Mediana (IC 95%)	8.5 (7.2, 9.9)	6.9 (5.8, 7.2)	8.5 (7.7, 10.3)	6.9 (5.8, 7.6)	9.5 (8.1, 11.9)	6.9 (5.6, 7.9)
Rango	1.0+, 29.6+	1.2+, 30.8+	1.1+, 29.6+	1.2+, 30.8+	1.1+, 29.6+	1.2+, 30.8+

^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^c Evaluado por BICR.

^d Basado en la respuesta confirmada.

^e No evaluado en cuanto a significación estadística.

En un análisis exploratorio en pacientes con PD-L1 CPS <1 (n=265), la mediana de OS fue de 13.1 meses (IC del 95%: 9.8, 16.7) para el brazo de nivolumab intravenoso y quimioterapia y de

12.5 meses (IC del 95%: 10.1, 13.8) para el brazo de quimioterapia solamente, con un HR estratificado de 0.85 (IC del 95%: 0.63, 1.15).

En un análisis exploratorio en pacientes con PD-L1 CPS <5 (n=606), la mediana de OS fue de 12.4 meses (IC del 95%: 10.6, 14.3) para el brazo de nivolumab intravenoso y quimioterapia y de 12.3 meses (IC del 95%: 11.0, 13.2) para el brazo de quimioterapia solamente, con un HR estratificado de 0.94 (IC 95%: 0.78, 1.14).

