Bristol Myers Squibb™

Prospecto

OPDIVO® (NIVOLUMAB)

Solución Inyectable para Infusión Intravenosa
40 mg/4 mL, 100 mg/10 mL y 240 mg/24 mL

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

OPDIVO (NIVOLUMAB) se suministra en frascos ampolla/viales de un solo uso de 40 mg/4 mL, 100 mg/10 mL y 240 mg/24 mL. Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 100 mg de nivolumab y los siguientes excipientes: citrato de sodio dihidrato (62.9 mg), cloruro de sodio (31.2 mg), manitol (321 mg), ácido pentético (0.0856 mg), polisorbato 80 (2.14 mg), y agua para inyección. Para ajuste a pH 6: ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s. Cada frasco ampolla/vial de 4 mL contiene 40 mg de nivolumab y los siguientes excipientes: citrato de sodio dihidrato (27.6 mg), cloruro de sodio (13.7 mg), manitol (141 mg), ácido pentético (0.0376 mg), polisorbato 80 (0.940 mg), y agua para inyección. Para ajuste a pH 6: ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s. Cada frasco ampolla/vial de 24 mL contiene: 250 mg de nivolumab y los siguientes excipientes: citrato de sodio dihidrato (147 mg), cloruro de sodio (73 mg), manitol (750 mg), ácido pentético (0.20 mg), polisorbato 80 (5 mg), y agua para inyección. Para ajuste a pH 6: ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anticuerpo monoclonal humano que bloquea la interacción entre PD-1 y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2. Inmunoglobulina IgG4 kappa. Código ATC: L01FF01.

INDICACIONES Y USO

Melanoma Irresecable o Metastásico

OPDIVO, como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o mayores con melanoma irresecable o metastásico.

Tratamiento Adyuvante del Melanoma

OPDIVO está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o mayores 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 cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos) y sin mutaciones conocidas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ni reordenamientos de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), seguido de OPDIVO como agente único como tratamiento adyuvante después de la cirugía.

Cáncer de Pulmón Metastásico de Células No Pequeñas

- OPDIVO, en combinación con ipilimumab o combinación con ipilimumab con 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK
- OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC metastásico, por sus siglas en inglés) 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 para estas mutaciones.

Mesotelioma Pleural Maligno

OPDIVO, en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable.

Carcinoma de Células Renales Avanzado (RCC)

- OPDIVO, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales (RCC) avanzado con riesgo intermedio o alto.
- OPDIVO, en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en 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.

Linfoma de Hodgkin Clásico (cHL)

OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL, por sus siglas en inglés) que ha presentado recidiva o progresión luego:

- del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) y brentuximab vedotina o
- 3 o más líneas de terapia sistémica que incluye HSCT autólogo.

Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello (SCCHN)

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

Carcinoma Urotelial

OPDIVO 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 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 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, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad o más con cáncer colorrectal (CRC) con alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR) irresecable o metastásico.
- OPDIVO, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con cáncer colorrectal (CRC) metastásico con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR) que ha progresado después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

Carcinoma Hepatocelular

- OPDIVO, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (HCC) irresecable o metastásico.
- OPDIVO, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con HCC irresecable o metastásico que han sido previamente tratados con sorafenib.

Cáncer Esofágico

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

Dosis Recomendada

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

Tabla 1: Dosis Recomendadas de OPDIVO Intravenoso como Monoterapia

<table>
<tr><th>Indicación</th><th>Dosis Recomendada de OPDIVO</th><th>Duración de la Terapia</th></tr>
<tr><td>Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico</td><td rowspan="6">240 mg cada 2 semanas*
<u>o</u>
480 mg cada 4 semanas*</td><td rowspan="6">Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable</td></tr>
<tr><td>Carcinoma de células renales avanzado</td></tr>
<tr><td>Linfoma de Hodgkin clásico</td></tr>
<tr><td>Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello</td></tr>
<tr><td>Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico</td></tr>
<tr><td>Carcinoma esofágico de células escamosas</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Melanoma irresecable o metastásico</td><td>Pacientes adultos y pediátricos de 12 años o mayores que pesen 40 kg o más:
240 mg cada 2 semanas*
<u>o</u>
480 mg cada 4 semanas*</td><td rowspan="2">Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable</td></tr>
<tr><td>Pacientes pediátricos de 12 años o mayores que pesen menos de 40 kg:
3 mg/kg cada 2 semanas*
<u>o</u>
6 mg/kg cada 4 semanas*</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Tratamiento adyuvante del melanoma</td><td>Pacientes adultos y pediátricos de 12 años o mayores que pesen 40 kg o más:
240 mg cada 2 semanas*
<u>o</u>
480 mg cada 4 semanas*</td><td rowspan="2">Hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable durante hasta 1 año</td></tr>
<tr><td>Pacientes pediátricos de 12 años o mayores que pesen menos de 40 kg:
3 mg/kg cada 2 semanas*
<u>o</u>
6 mg/kg cada 4 semanas*</td></tr>
</table>

Tabla 1: Dosis Recomendadas de OPDIVO Intravenoso como Monoterapia

Indicación	Dosis Recomendada de OPDIVO	Duración de la Terapia
Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial (UC)	240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas*	Hasta la recurrencia de enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 1 año
Cáncer colorrectal metastásico con alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR) que ha progresado después de un tratamiento previo para la enfermedad metastásica	Pacientes adultos y pacientes pediátricos de 12 años de edad o más y que pesen 40 kg o más: 240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas*	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
	Pacientes pediátricos de 12 años de edad o más y que pesen menos de 40 kg: 3 mg/kg cada 2 semanas*	
Tratamiento adyuvante del cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica resecado	240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas*	Hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable por una duración total del tratamiento de 1 año

*Infusión intravenosa de 30 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 Intravenoso en Combinación con Otros Agentes Terapéuticos

Indicación	Dosis Recomendada de OPDIVO	Duración de la Terapia
Melanoma irresecable o metastásico	1 mg/kg cada 3 semanas* con ipilimumab 3 mg/kg*	En combinación con ipilimumab por un máximo de 4 dosis o hasta una toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes

Tabla 2: Dosis Recomendadas de OPDIVO Intravenoso en Combinación con Otros Agentes Terapéuticos

Indicación	Dosis Recomendada de OPDIVO	Duración de la Terapia
	Pacientes adultos y pediátricos de 12 años o mayores que pesen 40 kg o más: 240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas*	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
	Pacientes pediátricos de 12 años o mayores que pesen menos de 40 kg: 3 mg/kg cada 2 semanas* o 6 mg/kg cada 4 semanas*	
Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable	360 mg cada 3 semanas* con quimioterapia con doblete de platino el mismo día cada 3 semanas	En combinación con quimioterapia con doblete de platino por 3 ciclos
Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable	Neoadyuvante: 360 mg cada 3 semanas* con quimioterapia con doblete de platino el mismo día cada 3 semanas	Tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia por hasta 4 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, seguido de tratamiento adyuvante con OPDIVO como agente único después de la cirugía por hasta 13 ciclos (aproximadamente 1 año) o hasta la recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable
	Adyuvante: 480 mg cada 4 semanas*	
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente	360 mg cada 3 semanas* con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas*	En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad
	360 mg cada 3 semanas* con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas* y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas	En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad **2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino según histología**
Mesotelioma pleural maligno	360 mg cada 3 semanas* con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas*	En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad

Tabla 2: Dosis Recomendadas de OPDIVO Intravenoso en Combinación con Otros Agentes Terapéuticos

Indicación	Dosis Recomendada de OPDIVO	Duración de la Terapia
Carcinoma de células renales avanzado	3 mg/kg cada 3 semanas* con ipilimumab 1 mg/kg*	En combinación con ipilimumab por 4 dosis
	240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas*	Después de completar 4 dosis de terapia combinada con ipilimumab, administrar como agente único hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
	240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas* Administrar OPDIVO en combinación con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez al día sin alimentos.	OPDIVO: Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o por hasta 2 años
		Cabozantinib: Hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Tratamiento de primera línea del carcinoma urotelial irresecable o metastásico	360 mg cada 3 semanas* Administrar OPDIVO en combinación con cisplatino y gemcitabina el mismo día cada 3 semanas	En combinación con cisplatino y gemcitabina por hasta 6 ciclos
	240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas*	Luego de completar los 6 ciclos de terapia combinada, administrar como agente único hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o hasta 2 años desde la primera dosis
Cáncer colorrectal metastásico con alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR)	Pacientes adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más y con un peso de 40 kg o más: 240 mg cada 3 semanas* con ipilimumab 1 mg/kg*	En combinación con ipilimumab por un máximo de 4 dosis
	Pacientes pediátricos de 12 años o más y con un peso inferior a 40 kg: 3 mg/kg cada 3 semanas* con ipilimumab 1 mg/kg*	
	Pacientes adultos y pacientes pediátricos de 12 años de edad o más y que pesen 40 kg o más: 240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas*	Luego de completar un máximo de 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o por hasta 2 años.

Tabla 2: Dosis Recomendadas de OPDIVO Intravenoso en Combinación con Otros Agentes Terapéuticos

Indicación	Dosis Recomendada de OPDIVO	Duración de la Terapia
	Pacientes pediátricos de 12 años de edad o más y que pesen menos de 40 kg: 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas*	
Carcinoma hepatocelular	1 mg/kg cada 3 semanas* con ipilimumab 3 mg/kg *	En combinación con ipilimumab por un máximo de 4 dosis
	240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas*	Luego de completar un máximo de 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o por hasta 2 años

Tabla 2: Dosis Recomendadas de OPDIVO en Combinación con Otros Agentes Terapéuticos

Carcinoma de células escamosas de esófago	240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas* Administrar OPDIVO en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino	OPDIVO: Hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o por hasta 2 años
		Quimioterapia: Hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable
	3 mg/kg cada 2 semanas* o 360 mg cada 3 semanas* con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas*	En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o por hasta 2 años
Cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico	240 mg cada 2 semanas* con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas* con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino cada 3 semanas	Hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años

*Infusión intravenosa de 30 minutos el mismo día.

Modificaciones de la Dosificación

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 ipilimumab por reacciones adversas que requieran un manejo diferente del indicado en estas guías generales se sintetizan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Cuando OPDIVO se administra en combinación con ipilimumab, suspender o discontinuar permanentemente tanto ipilimumab como OPDIVO por una reacción adversa que cumpla con estos lineamientos de modificación de dosis.

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 En caso de colitis en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	Grado 2 o 3	Suspender[a]
	Grado 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	Aumentos de AST/ALT a >3 y ≤8 veces el LSN o Aumentos de bilirrubina total a >1.5 y ≤3 veces el LSN	Suspender[a]
	Aumentos de AST o ALT a >8 veces el LSN o Aumentos de bilirrubina total a >3 veces el LSN	Discontinuar permanentemente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado[b]	El nivel basal de AST/ALT es >1 y ≤3 veces el LSN y aumenta a >5 y ≤10 veces el LSN	Suspender[a]

Tabla 3: Modificaciones de Dosis Recomendadas por Reacciones Adversas

Reacción Adversa	**Gravedad**	**Modificación de Dosis**
En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	o El nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤5 veces el LSN y aumenta a >8 y ≤10 veces el LSN.	
	AST/ALT aumenta a >10 veces el LSN o La bilirrubina total aumenta a >3 veces el LSN	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
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión
	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 LSN 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, LSN=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 ipilimumab	Colitis	Grado 2	Suspender[a]
		Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
	Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado o hepatitis con compromiso tumoral del hígado/no HCC	AST/ALT aumenta a >3 veces el LSN y ≤5 veces el LSN o Bilirrubina total aumenta a ≥1.5 y ≤3 veces el LSN	Suspender[a]
		AST o ALT >5 veces el LSN o Bilirrubina total >3 veces el LSN	Discontinuar permanentemente
	Hepatitis con compromiso tumoral del hígado[b]/HCC	El nivel basal de AST/ALT es >1 y ≤3 veces el LSN y aumenta a >5 y ≤10 veces el LSN o El nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤5 veces el LSN y aumenta a >8 y ≤10 veces el LSN	Suspender[a]
		AST/ALT aumenta a >10 veces el LSN o Bilirrubina total aumenta a >3 veces el LSN	Discontinuar permanentemente
OPDIVO en combinación con cabozantinib	Elevaciones de las enzimas hepáticas	ALT o AST >3 veces el LSN pero ≤10 veces el LSN con bilirrubina total concurrente <2 veces el LSN	Suspender[c] tanto OPDIVO como cabozantinib hasta que las reacciones adversas se recuperen[d] a Grados 0-1
		ALT o AST >10 veces el LSN o >3 veces el LSN con bilirrubina total concurrente ≥2 veces el LSN	Discontinuar permanentemente[c] tanto OPDIVO como cabozantinib

[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 LSN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en combinación con ipilimumab en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

[c] 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.

[d] Luego de la recuperación, se puede considerar volver a introducir OPDIVO, cabozantinib o ambos. Si se reintroduce cabozantinib con o sin OPDIVO, remítase a la Información de Prescripción de cabozantinib.

PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

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

Preparación

- Retirar el volumen requerido de OPDIVO y transferirlo a una bolsa para infusión intravenosa.
- Diluir OPDIVO con cloruro de sodio al 0.9% para uso inyectable USP, o con dextrosa al 5% para uso inyectable USP, para preparar una infusión con una concentración final de 1 mg/mL a 10 mg/mL. El volumen total de infusión no debe exceder los 160 mL.
- Para pacientes adultos y pediátricos con peso corporal de 40 kg o más, **no exceder un volumen total de infusión de 160 mL.**
- Para pacientes adultos y pediátricos con peso corporal de menos de 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 4 mL/kg de peso corporal.
- Mezclar la solución diluida invirtiendo el envase suavemente. No agitar.
- Descartar los viales parcialmente usados o los viales vacíos de OPDIVO.
- El producto no contiene conservantes.
- Luego de su preparación, conservar la solución diluida de OPDIVO en alguna de las siguientes condiciones:
- a temperatura ambiente (no mayor a 30°C) y luz natural durante no más de 8 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura ambiente (no mayor a 30°C) de la infusión en el recipiente IV y el tiempo para la administración de la infusión, o
- en condiciones de refrigeración a 2°C – 8°C durante no más de 7 días desde el momento de la preparación hasta el final de la infusión. Descartar la solución diluida que no haya sido usada dentro de los 7 días desde su preparación.
- No congelar.

Administración

- Administrar la infusión, luego de la dilución, durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0.2 micrómetros a 1.2 micrómetros).
- Administrar OPDIVO en combinación con otros agentes terapéuticos de la siguiente manera:
- Con ipilimumab: administrar OPDIVO primero, seguido de ipilimumab el mismo día.
- Con quimioterapia con doblete de platino: administrar OPDIVO primero, seguido de quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
- Con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino: administrar OPDIVO primero, seguido de ipilimumab y luego quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
- Con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino: primero administrar OPDIVO seguido de quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino el mismo día.
- Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.
- Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.
- No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.

FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

Inyección: Solución de 40 mg/4 mL (10 mg/mL), 100 mg/10 mL (10 mg/mL) y 240 mg/24 mL (10 mg/mL). Solución transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido, en vial monodosis.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune Graves y Fatales

OPDIVO es 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. Las reacciones adversas inmunomediadas 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. Vigilar de cerca a los pacientes para detectar síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas inmunomediadas subyacentes. Evaluar 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, realizar los análisis correspondientes para descartar etiologías alternativas, incluidas infecciones. Instituir tratamiento médico de inmediato, incluida la consulta especializada, según corresponda.

Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO según la gravedad. En general, si OPDIVO requiere la interrupción o discontinuación, administrar 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, iniciar la reducción gradual de los corticosteroides y continuar disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar 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 de bloqueo de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es mayor en aquellos pacientes que han recibido radiación torácica previa.

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.1% (61/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (2.1%). La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.8% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (61/61) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 84% de los 61 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por neumonitis, 14 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 4 (29%) tuvieron recurrencia de la neumonitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg: En pacientes con NSCLC, se produjo neumonitis inmunomediada en el 9% (50/576) de los pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, incluyendo neumonitis inmunomediada de Grado 4 (0.5%), Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.0%). Cuatro pacientes (0.7%) fallecieron por neumonitis. La neumonitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de

OPDIVO con ipilimumab en el 5% de los pacientes y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 72% de los pacientes. Aproximadamente el 13% (2/16) de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis después de reiniciar OPDIVO con ipilimumab.

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, considerar la posibilidad de repetir los estudios infecciosos para descartar etiologías alternativas.

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo colitis inmunomediada en el 2.9% (58/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.7%) y Grado 2 (1%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.7% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (58/58) de los pacientes con colitis. Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 86% de los 58 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por colitis, 16 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 12 (75%) tuvieron recurrencia de la colitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg: Se produjo colitis inmunomediada en el 25% (115/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.4%), Grado 3 (14%) y Grado 2 (8%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 14% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 4.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (115/115) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 93% de los 115 pacientes. De los 20 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (56%) tuvieron recurrencia de la colitis.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg: Se produjo colitis inmunomediada en el 9% (60/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.4%) y Grado 2 (3.7%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.7% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (60/60) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes con colitis inmunomediada requirieron la adición

de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 95% de los 60 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (63%) 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.

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 1.8% (35/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (1.3%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.7% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (35/35) de los pacientes con hepatitis. Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 35 pacientes. De los 12 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hepatitis, 11 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (82%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg: Se produjo hepatitis inmunomediada en el 15% (70/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (2.4%), Grado 3 (11%) y Grado 2 (1.8%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 8% o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (70/70) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 9% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 70 pacientes. De los 16 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (57%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg: Se produjo hepatitis inmunomediada en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (1.2%), Grado 3 (4.9%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.6% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.6% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (48/48) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 19% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 88% de los 48 pacientes. De los 17 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (71%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO con Cabozantinib

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

Con la combinación de OPDIVO y cabozantinib, se observó un aumento de ALT o AST de Grados 3 y 4 en el 11% de los pacientes. Se reportó incremento de ALT o AST > 3 veces el LSN (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 OPDIVO (n=11) o cabozantinib (n=9) administrados como monoterapia o ambos fármacos (n=24), se observó recurrencia del aumento de ALT o AST Grado ≥2 en 2 pacientes que recibieron OPDIVO, 2 pacientes que recibieron cabozantinib, y 7 pacientes que recibieron OPDIVO 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, iniciar tratamiento sintomático, incluida terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender OPDIVO según la gravedad.

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.6%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 90% (18/20) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 35% de los 20 pacientes. De los 8 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por insuficiencia suprarrenal, 4 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg: Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 8% (35/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (4.2%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.4% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2% de los pacientes.

Aproximadamente el 71% (25/35) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 37% de los 35 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 7 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg: Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.5%) y Grado 2 (4.1%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 94% (45/48) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 29% de los 48 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; todos ellos recibieron terapia de reemplazo hormonal, y 2 (18%) tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

OPDIVO con Cabozantinib

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.7% (15/320) de los pacientes con RCC que recibieron OPDIVO con cabozantinib, incluidas reacciones adversas Grado 3 (2.2%) y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y cabozantinib en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO 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 OPDIVO 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. Iniciar terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad.

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hipofisitis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (0.3%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en <0.1% y a la suspensión de OPDIVO 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 OPDIVO por hipofisitis, 2 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la hipofisitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg: Se produjo hipofisitis en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (6%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 4.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 86% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 88% (37/42) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 38% de los 42 pacientes. De los 19 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipofisitis, 9 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (11%) tuvo recurrencia de la hipofisitis.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg: Se produjo hipofisitis en el 4.4% (29/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (0.9%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 72% (21/29) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 59% de los 29 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipofisitis, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 (18%) tuvieron 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. Iniciar terapia de reemplazo hormonal o tratamiento médico según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad.

Tiroiditis

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo tiroiditis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 2 (0.2%). La tiroiditis no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.2% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 17% (2/12) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 58% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por tiroiditis, 1 reinició OPDIVO después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la tiroiditis.

Hipertiroidismo

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hipertiroidismo en el 2.7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (<0.1%) y Grado 2 (1.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 19% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol, el 7% recibió carbimazol y el 4% recibió propiltiouracilo. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 9% (5/54) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 76% de los 54 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipertiroidismo, 4 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg: Se produjo hipertiroidismo en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (4.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol y el 21% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 17% (7/42) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 91% de los 42 pacientes. De los 11 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipertiroidismo, 8 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (13%) tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg: Se produjo hipertiroidismo en el 12% (80/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (4.5%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.3% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 80 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipertiroidismo, aproximadamente el 16% recibió metimazol y el 3% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (16/80) de los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo se resolvió en el 85% de los 80 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipertiroidismo, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (27%) tuvieron recurrencia del hipertiroidismo.

Hipotiroidismo

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hipotiroidismo en el 8% (163/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (4.8%). El

hipotiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 3.1% (5/163) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 35% de los 163 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipotiroidismo, 3 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (33%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg: Se produjo hipotiroidismo en el 20% (91/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% de los pacientes.

Aproximadamente el 89% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 2.2% (2/91) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 41% de los 91 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipotiroidismo, 2 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg: Se produjo hipotiroidismo en el 18% (122/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1.4% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 122 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipotiroidismo, aproximadamente el 82% recibió levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 7% (9/122) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 27% de los 122 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipotiroidismo, 5 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (20%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Diabetes Mellitus Tipo 1, Que Puede Presentarse con Cetoacidosis Diabética

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

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo diabetes en el 0.9% (17/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.3%), y dos casos de cetoacidosis diabética. La diabetes no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.1% de los pacientes.

Ningún paciente (0/17) con diabetes requirió corticosteroides sistémicos. La diabetes se resolvió en el 29% de los 17 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió OPDIVO

por diabetes, ambos reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la diabetes.

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.

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 1.2% (23/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.5%) y Grado 2 (0.6%). La nefritis inmunomediada y la disfunción renal condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (23/23) de los pacientes con nefritis y disfunción renal. La nefritis y la disfunción renal se resolvieron en el 78% de los 23 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por nefritis o disfunción renal, 7 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (14%) tuvo 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. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad.

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo erupción inmunomediada en el 9% (171/1994) de los pacientes, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (2.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (171/171) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 72% de los 171 pacientes. De los 10 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por erupción inmunomediada, 9 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (33%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg: Se produjo erupción inmunomediada en el 28% (127/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.8%) y Grado 2 (10%). La erupción inmunomediada provocó la discontinuación permanente de

OPDIVO con ipilimumab en el 0.4% y la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (127/127) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 84% de los 127 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por erupción inmunomediada, 15 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (53%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg: Se produjo erupción inmunomediada en el 16% (108/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.5% de los pacientes y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (108/108) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 75% de los 108 pacientes. De los 13 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por erupción inmunomediada, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 5 (46%) 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 u OPDIVO en combinación con ipilimumab, 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, considerar 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 conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas que incluyen insuficiencia renal, artritis, polimialgia reumática

Endocrinas: Hipoparatiroidismo

Otras (hematológicas/inmunes): Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfohistiocitosis 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)

Reacciones Relacionadas con la Infusión

OPDIVO puede causar reacciones relacionadas con la infusión, que se han reportado en <1% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión leves o moderadas.

OPDIVO como Monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como infusión intravenosa durante 60 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6.4% de los pacientes (127/1994).

En un ensayo que evaluó la farmacocinética y la seguridad de una infusión más rápida, en el que los pacientes recibieron OPDIVO como infusión intravenosa durante 60 minutos o infusión intravenosa durante 30 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 2.2% (8/368) y 2.7% (10/369) de los pacientes, respectivamente. Además, el 0.5% (2/368) y el 1.4% (5/369) de los pacientes, respectivamente, experimentaron reacciones adversas dentro de las 48 horas posteriores a la infusión que condujeron a un retraso de la dosis, a la discontinuación permanente, o a la suspensión de OPDIVO.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2.5% (10/407) de los pacientes con melanoma y en el 8% (4/49) de los pacientes con HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 5.1% (28/547) de los pacientes con RCC y en el 4.2% (5/119) de los pacientes con CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, respectivamente. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

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.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir prontamente. Considerar 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. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar 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 Mortalidad en Pacientes con Mieloma Múltiple cuando se Agrega OPDIVO a un Análogo de Talidomida y Dexametasona

En ensayos clínicos randomizados realizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de un anticuerpo bloqueador de PD-1, incluido OPDIVO, 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 mortalidad. 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
- Reacciones relacionadas con la infusión
- 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 como monoterapia en 1994 pacientes enrolados en los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, o en un ensayo de rama única en NSCLC (n=117); OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg en pacientes enrolados en el CHECKMATE-067 (n=313), CHECKMATE-040 (n=49), u otro estudio randomizado (n=94); OPDIVO 3 mg/kg administrado con ipilimumab 1 mg/kg (n=666) en pacientes enrolados en el CHECKMATE-214 o el CHECKMATE-142; OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en los pacientes enrolados en el estudio CHECKMATE-227 (n=576) o CHECKMATE-743 (n=300); OPDIVO 360 mg con ipilimumab 1 mg/kg y 2

ciclos de quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA (n=361); y OPDIVO 240 mg con cabozantinib 40 mg en pacientes incluidos en el CHECKMATE-9ER (n=320).

Melanoma Irresecable o Metastásico

Melanoma Metastásico Previamente Tratado

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-037, un estudio randomizado, 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 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 OPDIVO 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/m^2 por vía intravenosa cada 3 semanas o carboplatino AUC 6 mg/mL/min y paclitaxel 175 mg/m^2 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 OPDIVO 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 OPDIVO durante >6 meses y el 3% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

Las características de la población en el grupo de OPDIVO 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 OPDIVO con nivel elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) en condición basal (51% vs. 38%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron OPDIVO 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 OPDIVO. Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a <5% de los pacientes que recibieron OPDIVO 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 5 y 6 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-037.

Tabla 5: Reacciones Adversas que se Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes Tratados con OPDIVO y con una Mayor Incidencia que en la Rama de Quimioterapia (Diferencia Entre Ramas ≥ 5% Todos los Grados o ≥ 2% Grados 3-4) - CHECKMATE-037

Reacción Adversa	OPDIVO (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
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
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 prurítica, 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 OPDIVO 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 6: Anormalidades de Laboratorio de Empeoramiento Respecto del Nivel Basal[a] que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes Tratados con OPDIVO y con una Mayor Incidencia que en la Rama de Quimioterapia (Diferencia Entre Ramas ≥ 5% Todos los Grados o ≥ 2% Grados 3-4) - CHECKMATE-037

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO		Quimioterapia	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de AST	28	2.4	12	1
Hyponatremia	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 OPDIVO (rango: 252 a 256 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 94 a 96 pacientes).

Melanoma Metastásico No Tratado Previamente

CHECKMATE-066

La seguridad de OPDIVO también fue evaluada en el CHECKMATE-066, un ensayo randomizado, 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 OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=206) o dacarbazina 1000 mg/m^2 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 OPDIVO. En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses, y el 12% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

Las características de la población de ensayo en el grupo de OPDIVO 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 OPDIVO con un estado funcional ECOG 0 (71% versus 59%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO 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 OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en ≥2% de los pacientes que recibieron OPDIVO 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 7 y 8 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-066.

Tabla 7: Reacciones Adversas que Ocurrieron en ≥10% de los Pacientes Tratados con OPDIVO y con Mayor Incidencia que en la Rama de Dacarbazina (Diferencia Entre Ramas ≥5% Todos los Grados o ≥2% Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Reacción Adversa	OPDIVO (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
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
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 de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor mandibular y dolor espinal.

[c] Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, 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 OPDIVO fueron:

Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica

Tabla 8: Anormalidades de Laboratorio de Empeoramiento Respecto del Nivel Basal[a] que Ocurrieron en ≥10% de los Pacientes Tratados con OPDIVO y con Mayor Incidencia que en la Rama de Dacarbazina (Diferencia Entre Ramas ≥5% Todos los Grados o ≥2% Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO		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 OPDIVO (rango: 194 a 197 pacientes) y grupo de dacarbazina (rango: 186 a 193 pacientes).