Figura 24: Sobrevida global (todos los pacientes) - CHECKMATE-649

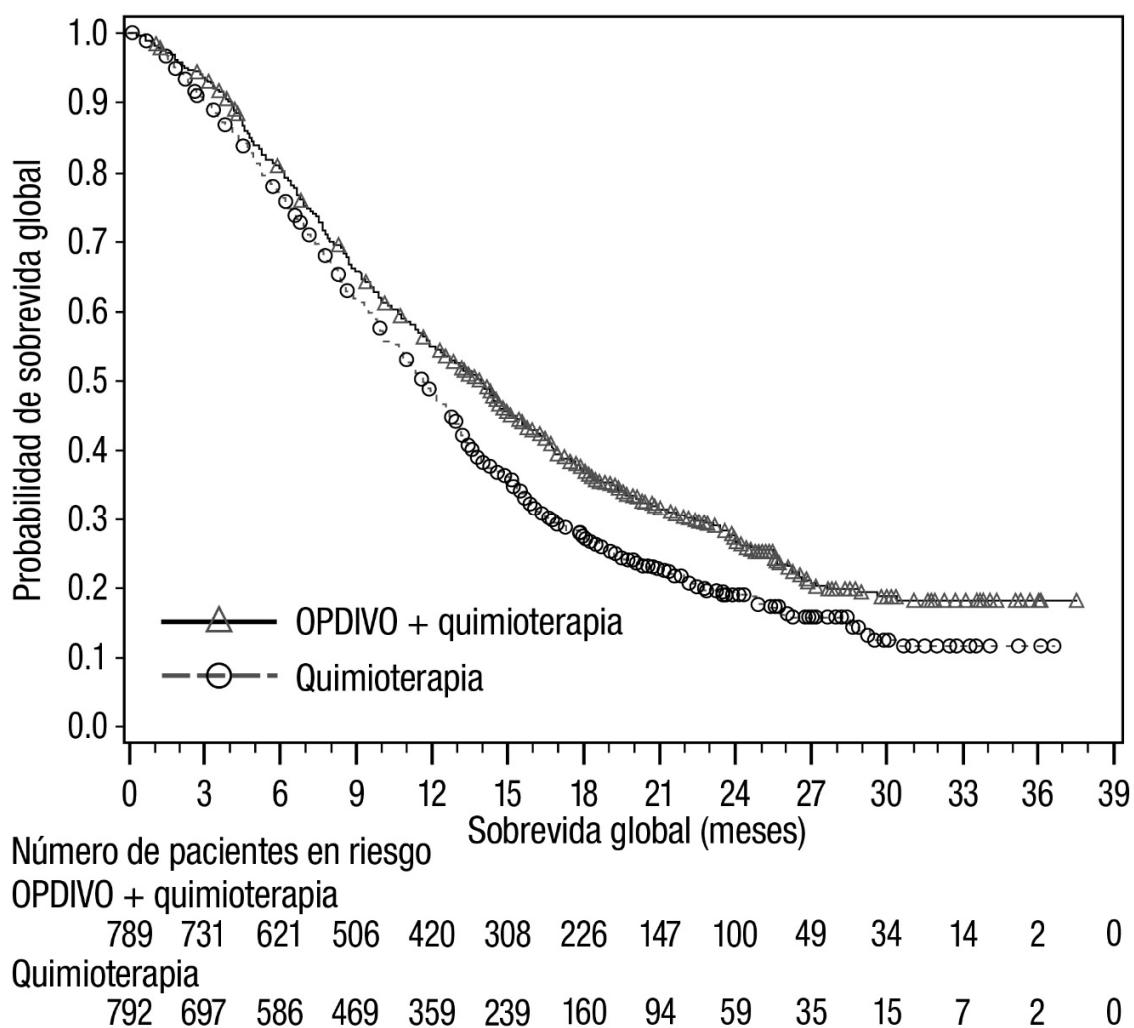