CHECKMATE-067

La seguridad de OPDIVO, administrado con ipilimumab o como monoterapia, fue evaluada en el CHECKMATE-067, un ensayo randomizado (1:1:1), a doble ciego, en 937 pacientes con melanoma irresecable o metastásico no tratados previamente. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, una afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (más de 10 mg diarios de equivalentes 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 randomizados para recibir:

- OPDIVO 1 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de OPDIVO más ipilimumab; n=313), o
- OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de OPDIVO; 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 OPDIVO fue de 2.8 meses (rango: 1 día a 36.4 meses) para la rama de OPDIVO más ipilimumab, y de 6.6 meses (rango: 1 día a 36.0 meses) para la rama de OPDIVO. En la rama de OPDIVO más ipilimumab, el 39% estuvo expuesto a OPDIVO durante ≥6 meses y el 30% estuvo expuesto durante >1 año. En la rama de OPDIVO, 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 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 OPDIVO más ipilimumab que en la rama de OPDIVO.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥10%) en la rama de OPDIVO más ipilimumab y en la rama de OPDIVO, 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 OPDIVO más ipilimumab y de OPDIVO en la rama de OPDIVO, 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 (≥20%) en la rama de OPDIVO más ipilimumab fueron fatiga, diarrea, erupción cutánea, náuseas, pirexia, prurito, dolor musculoesquelético, vómitos, disminución de apetito, tos, cefalea, disnea, infección del tracto respiratorio superior, artralgia y aumento de transaminasas. Las reacciones adversas más comunes (≥20%) en la rama de OPDIVO 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 9 y 10 sintetizan la incidencia de reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en el CHECKMATE-067.

Tabla 9: Reacciones Adversas que Ocurrieron en ≥10% de los Pacientes de la Rama de OPDIVO Más Ipilimumab o la Rama de OPDIVO y con Mayor Incidencia que en la Rama de Ipilimumab (Diferencia Entre Ramas de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (CHECKMATE-067)

Reacción Adversa	OPDIVO más Ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
General						
Fatiga[a]	62	7	59	1.6	51	4.2
Pirexia	40	1.6	16	0	18	0.6
Gastrointestinal						
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

Tabla 9: Reacciones Adversas que Ocurrieron en ≥10% de los Pacientes de la Rama de OPDIVO Más Ipilimumab o la Rama de OPDIVO y con Mayor Incidencia que en la Rama de Ipilimumab (Diferencia Entre Ramas de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (CHECKMATE-067)

Reacción Adversa	OPDIVO más Ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo						
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
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos						
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
Endocrinos						
Hipotiroidismo	19	0.6	11	0	5	0
Hipertiroidismo	11	1.3	6	0	1	0
Investigaciones						
Disminución 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 bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa y erupción prurítica.

[c] Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho 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 OPDIVO con ipilimumab o con OPDIVO como monoterapia fueron las siguientes:

Trastornos gastrointestinales: estomatitis, perforación intestinal

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: vitíligo

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

Trastornos del sistema nervioso: neuritis, parálisis del nervio peroneo

Tabla 10: Anormalidades de Laboratorio de Empeoramiento Respecto del Nivel Basal[a] que Ocurrieron en ≥ 20% de los Pacientes Tratados con OPDIVO con Ipilimumab o con OPDIVO como Monoterapia y con una Mayor Incidencia que en la Rama de Ipilimumab (Diferencia Entre Ramas ≥ 5% Todos los Grados o ≥ 2% Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		OPDIVO		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
Hiperglucemia	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: OPDIVO e ipilimumab (rango: 75 a 297); OPDIVO (rango: 81 a 306); ipilimumab (rango: 61 a 301).

Tratamiento Adyuvante del Melanoma

CHECKMATE-76K

La seguridad de OPDIVO 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 resecado que recibieron 480 mg de OPDIVO 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 OPDIVO y de 11 meses en pacientes tratados con placebo.

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

Se produjeron interrupciones de la dosis de OPDIVO 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 11 y 12 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-76K.

Tabla 11: Reacciones Adversas Ocurridas en ≥10% de los Pacientes Tratados con OPDIVO – CHECKMATE-76K

Reacción adversa	OPDIVO (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 de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor de pecho 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 máculo-papular, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, 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 12: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal[a] Ocurridas en ≥10% de los Pacientes Tratados con OPDIVO – CHECKMATE-76K

Anormalidades de Laboratorio	OPDIVO (n=524)		Placebo (n=264)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				

Tabla 12: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal[a] Ocurridas en ≥10% de los Pacientes Tratados con OPDIVO – CHECKMATE-76K

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 OPDIVO (rango: 262 a 513 pacientes) y grupo de placebo (rango: 138 a 261 pacientes).

CHECKMATE-238

La seguridad de OPDIVO como monoterapia se evaluó en el CHECKMATE-238, un ensayo randomizado (1:1), a doble ciego, en 905 pacientes con melanoma en Estadio IIIB/C o Estadio IV completamente resecado, quienes recibieron OPDIVO 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 a 1 año (n=453). La mediana de la duración de la exposición fue de 11.5 meses en los pacientes tratados con OPDIVO y de 2.7 meses en los pacientes tratados con ipilimumab. En este ensayo en curso, el 74% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con OPDIVO. La terapia del estudio se discontinuó por reacciones adversas en el 9% de los pacientes tratados con OPDIVO y en el 42% de los pacientes tratados con ipilimumab. El 28% de los pacientes tratados con OPDIVO debieron omitir al menos una dosis por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 ó 4 en el 25% de los pacientes tratados con OPDIVO.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en ≥2% de los pacientes tratados con OPDIVO 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 13 y 14 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-238.

Tabla 13: Reacciones Adversas Producidas en ≥10% de los Pacientes Tratados con OPDIVO – CHECKMATE-238

Reacción Adversa	OPDIVO (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
Estreñimiento	10	0	9	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción[c]	35	1.1	47	5.3
Prurito	28	0	37	1.1
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
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
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos/tos productiva	19	0	19	0
Disnea/disnea de esfuerzo	10	0.4	10	0.2
Endocrinos				
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, bullosa o exfoliativa, y erupción descrita como generalizada, eritematosa, macular, papular, máculopapular, prurítica, pustular, vesicular o tipo mariposa, y erupción medicamentosa.

[d] Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho 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 14: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal[a] en ≥10% de los Pacientes Tratados con OPDIVO – CHECKMATE-238

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO		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 OPDIVO (rango: 400 a 447 pacientes) y grupo de ipilimumab 10 mg/kg (rango: 392 a 443 pacientes).

Tratamiento Neoadyuvante del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Resecable (Tumores ≥ 4 cm o Ganglios Positivos)

La seguridad de OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO en combinación con quimioterapia con doblete de platino. Las reacciones adversas serias en >2% incluyeron neumonía y vómitos. No se produjeron reacciones adversas mortales en pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia con doblete de platino.

La terapia del estudio con OPDIVO 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 (≥1%) que causaron la discontinuación permanente de OPDIVO 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 (≥2%) fueron neutropenia, hiperglucemia, leucopenia, linfopenia, aumento de amilasa, anemia, trombocitopenia e hiponatremia.

Las Tablas 15 y 16 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-816.

Tabla 15: Reacciones Adversas en >10% de los Pacientes con NSCLC en Estadio Temprano que Recibieron Tratamiento Neoadyuvante con OPDIVO y Quimioterapia con Doblete de Platino en el CHECKMATE-816

Reacción Adversa	OPDIVO 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				
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 prurítica.

[c] Incluye neuropatía periférica, disestesia, hipoestesia, neuropatía periférica motora y neuropatía periférica sensorial.

Tabla 16: Valores de Laboratorio Seleccionados que Empeoraron Desde la Condición Basal[a] en >20% de los Pacientes con NSCLC en Estadio Temprano que Recibieron Tratamiento Neoadyuvante con OPDIVO y Quimioterapia con Doblete de Platino en el CHECKMATE-816

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO 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 OPDIVO 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

La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia con doblete de platino neoadyuvante seguida de cirugía y tratamiento adyuvante continuo con OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO en combinación con quimioterapia.

Fase Neoadyuvante del CHECKMATE-77T

Un total de 228 pacientes recibieron al menos 1 dosis de OPDIVO 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 doble con doblete de platino como tratamiento neoadyuvante.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 21% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia con doblete de platino como tratamiento neoadyuvante; la reacción adversa seria más frecuente (≥ 2%) fue neumonía. Se produjeron reacciones adversas mortales 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 OPDIVO en combinación con quimioterapia con doblete de platino como tratamiento neoadyuvante; la reacción adversa más frecuente (≥ 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO y 152 pacientes en la rama de placebo recibieron al menos 1 dosis de tratamiento adyuvante.

De los pacientes que recibieron OPDIVO 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 mortal debido a COVID-19. Se produjo la discontinuación permanente de OPDIVO adyuvante debido a una reacción adversa en el 14% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes (≥ 1%) que llevaron a la discontinuación permanente de OPDIVO adyuvante fueron neumonitis (4.2%) y diarrea (1.4%).

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Metastásico

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico: En Combinación con Ipilimumab

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-227, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, multicohorte, de diseño abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente no tratado previamente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK. El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas o quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab fue de 4.2 meses (rango: de 1 día a 25.5 meses): el 39% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante más de 6 meses, y el 23% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante más de 1 año. Las características de la población fueron las siguientes: mediana de edad 64 años (rango: de 26 a 87); el 48% tenían ≥65 años de edad, el 76% eran de raza blanca, y el 67% eran de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal era 0 (35%) o 1 (65%), el 85% eran exfumadores o fumadores actuales, el 11% tenían metástasis cerebrales, el 28% tenían histología escamosa, y el 72% tenían histología no escamosa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 58% de los pacientes. OPDIVO e ipilimumab fueron discontinuados por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 53% tuvieron al menos una dosis suspendida por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥2%) fueron neumonía, diarrea/colitis, neumonitis, hepatitis, embolia pulmonar, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1.7% de los pacientes; estas incluyeron eventos de neumonitis
(4 pacientes), miocarditis, lesión renal aguda, shock, hiperglucemia, falla orgánica multisistémica e insuficiencia renal. Las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, diarrea/colitis, disnea, tos, hepatitis, náuseas, y prurito.

Las Tablas 17 y 18 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el estudio CHECKMATE-227.

Tabla 17: Reacciones Adversas en ≥10% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab – CHECKMATE-227

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=576)		Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga[a]	44	6	42	4.4
Pirexia	18	0.5	11	0.4
Edema[b]	14	0.2	12	0.5
Piel y Tejido Subcutáneo				

Tabla 17: Reacciones Adversas en ≥10% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab – CHECKMATE-227

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=576)		Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Erupción cutánea[c]	34	4.7	10	0.4
Prurito[d]	21	0.5	3.3	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	31	2.3	26	1.4
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético[e]	27	1.9	16	0.7
Artralgia	13	0.9	2.5	0.2
Gastrointestinales				
Diarrea/colitis[f]	26	3.6	16	0.9
Náuseas	21	1	42	2.5
Constipación	18	0.3	27	0.5
Vómitos	13	1	18	2.3
Dolor abdominal[g]	10	0.2	9	0.7
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Disnea[h]	26	4.3	16	2.1
Tos[i]	23	0.2	13	0
Hepatobiliares				
Hepatitis[j]	21	9	10	1.2
Endocrinas				
Hipotiroidismo[k]	16	0.5	1.2	0
Hipertiroidismo[l]	10	0	0.5	0
Infecciones e Infestaciones				
Neumonía[m]	13	7	8	4
Sistema nervioso				
Cefalea	11	0.5	6	0

[a] Incluye fatiga y astenia.

[b] Incluye edema de párpado, edema de rostro, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico y edema periorbital.

[c] Incluye dermatitis autoinmune, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, dermatitis granulomatosa, erupción cutánea generalizada, erupción medicamentosa, eczema dishidrótico, eczema, erupción cutánea exfoliativa, erupción cutánea nodular, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea pustular, erupción cutánea tóxica.

[d] Incluye prurito y prurito generalizado.

[e] Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia y dolor de extremidades.

[f] Incluye colitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa y enterocolitis viral.

[g] Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.

[h] Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

[i] Incluye tos y tos productiva.

[j] Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis E, daño hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis mediada por la respuesta inmune, pruebas anormales de la función hepática, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas.

[k] Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, hipotiroidismo primario, tiroiditis, y disminución de triiodotironina libre.

[l] Comprende disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipertiroidismo y aumento de triiodotironina libre.

[m] Incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección bacteriana del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía por *klebsiella*, neumonía por influenza, neumonía viral, neumonía atípica, neumonía organizada.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el estudio CHECKMATE-227 fueron:

Piel y tejido subcutáneo: urticaria, alopecia, eritema multiforme, vitíligo

Gastrointestinales: estomatitis, pancreatitis, gastritis

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: artritis, polimialgia reumática, rabdomiólisis

Sistema nervioso: neuropatía periférica, encefalitis autoinmune

Sangre y sistema linfático: eosinofilia

Trastornos oculares: visión borrosa, uveítis

Cardíacas: fibrilación auricular, miocarditis

Tabla 18: Valores de Laboratorio que Empeoraron Desde el Nivel Basal[a] en ≥20% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab – CHECKMATE-227

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia con Doblete de Platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	46	3.6	78	14
Linfopenia	46	5	60	15
Química				
Hiponatremia	41	12	26	4.9
Aumento de AST	39	5	26	0.4
Aumento de ALT	36	7	27	0.7
Aumento de lipasa	35	14	14	3.4
Aumento de fosfatasa alcalina	34	3.8	20	0.2
Aumento de amilasa	28	9	18	1.9
Hipocalcemia	28	1.7	17	1.3
Hiperpotasemia	27	3.4	22	0.4
Aumento de creatinina	22	0.9	17	0.2

[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 OPDIVO e ipilimumab (rango: de 494 a 556 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: de 469 a 542 pacientes).

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico o Recurrente: En Combinación con Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue evaluada en el estudio CHECKMATE-9LA. Los pacientes recibieron OPDIVO 360 mg administrado cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrado cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 2 ciclos; o quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en la rama de OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue de 6 meses (rango: de 1 día a 19 meses): el 50% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >6 meses, y el 13% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 57% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino. Las reacciones adversas serias más frecuentes (>2%) fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales en 7 (2%) pacientes, que incluyeron toxicidad

hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia.

La terapia del estudio con OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino se discontinuó permanentemente por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 56% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las Tablas 19 y 20 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-9LA.

Tabla 19: Reacciones Adversas en >10% de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino – CHECKMATE-9LA

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino (n=358)		Quimioterapia con Doblete de Platino (n=349)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga[a]	49	5	40	4.9
Pirexia	14	0.6	10	0.6
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético[b]	39	4.5	27	2
Gastrointestinales				
Náuseas	32	1.7	41	0.9
Diarrea[c]	31	6	18	1.7
Constipación	21	0.6	23	0.6
Vómitos	18	2	17	1.4
Dolor abdominal[d]	12	0.6	11	0.9
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea[e]	30	4.7	10	0.3
Prurito[f]	21	0.8	2.9	0
Alopecia	11	0.8	10	0.6
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	2	22	1.7
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos[g]	19	0.6	15	0.9
Disnea[h]	18	4.7	14	3.2
Endocrinas				
Hipotiroidismo[i]	19	0.3	3.4	0
Sistema nervioso				
Cefalea	11	0.6	7	0
Mareos[j]	11	0.6	6	0

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTCAE v4.

[a] Incluye fatiga y astenia.

[b] Incluye mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor de flanco, espasmos musculares, dolor de pecho musculoesquelético, trastorno musculoesquelético, osteítis, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho no cardíaco, artralgia, artritis, artropatía, derrame articular, artropatía psoriásica, sinovitis.

[c] Incluye colitis, colitis ulcerosa, diarrea y enterocolitis.

[d] Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal.

[e] Incluye acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, queratoderma blenorrágica, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea morbiliforme, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, exfoliación dérmica, reacción dérmica, toxicidad dérmica, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.

[f] Incluye prurito y prurito generalizado.

[g] Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de vías respiratorias superiores.

[h] Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.

[i] Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, tiroiditis y disminución de triiodotironina libre.

[j] Incluye mareos, vértigo y vértigo posicional.

Tabla 20: Valores de Laboratorio Que Empeoraron Desde la Condición Basal[a] en >20% de los Pacientes Tratados con OPDIVO e Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino – CHECKMATE-9LA

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino		Quimioterapia con Doblete de Platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	70	9	74	16
Linfopenia	41	6	40	11
Neutropenia	40	15	42	15
Leucopenia	36	10	40	9
Trombocitopenia	23	4.3	24	5
Química				
Hiperglucemia	45	7	42	2.6
Hiponatremia	37	10	27	7
Aumento de ALT	34	4.3	24	1.2
Aumento de lipasa	31	12	10	2.2
Aumento de fosfatasa alcalina	31	1.2	26	0.3
Aumento de amilasa	30	7	19	1.3
Aumento de AST	30	3.5	22	0.3
Hipomagnesemia	29	1.2	33	0.6
Hipocalcemia	26	1.4	22	1.8
Aumento de creatinina	26	1.2	23	0.6
Hiperpotasemia	22	1.7	21	2.1

[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 OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (rango: de 197 a 347 pacientes) y grupo de quimioterapia con doblete de platino (rango: de 191 a 335 pacientes).

Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC Metastásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-017, un ensayo multicéntrico, abierto, randomizado, realizado en pacientes con NSCLC escamoso metastásico y progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual basado en platino previo y en el CHECKMATE-057, un ensayo randomizado, de diseño abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico y progresión durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino. 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 OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas o docetaxel 75 mg/m^2 por vía intravenosa a razón cada 3 semanas. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con OPDIVO 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 OPDIVO durante al menos 6 meses y el 18% de los pacientes recibieron OPDIVO durante al menos 1 año, y en el CHECKMATE-057, el 30% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

En ambos ensayos, la mediana de la edad de los pacientes tratados con OPDIVO 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 OPDIVO, 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 OPDIVO. OPDIVO 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 OPDIVO 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 21 y 22 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el CHECKMATE-057.

Tabla 21: Reacciones Adversas que Ocurrieron en ≥10% de los Pacientes Tratados con OPDIVO 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	OPDIVO (n=418)		Docetaxel (n=397)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	31	0.7	24	0
Metabolismo y Nutrición				

Tabla 21: Reacciones Adversas que Ocurrieron en ≥10% de los Pacientes Tratados con OPDIVO 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	OPDIVO (n=418)		Docetaxel (n=397)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
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 OPDIVO 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 22: Anormalidades de Laboratorio de Empeoramiento Respecto del Nivel Basal[a] que Ocurrieron en ≥10% de los Pacientes Tratados con OPDIVO para Todos los Grados de NCI CTCAE y con una Mayor Incidencia que con Docetaxel (Diferencia Entre Ramas ≥5% Todos los Grados o ≥2% Grados 3-4) – CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO		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 OPDIVO (rango: 405 a 417 pacientes) y grupo de docetaxel (rango: 372 a 390 pacientes), excepto por TSH: grupo de OPDIVO n=314 y grupo de docetaxel n=297.

[b] No calificado según NCI CTCAE v4.

Mesotelioma Pleural Maligno

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irresecable no tratado previamente. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos

por infusión intravenosa cada 6 semanas por un máximo de 2 años; o quimioterapia con doblete de platino por una máximo de 6 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab fue de 5.6 meses (rango: 0 a 26.2 meses); el 48% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >1 año.

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

Tanto OPDIVO como ipilimumab se discontinuaron permanentemente debido a reacciones adversas en el 23% de los pacientes, y el 52% tuvo al menos una dosis suspendida debido a una reacción adversa.

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

Las Tablas 23 y 24 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-743.

Tabla 23: Reacciones Adversas en ≥10% de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab – CHECKMATE-743

Reacción Adversa	OPDIVO e ipilimumab (n=300)		Quimioterapia (n=284)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga[a]	43	4.3	45	6
Pirexia[b]	18	1.3	4.6	0.7
Edema[c]	17	0	8	0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético[d]	38	3.3	17	1.1
Artralgia	13	1	1.1	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción dérmica[e]	34	2.7	11	0.4
Prurito[f]	21	1	1.4	0
Gastrointestinales				
Diarrea[g]	32	6	12	1.1
Náuseas	24	0.7	43	2.5
Constipación	19	0.3	30	0.7
Dolor abdominal[h]	15	1	10	0.7
Vómitos	14	0	18	2.1
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Disnea[i]	27	2.3	16	3.2
Tos[j]	23	0.7	9	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	24	1	25	1.4
Endocrinas				
Hipotiroidismo[k]	15	0	1.4	0

Tabla 23: Reacciones Adversas en ≥10% de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab – CHECKMATE-743

Reacción Adversa	OPDIVO e ipilimumab (n=300)		Quimioterapia (n=284)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Infecciones e Infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior[l]	12	0.3	7	0
Neumonía[m]	10	4	4.2	2.1

[a] Incluye fatiga y astenia.

[b] Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.

[c] Incluye edema, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

[d] Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el flanco, contracciones musculares involuntarias, espasmos musculares, temblores musculares, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, polimialgia reumática y dolor espinal.

[e] Incluye erupción dérmica, acné, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, dermatitis ampollosa, dermatitis por contacto, dermatitis, erupción por fármacos, eccema dishidrótico, eccema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción generalizada, dermatitis granulomatosa, queratoderma blenorrágica, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción nodular, erupción papular, dermatitis psoriasiforme, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, exfoliación cutánea, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea tóxica y urticaria.

[f] Incluye prurito, prurito alérgico y prurito generalizado.

[g] Incluye diarrea, colitis, enteritis, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa, colitis microscópica, colitis ulcerosa y enterocolitis viral.

[h] Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

[i] Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.

[j] Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

[k] Incluye hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, disminución de triiodotironina libre, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo primario, tiroiditis, e hipotiroidismo autoinmune.

[l] Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

[m] Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por aspiración y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Tabla 24: Valores de Laboratorio Que Empeoraron Desde la Condición Basal[a] en ≥20% de los Pacientes Tratados con OPDIVO e Ipilimumab – CHECKMATE-743

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiperglucemia	53	3.7	34	1.1
Aumento de AST	38	7	17	0
Aumento de ALT	37	7	15	0.4
Aumento de lipasa	34	13	9	0.8
Hiponatremia	32	8	21	2.9

Tabla 24: Valores de Laboratorio Que Empeoraron Desde la Condición Basal[a] en ≥20% de los Pacientes Tratados con OPDIVO e Ipilimumab – CHECKMATE-743

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de fosfatasa alcalina	31	3.1	12	0
Hiperpotasemia	30	4.1	16	0.7
Hipocalcemia	28	0	16	0
Aumento de amilasa	26	5	13	0.9
Aumento de creatinina	20	0.3	20	0.4
Hematología				
Linfopenia	43	8	57	14
Anemia	43	2.4	75	15

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

Carcinoma de Células Renales Avanzado

Primera Línea en Carcinoma de Células Renales

CHECKMATE-214

La seguridad de OPDIVO con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-214, un estudio randomizado, abierto, en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente, que recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO e ipilimumab. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab. El 54% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en ≥2% de los pacientes tratados con OPDIVO 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 ≥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 ≥30% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia, aumento de amilasa y linfopenia.

Tablas 25 y 26 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en >15% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab en el CHECKMATE-214.

Tabla 25: Reacciones Adversas en >15% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO Más Ipilimumab – CHECKMATE-214

Reacción Adversa	OPDIVO Más 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 Teijdo 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
Estreñimiento	17	0.4	18	0
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
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, bullosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, máculopapular, papular, prurítica y pustular, y erupción fija por medicamento.

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

Tabla 26: Valores de Laboratorio de Grado 1-4 que Empeoraron Desde el Valor Basal[a] en >15% de los Pacientes Tratados con OPDIVO Más Ipilimumab – CHECKMATE-214

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO Más 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 OPDIVO más ipilimumab (rango: 490 a 538 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 485 a 523 pacientes).

Además, entre los pacientes con TSH ≤LSN en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento >LSN en el grupo de OPDIVO más ipilimumab en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

CHECKMATE-9ER

La seguridad de OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO y cabozantinib. En este ensayo, el 82% de los pacientes en el brazo de OPDIVO 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 OPDIVO y cabozantinib. Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥2%) fueron diarrea, neumonía, neumonitis, embolia pulmonar, infección del tracto urinario e hiponatremia. Se presentaron perforaciones intestinales mortales en 3 (0.9%) pacientes.

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación de OPDIVO o cabozantinib en el 20% de los pacientes: 7% con OPDIVO 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 OPDIVO o cabozantinib en el 83% de los pacientes: 3% con OPDIVO 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 ≥20% de los pacientes tratados con OPDIVO 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 27 y 28 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio en el estudio CHECKMATE-9ER.

Tabla 27: Reacciones Adversas en >15% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO y Cabozantinib – CHECKMATE-9ER

Reacción Adversa	OPDIVO 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
Vómito	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 conectivo				
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

Tabla 27: Reacciones Adversas en >15% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO y Cabozantinib – CHECKMATE-9ER

Reacción Adversa	OPDIVO y Cabozantinib (n=320)		Sunitinib (n=320)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
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-glutamil 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 bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

[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 28: Valores de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal[a] en >20% de los Pacientes Tratados con OPDIVO y Cabozantinib – CHECKMATE-9ER

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO 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
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

Tabla 28: Valores de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal[a] en >20% de los Pacientes Tratados con OPDIVO y Cabozantinib – CHECKMATE-9ER

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO y Cabozantinib		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
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 basal de laboratorios y al menos una medición adicional disponible durante el estudio: grupo de OPDIVO 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 OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-025, un ensayo randomizado, 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 anti-angiogénico recibieron OPDIVO 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 OPDIVO y de 3.7 meses (rango: 6 días a 25.7+ meses) en pacientes tratados con everolimus.

La tasa de mortalidad durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis fue del 4.7% en la rama de OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron OPDIVO. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con OPDIVO. El 44% de los pacientes que recibieron OPDIVO 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 (≥20%) fueron fatiga, tos, náuseas, erupción, disnea, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda y artralgia. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en ≥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 <LSN en condición basal, una mayor proporción de pacientes experimentó una elevación emergente del tratamiento de TSH > LSN en el grupo OPDIVO en comparación con el grupo de everolimus (26% y 14%, respectivamente).

Las Tablas 29 y 30 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-025.

Tabla 29: Reacciones Adversas en >15% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO – CHECKMATE-025

Reacción Adversa	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción Adversa	98	56	96	62
Generales				

Tabla 29: Reacciones Adversas en >15% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO – CHECKMATE-025

Reacción Adversa	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Fatiga[a]	56	6	57	7
Pirexia	17	0.7	20	0.8
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
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
Estreñimiento	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
Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
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 prurítica, 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 conectivo: dolor de extremidades, dolor musculoesquelético

Trastornos del sistema nerviosos: cefalea/migraña, neuropatía periférica

Investigaciones: descenso de peso

Trastornos dérmicos: eritrodisestesia palmo-plantar

Tabla 30: Valores de Laboratorio de Empeoramiento Respecto del Nivel Basal[a] en >15% de los Pacientes Tratados con OPDIVO – CHECKMATE-025

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO		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 OPDIVO (rango: 259 a 401 pacientes) y grupo de everolimus (rango: 257 a 376 pacientes).

Linfoma de Hodgkin Clásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en 266 pacientes adultos con cHL (243 pacientes en el CHECKMATE-205 y 23 pacientes en el CHECKMATE-039). Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable.

La mediana de la edad fue de 34 años (rango: 18 a 72), el 98% de los pacientes habían recibido HSCT autólogo, ninguno había recibido HSCT alogénico, y el 74% había recibido brentuximab vedotina. La mediana del número de regímenes sistémicos previos fue 4 (rango: 2 a 15). Los pacientes recibieron una mediana de 23 dosis (ciclos) de OPDIVO (rango: 1 a 48), con una mediana de la duración de la terapia de 11 meses (rango: 0 a 23 meses).

Once pacientes murieron por causas no relacionadas a la progresión de la enfermedad: 3 por reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de nivolumab, 2 por infección de 8 a 9 meses después de completar nivolumab, y 6 por complicaciones del HSCT alogénico. Se produjeron reacciones adversas serias en el 26% de los pacientes. Se produjeron retrasos de la dosis por reacciones adversas en el 34% de los pacientes. OPDIVO se suspendió debido a reacciones adversas en el 7% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en ≥1% de los pacientes fueron neumonía, reacciones relacionadas con la infusión, pirexia, colitis o diarrea, derrame pleural, neumonitis y erupción cutánea. Las reacciones adversas más comunes (≥20%) entre todos los pacientes fueron infección del tracto respiratorio superior, fatiga, tos, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, náuseas y prurito.

Las Tablas 31 y 32 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-205 y el CHECKMATE-039.

Tabla 31: Reacciones Adversas que Ocurrieron en ≥10% de los Pacientes – CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

Reacción Adversa[a]	OPDIVO (n=266)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio superior[b]	44	0.8
Neumonía/bronconeumonía[c]	13	3.8
Congestión nasal	11	0
Generales		
Fatiga[d]	39	1.9
Pirexia	29	<1
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos/tos productiva	36	0
Disnea/disnea de esfuerzo	15	1.5
Gastrointestinales		
Diarrea[e]	33	1.5
Náuseas	20	0
Vómitos	19	<1
Dolor abdominal[f]	16	<1
Estreñimiento	14	0.4
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo		
Dolor musculoesquelético[g]	26	1.1
Artralgia	16	<1
Piel y Tejido Subcutáneo		
Erupción[h]	24	1.5
Prurito	20	0
Sistema Nervioso		
Cefalea	17	<1
Neuropatía periférica[i]	12	<1
Lesiones, Intoxicación y Complicaciones de los Procedimientos		
Reacción relacionada con la infusión	14	<1
Endocrinos		
Hipotiroidismo/tiroiditis	12	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

[a] Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab, independientemente de la causalidad. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones

que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron hasta 30 días después de completado el régimen inicial de nivolumab.

[b] Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis y sinusitis.

[c] Incluye neumonía bacteriana, neumonía micoplásmica y neumonía por *pneumocystis jirovecii*.

[d] Incluye astenia.

[e] Incluye colitis.

[f] Incluye malestar abdominal y dolor abdominal superior.

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

[h] Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, y erupción descrita como macular, papular, máculopapular, prurítica, exfoliativa o acneiforme.

[i] Incluye hiperestesia, hipoestesia, parestesia, disestesia, neuropatía motriz periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía. Estos números son específicos para eventos emergentes del tratamiento.

Información adicional sobre reacciones adversas clínicamente importantes:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune: En los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el 6.0% (16/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4.9% (13/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO (un caso de Grado 3 y doce casos de Grado 2). La mediana del tiempo hasta su presentación fue de 4.5 meses (rango: 5 días a 12 meses). Los trece pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y se observó la resolución en doce de ellos. Cuatro pacientes discontinuaron permanentemente OPDIVO debido a neumonitis. Ocho pacientes continuaron OPDIVO (tres después de una demora de la dosis), de los cuales dos presentaron recurrencia de la neumonitis.

Neuropatía periférica: Se reportó neuropatía periférica emergente del tratamiento en el 12% (31/266) de todos los pacientes que recibieron OPDIVO. Veintiocho pacientes (11%) tuvieron neuropatía periférica de nuevo inicio y 3 pacientes tuvieron empeoramiento de la neuropatía desde la condición basal. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 50 días (rango: 1 a 309 días).

Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO: De los 17 pacientes con cHL de los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 que se sometieron a un HSCT alogénico después del tratamiento con OPDIVO, 6 pacientes (35%) murieron por complicaciones relacionadas con el trasplante. Se produjeron cinco muertes en el contexto de GVHD severa (Grado 3 a 4) o refractaria. Se produjo GVHD hiperaguda en 2 pacientes (12%), y se reportó GVHD de Grado 3 o superior en 5 pacientes (29%). Se produjo VOD hepática en 1 paciente, que recibió HSCT alogénico acondicionado de intensidad reducida y falleció por GVHD y falla multiorgánica.

La Tabla 32 sintetiza las anormalidades de laboratorio en pacientes con cHL. Las anormalidades de laboratorio emergentes del tratamiento más frecuentes (≥20%) incluyeron citopenias, anormalidades de la función hepática y aumento de lipasa. Otros hallazgos comunes (≥10%) incluyeron aumento de creatinina, anormalidades electrolíticas y aumento de amilasa.

Tabla 32: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal[a] en ≥10% de los Pacientes – CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO[a] (n=266)	
	Todos los Grados (%)[b]	Grados 3-4 (%)[b]
Hematología		
Leucopenia	38	4.5
Neutropenia	37	5
Trombocitopenia	37	3
Linfopenia	32	11
Anemia	26	2.6
Química[c]		
Aumento de AST	33	2.6
Aumento de ALT	31	3.4
Aumento de lipasa	22	9
Aumento de fosfatasa alcalina	20	1.5
Hiponatremia	20	1.1
Hipopotasemia	16	1.9
Aumento de creatinina	16	<1
Hipocalcemia	15	<1
Hiperpotasemia	15	1.5
Hipomagnesemia	14	<1
Aumento de amilasa	13	1.5
Aumento de bilirrubina	11	1.5

[a] La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: rango: 203 a 266 pacientes.

[b] Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron dentro de los 30 días de completado el régimen inicial de nivolumab.

[c] Además, en la población de seguridad, se reportó hiperglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 27 de 69 (39%) pacientes evaluables e hipoglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 11 de 69 (16%).

Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-141, un ensayo randomizado, 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 OPDIVO 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/m^2 por vía intravenosa seguida por 250 mg/m^2 semanalmente), o metotrexato (40 a 60 mg/m^2 por vía intravenosa semanalmente), o docetaxel (30 a 40 mg/m^2 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 OPDIVO. En este ensayo, el 18% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses y el 2.5% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

La mediana de la edad de todos los pacientes randomizados fue de 60 años (rango: 28 a 83); el 28% de los pacientes del grupo de OPDIVO 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 OPDIVO. OPDIVO 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 ≥2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, disnea, insuficiencia respiratoria, infección de las vías respiratorias y septicemia. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en ≥10% de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron tos y disnea. Las anormalidades de laboratorio más comunes ocurridas en ≥10% de los pacientes tratados con OPDIVO 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.

Tratamiento Adyuvante del Carcinoma Urotelial (UC)

La seguridad de OPDIVO se evaluó en el CHECKMATE-274, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO fue de 8.8 meses (rango: 0 a 12.5).

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

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

Las Tablas 33 y 34 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ensayo CHECKMATE-274.

Tabla 33: Reacciones Adversas Reportadas en ≥10% de los Pacientes – CHECKMATE-274

Reacción Adversa	OPDIVO (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
Náusea	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 Conectivo				
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 contacto, eccema, eccema asteatótico, eccema 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-glutamil transferasa, daño hepático y aumento de transaminasas.

Tabla 34: Anormalidades de Laboratorio Que Empeoraron Desde la Condición Basal[a] en ≥10% de los Pacientes – CHECKMATE-274

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (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 OPDIVO (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

La seguridad de OPDIVO 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 OPDIVO 360 mg con cisplatino y gemcitabina cada 3 semanas por hasta 6 ciclos, seguidos de OPDIVO 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 sólo cisplatino se les permitió rotar a carboplatino.

Entre los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia, la mediana de duración de la exposición a OPDIVO 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 OPDIVO en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en ≥2% de los pacientes que recibieron OPDIVO 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 ≥20% de los pacientes) fueron náuseas, fatiga, dolor musculoesquelético, constipación, disminución del apetito, erupción cutánea, vómitos y neuropatía periférica.

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

OPDIVO 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 35 y 36 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-901.

Tabla 1: Reacciones Adversas Ocurridas en ≥10% de los Pacientes Tratados - CHECKMATE-901

Reacción Adversa	**OPDIVO 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
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
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 endócrinos				

Tabla 1: Reacciones Adversas Ocurridas en ≥10% de los Pacientes Tratados - CHECKMATE-901

Reacción Adversa	OPDIVO 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 (%)
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 de pecho 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 enterocóccica 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 2: Anomalías de Laboratorio Seleccionadas que Empeoraron Desde la Condición Basal[a] Ocurridas en ≥20% de los Pacientes - CHECKMATE-901

Anomalía de Laboratorio	OPDIVO 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

Tabla 2: Anomalías de Laboratorio Seleccionadas que Empeoraron Desde la Condición Basal[a] Ocurridas en ≥20% de los Pacientes - CHECKMATE-901

Anomalía de Laboratorio	OPDIVO y quimioterapia con doblete de platino (n=304)		Quimioterapia con doblete de platino (n=288)	
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 prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 289-301 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 265-281 pacientes).

UC Avanzado o Metastásico Previamente Tratado

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-275, un ensayo de rama única en el cual 270 pacientes con UC localmente avanzado o metastásico que 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 OPDIVO 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 OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes. OPDIVO fue discontinuado por reacciones adversas en el 17% de los pacientes.

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

Las Tablas 37 y 38 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-275.

Tabla 37: Reacciones Adversas Ocurridas en ≥10% de los Pacientes – CHECKMATE-275

Reacción Adversa	OPDIVO (n=270)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción Adversa	99	51
Generales		
Astenia/fatiga/malestar	46	7
Pirexia/fiebre asociada con el tumor	17	0.4
Edema/edema periférico/inflamación periférica	13	0.4
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo		
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
Estreñimiento	16	0.4
Dolor abdominal[b]	13	1.5
Vómitos	12	1.9
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos/tos productiva	18	0
Disnea/disnea por esfuerzo	14	3.3
Infecciones		
Tracto urinario Infección/eschericia/infección fúngica del tracto urinario	17	7
Piel y Tejido Subcutáneo		
Erupción cutánea[c]	16	1.5
Prurito	12	0
Endocrinos		
Trastornos tiroideos[d]	15	0

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTCAE v4.

[a] Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoequelético, 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 bullosa y erupción cutánea descrita como generalizada, macular, máculo-papular o prurítica.

[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 38: Empeoramiento de Anormalidades de Laboratorio Desde la Condición Basal Ocurridas en ≥10% de los Pacientes – CHECKMATE-275

Anormalidades de Laboratorio	OPDIVO[a]	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química		
Hiperglucemia	42	2.4
Hiponatremia	41	11

Anormalidades de Laboratorio	OPDIVO[a]	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
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

Tratamiento del mCRC con MSI-H o dMMR: En combinación con ipilimumab

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab, o como monoterapia, se evaluó en el CHECKMATE-8HW, un ensayo aleatorizado, abierto, de tres brazos, en pacientes con mCRC con MSI-H o dMMR sin tratamiento previo con inmunoterapia. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg cada 3 semanas e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por un máximo de 4 dosis, y luego OPDIVO 480 mg cada 4 semanas
- OPDIVO 240 mg cada 2 semanas por 6 dosis, y luego OPDIVO 480 mg cada 4 semanas
- Quimioterapia a elección del Investigador: mFOLFOX o FOLFIRI

En el brazo de OPDIVO e ipilimumab, la mediana de duración de la exposición a OPDIVO fue de 20.5 meses (rango: 0 a 35.9 meses); el 70% de los pacientes estuvo expuesto durante más de
6 meses, y el 63% durante más de 1 año. En el brazo de OPDIVO, la mediana de duración de la exposición a OPDIVO fue de 16.4 meses (rango: 0 a 36 meses); el 64% de los pacientes estuvo expuesto durante más de 6 meses, y el 54% durante más de 1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab, y en el 39% de los pacientes que recibieron OPDIVO monoterapia. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en ≥1% de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron insuficiencia suprarrenal (2.8%), hipofisitis (2.8%), diarrea (2.0%), dolor abdominal (2.0%), obstrucción del intestino delgado (2.0%), neumonía (1.7%), lesión renal aguda (1.4%), enterocolitis inmunomediada (1.4%), neumonitis (1.4%), colitis (1.1%), obstrucción del intestino grueso (1.1%) e infección del tracto urinario (1.1%). Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en >1% de los pacientes que recibieron OPDIVO como agente único fueron obstrucción intestinal (2.3%),

lesión renal aguda (1.7%), COVID-19 (1.7%), dolor abdominal (1.4%), diarrea (1.4%), íleo (1.4%), subíleo (1.4%), embolia pulmonar (1.4%), insuficiencia suprarrenal (1.1%) y neumonía (1.1%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en 2 (0.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab; estas incluyeron miocarditis y neumonitis (un caso de cada una). Se produjeron reacciones adversas mortales en 3 (0.9%) pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia; estas incluyeron neumonitis (n=2) y miastenia gravis.

El tratamiento con OPDIVO y/o ipilimumab se discontinuó permanentemente en el 19% de los pacientes que recibieron la combinación. Las reacciones adversas más frecuentes (>1%) que llevaron a la discontinuación permanente fueron insuficiencia suprarrenal (1.4%), enterocolitis inmunomediada (1.1%) y neumonitis (1.1%). El tratamiento con OPDIVO se discontinuó permanentemente en el 13% de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia. Se produjeron reacciones adversas que provocaron el retraso del tratamiento con OPDIVO y/o ipilimumab en el 48% de los pacientes que recibieron la combinación; el tratamiento con OPDIVO como monoterapia se retrasó en el 37% de los pacientes debido a reacciones adversas.

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en ≥20% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab fueron fatiga, diarrea, prurito, dolor abdominal, dolor musculoesquelético y náuseas. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en ≥20% de los pacientes tratados con OPDIVO en monoterapia fueron fatiga, diarrea, dolor abdominal, prurito y dolor musculoesquelético.

Las Tablas 39 y 40 resumen reacciones adversas seleccionadas y anomalías de laboratorio seleccionadas para los brazos de OPDIVO en combinación con ipilimumab y OPDIVO en monoterapia, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-8HW.

Tabla 3: Reacciones Adversas[a] en ≥10% de los Pacientes con una Diferencia entre Brazos de >5% para Todos los Grados en el CHECKMATE-8HW

Reacción Adversa	OPDIVO e ipilimumab (n=352)		OPDIVO (n=351)	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o4 (%)
Gastrointestinales				
Diarrea[a]	35	4.5	30	3.4
Piel y Tejido Subcutáneo				
Prurito	30	0	23	0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conjuntivo				
Artralgia	20	0.6	15	0.6
Endócrinas				
Hipotiroidismo	18	0.6	10	0
Hipertiroidismo	12	0	5	0

La toxicidad se calificó según los criterios CTCAE v5 del NCI.

[a] Incluye colitis, diarrea, enterocolitis y enterocolitis inmunomediada.

Tabla 4: Valores de Laboratorio que Empeoraron desde el Nivel Basal[a] en ≥10% de los Pacientes y con una Diferencia entre Brazos de >5% para Todos los Grados - CHECKMATE-8HW

Anomalía de Laboratorio[a]	OPDIVO e ipilimumab (n=352)		OPDIVO (n=351)	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Hematología				
Disminución de linfocitos	30	5	37	4
Disminución de neutrófilos	21	1.7	12	0.6
Química				
Aumento de lipasa	44	10	32	11
Aumento de amilasa	41	4.6	33	5
Aumento de ALT	39	3.5	32	1.4
Aumento de AST	38	3.2	29	1.4
Disminución de sodio	36	3.2	30	2.3
Aumento de creatinina	32	2	25	1.4
Aumento de potasio	29	1.2	35	0.9
Disminución de glucosa	17	0	12	0

[a] La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 108 a 343 pacientes) o grupo de nivolumab (rango: 102 a 348 pacientes).

mCRC con MSI-H o dMMR tras la progresión después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán

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

En la cohorte de OPDIVO 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 ≥2% de los pacientes fueron colitis/diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en ≥20% de los pacientes) fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos.

Las Tablas 41 y 42 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 41: Reacciones Adversas que Ocurrieron en ≥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
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético[d]	28	1.4	36	3.4
Artralgia	19	0	14	0.8
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	26	0	19	0.8
Disnea	8	1	13	1.7
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
Endocrinos				
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 la Nutrición				
Disminución del apetito	14	1.4	20	1.7
Psiquiátricos				
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.

Reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron encefalitis (0.8%), miositis necrotizante (0.8%) y uveítis (0.8%).

Tabla 42: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal[a] en ≥10% de los Pacientes – CHECKMATE-142

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=74)		OPDIVO + ipilimumab (n=119)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
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 OPDIVO, y entre 87 y 114 para la cohorte de OPDIVO más ipilimumab.

Carcinoma Hepatocelular

Carcinoma Hepatocelular (HCC) Irresecable o Metastásico

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-9DW, un ensayo aleatorizado y abierto en pacientes adultos con HCC irresecable o metastásico. Los pacientes recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab (n = 332) o un agente a elección del investigador entre lenvatinib (n = 275) y sorafenib (n = 50), en la siguiente dosis:

- OPDIVO 1 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con ipilimumab 3 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3

semanas, por un máximo de 4 dosis, seguido de OPDIVO como agente único a 480 mg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas, o

- Agente a elección del investigador:
  - Lenvatinib 8 mg por vía oral diariamente (si el peso corporal era < 60 kg) o 12 mg por vía oral diariamente (si el peso corporal era ≥ 60 kg), o
  - Sorafenib 400 mg por vía oral dos veces por día

En el brazo de OPDIVO e ipilimumab, la mediana de duración de la exposición a OPDIVO fue de 4.7 meses (rango: <0.1 a 24.4 meses); el 45% estuvo expuesto durante más de 6 meses, y el 30% durante más de 1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 53% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias no relacionadas con el hígado más frecuentes, notificadas en ≥2% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab, fueron diarrea/colitis (4.5%), hemorragia gastrointestinal (3%) y erupción cutánea (2.4%).

Se produjeron reacciones adversas serias relacionadas con el hígado en el 17% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab, incluyendo eventos de Grado 3-4 en el 16% de los pacientes. Las reacciones adversas serias relacionadas con el hígado de todos los grados notificadas con mayor frecuencia, que se produjeron en ≥1% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab, fueron hepatitis inmunomediada (3%), aumento de AST/ALT (3%), insuficiencia hepática (2.4%), ascitis (2.4%) y hepatotoxicidad (1.2%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en 12 (3.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab; estos incluyeron 4 (1.2%) pacientes que fallecieron por hepatitis inmunomediada o autoinmune y 4 (1.2%) pacientes que fallecieron por insuficiencia hepática.

Se produjeron discontinuaciones permanentes del tratamiento con OPDIVO debido a una reacción adversa en el 27% de los pacientes. Las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación permanente del tratamiento con OPDIVO en >1% de los pacientes incluyeron hepatitis inmunomediada (1.8%), diarrea/colitis (1.8%) e insuficiencia hepática (1.2%).

Se produjeron interrupciones de la dosis de OPDIVO debido a una reacción adversa en el 62% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron una interrupción de la dosis en más del 5% de los pacientes incluyeron aumento de AST (13%), aumento de ALT (11%) y diarrea/colitis (8%).

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron erupción cutánea, prurito, fatiga y diarrea.

Las Tablas 43 y 44 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-9DW.

Tabla 43: Reacciones Adversas que Ocurrieron en ≥10% de los Pacientes Tratados con OPDIVO en Combinación con ipilimumab - CHECKMATE-9DW

Reacción Adversa	OPDIVO e ipilimumab (n=332)		Lenvatinib o Sorafenib (n=325)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea[a]	36	3.6	15	1.2
Prurito	34	1.5	7	0.3
Generales				
Fatiga[a]	33	2.4	39	4
Pirexia[a]	15	0.6	9	1.5
Edema[a]	13	1.2	13	1.5
Gastrointestinales				
Diarrea[a]	25	6	39	3.4
Dolor abdominal[a]	14	1.2	27	2.5
Náuseas	10	0.3	16	0.9
Musculoesqueléticas y del Tejido Conjuntivo				
Dolor musculoesquelético[a]	17	0.6	23	0.3
Artalgia	12	0.3	13	0.6
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	16	1.2	28	1.8
Endocrinas				
Hipotiroidismo[a]	14	0	27	0
Hipertiroidismo	11	0.6	1.5	0
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Tos[a]	13	0	8	0

La toxicidad se calificó según los criterios CTCAE v5 del NCI.

[a] Representa una combinación de varios términos relacionados.

Las reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron hiperglucemia (8%), insuficiencia suprarrenal (4.2%), neumonitis (2.7%) y pancreatitis (2.4%).

Tabla 44: Valores de Laboratorio que Empeoraron desde el Nivel Basal[a] en ≥20% de los Pacientes Tratados con OPDIVO en Combinación con ipilimumab - CHECKMATE-9DW

Anomalía de Laboratorio	OPDIVO e ipilimumab (n=332)		Lenvatinib o Sorafenib (n=325)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de AST	62	29	51	14
Aumento de ALT	61	17	46	9
Aumento de lipasa	58	16	39	5
Hipoalbuminemia	48	0.9	57	0.6
Hiponatremia	45	6	42	3.8
Hiperglucemia	44	15	32	2.1
Aumento de bilirrubina	44	10	44	8
Aumento de amilasa	41	6	26	1
Aumento de fosfatasa alcalina	36	1.2	38	5
Hipocalcemia	29	0.9	46	0
Aumento de creatinina	26	2.4	23	0.6
Hipopotasemia	21	2.1	20	2.6
Hematología				
Anemia	44	5	40	3.8
Linfopenia	40	6.1	40	8
Trombocitopenia	27	4	44	4.8
Neutropenia	24	4	32	3.5

[a] La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 168 a 331 pacientes) y grupo de lenvatinib o sorafenib (rango: 145 a 315 pacientes).

Carcinoma Hepatocelular Previamente Tratado

La seguridad de OPDIVO 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 ensayo CHECKMATE-040, un ensayo multicéntrico, de múltiples cohortes, abierto, que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. OPDIVO e ipilimumab se administraron cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de OPDIVO 240 mg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Durante el período de combinación de OPDIVO e ipilimumab, 33 de 49 (67%) pacientes recibieron las 4 dosis planificadas de OPDIVO e ipilimumab. Durante todo el período de tratamiento, la mediana de la duración de exposición a OPDIVO 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 ≥4% de los pacientes) fueron pirexia, diarrea, anemia, aumento de AST, insuficiencia adrenal, ascitis, hemorragia de várices esofágicas, hiponatremia, aumento de bilirrubina en sangre y neumonitis.

Las Tablas 45 y 46 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-040.

Tabla 45: Reacciones Adversas Ocurridas en ≥10% de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 del CHECKMATE-040

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=49)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y Tejido Subcutáneo		
Erupción cutánea	53	8
Prurito	53	4
Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo		
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
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos	37	0
Disnea	14	0
Neumonitis	10	2
Metabolismo y la 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
Endocrinos		
Hipotiroidismo	20	0
Insuficiencia adrenal	18	4
Investigaciones		
Disminución de peso	20	0
Psiquiátricos		
Insomnio	18	0
Sangre y el Sistema Linfático		
Anemia	10	4

Tabla 45: Reacciones Adversas Ocurridas en ≥10% de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 del CHECKMATE-040

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=49)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Infecciones		
Influenza	10	2
Vasculares		
Hipotensión	10	0

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

Tabla 46: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal en ≥10% de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 del CHECKMATE-040

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO 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 OPDIVO 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

La seguridad de OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO y de 9 meses (rango: <0.1 a 15 meses) en los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO, 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 OPDIVO. Una reacción adversa seria reportada en ≥2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fue la neumonitis. Se produjo una reacción adversa mortal de infarto de miocardio en un paciente que recibió OPDIVO.

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

Las Tablas 47 y 48 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-577.

Tabla 47: Reacciones Adversas Ocurridas en ≥10% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO – CHECKMATE-577

Reacción Adversa	OPDIVO (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacciones Adversas	96	34	93	32
Gastrointestinales				
Diarrea	29	0.9	29	0.8
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				

Tabla 47: Reacciones Adversas Ocurridas en ≥10% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO – CHECKMATE-577

Reacción Adversa	OPDIVO (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacciones Adversas	96	34	93	32
Tos[d]	20	0.2	21	0.4
Disnea[e]	12	0.8	12	0.4
Dérmicas y del Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea[f]	21	0.9	10	0.4
Prurito	13	0.4	6	0
Investigaciones				
Disminución de peso	13	0.4	9	0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
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 prurítica.

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

Tabla 48: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal[a] Ocurridas en ≥10% de los Pacientes – CHECKMATE-577

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (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 OPDIVO (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

La seguridad de OPDIVO 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:

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

Entre los pacientes que recibieron OPDIVO 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 OPDIVO e ipilimumab, la mediana de duración de tratamiento fue de 2.8 meses (rango: 0 a 24 meses).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 62% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia, y en el 69% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en ≥2% de los pacientes que recibieron OPDIVO 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 ≥2% de los pacientes que recibieron OPDIVO 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 mortales en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis, neumatosis intestinal, neumonía e insuficiencia renal aguda, y en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab; estas incluyeron neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo.

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

Las Tablas 49 y 50 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-648.

Tabla 49: Reacciones Adversas en ≥10% de los Pacientes – CHECKMATE-648

Reacción Adversa	OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310)		OPDIVO 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
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						

Tabla 49: Reacciones Adversas en ≥10% de los Pacientes – CHECKMATE-648

Reacción Adversa	OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310)		OPDIVO 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 (%)
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						
Disminución 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 prurítica.

[h] Incluye tos productiva.

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

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

Tabla 50: Valores de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal[a] en ≥10% de los Pacientes – CHECKMATE-648

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310)		OPDIVO 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

Tabla 50: Valores de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal[a] en ≥10% de los Pacientes – CHECKMATE-648

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310)		OPDIVO 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 (%)
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 OPDIVO con cisplatino y 5-FU (rango: 60 a 305 pacientes), grupo de OPDIVO 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) Irresecable Avanzado, Recurrente o Metastásico, Previamente Tratado

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el ATTRACTION-3, un ensayo aleatorizado, con control activo, abierto, multicéntrico, realizado en 209 pacientes con ESCC irresecable 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 OPDIVO 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=209) o un agente a elección del investigador: docetaxel 75 mg/m^2 por vía intravenosa cada 3 semanas (n=65) o paclitaxel 100 mg/m^2 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 OPDIVO y de 2.6 meses (rango: 0 a 21.4 meses) en pacientes tratados con docetaxel o

paclitaxel. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO, 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 OPDIVO. Las reacciones adversas serias reportadas en ≥2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, fístula esofágica, enfermedad pulmonar intersticial y pirexia. Se produjeron las siguientes reacciones adversas mortales en pacientes que recibieron OPDIVO: 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%).

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

Las Tablas 51 y 52 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ATTRACTION-3.

Tabla 51: Reacciones Adversas Ocurridas en ≥10% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO – ATTRACTION-3

Reacción Adversa	OPDIVO (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
Pruritos	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 Conectivo				
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
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 por contacto, y erupción dérmica descrita como maculopapular, generalizada o pustular.

[b] Incluye hipofagia y aversión a la comida.

[c] Incluye colitis.

[d] Incluye espondilolistesis, periartritis, dolor de pecho musculoesquelético, dolor de cuello, artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de extremidades, artritis, dolor óseo y periartritis 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 OPDIVO. 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 52: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal[a] en ≥10% de los Pacientes – ATTRACTION-3

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (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 OPDIVO (209 pacientes) y grupo de docetaxel o paclitaxel (rango: 207 a 208 pacientes).

Cáncer Gástrico, Cáncer de la Unión Gastroesofágica y Adenocarcinoma Esofágico

La seguridad de OPDIVO 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 OPDIVO en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

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

Los pacientes fueron tratados con OPDIVO 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 OPDIVO y quimioterapia. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO y quimioterapia, el 54% estuvo expuesto durante > 6 meses y el 28% estuvo expuesto durante > 1 año.

Se produjeron reacciones adversas mortales en 16 (2.0%) pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis (4 pacientes), neutropenia febril (2 pacientes), accidente cerebrovascular (2 pacientes), toxicidad gastrointestinal, mucositis intestinal, choque 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 OPDIVO en combinación con quimioterapia. Se discontinuó OPDIVO 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 ≥ 2% de los pacientes tratados con OPDIVO 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 ≥ 20% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético.