Figura 25: Sobrevida global (PD-L1 CPS ≥ 1) - CHECKMATE-649

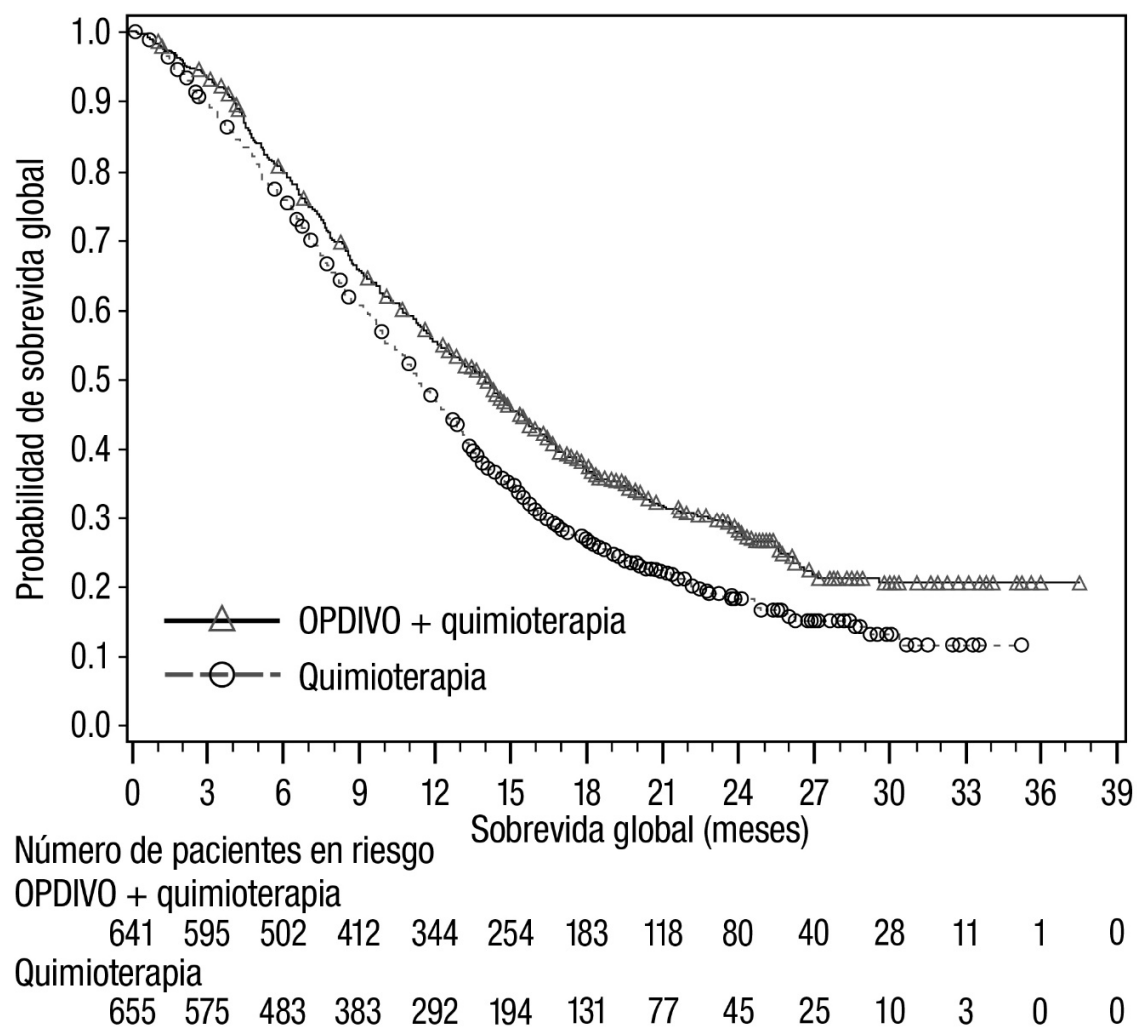
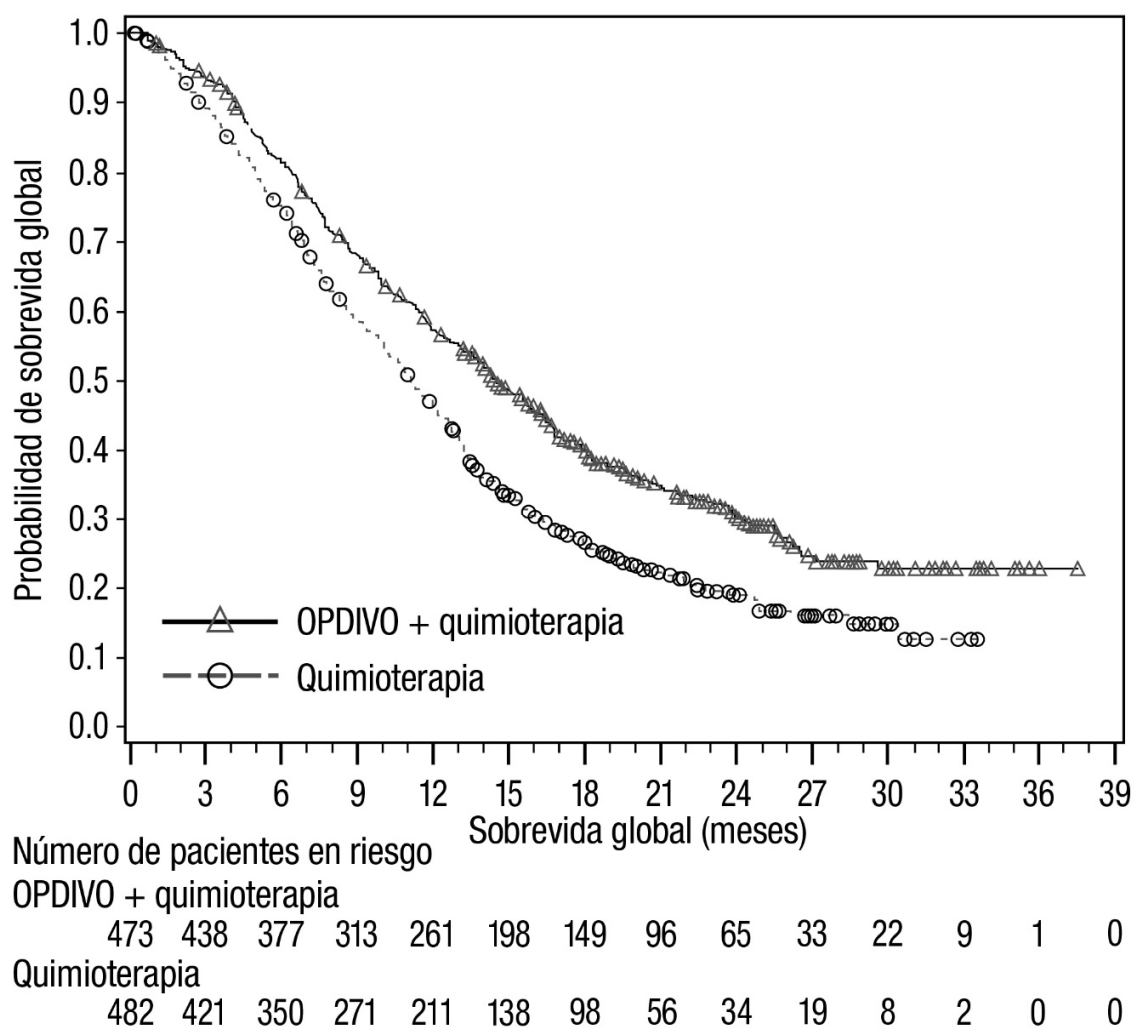