Las Tablas 53 y 54 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-649.

Tabla 53: Reacciones Adversas en ≥10% de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO y Quimioterapia – CHECKMATE-649

Reacción Adversa	**OPDIVO 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				

Tabla 53: Reacciones Adversas en ≥10% de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO y Quimioterapia – CHECKMATE-649

Reacción Adversa	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
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
Investigaciones				
Disminución del 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 Conectivo				
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 sensomotora periférica y neuropatía sensorial 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 de pecho 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 prurítica y erupción vesicular.

[j] Incluye tos productiva.

[k] Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Tabla 54: Valores de Laboratorio Que Empeoraron Desde la Condición Basal[a] en ≥10% de los Pacientes – CHECKMATE-649

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO 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
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
Hiperglucemia	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 OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 407 a 767 pacientes) o grupo de mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 405 a 735 pacientes).

Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de OPDIVO. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Oculares: Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Complicaciones del tratamiento con OPDIVO luego del HSCT alogénico: GVHD aguda y crónica severa, refractaria al tratamiento

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) (incluidos casos mortales), anemia hemolítica autoinmune (incluidos casos mortales)

Trastornos del metabolismo y la nutrición: síndrome de lisis tumoral

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

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 dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg (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.

LACTANCIA

Resumen del Riesgo

No hay datos sobre la presencia de nivolumab 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 amamanten 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 se han establecido en pacientes pediátricos a partir de los 12 años para las siguientes indicaciones: como monoterapia y en combinación con ipilimumab para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico; como monoterapia para el tratamiento adyuvante del melanoma en Estadio IIB, Estadio IIC, Estadio III o Estadio IV completamente resecado, en combinación con ipilimumab para el tratamiento del CRC con MSI-H o dMMR irresecable y metastásico, y como monoterapia para el tratamiento del mCRC MSI-H o dMMR que ha progresado después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán. El uso de OPDIVO para estas indicaciones está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos con melanoma o mCRC MSI-H o dMMR y datos farmacocinéticos adicionales en pacientes pediátricos. La exposición a nivolumab en pacientes pediátricos de 12 años o más es comparable a la de los adultos, y los cursos de melanoma y mCRC MSI-H o dMMR en pacientes pediátricos de 12 años o más son similares a la de los adultos para permitir la extrapolación de seguridad y eficacia.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de OPDIVO en pacientes pediátricos menores de 12 años con melanoma o mCRC MSI-H o dMMR.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OPDIVO en pacientes pediátricos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, mesotelioma pleural maligno, carcinoma de células renales avanzado, linfoma de Hodgkin clásico, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma urotelial, carcinoma hepatocelular, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer gastroesofágico y adenocarcinoma esofágico.

USO GERIÁTRICO

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

OPDIVO 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.

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

OPDIVO en Combinación con Ipilimumab

De los 314 pacientes con melanoma que fueron aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab, el 41% tenía 65 años o más y el 11% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

De los 576 pacientes con NSCLC que fueron aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab, el 48% tenía 65 años o más y el 10% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (29%) en relación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab (18%). De los 396 pacientes de la población de eficacia primaria (PD-L1 ≥1%) aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab, el cociente de riesgo para la sobrevida global fue de 0.70 (IC del 95%: 0.55, 0.89) en los 199 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.91 (IC del 95%: 0.72, 1.15) en los 197 pacientes de 65 años o más.

De los 303 pacientes con mesotelioma pleural maligno que fueron aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab, el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en relación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34% y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgos para la sobrevida global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab.

De los 550 pacientes con carcinoma de células renales que fueron aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab, el 38% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. En pacientes de edad avanzada con riesgo intermedio o alto, no se informaron diferencias generales en la efectividad.

De los 354 pacientes con CRC metastásico (mCRC) con dMMR o MSI-H que fueron aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab, el 44% tenía 65 años o más, y el 14% tenía 75 años o más. De los 353 pacientes aleatorizados a OPDIVO como agente único, el 45% tenía 65 años o más, y el 13% tenía 75 años o más. Hubo una mayor incidencia de reacciones adversas de Grado 3 o 4 (55%) en pacientes de 65 años o más que recibieron

OPDIVO en combinación con ipilimumab en comparación con aquellos menores de 65 años que recibieron la combinación (42%). También hubo una mayor incidencia de reacciones adversas de Grado 3 o 4 (55%) en pacientes de 65 años o más que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab en relación con los pacientes de 65 años o más que recibieron OPDIVO como agente único (41%). Se observó una incidencia similar de reacciones adversas de Grado 3 o 4 en pacientes de 65 años o más que recibieron OPDIVO como agente único (41%) en comparación con los pacientes menores de 65 años (45%). Los pacientes de 65 años o más que recibieron OPDIVO con ipilimumab discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas con una mayor frecuencia (23%) que los pacientes de 65 años o más que recibieron nivolumab (15%). No se observaron diferencias generales en la eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab u OPDIVO como agente único.

De los 335 pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab, el 52% tenía 65 años o más, y el 14% tenía 75 años o más. No se observó ninguna diferencia general en la seguridad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes; sin embargo, se observaron tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (67% y 35%, respectivamente) en comparación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab (53% y 27%, respectivamente).

De los 49 pacientes con carcinoma hepatocelular que fueron tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab, el 29% tenía entre 65 y 74 años, y el 8% tenía 75 años o más. Los estudios clínicos de OPDIVO en combinación con ipilimumab no incluyeron un número suficiente de pacientes con carcinoma hepatocelular de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 325 pacientes con ESCC que fueron aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab, el 43% tenía 65 años o más, y el 7% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de interrupción debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (38%) en relación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab (23%). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 33% en relación con el 23% para todos los pacientes.

OPDIVO en Combinación con Doblete de Quimioterapia Basada en Platino

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

De los 229 pacientes con NSCLC que fueron aleatorizados a OPDIVO 360 mg en combinación con quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas por hasta 4 ciclos, seguido de OPDIVO 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 OPDIVO 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 OPDIVO en combinación con gemcitabina y platino, el 40% tenían 65 años o más, y el 11% tenían 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 OPDIVO 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.

OPDIVO en Combinación con Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino

De los 361 pacientes con NSCLC que fueron aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia doblete con platino, el 51% tenía 65 años o más y el 10% tenía 75 años o más. No se informó diferencia general en seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (43%) en relación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab y quimioterapia (24%). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron solo quimioterapia, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16% en relación con todos los pacientes que tuvieron una tasa de discontinuación del 13%. Sobre la base de un análisis actualizado de la sobrevida global, de los 361 pacientes aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino, el cociente de riesgo para la sobrevida global fue de 0.61 (IC del 95%: 0.47, 0.80) en los 176 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.73 (IC del 95%: 0.56, 0.95) en los 185 pacientes de 65 años o más.

OPDIVO en Combinación con Cabozantinib

De los 320 pacientes con carcinoma de células renales que fueron tratados con OPDIVO 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.

DESCRIPCIÓN

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).

OPDIVO es un líquido estéril, libre de conservantes, no pirogénico, de transparente a opalescente, entre incoloro y color amarillo pálido, que puede contener partículas livianas (pocas).

OPDIVO (nivolumab) inyectable para uso intravenoso se presenta en viales de dosis única. Cada mililitro de solución de OPDIVO contiene nivolumab 10 mg, manitol (30 mg), ácido pentético (0.008 mg), polisorbato 80 (0.2 mg), cloruro de sodio (2.92 mg), citrato de sodio

dihidrato (5.88 mg) y agua para uso inyectable, USP. Puede contener ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH a 6.

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 anti-tumoral. En modelos de tumor en ratones singénicos, el bloqueo de la actividad de PD-1 dio como resultado una disminución del crecimiento tumoral.

La inhibición mediada por la combinación de nivolumab (anti-PD-1) e ipilimumab (anti-CTLA-4) da por resultado una mejor función de las células T, que es mayor que los efectos de cualquiera de los anticuerpos solo, y causa mejores respuestas antitumorales en el melanoma metastásico y el RCC avanzado. En modelos de tumor singénico murino, el bloqueo dual de PD-1 y CTLA-4 dio como resultado una mayor actividad antitumoral.

Farmacodinámica

No existen relaciones exposición-respuesta clínicamente significativas para la eficacia o la seguridad de nivolumab como monoterapia en los regímenes posológicos aprobados, independientemente del tipo de cáncer.

Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de nivolumab fue evaluada usando un enfoque de PK poblacional tanto para OPDIVO como monoterapia como para OPDIVO con ipilimumab. La farmacocinética de nivolumab fue estudiada en pacientes dentro de un rango de dosis de 0.1 mg/kg a 20 mg/kg administrados en forma de dosis única o de dosis múltiples de OPDIVO como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 o 3 semanas. La exposición a nivolumab aumenta de manera proporcional a la dosis en el rango de dosis de 0.1 a 10 mg/kg administrada cada 2 semanas. La exposición prevista a nivolumab después de una infusión de 30 minutos es comparable con la observada con una infusión de 60 minutos. Las concentraciones de nivolumab en estado estacionario se alcanzaron a las 12 semanas cuando se administró el fármaco a razón de 3 mg/kg cada 2 semanas, y la acumulación sistémica fue de 3.7 veces.

Distribución

El volumen de distribución por media geométrica en estado estacionario (Vss) y el coeficiente de variación (CV%) es de 6.8 L (27.3%).

Eliminación

La depuración de nivolumab disminuye en el tiempo, con una reducción máxima media respecto de los valores basales (CV%) de 24.5% (47.6%), que resulta en un clearance en estado estacionario (CLss) por media geométrica (CV%) de 8.2 mL/h (53.9%) en pacientes con

tumores metastásicos; la disminución del CLss no se considera clínicamente relevante. La depuración de nivolumab no disminuye en el tiempo en pacientes con melanoma completamente resecado, dado que la media geométrica de la depuración de la población es 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 ($t_{1/2}$) es de 25 días (77.5%).

Poblaciones Específicas

Los siguientes factores no tuvieron un efecto clínicamente importante en el clearance de nivolumab: edad (29 a 87 años), peso (35 a 160 kg), sexo, raza, LDH basal, expresión de PD-L1, tipo de tumor sólido, tamaño del tumor, deterioro renal (eGFR ≥15 mL/min/1.73 m^2), y deterioro hepático leve (bilirrubina total [TB] menor o igual al LSN y AST mayor que el LSN o TB mayor que 1 a 1.5 veces el LSN y cualquier nivel de AST) o deterioro hepático moderado (TB mayor que 1.5 a 3 veces el LSN y cualquier nivel de AST). Nivolumab no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático grave (TB más de 3 veces el LSN y cualquier nivel de AST).

Pacientes Pediátricos

Las exposiciones a nivolumab, como monoterapia o en combinación con ipilimumab, en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores están dentro del rango de aquellas en adultos con la dosis recomendada.

Estudios de Interacción Medicamentosa

Cuando se administró OPDIVO 3 mg/kg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, la depuración (CL) de nivolumab e ipilimumab no se vio alterada en comparación con nivolumab o ipilimumab administrados solos.

Cuando se administró OPDIVO 1 mg/kg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, la CL de nivolumab aumentó un 29% en comparación con OPDIVO administrado solo, y la CL de ipilimumab no se vio alterada en comparación con ipilimumab administrado solo.

Cuando se administró OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, la CL de nivolumab no se vio alterada en comparación con OPDIVO administrado solo, y la CL de ipilimumab aumentó un 30% en comparación con ipilimumab administrado solo.

Cuando OPDIVO 360 mg cada 3 semanas se administró en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia, la depuración (CL) de nivolumab no cambió en comparación con OPDIVO administrado solo, y la CL de ipilimumab aumentó en un 22% en comparación con ipilimumab administrado solo.

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.

Se monitorearon las respuestas de anticuerpos antifármaco y de anticuerpos neutralizantes durante todo el período de tratamiento donde se evaluó la relación riesgo-beneficio. La incidencia de anticuerpos antifármaco y anticuerpos neutralizantes se presenta en la Tabla 55.

Tabla 55: Incidencia de Anticuerpos Antifármaco (ADA) y Anticuerpos Neutralizantes (NAb) Contra OPDIVO

Régimen de Tratamiento[a]	**Indicaciones**	**ADA**	**NAb[b]**
OPDIVO como monoterapia	Múltiples[c]	11% (229/2,085)	7% (15/229)
OPDIVO con ipilimumab por 4 dosis seguido por OPDIVO como monoterapia	Melanoma	38% (149/394)	12% (18/149)
	HCC	56% (27/48)	41% (11/27)
	RCC y CRC	26% (132/516)	3% (4/132)
OPDIVO con ipilimumab	Mesotelioma pleural maligno	26% (69/269)	2.9% (2/69)
	NSCLC	37% (180/491)	3.9% (7/180)
OPDIVO con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino	NSCLC	34% (104/308)	8% (8/104)

[a] Los detalles de cada régimen de tratamiento se describen en la Sección Estudios Clínicos.

[b] La incidencia de NAb se reporta en el subconjunto de pacientes positivos para ADA.

[c] Incluye indicaciones de melanoma irresecable o metastásico, NSCLC metastásico, RCC avanzado, cHL, SCCHN recurrente o metastásico, y UC.

ADA = anticuerpos contra nivolumab emergentes del tratamiento, NAb = anticuerpos neutralizantes, HCC = Carcinoma Hepatocelular, RCC = carcinoma de células renales, CRC = cáncer colorrectal, NSCLC = cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Efectos de los Anticuerpos Antifármaco

La presencia de anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento aumentó el clearance de nivolumab hasta en un 20% después de la administración de nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab. Estos cambios farmacocinéticos asociados a los anticuerpos antifármaco no se consideraron clínicamente significativos. No se identificó ningún efecto clínicamente significativo de los anticuerpos antifármaco sobre la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión. Los efectos de los anticuerpos antifármaco sobre la eficacia no se han caracterizado completamente.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Disfunción 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.

Toxicología y/o Farmacología en Animales

En modelos de animales, la inhibición de la señalización de PD-1 aumentó la severidad de algunas infecciones e intensificó las respuestas inflamatorias. Los ratones PD-1 knockout

infectados con M. 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. Los ratones PD-1 knockout también han demostrado una menor sobrevida luego de la infección con el virus de coriomeningitis linfocítica.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Melanoma Irresecable o Metastásico

Melanoma Metastásico Previamente Tratado

El CHECKMATE-037 fue un estudio multicéntrico, abierto, que randomizó (2:1) pacientes con melanoma irresecable o metastásico para recibir OPDIVO 3 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas o una quimioterapia a elección del investigador, ya sea dacarbazina 1000 mg/m^2 como monoterapia cada 3 semanas o la combinación de carboplatino AUC 6 por vía intravenosa cada 3 semanas más paclitaxel 175 mg/m^2 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 randomización, 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 OPDIVO 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, por sus siglas en inglés) confirmada, según se mide por revisión central independiente bajo ciego usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1; por sus siglas en ingles) y la duración de la respuesta.

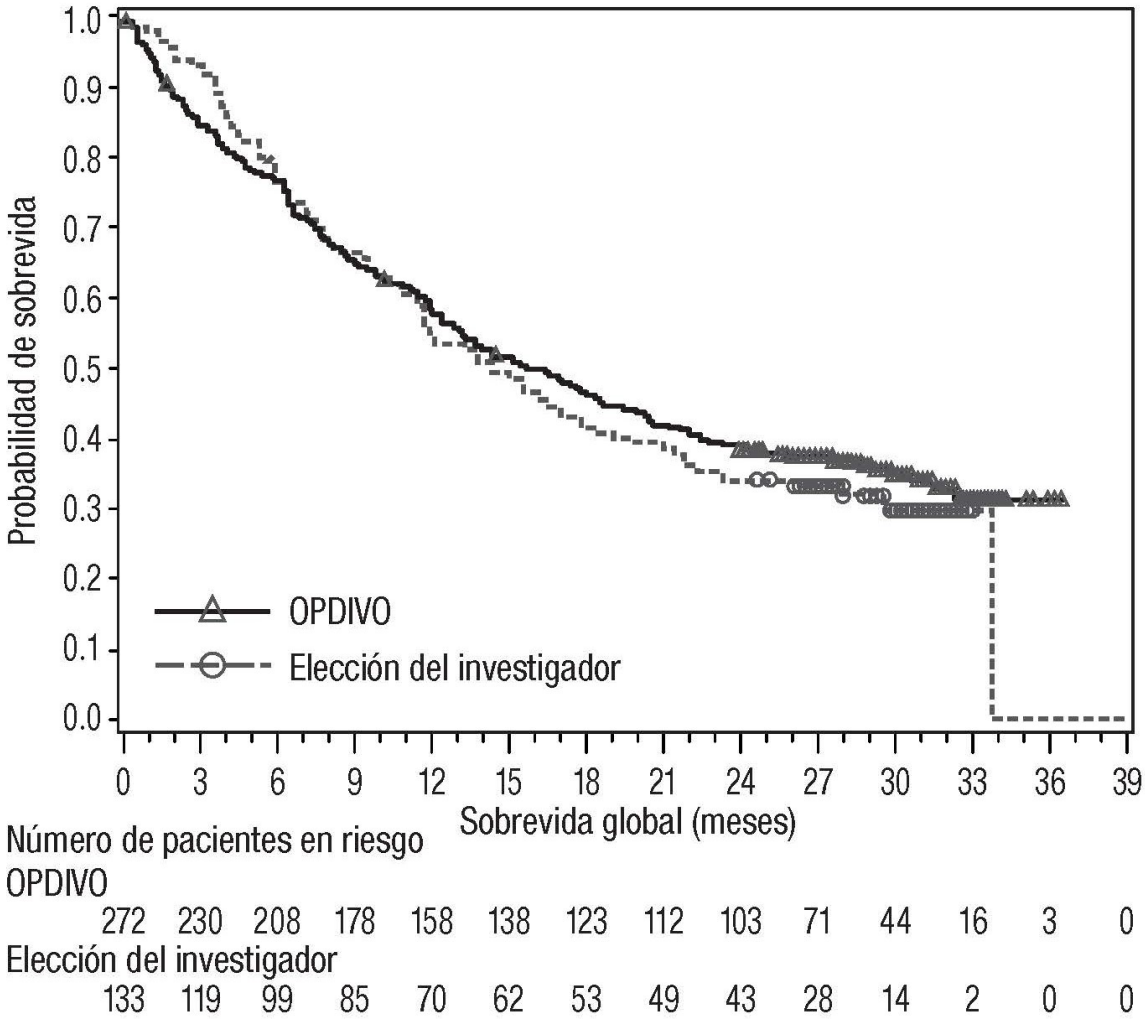
Entre los 120 pacientes tratados con OPDIVO, la mediana de la edad fue de 58 años (rango: 25 a 88), el 65% de los pacientes eran de sexo masculino, el 98% eran de raza blanca, y el estado funcional (PS) ECOG era 0 (58%) o 1 (42%). Las características de la enfermedad eran enfermedad M1c (76%), positividad 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 OPDIVO. 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 randomizados, y la mediana de la duración de SG fue de 15.7 meses (IC del 95%: 12.9, 19.9) en pacientes tratados con OPDIVO 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 1 resume los resultados de SG.

Figura 1: Sobrevida Global - CHECKMATE-037*



* El análisis primario de SG 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 SG 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

CHECKMATE-066

El CHECKMATE-066 fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, randomizado (1:1), realizado en 418 pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (wild-type). Los pacientes fueron randomizados para recibir OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas o dacarbazina 1000 mg/m^2 por vía intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. La randomización se estratificó por estado PD-L1 (≥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 randomización; estado funcional ECOG 0 o 1; ausencia de enfermedad autoinmune; y ausencia de metástasis cerebrales o leptomeníngeas activas. El ensayo excluyó a pacientes con melanoma ocular. Las evaluaciones tumorales se realizaron 9 semanas después de la randomización, 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, por sus siglas en inglés). Las mediciones adicionales de resultados incluyeron la sobrevida libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) y la tasa de respuesta global (ORR, por sus siglas en inglés) evaluadas por el investigador según los criterios RECIST v1.1.

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: 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 ≥5% de expresión en membrana de células tumorales (35%) y antecedentes de metástasis cerebral (4%). Más pacientes en la rama de OPDIVO tuvieron un estado funcional ECOG de 0 (71% versus 58%).

El CHECKMATE-066 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG para la rama de OPDIVO en comparación con la rama de dacarbazina en un análisis preliminar basado en el 47% de los eventos planeados totales para SG. Al momento del análisis, el 88% (63/72) de los pacientes tratados con OPDIVO 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 56 y la Figura 2.

Tabla 56: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-066

	OPDIVO (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 (hazard ratio) (IC 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)
Mediana, meses (IC 95%)	5.1 (3.5, 10.8)	2.2 (2.1, 2.4)
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95%)[b]	0.43 (0.34, 0.56)	
Valor p[c,d]	<0.0001	
Tasa de Respuesta Global	34%	9%
(IC 95%)	(28, 41)	(5, 13)
Tasa de respuesta completa	4%	1%
Tasa de respuesta parcial	30%	8%

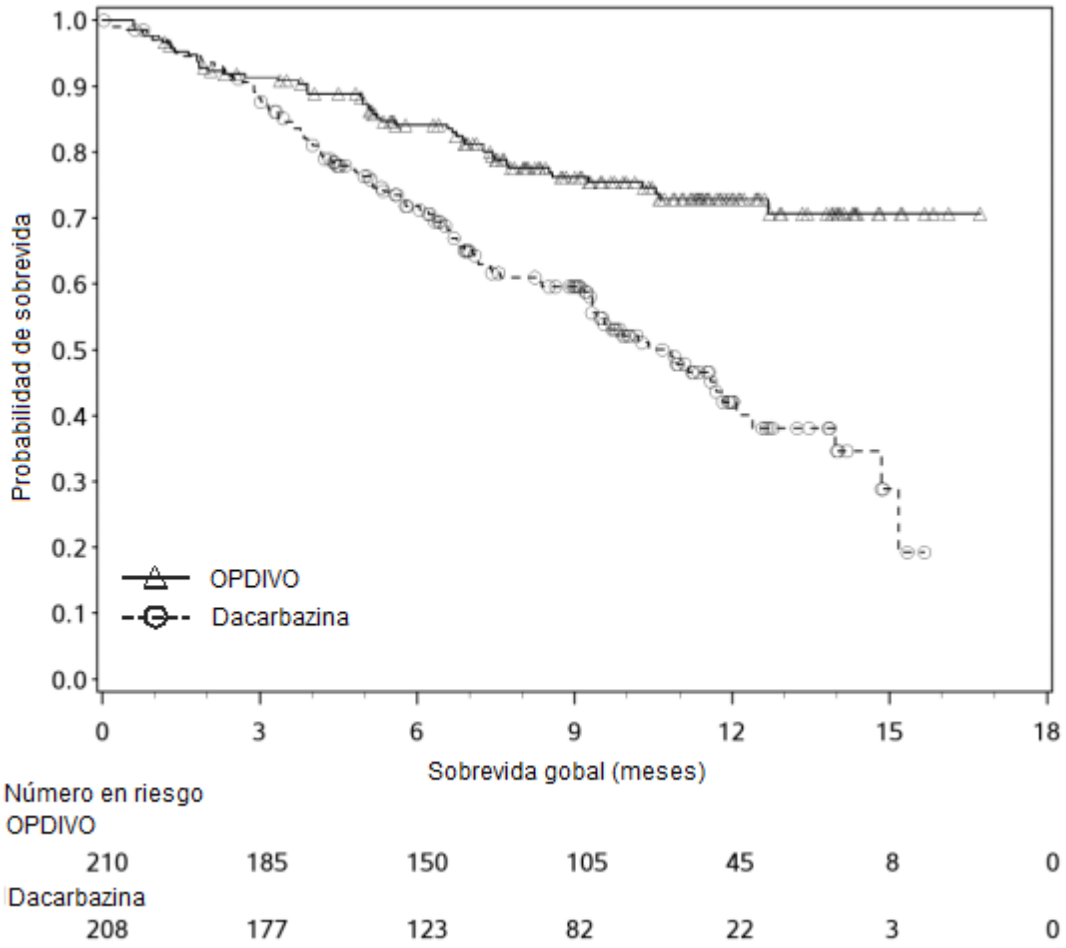
[a] No alcanzado.

[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 2: La Sobrevida Global - CHECKMATE-066



CHECKMATE-067

El CHECKMATE-067 fue un estudio multicéntrico, a doble ciego, que randomizó (1:1:1) 945 pacientes con melanoma irresecable o metastásico no tratado previamente a una de las siguientes ramas: OPDIVO más ipilimumab, OPDIVO, o ipilimumab. Los pacientes debían haber completado el tratamiento adyuvante o neoadyuvante al menos 6 semanas antes de la randomización, 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 randomizados para recibir:

- OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa como monoterapia cada 2 semanas (rama de OPDIVO más ipilimumab),
- OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (rama de OPDIVO), o
- Ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por placebo cada 2 semanas (rama de ipilimumab).

La randomización fue estratificada por expresión de PD-L1 (≥5% vs. <5% de expresión en membrana celular tumoral) según se determina mediante un 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 vs. M1c). Las evaluaciones tumorales se realizaron 12 semanas después de la randomización, 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 SG. 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 ≥5% de expresión en membrana celular tumoral según se determina por ensayo clínico (46%); y terapia adyuvante previa (22%).

El CHECKMATE-067 demostró mejoras estadísticamente significativas en la SG y la PFS para los pacientes randomizados a cualquiera de las ramas que contenían OPDIVO en comparación con la rama de ipilimumab. El ensayo no fue diseñado para evaluar si la adición de ipilimumab a OPDIVO mejora la PFS o la SG en comparación con OPDIVO como monoterapia. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 57 y la Figura 3.

Tabla 57: Resultados de Eficacia en el CHECKMATE-067

	OPDIVO Más Ipilimumab (n=314)	**OPDIVO (n=316)**	**Ipilimumab (n=315)**
Sobrevida Global[a]			
Muertes (%)	128 (41)	142 (45)	197 (63)
Cociente de riesgo (hazard ratio)[b] (vs. 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 95%)	11.5 (8.9, 16.7)	6.9 (4.3, 9.5)	2.9 (2.8, 3.4)
Cociente de riesgo (hazard ratio)[b] (vs. ipilimumab) (IC 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]	50%	40%	14%
(IC 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 SG se basan en el análisis final de SG con 28 meses de seguimiento mínimo; los resultados de PFS (criterio de valoración co-primario) 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.

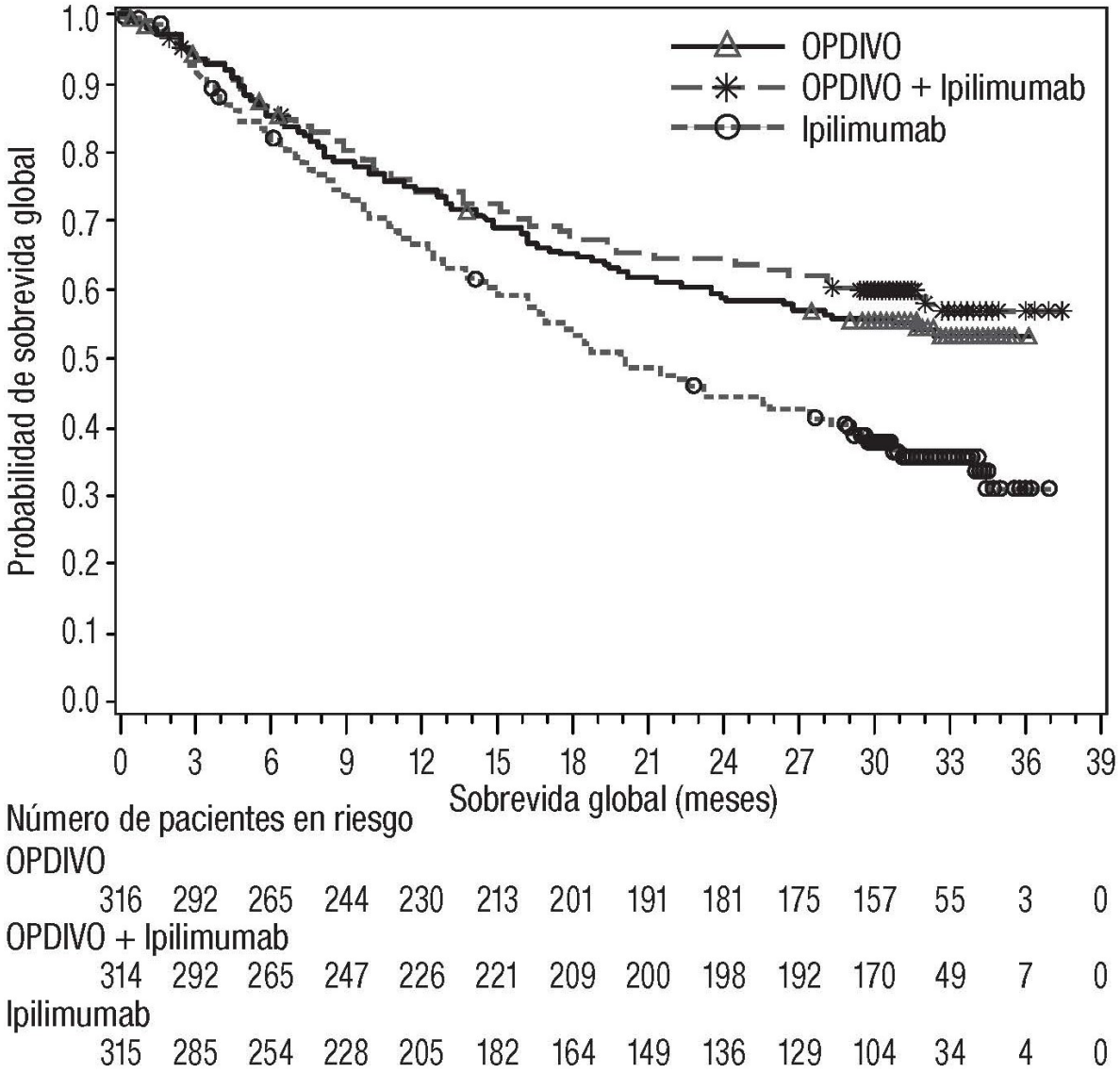
[d] Si el máximo de los dos valores p de la SG es menor a 0.04 (el nivel de significación asignado por el procedimiento de Hochberg), entonces ambos valores p son considerados significativos.

[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 3: **Sobrevida Global - CHECKMATE-067**



Sobre la base de un seguimiento mínimo de 48 meses, la mediana de la SG no se alcanzó (IC del 95%: 38.2; NR) en la rama de OPDIVO más ipilimumab. La mediana de la SG fue de 36.9 meses (IC del 95%: 28.3; NR) en la rama de OPDIVO 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 OPDIVO más ipilimumab, de 6.9 meses (IC del 95%: 4.3, 9.5) en la rama de OPDIVO, 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 OPDIVO más ipilimumab, del 56% en la rama de OPDIVO y del 39% en la rama de ipilimumab.

Tratamiento Adyuvante del Melanoma

CHECKMATE-76K

El CHECKMATE-76K fue un ensayo aleatorizado, a doble ciego, en 790 pacientes con melanoma en Estadio IIB/C completamente resecado. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir OPDIVO 480 mg o placebo por infusión intravenosa cada 4 semanas durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad o 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 requiera 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 vs T4a vs T4b). La principal medida de resultados de eficacia fue la sobrevida libre de recurrencia (SLR), definida como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (metástasis local, regional o 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.

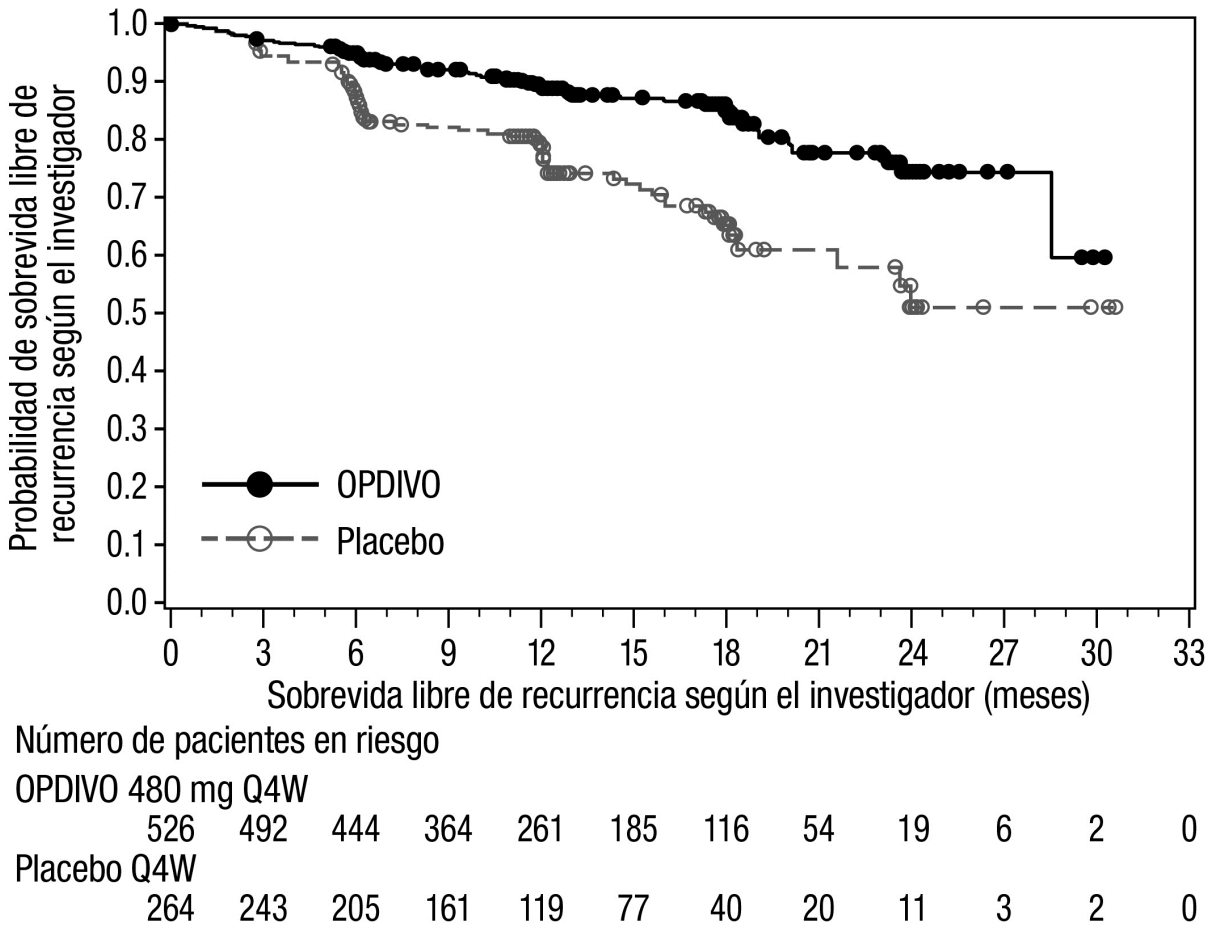
El CHECKMATE-76K demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLR para los pacientes aleatorizados al brazo de OPDIVO en comparación con el brazo de placebo. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 58 y la Figura 4.

Tabla 58: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-76K

	OPDIVO 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] (hazard ratio) (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 OPDIVO sobre el placebo basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado de Cox.
[d] Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada bilateral. Límite para significación estadística: valor p <0.033.

Figura 4: **Sobrevida Libre de Recurrencia -CHECKMATE-76K**



C*HECKMATE-238*

El CHECKMATE-238 fue un ensayo randomizado, doble ciego, en 906 pacientes con melanoma completamente resecado en Estadio IIIB/C o Estadio IV. Los pacientes fueron randomizados (1:1) para recibir OPDIVO 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 randomización. 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 randomización. La randomización se estratificó por estado de PD-L1 (positivo [basado en un nivel del 5%] versus negativo/indeterminado) y estadío según el AJCC (Estadío IIIB/C versus Estadío IV M1a-M1b versus Estadío IV M1c). La principal medición de resultado de eficacia fue la sobrevida libre de recurrencia (SLR), definida como el tiempo entre la fecha de randomización 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 Estadío AJCC IIIB (34%), Estadío IIIC (47%), Estadío IV (19%), M1a-b (14%), mutación BRAF V600 positiva (42%), BRAF sin mutación (wild type) (45%), LDH elevada (8%), expresión de PD-L1 en membrana de células tumorales ≥5% determinada por un ensayo clínico (34%), ganglios linfáticos macroscópicos (48%), y ulceración tumoral (32%).

El CHECKMATE-238 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLR para los pacientes randomizados a la rama de OPDIVO en comparación con aquellos randomizados a la rama de ipilimumab 10 mg/kg. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 59 y la Figura 5.

Tabla 59: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-238

	OPDIVO 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 (hazard ratio)[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 riesgos[b] (IC del 95%) Valor p	0.87 (0.67, 1.14) 0.3148	

[a] No alcanzado.

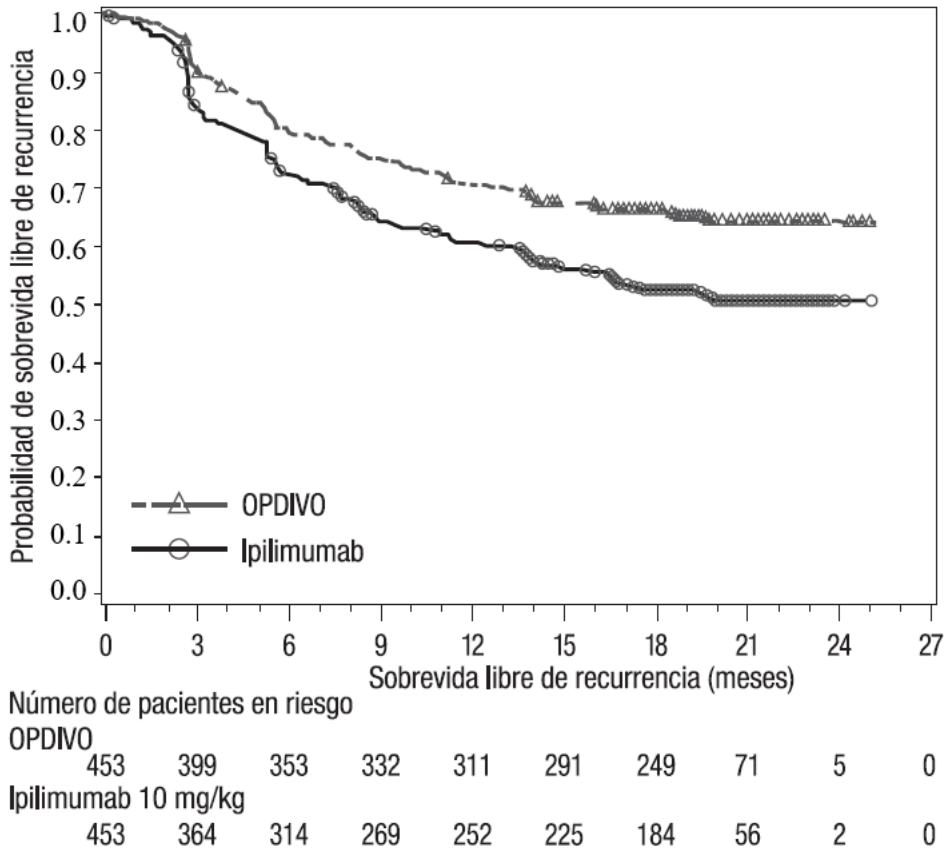
[b] Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

[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 SG, se observaron menos eventos de sobrevida global de lo que se preveía originalmente (aproximadamente 302).

Figura 5: Sobrevida Libre de Recurrencia -CHECKMATE-238



Tratamiento Neoadyuvante del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Resecable (Tumores ≥ 4 cm o Ganglios Positivos)

El CHECKMATE-816 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:

- OPDIVO 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/m^2 o 200 mg/m^2 y carboplatino AUC 5 o AUC 6 (cualquier histología); pemetrexed 500 mg/m^2 y cisplatino 75 mg/m^2 (histología no escamosa); o gemcitabina 1000 mg/m^2 o 1250 mg/m^2 y cisplatino 75

mg/m^2 (histología escamosa). En el brazo de quimioterapia con doblete de platino, dos opciones de régimen terapéutico adicionales incluyeron vinorelbina 25 mg/m^2 o 30 mg/m^2 y cisplatino 75 mg/m^2; o docetaxel 60 mg/m^2 o 75 mg/m^2 y cisplatino 75 mg/m^2 (cualquier histología).

Los factores de estratificación para la aleatorización fueron el nivel de expresión tumoral de PD-L1 (≥ 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 SG.

Un total de 358 pacientes fueron aleatorizados para recibir OPDIVO 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 ≥ 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 OPDIVO 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 60 y la Figura 6.

Tabla 60: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-816

	OPDIVO 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, NR)	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)

Tabla 60: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-816

	OPDIVO y quimioterapia con doblete de platino (n=179)	**Quimioterapia con doblete de platino (n=179)**
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.

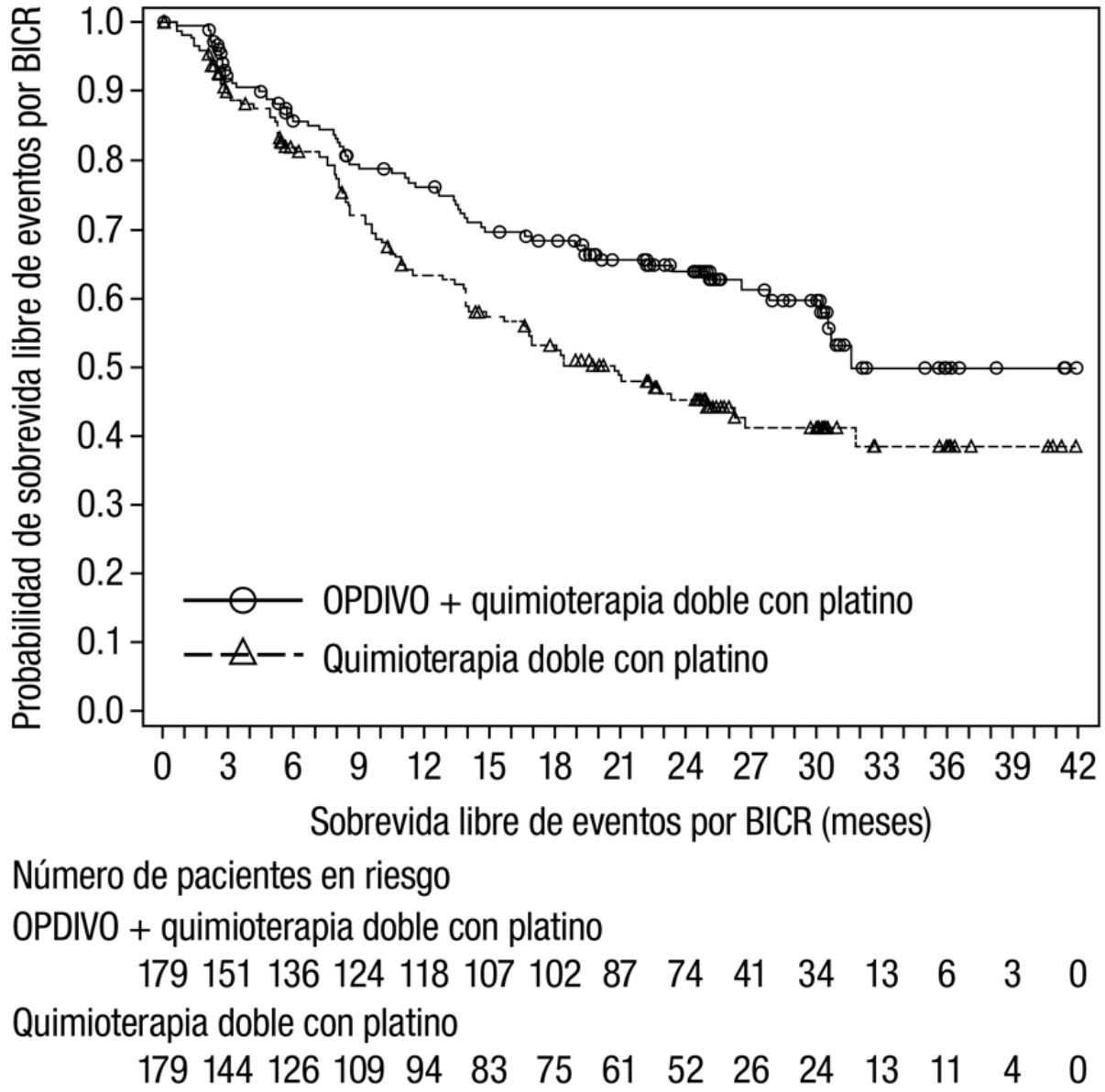
[c] Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada. Límite para significación estadística: valor p <0.0262.

[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 6: Sobrevida Libre de Eventos - CHECKMATE-816



Al momento del análisis de EFS, el 26% de los pacientes habían fallecido. Un análisis preliminar preespecificado de SG 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

La eficacia de OPDIVO, en combinación con quimioterapia con doblete de platino, seguido de cirugía, y tratamiento adyuvante continuo con OPDIVO como agente único, se investigó en el CHECKMATE-77T, un ensayo aleatorizado, doble ciego, en 461 pacientes con NSCLC resecable. El ensayo incluyó 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 (≥ 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:

- OPDIVO 360 mg neoadyuvante 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/m^2 o 200 mg/m^2 y carboplatino AUC 5 o AUC 6 (cualquier histología)
  - Pemetrexed 500 mg/m^2 y cisplatino 75 mg/m^2 o carboplatino AUC 5 o AUC 6 (histología no escamosa)
  - Cisplatino 75 mg/m^2 y docetaxel 75 mg/m^2 (histología escamosa).

Dentro de los 90 días posteriores a la cirugía, se administró OPDIVO 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 OPDIVO 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 resultado 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 ≥ 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 OPDIVO neoadyuvante en combinación con quimioterapia con doblete de platino seguido de OPDIVO 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 OPDIVO neoadyuvante en combinación con quimioterapia con doblete de platino seguido de OPDIVO 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 61 y la Figura 7.

Tabla 61: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-77T

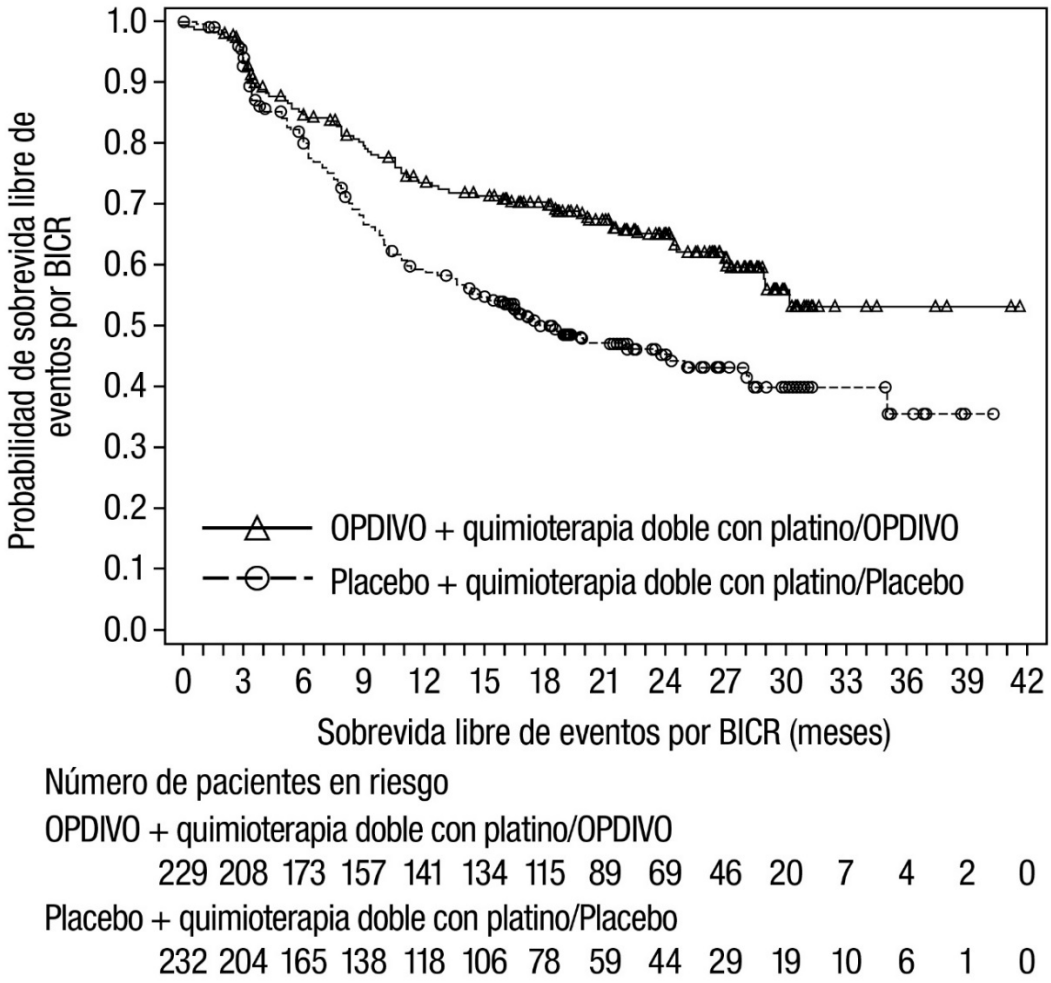
	OPDIVO Neoadyuvante y Quimioterapia con Doblete de Platino/OPDIVO Adyuvante (n=229)	**Placebo Neoadyuvante y Quimioterapia con Doblete de Platino /Placebo Adyuvante (n=232)**
Sobrevida Libre de Eventos (EFS) por BICR		
Eventos (%)	76 (33%)	113 (49%)
Mediana (meses)[a] (IC del 95%)	NR (28.9, NR)	18.4 (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 7: Sobrevida Libre de Eventos - CHECKMATE-77T



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

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

Cáncer de Pulmón Metastásico de Células no Pequeñas

Tratamiento de Primera Línea del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas (NSCLC) Metastásico: En Combinación con Ipilimumab

El CHECKMATE-227 fue un ensayo aleatorizado, de diseño abierto, de varias partes, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente. El estudio incluyó pacientes (de 18 años de edad o más) con NSCLC en Estadio IV o recurrente histológicamente confirmado (según la clasificación de la 7ma. Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón [IASLC]), estado funcional ECOG 0 o 1, y sin terapia antineoplásica previa. Los pacientes fueron enrolados independientemente de su estado de PD-L1 tumoral. Los pacientes con mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK conocidas sensibles a la terapia disponible con inhibidores dirigidos, metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica fueron excluidos del estudio. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas fueron elegibles si

habían retornado a la condición neurológica basal al menos 2 semanas antes del enrolamiento, y habían suspendido el tratamiento con corticosteroides o se encontraban recibiendo una dosis estable o en disminución <10 mg de equivalentes de prednisona por día.

Los resultados de eficacia primarios se basaron en la Parte 1a del estudio, que se limitó a pacientes con expresión tumoral de PD-L1 ≥1%. Las muestras tumorales fueron evaluadas prospectivamente usando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en un laboratorio central. La aleatorización fue estratificada por histología tumoral (no escamoso versus escamoso). La evaluación de la eficacia se basó en la comparación entre:

- OPDIVO 3 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas; o
- Quimioterapia con doblete de platino

Los regímenes de quimioterapia consistieron en pemetrexed (500 mg/m^2) y cisplatino (75 mg/m^2) o pemetrexed (500 mg/m^2) y carboplatino (AUC 5 o 6) para el NSCLC no escamoso, o gemcitabina (1000 o 1250 mg/m^2) y cisplatino (75 mg/m^2) o gemcitabina (1000 mg/m^2) y carboplatino (AUC 5) (gemcitabina se administró los Días 1 y 8 de cada ciclo) para el NSCLC escamoso.

El tratamiento del estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. El tratamiento continuó más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. Los pacientes que discontinuaron la terapia combinada debido a un evento adverso atribuido a ipilimumab pudieron continuar con OPDIVO como monoterapia. Se realizaron evaluaciones tumorales cada 6 semanas a partir de la primera dosis del tratamiento del estudio durante los primeros 12 meses, y luego cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la discontinuación del tratamiento del estudio. La medición de resultados de eficacia primaria fue la SG. Las mediciones adicionales de resultados de eficacia incluyeron PFS, ORR y la duración de la respuesta evaluada por BICR.

En la Parte 1a, un total de 793 pacientes fueron aleatorizados para recibir ya sea OPDIVO en combinación con ipilimumab (n=396) o quimioterapia con doblete de platino (n=397). La mediana de edad fue de 64 años (rango: de 26 a 87), con el 49% de los pacientes ≥65 años y el 10% de los pacientes ≥75 años, el 76% de raza blanca, y el 65% de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal era 0 (34%) o 1 (65%), el 50% con PD-L1 ≥50%, el 29% con histología escamosa y el 71% con histología no escamosa, el 10% tenían metástasis cerebrales, y el 85% eran exfumadores o fumadores actuales.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG para pacientes con PD-L1 ≥1% aleatorizados al brazo de OPDIVO e ipilimumab en comparación con el brazo de quimioterapia con doblete de platino. Los resultados de SG se presentan en la Tabla 62 y la Figura 8.

Tabla 62: Resultados de Eficacia (PD-L1 ≥1%) - CHECKMATE-227 Parte 1a

	OPDIVO e Ipilimumab (n=396)	**Quimioterapia con Doblete de Platino (n=397)**
Sobrevida Global		
Eventos (%)	258 (65%)	298 (75%)

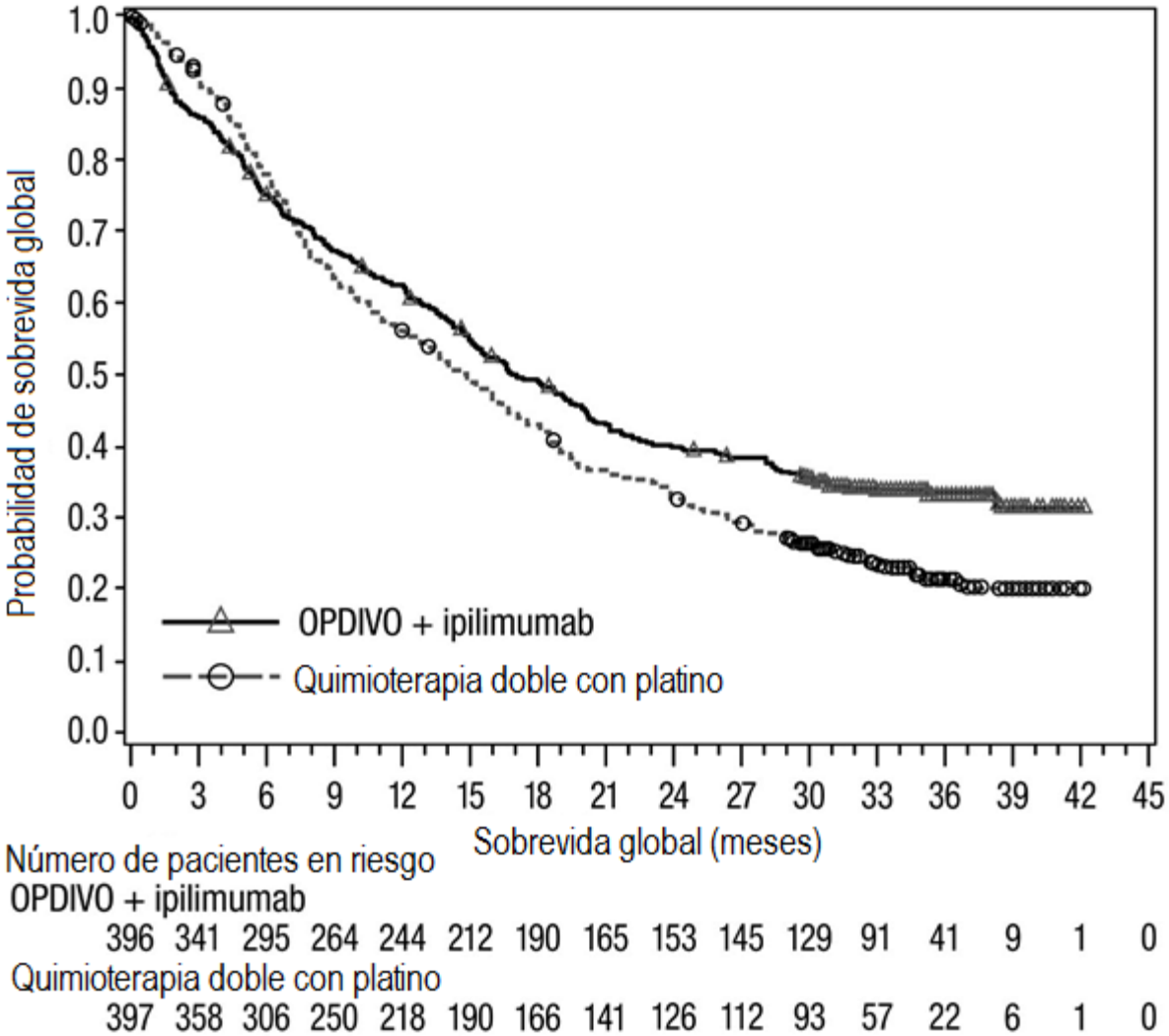
Tabla 62: Resultados de Eficacia (PD-L1 ≥1%) - CHECKMATE-227 Parte 1a

	OPDIVO e Ipilimumab (n=396)	**Quimioterapia con Doblete de Platino (n=397)**
Mediana (meses)[a] (IC del 95%)	17.1 (15, 20.1)	14.9 (12.7, 16.7)
Cociente de riesgo (IC del 95%)[b]	0.79 (0.67, 0.94)	
Valor p de rango logarítmico estratificado	0.0066	

[a] Estimación por Kaplan-Meier.