Figura 26: Sobrevida global (PD-L1 CPS ≥ 5) - CHECKMATE-649



CONDICIÓN DE CONSERVACIÓN

Conservar refrigerado entre 2°C y 8°C en el envase original para protegerlo de la luz hasta el momento de usarlo. No congelar ni agitar.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo un vial de 5 ml.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Guía del Medicamento).

Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

Informar a los pacientes sobre el riesgo de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que pueden requerir tratamiento con corticosteroides y la suspensión o discontinuación de OPDIVO, las cuales incluyen:

- Neumonitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico por cualquier cuadro nuevo o empeoramiento de tos, dolor torácico o falta de aliento.
- Colitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de diarrea o dolor abdominal grave.
- Hepatitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de ictericia, náuseas o vómitos graves, dolor en el cuadrante derecho del abdomen, letargo, o formación fácil de hematomas o hemorragias.
- Endocrinopatías: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de signos o síntomas de hipofisitis, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, hipertiroidismo y diabetes mellitus.
- Nefritis y disfunción renal: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de signos o síntomas de nefritis, que incluyen disminución de la producción de orina, sangre en la orina, hinchazón de tobillos, pérdida del apetito, y cualquier otro síntoma de disfunción renal.
- Reacciones adversas dérmicas: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de erupción.
- Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune:
 - Se debe informar a los pacientes que pueden producirse reacciones adversas inmunomediadas que pueden afectar a cualquier sistema orgánico, y que deben comunicarse con médico de inmediato ante cualquier signo o síntoma nuevo o que empeore.
 - Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de rechazo de trasplantes de órganos sólidos y otros trasplantes (incluido el injerto de córnea). Se debe informar a los pacientes que deben comunicarse con su médico de inmediato ante cualquier signo o síntoma de rechazo de trasplantes de órganos y otros trasplantes (incluido el injerto de córnea).

Complicaciones del HSCT alogénico

- Advertir a los pacientes sobre el potencial riesgo de complicaciones post-trasplante.

Toxicidad embriofetal

- Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el potencial riesgo para el feto y que deben informar a su médico en caso de embarazo o sospecha de embarazo.
- Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con OPDIVO y durante 5 meses luego de la última dosis.

Lactancia

- Advertir a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con OPDIVO y por 5 meses luego de la última dosis.

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

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

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.870

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 7°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

Fabricado por:

Catalent Indiana LLC, 1300 South Patterson Drive, Bloomington, Indiana Estados Unidos.

Directora Técnica: Gabriela Cecilia Sala - 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 Y VISTA DE LOS NIÑOS.

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

Disp. N°:

Fecha de la última revisión:

DICIEMBRE 2024