[b] Basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

Figura 8: Sobrevida Global (PD-L1 ≥1%) - CHECKMATE-227



La PFS evaluada por BICR mostró un HR de 0.82 (IC del 95%: 0.69, 0.97), con una mediana de PFS de 5.1 meses (IC del 95%: 4.1, 6.3) en el brazo de OPDIVO e ipilimumab y de 5.6

meses (IC del 95%: 4.6, 5.8) en el brazo de quimioterapia con doblete de platino. La ORR confirmada evaluada por BICR fue del 36% (IC del 95%: 31, 41) en el brazo de OPDIVO e ipilimumab, y del 30% (IC del 95%: 26, 35) en el brazo de quimioterapia con doblete de platino. La mediana de la duración de la respuesta observada en el brazo de OPDIVO e ipilimumab fue de 23.2 meses y de 6.2 meses en el brazo de quimioterapia con doblete de platino. En la Parte 1b, un total de 373 pacientes fueron aleatorizados para recibir OPDIVO en combinación con ipilimumab (n=187) o quimioterapia con doblete de platino (n=186). La mediana de edad fue de 64 años (rango: de 30 a 87), con el 45% de los pacientes ≥65 años y el 9% de los pacientes ≥75 años, el 74% de raza blanca, y el 71% de sexo masculino. El estado funcional ECOG basal era 0 (34%) o 1 (65%), el 25% tenían histología escamosa, el 75% tenían histología no escamosa, el 9% presentaban metástasis cerebrales, y el 86% eran exfumadores o fumadores actuales.

Se realizaron análisis descriptivos para evaluar la eficacia de OPDIVO en combinación con ipilimumab respecto de la quimioterapia con doblete de platino en pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 < 1%. Los resultados de eficacia para pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 < 1% se presentan en la Tabla 63 y la Figura 9.

Tabla 63: Resultados de Eficacia (PD-L1 < 1%) - CHECKMATE-227 *

	OPDIVO e Ipilimumab (n=187)	**Quimioterapia (n=186)**
Sobrevida Global		
Eventos (%)	119 (63.6)	156 (83.9)
Mediana (meses) (IC del 95%)	17.2 (12.9, 22.1)	12.2 (9.2, 14.3)
Cociente de riesgo (IC del 95%)[a]	0.62 (0.48, 0.78)	
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses	59.5 (52.1, 66.2)	50.6 (43,.2, 57.6)
Tasa (IC del 95%) a los 24 meses	40.4 (33.3, 47.4)	23.0 (17.2, 29.3)
Sobrevida libre de progresión		
Eventos (%)	137 (73.3)	151 (81.2)
Cociente de riesgo (IC del 95%)[a]	0.75 (0.59, 0.96)	
Mediana (meses)[b] (IC del 95%)	5.1 (4.63, 6.90)	4.7 (4.21, 5.59)
Tasa de respuesta general (%)[c]	51 (27.3)	43 (23.1)
(IC del 95%)	(21.0, 34.3)	(17.3, 29.8)
Respuesta completa (%)	4 (2.1)	2 (1.1)
Respuesta parcial (%)	47 (25.1)	41 (22.0)
Duración de la respuesta		
Mediana (meses) (IC del 95%)[b]	18 (12.4, 28.7)	4.8 (3.7, 5.8)
% con duración ≥12 meses[d]	71	25
% con duración ≥24 meses[d]	40	5

* Análisis descriptivo.

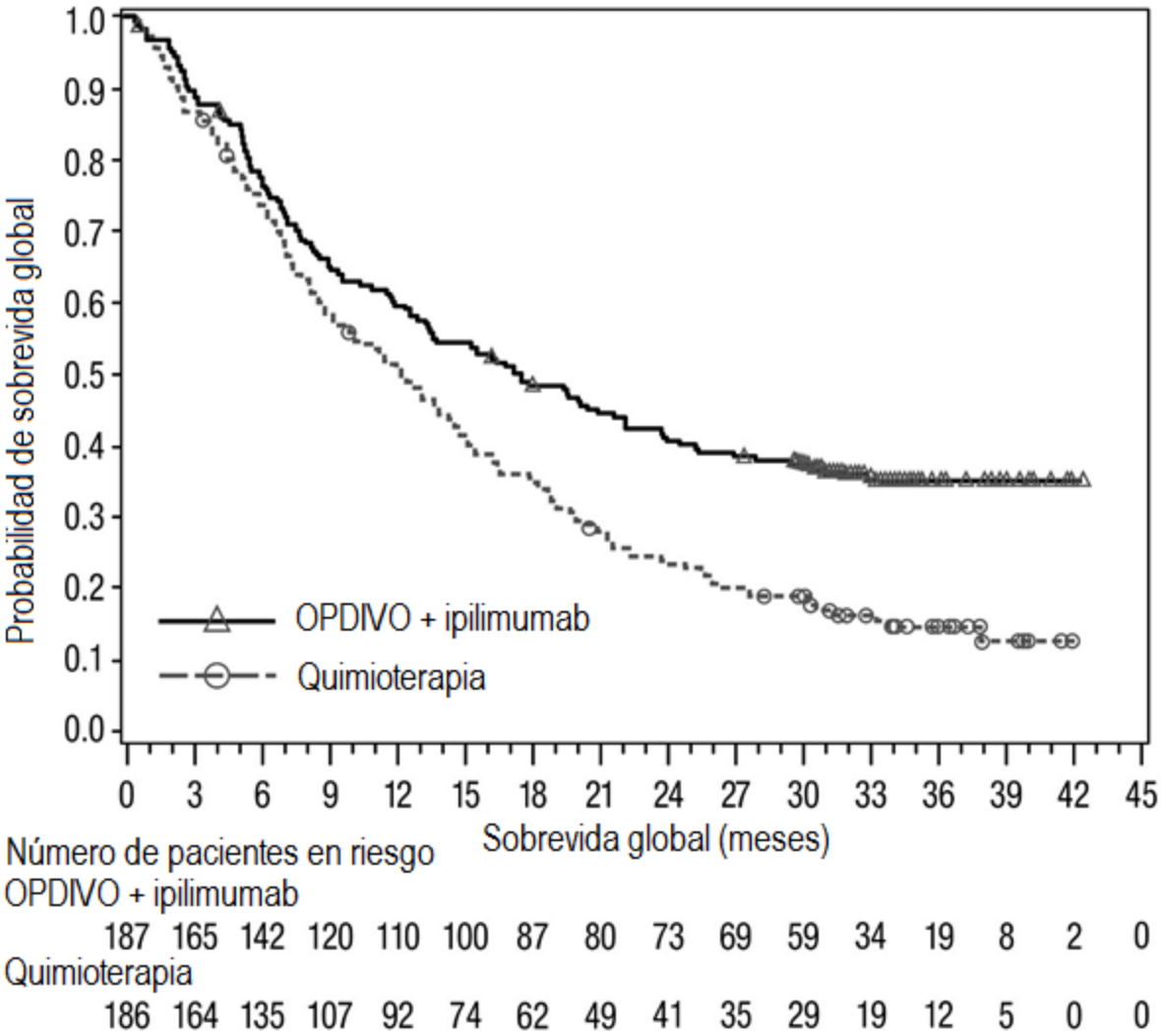
[a] Basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

[b] Estimación de Kaplan-Meier.

[c] Proporción con respuesta completa o parcial; intervalo de confianza basado en el método de Clopper y Pearson.

[d] Basado en estimaciones de Kaplan-Meier de la duración de la respuesta.

Figura 9: Sobrevida Global (PD-L1 < 1%) - CHECKMATE-227



Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico o Recurrente: En Combinación con Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino

El CHECKMATE-9LA fue un ensayo aleatorizado, abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente. El ensayo incluyó pacientes (de 18 años de edad o más) con NSCLC en Estadio IV o recurrente histológicamente confirmado (según la clasificación de la 7ma. Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón [IASLC]), estado funcional ECOG 0 o 1, y sin terapia antineoplásica previa (incluyendo inhibidores de EGFR y ALK) para la enfermedad metastásica. Los pacientes fueron enrolados independientemente de su estado de PD-L1 tumoral. Los pacientes con mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK conocidas sensibles a terapias específicas disponibles, metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa, o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica fueron excluidos del estudio. Los pacientes con metástasis cerebrales estables fueron elegibles para el enrolamiento.

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

- OPDIVO 360 mg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, ipilimumab 1 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas, y quimioterapia con doblete de platino administrada por vía intravenosa cada 3 semanas por 2 ciclos, o
- quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 4 ciclos.

La quimioterapia con doblete de platino consistió en carboplatino (AUC 5 o 6) y pemetrexed 500 mg/m^2, o cisplatino 75 mg/m^2 y pemetrexed 500 mg/m^2 para el NSCLC no escamoso; o carboplatino (AUC 6) y paclitaxel 200 mg/m^2 para NSCLC escamoso. Los pacientes con NSCLC no escamoso de la rama de control podían recibir terapia de mantenimiento opcional con pemetrexed. Los factores de estratificación para la aleatorización fueron el nivel de expresión tumoral de PD-L1 (≥1% versus <1% o no cuantificable), la histología (escamosa versus no escamosa) y el sexo (masculino versus femenino). El tratamiento del estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años. El tratamiento podía continuar más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. A los pacientes que discontinuaron la terapia de combinación debido a una reacción adversa atribuida a ipilimumab se les permitió continuar con OPDIVO como monoterapia como parte del estudio. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas desde la primera dosis del tratamiento del estudio durante los primeros 12 meses, y luego cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la discontinuación del tratamiento del estudio. La medida de resultado de eficacia primaria fue la SG. Las medidas de resultado de eficacia adicionales incluyeron PFS, ORR y duración de la respuesta según lo evaluado por BICR.

Un total de 719 pacientes fueron aleatorizados para recibir OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=361) o quimioterapia con doblete de platino (n=358). La mediana de edad fue de 65 años (rango: de 26 a 86), con un 51% de los pacientes ≥65 años y 10% de los pacientes ≥75 años. La mayoría de los pacientes eran blancos (89%) y de sexo masculino (70%). El estado funcional ECOG basal fue 0 (31%) o 1 (68%), el 57% tenía tumores con expresión de PD-L1 ≥1%, y el 37% tenía tumores con expresión de PD-L1 <1%, el 32% tenía tumores con histología escamosa, y el 68% tenía tumores con histología no escamosa, el 17% tenía metástasis en el SNC, y el 86% eran exfumadores o fumadores actuales.

El seguimiento mínimo de la SG fue de 8.1 meses. Los resultados de eficacia del análisis preliminar preespecificado cuando se observaron 351 eventos (87% del número planeado de eventos para el análisis final) se presentan en la Tabla 64.

Tabla 64: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-9LA

	OPDIVO e Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino (n=361)	**Quimioterapia con Doblete de Platino (n=358)**
Sobrevida Global		
Eventos (%)	156 (43.2)	195 (54.5)

Tabla 64: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-9LA

	OPDIVO e Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino (n=361)	**Quimioterapia con Doblete de Platino (n=358)**
Mediana (meses) (IC del 95%)	14.1 (13.2, 16.2)	10.7 (9.5, 12.5)
Cociente de Riesgo (HR) (IC del 96.71%)[a]	0.69 (0.55, 0.87)	
Valor p de rango logarítmico estratificado[b]	0.0006	
Sobrevida libre de progresión por BICR		
Eventos (%)	232 (64.3)	249 (69.6)
Cociente de Riesgo (HR) (IC del 97.48%)[a]	0.70 (0.57, 0.86)	
Valor p de rango logarítmico estratificado[c]	0.0001	
Mediana (meses)[d] (IC del 95%)	6.8 (5.6, 7.7)	5.0 (4.3, 5.6)
Tasa de respuesta general por BICR (%)	38	25
(IC del 95%)[e]	(33, 43)	(21, 30)
Valor p de prueba CMH estratificado[f]	0.0003	
Respuesta completa (%)	7 (1.9)	3 (0.8)
Respuesta parcial (%)	129 (36)	87 (24)
Duración de la respuesta por BICR		
Mediana (meses) (IC del 95%)[d]	10.0 (8.2, 13.0)	5.1 (4.3, 7.0)

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

[b] El valor p se compara con el valor alfa asignado de 0.033 para este análisis preliminar.

[c] El valor p se compara con el valor alfa asignado de 0.0252 para este análisis preliminar.

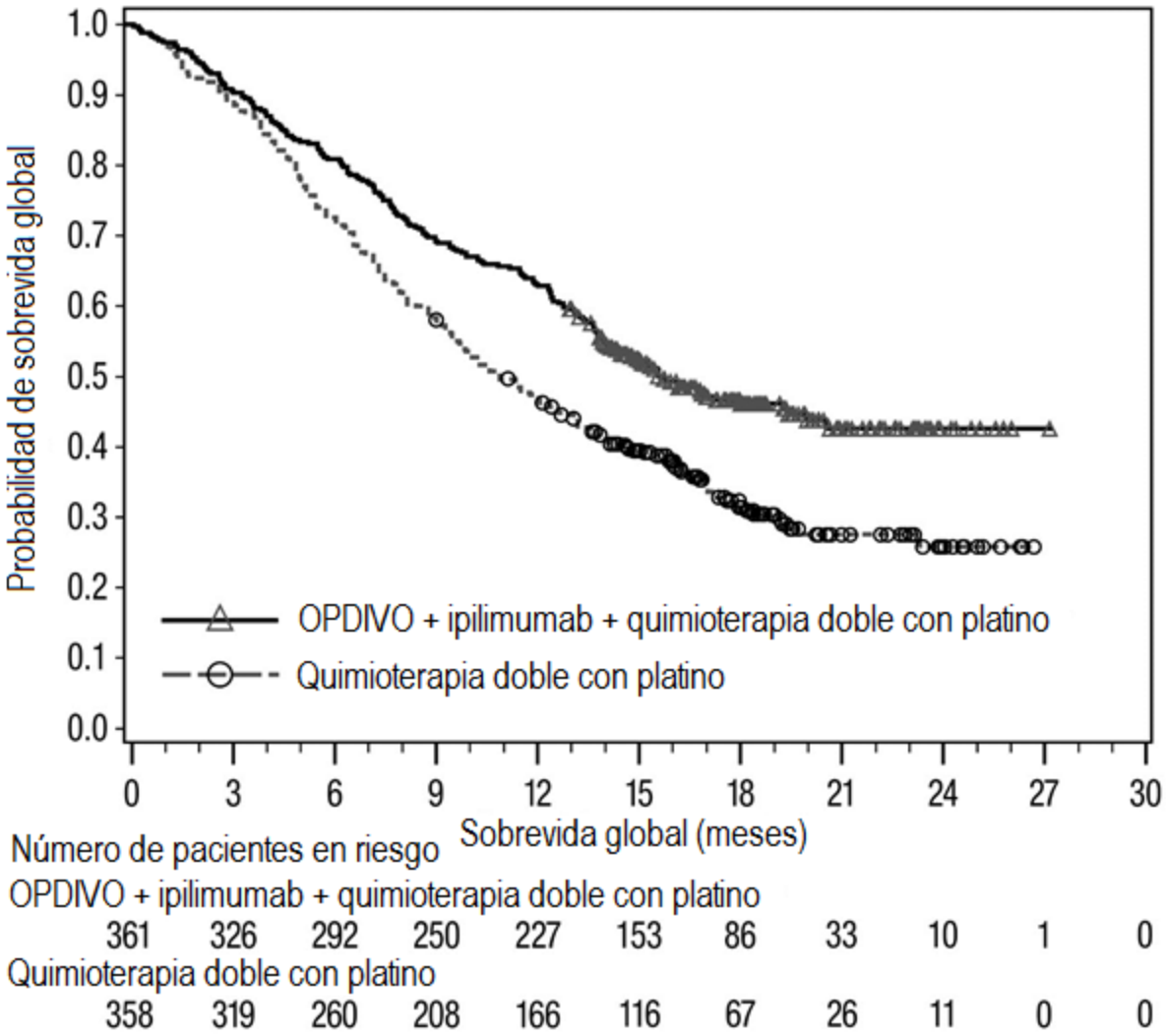
[d] Estimación de Kaplan-Meier.

[e] Intervalo de confianza basado en el método de Clopper y Pearson.

[f] El valor p se compara con el valor alfa asignado de 0.025 para este análisis preliminar.

Con un seguimiento adicional de 4.6 meses, el cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.66 (IC del 95%: 0.55, 0.80) y la mediana de sobrevida fue de 15.6 meses (IC del 95%: 13.9, 20.0) y 10.9 meses (IC del 95%: 9.5, 12.5) para los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino o quimioterapia con doblete de platino, respectivamente (Figura 10).

Figura 10: Sobrevida Global - CHECKMATE-9LA



Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC Escamoso Metastásico

El CHECKMATE-017 fue un ensayo randomizado (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 dual previo basado en platino. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=135) o docetaxel 75 mg/m^2 por vía intravenosa cada 3 semanas (n=137). La randomización 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 pacientes independientemente de su estado PD-L1. El ensayo excluyó 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 randomización y continuaron cada 6 semanas de allí en adelante. La medición del resultado de eficacia principal fue la sobrevida

global (OS). Las mediciones adicionales de los 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 dual basado en platino, y el 99% de los pacientes tenían tumores con histología de células escamosas.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG para los pacientes randomizados a OPDIVO 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 65 y la Figura 11.

Tabla 65: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-017

	OPDIVO (n=135)	**Docetaxel (n=137)**
Sobrevida Global		
Muertes (%)	86 (64%)	113 (82%)
Mediana (meses) (IC 95%)	9.2 (7.3, 13.3)	6.0 (5.1, 7.3)
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95%)[a]	0.59 (0.44, 0.79)	
Valor p[b,c]	0.0002	
Tasa de Respuesta Global	27 (20%)	12 (9%)
(IC 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 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 (hazard ratio) (IC 95%)[a]	0.62 (0.47, 0.81)	
Valor p[b]	0.0004	

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

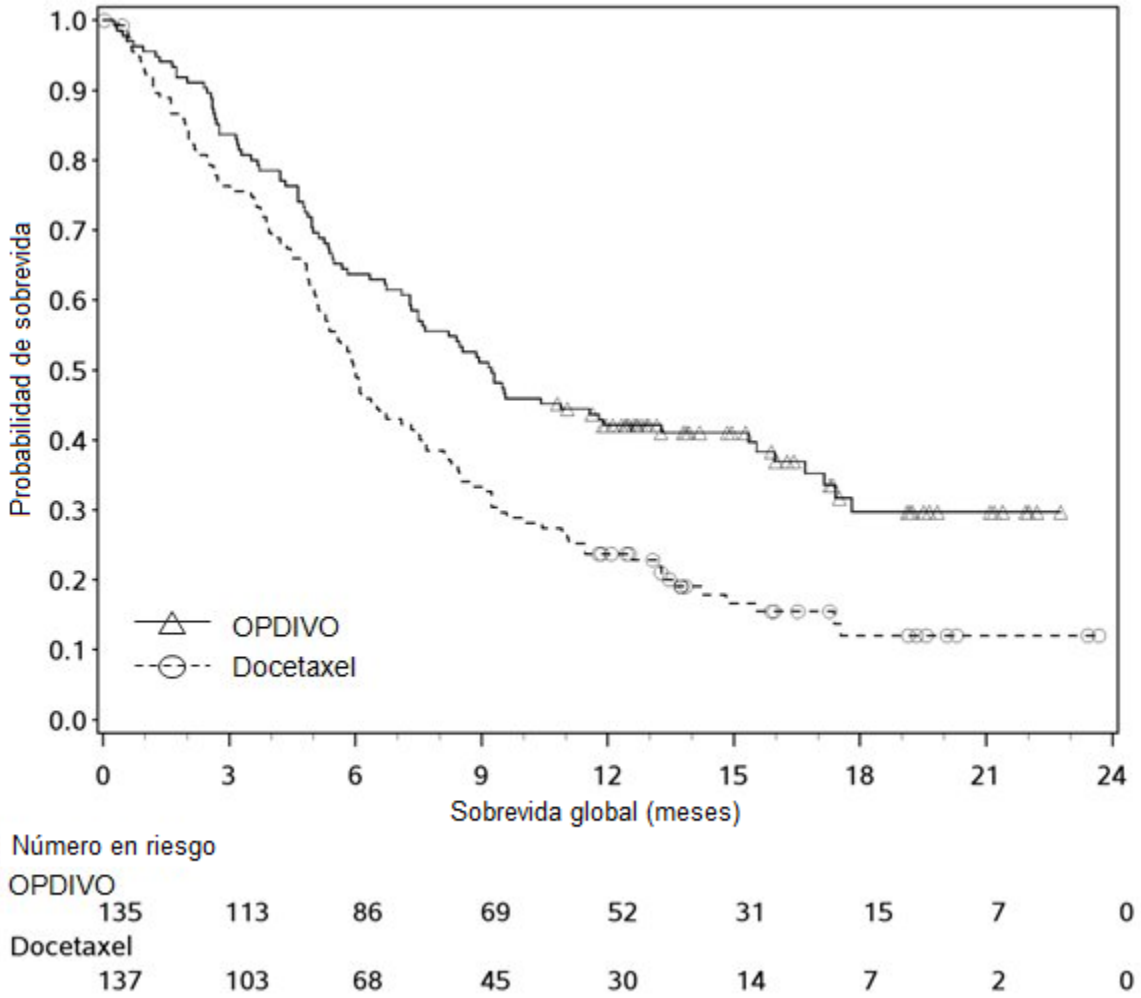
[b] Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

[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 11: 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, las relaciones de riesgo para sobrevida fueron 0.58 (IC 95%: 0.37, 0.92) en el subgrupo PD-L1 negativo y 0.69 (IC 95%: 0.45, 1.05) en el subgrupo de NSCLC PD-L1 positivo.

Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC No Escamoso Metastásico

El CHECKMATE-057 fue un estudio randomizado (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 dual previo basado en platino. Se permitió una terapia dirigida previa apropiada en pacientes con mutación EGFR sensibilizante conocida o translocación de ALK. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=292) o docetaxel 75 mg/m^2 por vía intravenosa a razón cada 3 semanas (n=290). La randomización 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 randomización y continuaron cada 6 semanas de allí en adelante. La principal medición del resultado de eficacia fue la sobrevida global (OS). Las mediciones adicionales del resultado 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 ex-fumadores o fumadores actuales, el 3.6% tenía NSCLC con redisposición de ALK, el 14% tenía NSCLC con mutación EGFR, y el 12% tenía metástasis cerebral previamente tratada. La terapia previa incluyó un régimen dual basado en 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 SG para los pacientes randomizados a OPDIVO 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 66 y la Figura 12.

Tabla 66: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-057

	OPDIVO (n=292)	**Docetaxel (n=290)**
Sobrevida Global		
Muertes (%)	190 (65%)	223 (77%)
Mediana (meses) (IC 95%)	12.2 (9.7, 15.0)	9.4 (8.0, 10.7)
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95%)[a]	0.73 (0.60, 0.89)	
Valor p[b,c]	0.0015	
Tasa de Respuesta Global	56 (19%)	36 (12%)
(IC 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 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 (hazard ratio) (IC 95%)[a]	0.92 (0.77, 1.11)	
Valor p[b]	0.39	

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

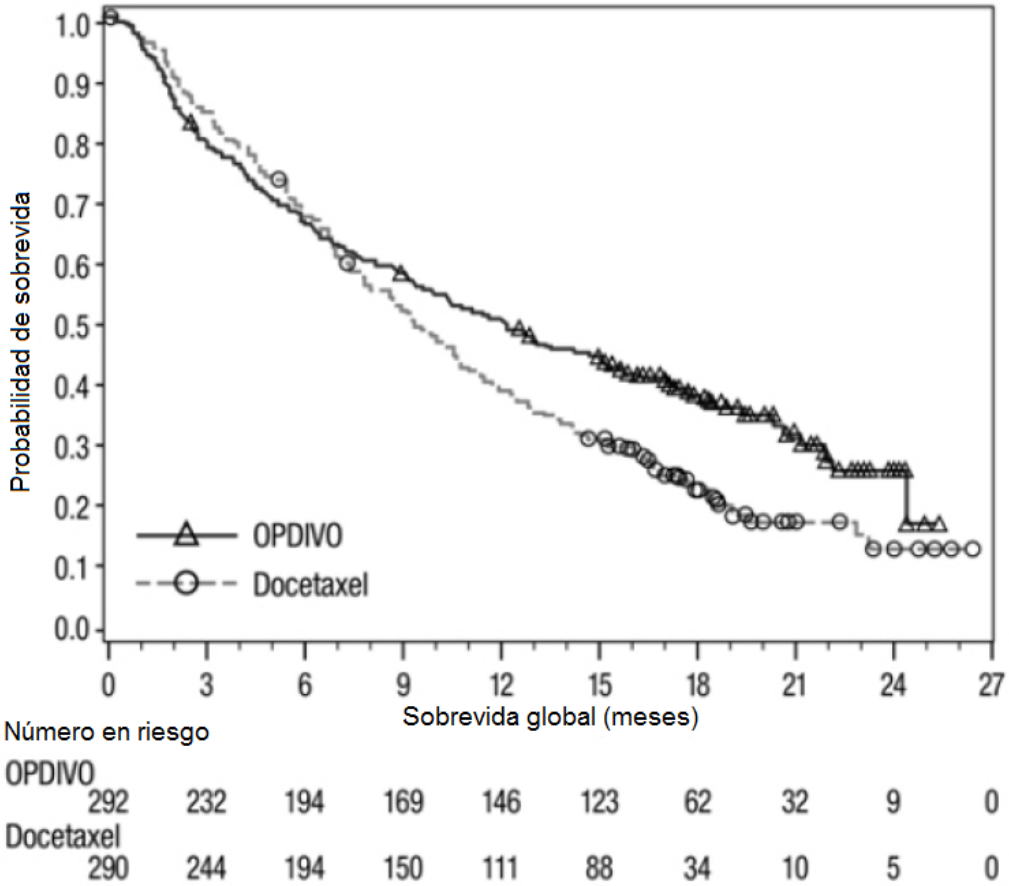
[b] Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

[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 12: 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 ≥1% de células tumorales que expresan PD-L1. Entre los 246 pacientes con tumores que expresan PD-L1, el 26% tenía ≥1% pero <5% de células tumorales con tinción positiva, el 7% tenía ≥5% pero <10% de células tumorales con tinción positiva, y el 67% (165/246) tenía ≥10% de células tumorales con tinción positiva. Las Figuras 13 y 14 sintetizan los resultados de análisis preespecificados de SG y PFS en subgrupos determinados por el porcentaje de células tumorales que expresan PD-L1.

Figura 13: **Diagrama de Bosque: OS Basada en la Expresión de PD-L1- CHECKMATE-057**

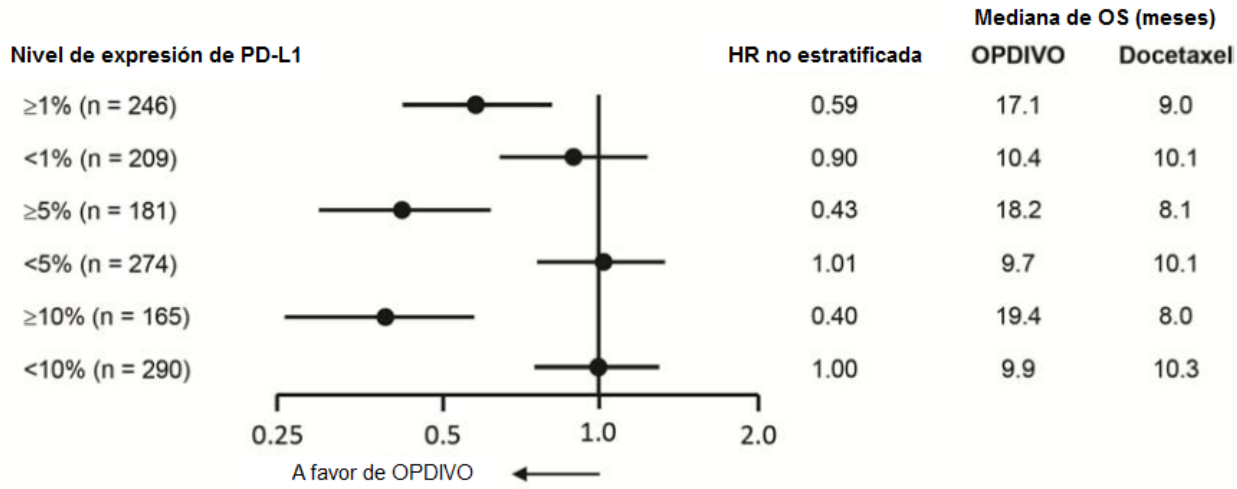
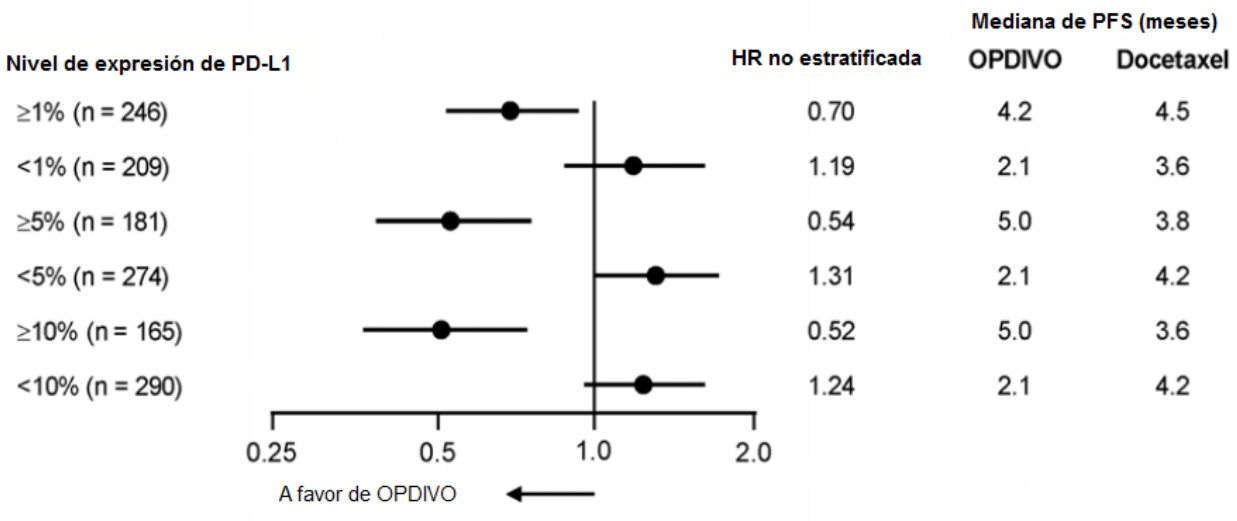


Figura 14: **Diagrama de Bosque: PFS Basada en la Expresión de PD-L1- CHECKMATE-057**



Mesotelioma Pleural Maligno

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

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

- OPDIVO 3 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 6 semanas por hasta 2 años, o
- cisplatino 75 mg/m^2 y pemetrexed 500 mg/m^2, o carboplatino 5 AUC y pemetrexed 500 mg/m^2 administrados cada 3 semanas por 6 ciclos.

Los factores de estratificación para la aleatorización fueron la histología del tumor (subtipos de histología epitelioide versus sarcomatoide o mixta) y el sexo (masculino versus femenino). El tratamiento del estudio continuó durante un máximo de 2 años, o hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. A los pacientes que discontinuaron la terapia combinada debido a una reacción adversa atribuida a ipilimumab se les permitió continuar con OPDIVO como monoterapia. El tratamiento podía continuar más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas desde la primera dosis del tratamiento del estudio durante los primeros 12 meses, y luego cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la discontinuación del tratamiento del estudio. La principal medida de resultado de eficacia fue la SG. Las medidas adicionales de resultado de eficacia incluyeron PFS, ORR y la duración de la respuesta según la evaluación de BICR utilizando los criterios RECIST modificados.

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

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG para los pacientes aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab en comparación con la quimioterapia. Los resultados de eficacia del análisis preliminar preespecificado se presentan en la Tabla 67 y la Figura 15.

Tabla 67: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-743

	OPDIVO e Ipilimumab (n=303)	**Quimioterapia (n=302)**
Sobrevida Global[a]		
Eventos (%)	200 (66)	219 (73)
Mediana (meses)[b] (IC del 95%)	18.1 (16.8, 21.5)	14.1 (12.5, 16.2)
Cociente de riesgo (HR) (IC del 95%)[c]	0.74 (0.61, 0.89)	
Valor p de rango logarítmico estratificado[d]	0.002	
Sobrevida libre de Progresión		
Eventos (%)	218 (72)	209 (69)
Cociente de riesgo (HR) IC del 95%)[c]	1.0 (0.82, 1.21)	

Tabla 67: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-743

	OPDIVO e Ipilimumab (n=303)	**Quimioterapia (n=302)**
Mediana (meses)[b] (IC del 95%)	6.8 (5.6, 7.4)	7.2 (6.9, 8.1)
Tasa de Respuesta Global[e]	40%	43%
(IC del 95%)	(34, 45)	(37, 49)
Duración de la Respuesta		
Mediana (meses)[b] (IC del 95%)	11.0 (8.1, 16.5)	6.7 (5.3, 7.1)

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

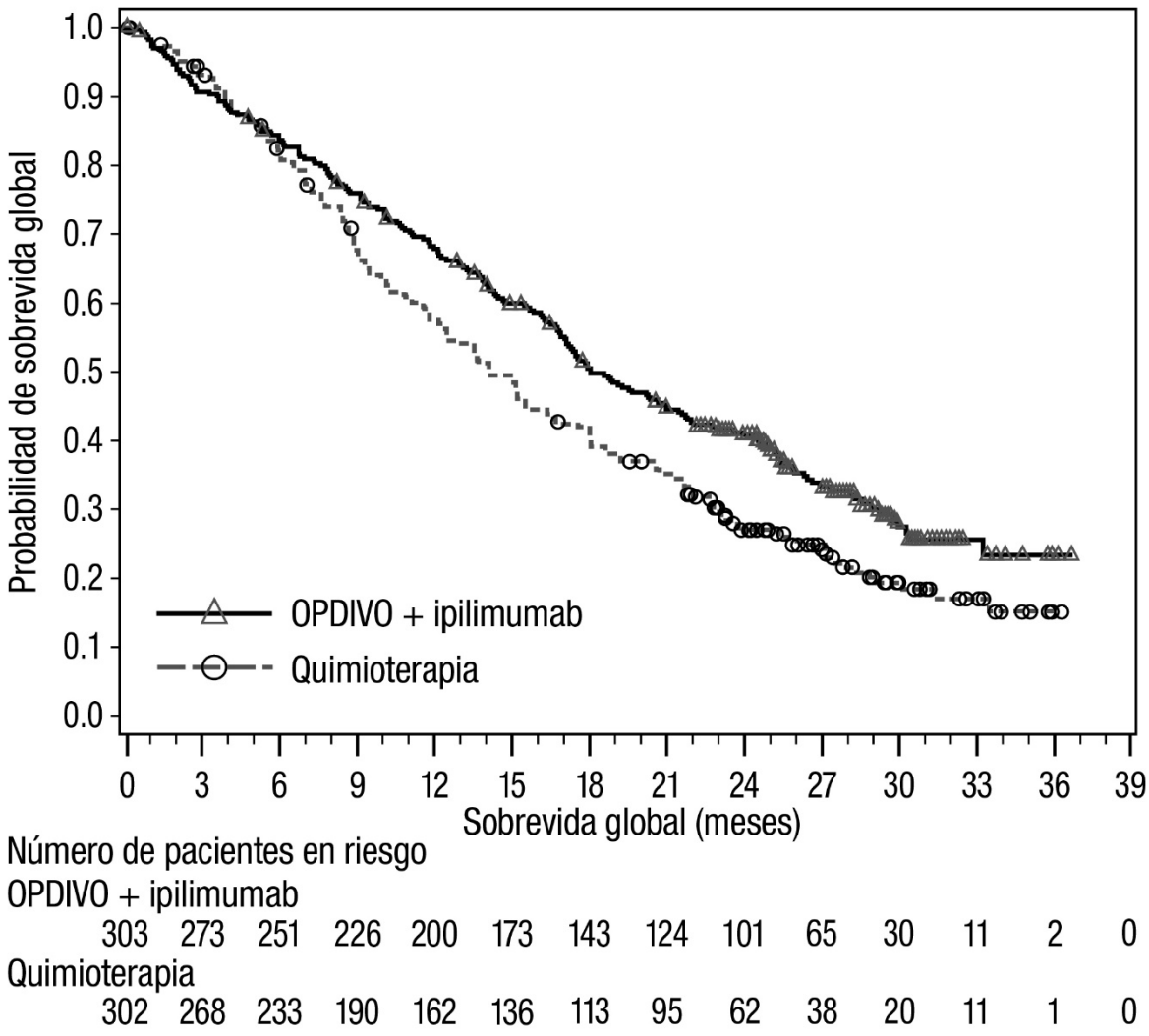
[b] Estimación por Kaplan-Meier.

[c] Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

[d] El valor p se compara con el valor alfa asignado de 0.0345 para este análisis preliminar.

[e] Basado en la respuesta confirmada por BICR.

Figura 15: Sobrevida Global - CHECKMATE-743



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

Carcinoma de Células Renales Avanzado

Primera Línea en Carcinoma de Células Renales

CHECKMATE-214

El CHECKMATE-214 fue un ensayo randomizado (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 requieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes fueron estratificados por el puntaje de pronóstico del International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) y por región.

La eficacia se evaluó en pacientes con riesgo intermedio/alto con al menos 1 o más de los 6 factores de pronóstico de riesgo según los criterios del IMDC (menos de un año desde el momento del diagnóstico inicial de carcinoma de células renales hasta la randomización, estado funcional de Karnofsky <80%, hemoglobina menor que el límite inferior del rango normal, calcio corregido >10 mg/dL, recuento de plaquetas mayor que el límite superior del rango normal y recuento absoluto de neutrófilos mayor que el límite superior del rango normal).

Los pacientes fueron randomizados para recibir OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido por OPDIVO 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: 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 SG y la ORR en pacientes randomizados a OPDIVO más ipilimumab en comparación con sunitinib (Tabla 68 y Figura 16). Se observó un beneficio de SG 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 68 y la Figura 16.

Tabla 68: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-214

	Riesgo Intermedio/Alto	
	OPDIVO 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 (hazard ratio) (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	
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 (hazard ratio) (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.

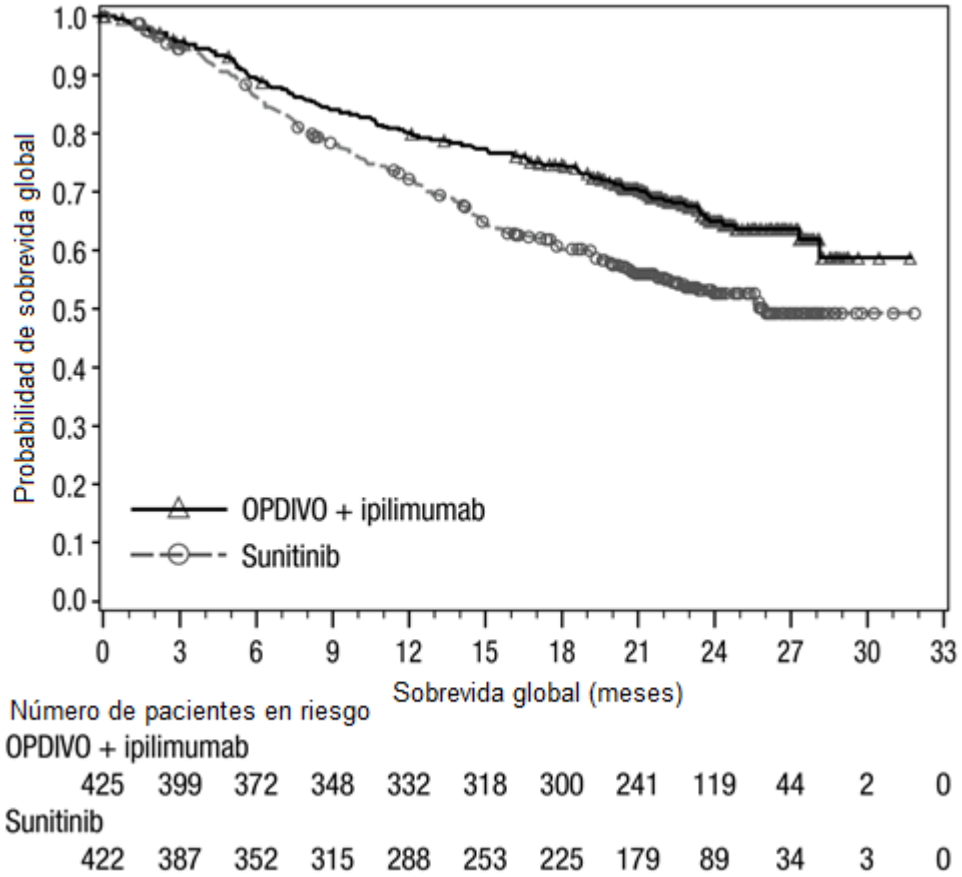
[d] El valor p se compara con un valor alfa de 0.002 a fin de alcanzar significación estadística.

[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 16: **Sobrevida Global (Población con Riesgo Intermedio/Alto) - CHECKMATE-214**



El CHECKMATE-214 también randomizó a 249 pacientes con riesgo favorable según los criterios del IMDC para recibir OPDIVO más ipilimumab (n=125) o sunitinib (n=124). Estos pacientes no fueron evaluados como parte de la población del análisis de eficacia. La SG en pacientes con riesgo favorable que recibieron OPDIVO más ipilimumab comparado con sunitinib tiene un cociente de riesgo (hazard ratio) de 1.45 (IC del 95%: 0.75, 2.81). No se ha establecido la eficacia de OPDIVO más ipilimumab en el carcinoma de células renales no tratado previamente con riesgo favorable.

CHECKMATE-9ER

El CHECKMATE-9ER fue un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, de OPDIVO 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 a la Escala de Riesgo del IMDC (riesgo favorable vs. riesgo intermedio vs. Riesgo pobre/Alto Riesgo), expresión tumoral de PD-L1 (≥1% versus <1% o indeterminada) y región (EE. UU./Canadá/Europa Occidental/Norte de Europa versus Resto del Mundo).

Los pacientes fueron aleatorizados a OPDIVO 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 en ciclos 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 Karnofski basal de 70% a 80% y 90% a 100%, respectivamente. La distribución de pacientes por tipo de riesgo de acuerdo a la Escala IMDC fue 22% riesgo favorable, 58% riesgo intermedio y 20% riesgo pobre/alto.

La principal medida de eficacia fue la Sobrevida Libre de Progresión SLP (o PFS por sus siglas en inglés) (evaluada por BICR). Las medidas de eficacia adicionales fueron SG y TRO (OS y ORR por sus siglas en inglés). El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en SLP, SG y TRO (PFS, OS y ORR por sus siglas en inglés) para los pacientes aleatorizados a OPDIVO y cabozantinib en comparación con sunitinib. Se observó consistencia en los Resultados de Sobrevida Libre de Progresión SLP (PFS por sus siglas en inglés) para los diferentes grupos de riesgo por IMDC y tipo 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 SG planeado anteriormente. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 69 y las Figuras 17 y 18.

Tabla 69: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-9ER

	OPDIVO y Cabozantinib (n=323)	**Sunitinib (n=328)**
Sobrevida Libre de Progresión		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	144 (45)	191 (58)
Mediana de SLP (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 de p[c,d]	<0.0001	
Sobrevida Global		
Muertes (%)	67 (21)	99 (30)
Mediana de SG (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 de p[c,d,f]	0.0010	
Sobrevida Global Actualizada		
Muertes (%)	121 (37)	150 (46)
Mediana de SG (meses)[a] (IC del 95%)	37.7 (35.5, NR)	34.3 (29.0, NR)
Hazard ratio (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 de p[h]	<0.0001	
Respuesta completa	26 (8%)	15 (4.6%)

Tabla 69: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-9ER

	OPDIVO y Cabozantinib (n=323)	**Sunitinib (n=328)**
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 proporción de riesgo estratificado Cox.

[c] Basado en prueba estratificada de rango logarítmico.

[d] Valor de p de dos colas de prueba estratificada de rango logarítmico.

[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 17: Sobrevida Libre de Progresión - CHECKMATE-9ER

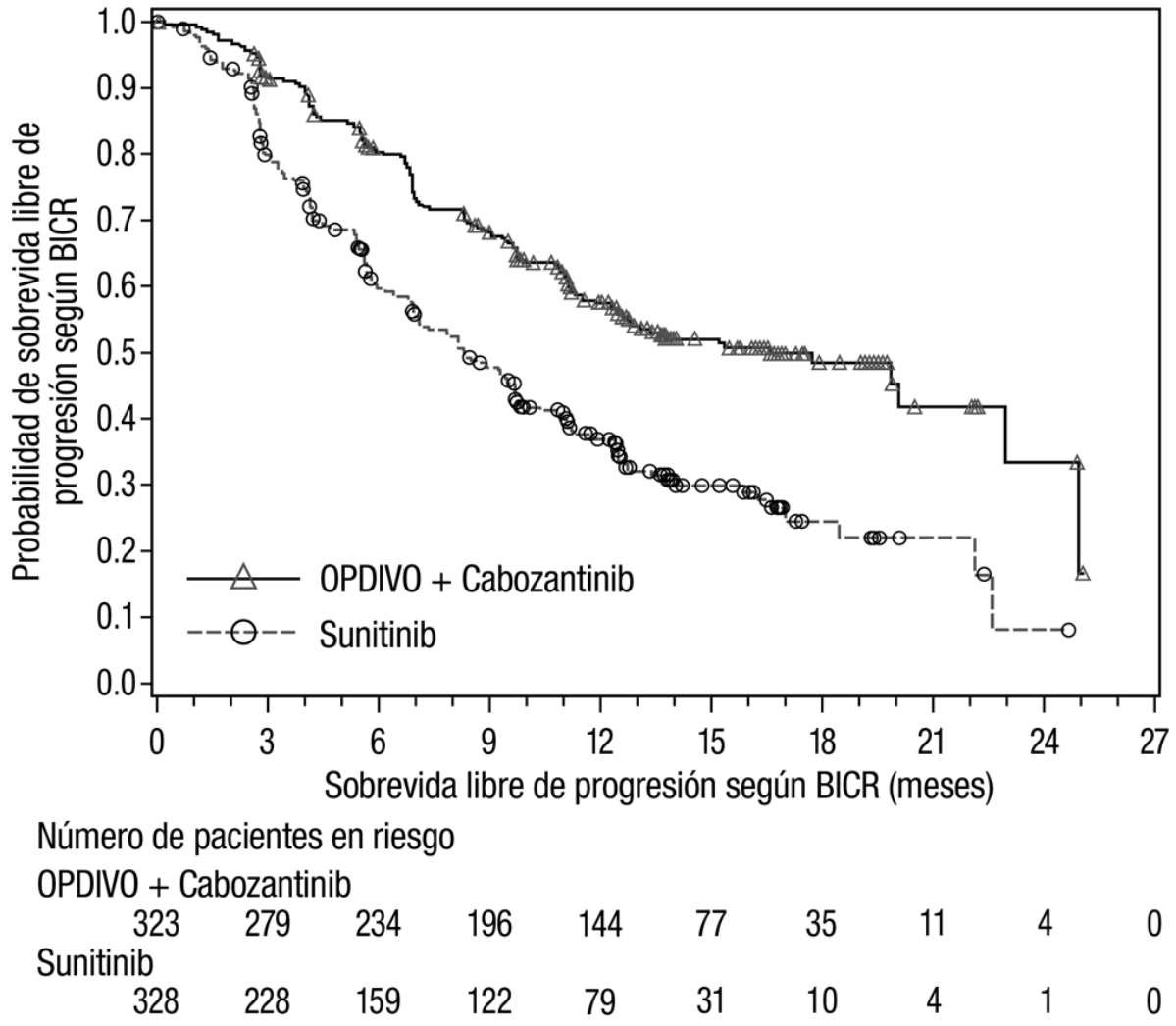
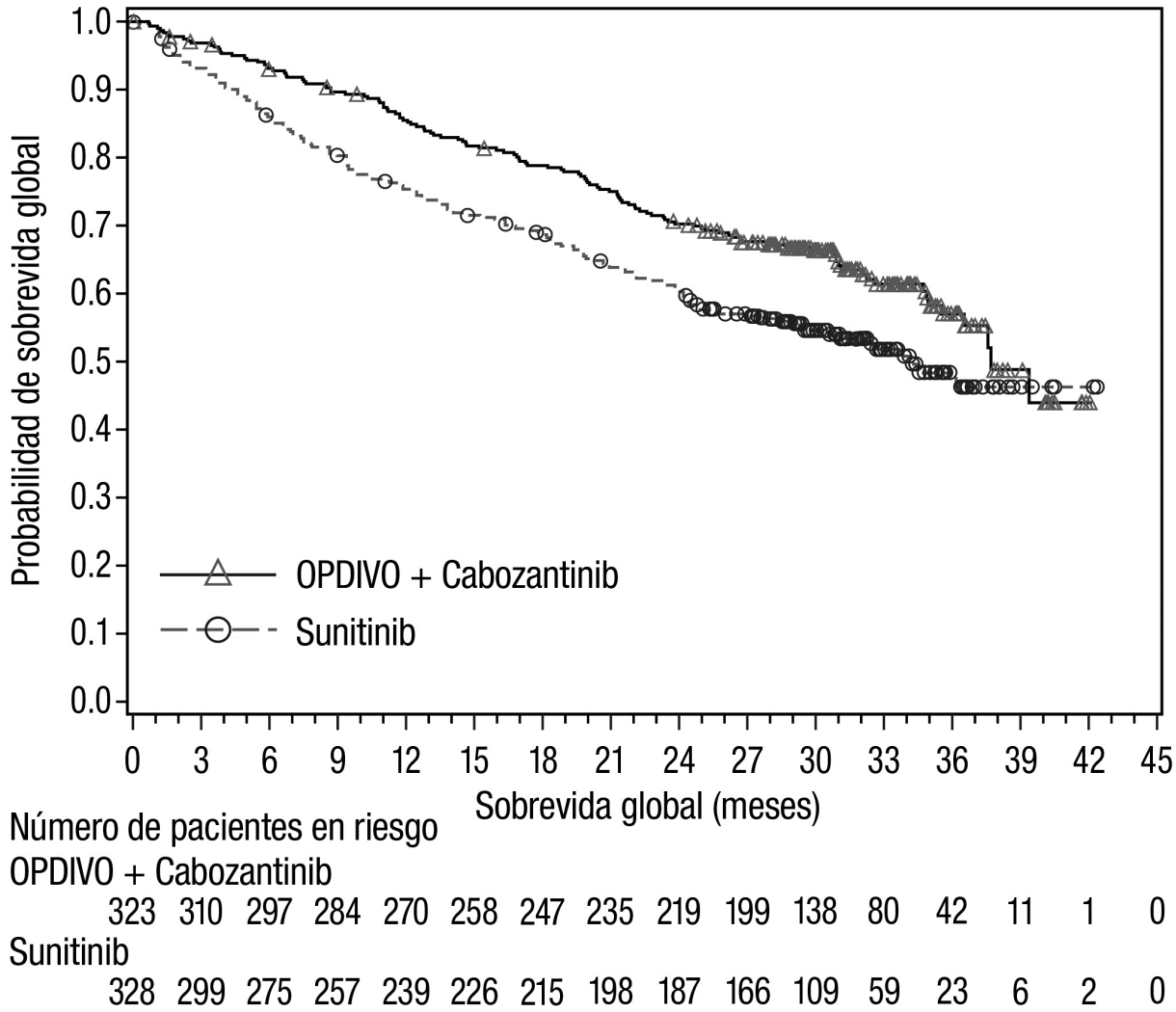


Figura 18: Sobrevida Global Actualizada - CHECKMATE-9ER



En un análisis exploratorio, el análisis actualizado de la SG 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 fue un ensayo randomizado (1:1), de diseño abierto, en pacientes con RCC avanzado que experimentaron progresión de la enfermedad durante o después de uno o dos regímenes de terapia anti-angiogénica previa. Los pacientes debían tener un puntaje de rendimiento de Karnofsky (KPS) ³70%, y fueron incluidos independientemente de su estado PD-L1. El ensayo excluyó a pacientes con cualquier antecedente o cuadro concurrente de metástasis cerebral, tratamiento previo con un inhibidor de mTOR, enfermedad autoinmune activa o afección médica que requiriera inmunosupresión sistémica. Los pacientes fueron estratificados por región, grupo de riesgo según el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) y número de terapias anti-angiogénicas previas. Los pacientes fueron randomizados para recibir OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=410) o everolimus 10 mg/kg por vía oral diariamente (n=411). Las primeras evaluaciones tumorales se realizaron 8 semanas después de la randomización y continuaron cada 8 semanas a partir de entonces durante el primer año y luego cada 12 semanas hasta la progresión o la interrupción del tratamiento, lo que ocurriera más tarde. La principal medida de resultado de eficacia fue la sobrevida global (OS).

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: mediana de la 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 de sexo masculino (75%) y raza blanca (88%), y el 34% y 66% de los pacientes tenían un KPS basal del 70% al 80% y del 90% al 100%, respectivamente. La mayoría de los pacientes (77%) fueron tratados con una terapia anti-angiogénica previa. La distribución de pacientes por grupos de riesgo MSKCC fue 34% favorable, 47% intermedio y 19% malo.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG para los pacientes randomizados a OPDIVO en comparación con everolimus en el análisis preliminar preespecificado cuando se observaron 398 eventos (el 70% del número planeado de eventos para el análisis final). El beneficio de la SG se observó independientemente del nivel de expresión de PD-L1. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 70 y la Figura 19.

Tabla 70: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-025

	OPDIVO (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 (hazard ratio) (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 la 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)

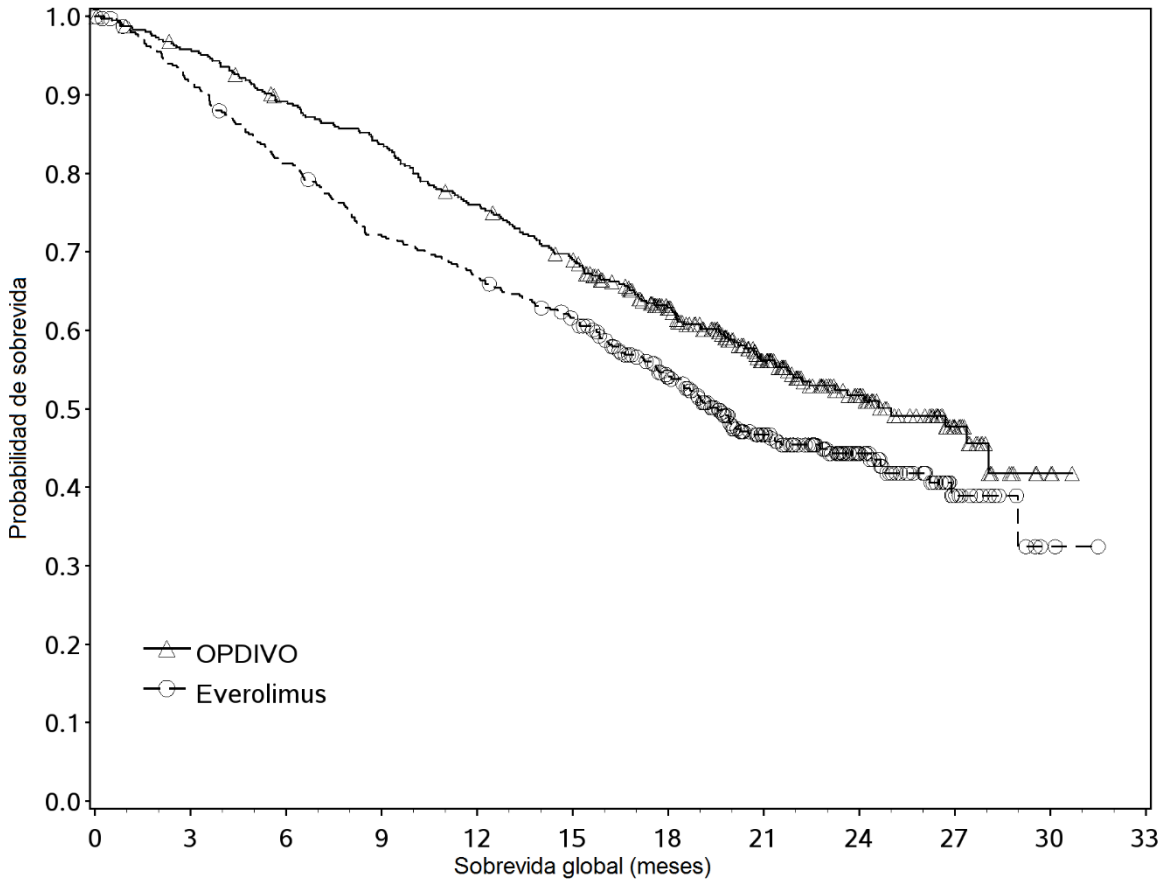
[a] No alcanzado.

[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 19: Sobrevida Global - CHECKMATE-025



Número en riesgo

OPDIVO	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Everolimus	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

Linfoma de Hodgkin Clásico

Dos estudios evaluaron la eficacia de OPDIVO como monoterapia en pacientes adultos con cHL luego del fracaso del HSCT autólogo.

El CHECKMATE-205 fue un ensayo de rama única, diseño abierto, multicéntrico y múltiples cohortes realizado en cHL. El CHECKMATE-039 fue un ensayo de diseño abierto, multicéntrico, de escalación de dosis, que incluyó cHL. Ambos estudios incluyeron pacientes independientemente de su estado PD-L1 tumoral, y excluyeron pacientes con un estado funcional ECOG de 2 o más, enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar intersticial sintomática, transaminasas hepáticas en un nivel de más de 3 veces el LSN, clearance de creatinina <40 mL/min, HSCT alogénico previo, o irradiación de tórax dentro de las 24 semanas previas. Asimismo, ambos estudios requirieron una capacidad de difusión ajustada de los pulmones para monóxido de carbono (DLCO) de más del 60% en pacientes con toxicidad pulmonar previa.

Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable. Un ciclo consistió en una dosis. No se permitió la reducción de dosis.

La eficacia fue evaluada por ORR, según la determinación de un IRRC. Las mediciones de resultados adicionales incluyeron la duración de la respuesta (DOR).

La eficacia fue evaluada en 95 pacientes en los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 combinados, quienes presentaron fracaso de HSCT autólogo y brentuximab vedotina post-trasplante. La mediana de la edad fue de 37 años (rango: 18 a 72). La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (64%) y raza blanca (87%). Los pacientes habían recibido una mediana de 5 regímenes sistémicos previos (rango: 2 a 15). Recibieron una mediana de 27 dosis de OPDIVO (rango: 3 a 48), con una mediana de la duración de la terapia de 14 meses (rango: 1 a 23 meses).

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 71.

Tabla 71: Eficacia en cHL Luego del HSCT Autólogo y Brentuximab Vedotina Post-Trasplante

	CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 (n=95)
Tasa de Respuesta Global, n (%)[a] (IC 95%)	63 (66%) (56, 76)
Tasa de remisión completa (IC 95%)	6 (6%) (2, 13)
Tasa de remisión parcial (IC 95%)	57 (60%) (49, 70)
Duración de la Respuesta (meses)	
Mediana[b]	13.1
(IC 95%)	(9.5, NA[d])
Rango[c]	0+, 23.1+
Tiempo Hasta la Respuesta (meses)	
Mediana	2.0
Rango	0.7, 11.1

[a] Según los criterios revisados de 2007 del Grupo de Trabajo Internacional.

[b] Estimación por Kaplan-Meier. Entre los respondedores, la mediana del seguimiento para la DOR, medida desde la fecha de la primera respuesta, fue de 9.9 meses.

[c] Un signo "+" indica un valor censurado.

[d] No alcanzado.

La eficacia también se evaluó en 258 pacientes en los estudios CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 combinados, quienes habían presentado cHL recidivante o progresivo luego del HSCT autólogo. El análisis incluyó al grupo descrito antes. La mediana de la edad fue de 34 años (rango: 18 a 72). La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (59%) y de raza blanca (86%). Los pacientes tenían una mediana de 4 regímenes sistémicos previos (rango: 2 a 15), el 85% tenía 3 o más regímenes sistémicos previos, y el 76% había recibido brentuximab vedotina anteriormente. De los 195 pacientes tratados con brentuximab vedotina antes, el 17% la recibió sólo antes del HSCT autólogo, el 78% la recibió sólo después del HSCT, y el 5% la recibió antes y después del HSCT. Los pacientes recibieron una mediana de 21 dosis de OPDIVO (rango: 1 a 48), con una mediana de duración de la terapia de 10 meses

(rango: 0 a 23 meses). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 72.

Tabla 72: Eficacia en cHL Luego del HSCT Autólogo

	CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 (n=258)
Tasa de Respuesta Global, n (%)	179 (69%)
(IC del 95%)	(63, 75)
Tasa de remisión completa	37 (14%)
(IC del 95%)	(10, 19)
Tasa de remisión parcial	142 (55%)
(IC del 95%)	(49, 61)
Duración de la Respuesta (meses)	
Mediana[a,b]	NA[c]
(IC del 95%)	(12.0, NA[c])
Rango	0+, 23.1+
Tiempo Hasta la Respuesta (meses)	
Mediana	2.0
Rango	0.7, 11.1

[a] Estimación por Kaplan-Meier. Entre los respondedores, la mediana del seguimiento para la DOR, medida desde la fecha de la primera respuesta, fue de 6.7 meses.

[b] La mediana estimada de la duración de PR fue de 13.1 meses (IC del 95%, 9.5, NE). La mediana de la duración de CR no se alcanzó.

[c] No alcanzado.

Carcinoma Metastásico o Recurrente de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

El CHECKMATE-141 fue un ensayo randomizado (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 randomizados para recibir OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas, o un agente a elección del investigador, cetuximab (dosis inicial de 400 mg/m^2 por vía intravenosa seguida por 250 mg/m^2 semanalmente), o metotrexato (40 a 60 mg/m^2 por vía intravenosa semanalmente), o docetaxel (30 a 40 mg/m^2 por vía intravenosa semanalmente).

La randomización se estratificó por tratamiento previo con cetuximab (sí/no). Las primeras evaluaciones tumorales se llevaron a cabo 9 semanas después de la randomización y

continuaron cada 6 semanas de allí en adelante. La principal medición de resultados de eficacia fue la SG. Las mediciones adicionales de los resultados de eficacia fueron la PFS y la ORR.

Un total de 361 pacientes fueron aleatorizados: 240 pacientes al brazo de OPDIVO 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% tenían enfermedad en Estadio IV; el 45% de los pacientes recibieron sólo 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 mejoría estadísticamente significativa en la SG para pacientes randomizados a OPDIVO 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 95%: 0.70; 1.13) o la ORR (13.3% [IC 95%: 9.3; 18.3] versus 5.8% [IC 95%: 2.4; 11.6] para nivolumab y el agente a elección del investigador, respectivamente). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 73 y la Figura 20.

Tabla 73: Sobrevida Global - CHECKMATE-141

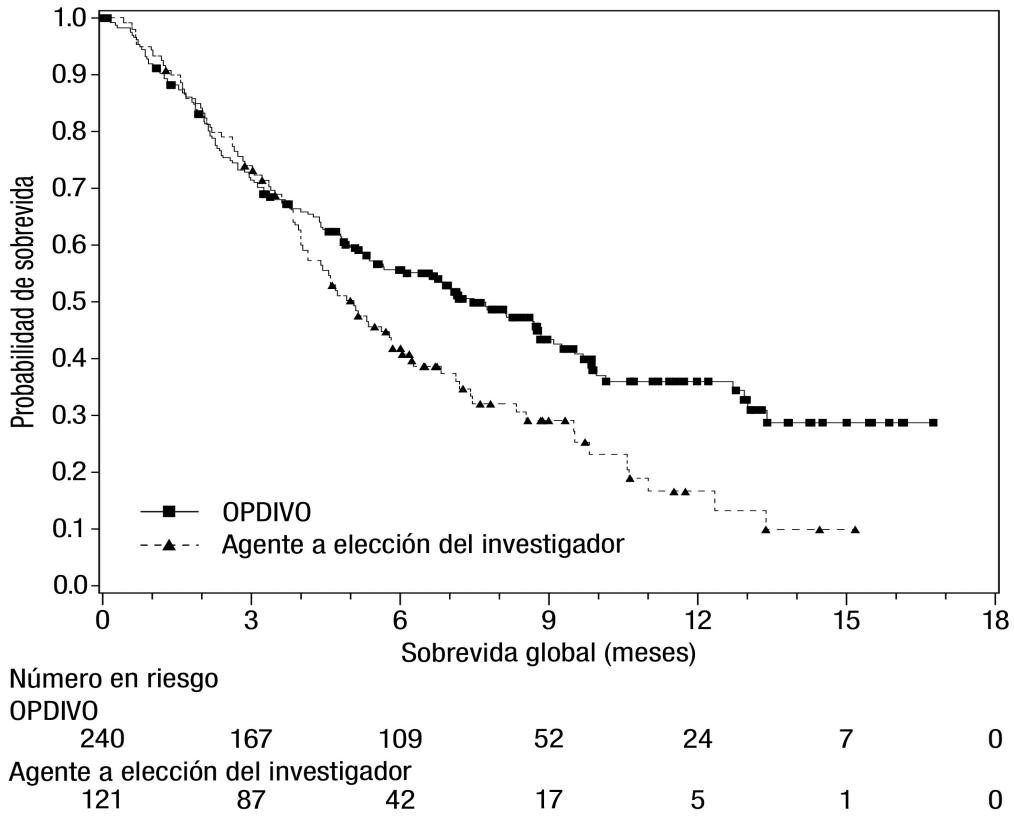
	OPDIVO (n=240)	**Cetuximab, Metotrexato o Docetaxel (n=121)**
Sobrevida Global		
Muertes (%)	133 (55%)	85 (70%)
Mediana (meses) (IC 95%)	7.5 (5.5, 9.1)	5.1 (4.0, 6.0)
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95%)[a]	0.70 (0.53, 0.92)	
Valor p[b,c]	0.0101	

[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 20: 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, la cociente de riesgo (hazard ratio) para la sobrevida fue de 0.89 (IC 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. La HR para la sobrevida fue de 0.55 (IC 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 UC con Alto Riesgo de Recurrencia

El CHECKMATE-274 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de OPDIVO 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 OPDIVO 240 mg o placebo por infusión intravenosa cada 2 semanas hasta la recurrencia o toxicidad inaceptable por una duración máxima del tratamiento de 1 año. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo al 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 ≥1% en el 40% de los pacientes, y el 21% de los pacientes tenía UC del tracto superior.

Las principales medidas de resultado 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 ≥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 OPDIVO frente al placebo en toda la población de pacientes aleatorizados, así como en la subpoblación de pacientes con PD-L1 ≥1%, como que se muestra en la Tabla 74 y la Figura 21.

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 SG 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 74: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-274

	Todos los Pacientes Aleatorizados		PD-L1 ≥1%	
	OPDIVO (n=353)	**Placebo (n=356)**	**OPDIVO (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]	20.8	10.8	N.R.	8.4
(IC del 95%)	(16.5, 27.6)	(8.3, 13.9)	(21.2, N.E.)	(5.6, 21.2)
Cociente de riesgo[c]	0.70		0.55	
(IC del 95%)	(0.57, 0.86)		(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 OPDIVO y n=3 en el grupo de placebo.

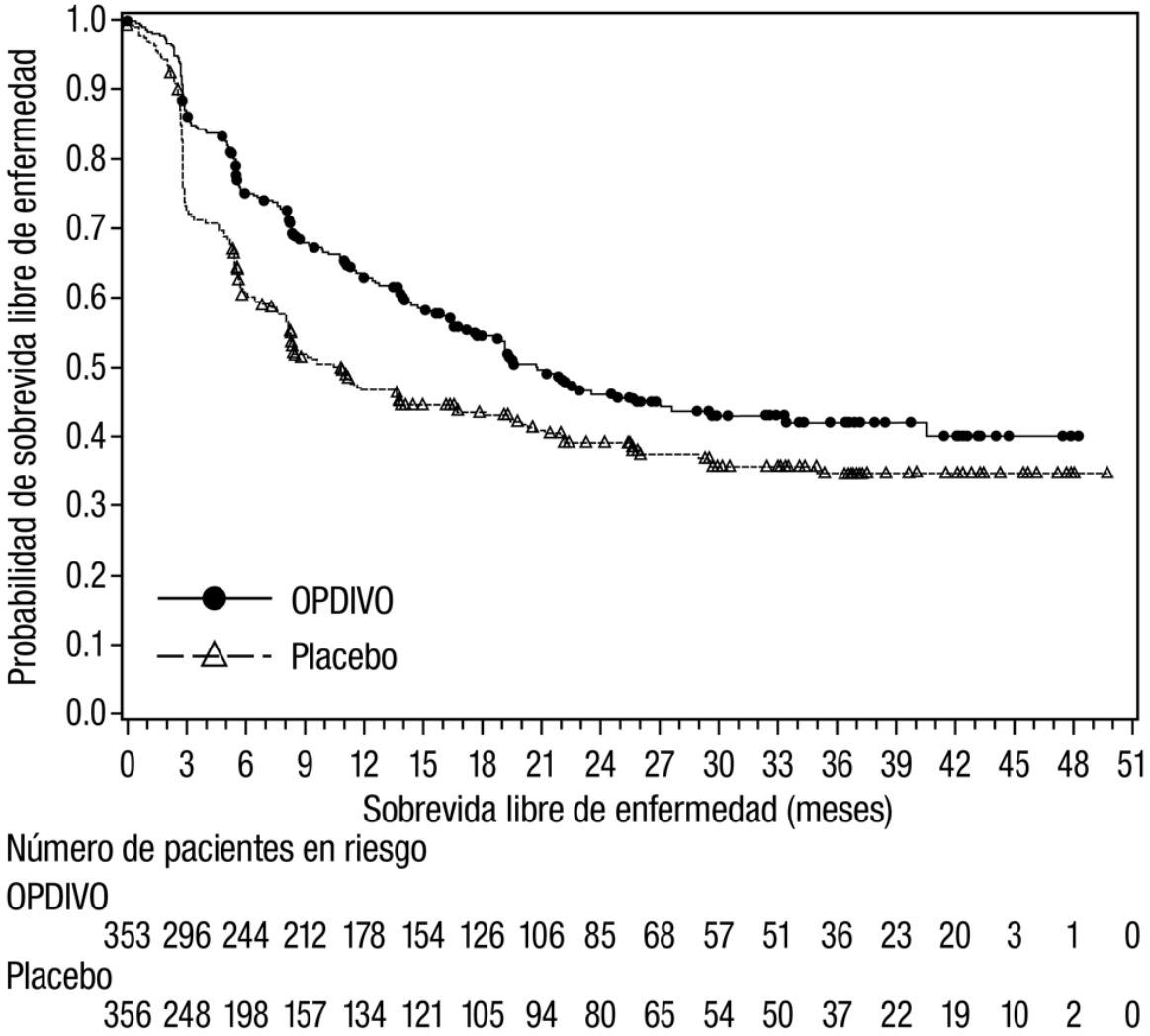
[b] Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

[c] Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado. El cociente de riesgo es OPDIVO sobre placebo.

[d] Prueba de rango logarítmico estratificada por cisplatino neoadyuvante previo, estado ganglionar patológico, estado PD-L1 (≥1% versus <1%/indeterminado). Límite para la significancia 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 significancia estadística en todos los pacientes aleatorizados con PD-L1 ≥1%: valor p <0.01282.

Figura 21: **Sobrevida Libre de Enfermedad en Todos los Pacientes Aleatorizados - CHECKMATE-274**



Tratamiento de Primera Línea del UC Irresecable o Metastásico

El CHECKMATE-901 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 (≥ 1% versus < 1% o indeterminado) y metástasis hepáticas. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir:

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

Los objetivos primarios fueron la SG y la SLP evaluadas por BICR usando los criterios RECIST v1.1. Dentro de los objetivos exploratorios se incluyó la TRO 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 OPDIVO 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 75 y las Figuras 22 y 23.

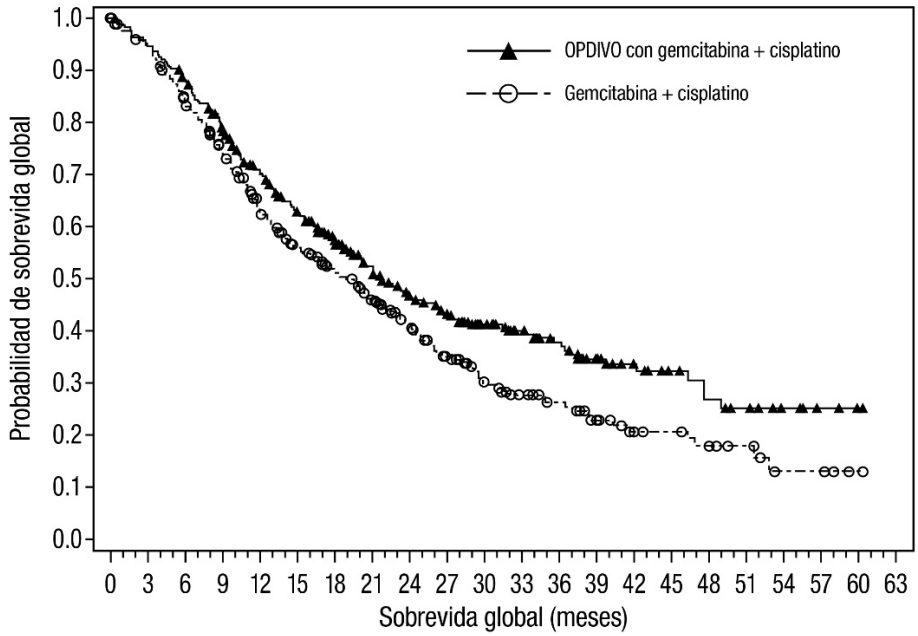
Tabla 75: Resultados de Eficacia – CHECKMATE-901

	OPDIVO 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 (hazard ratio) (IC del 95%)[b]	0.78 (0.63, 0.96)	
Valor p[c]	0.0171	
Sobrevida Libre de Progresión (SLP)[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 (hazard ratio) (IC del 95%)[b]	0.72 (0.59, 0.88)	
Valor p[c]	0.0012	

Tasa de Respuesta Objetiva (TRO)[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.

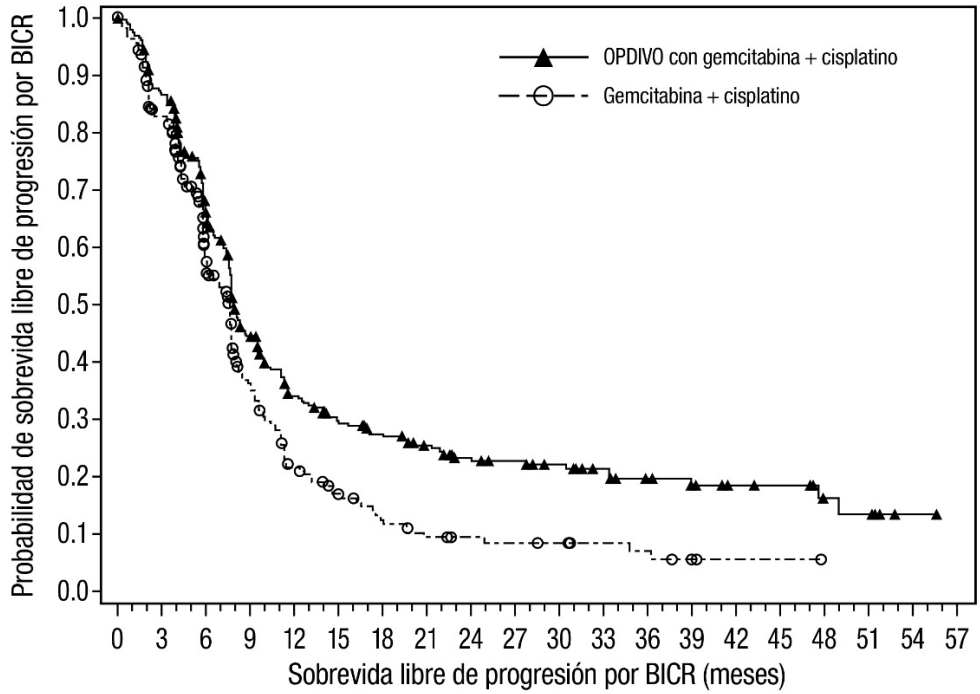
Figura 22: Sobrevida Global - CHECKMATE-901



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 23: Sobrevida Libre de Progresión - CHECKMATE-901



UC Avanzado o Metastásico Previamente Tratado

El CHECKMATE-275 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 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 fueron. Se excluyó a pacientes con metástasis cerebral o leptomeníngea activa, enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica y estado funcional ECOG >1. Los pacientes recibieron OPDIVO 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 mediciones de resultados de eficacia incluyeron ORR confirmada según evaluó un IRRC usando los RECIST v1.1 y 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 ≥1% (definida como ≥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 76. 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 76: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-275

	Todos los Pacientes N=270	**PD-L1 < 1% N=146**	**PD-L1 ≥ 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

Tratamiento del mCRC con MSI-H o dMMR en combinación con ipilimumab

El CHECKMATE-8HW fue un ensayo aleatorizado, abierto y de 3 brazos, en pacientes sin tratamiento previo con inmunoterapia, en todas las líneas de tratamiento, con CRC irresecable o metastásico y con estado tumoral conocido de MSI-H o dMMR (MSI-H/dMMR), determinado según la práctica clínica local mediante ensayos de PCR, NGS o IHQ. La evaluación central del estado de MSI-H mediante la prueba PCR (Idylla MSI) y del estado de dMMR mediante la prueba IHQ (Omnis MMR) se realizó retrospectivamente en muestras tumorales de pacientes utilizadas para la determinación local del estado de MSI-H/dMMR. Los pacientes con estado de MSI-H/dMMR confirmado mediante cualquiera de las pruebas centrales constituyeron la población principal del estudio.

El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas, con enfermedad autoinmune activa, que utilizaban corticosteroides sistémicos o inmunosupresores, o que habían sido tratados con inhibidores de puntos de control.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg cada 3 semanas e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por un máximo de 4 dosis, y luego OPDIVO 480 mg cada 4 semanas
- OPDIVO 240 mg cada 2 semanas por 6 dosis, y luego OPDIVO 480 mg cada 4 semanas.
- Quimioterapia a elección del Investigador:
  - mFOLFOX6 (oxaliplatino, leucovorina y 5-FU) con o sin bevacizumab o cetuximab: Oxaliplatino 85 mg/m^2, leucovorina 400 mg/m^2 y 5-FU 400 mg/m^2 en bolo seguido por 5-FU 2400 mg/m^2 durante 46 horas cada 2 semanas. Bevacizumab 5 mg/kg o cetuximab 500 mg/m^2 administrados antes de mFOLFOX6 cada 2 semanas.
  - FOLFIRI (irinotecán, leucovorina y 5-FU) con o sin bevacizumab o cetuximab: irinotecán 180 mg/m^2, leucovorina 400 mg/m^2 y 5-FU 400 mg/m^2 en bolo y 5-FU 2400 mg/m^2 durante 46 horas cada 2 semanas. Bevacizumab 5 mg/kg o cetuximab 500 mg/m^2 administrados antes de FOLFIRI cada 2 semanas.

La aleatorización se estratificó según la localización del tumor (derecha vs. izquierda) y según las líneas de tratamiento previas (0, 1, 2L+). Los pacientes aleatorizados al brazo de quimioterapia podían recibir OPDIVO en combinación con ipilimumab tras la progresión evaluada mediante BICR.

El tratamiento del estudio se administró hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o por hasta 2 años en el caso de los pacientes que recibieron OPDIVO más ipilimumab o nivolumab en monoterapia. A los pacientes que discontinuaron la terapia combinada debido a una reacción adversa atribuida a ipilimumab se les permitió continuar con OPDIVO en monoterapia. OPDIVO, con o sin ipilimumab, podía administrarse más allá de la progresión de la enfermedad evaluada según los criterios RECIST v1.1 si el paciente obtenía un beneficio clínico, según lo determinado por el investigador, y toleraba el tratamiento. Las evaluaciones tumorales según los criterios RECIST v1.1 se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas, posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 96, luego cada 16 semanas hasta la semana 144 y, finalmente, cada 24 semanas.

La evaluación de la eficacia se basó en la comparación de pacientes con mCRC con MSI-H/dMMR confirmado a nivel central y aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab frente a quimioterapia en el entorno de primera línea (1L), y en la comparación de pacientes con mCRC con MSI-H/dMMR confirmado a nivel central y aleatorizados a OPDIVO más ipilimumab frente a nivolumab en todas las líneas de tratamiento.

La principal medida de eficacia fue la PFS evaluada por BICR según los criterios RECIST 1.1. Otras medidas de eficacia incluyeron la ORR y la duración de la respuesta evaluada por BICR y la SG.

Las características basales del total de 839 pacientes aleatorizados fueron: la mediana de edad fue de 63 años (rango: 20 a 87), con un 46% ≥65 años y un 14% ≥75 años; el 50% eran hombres, el 87% blancos, el 9.3% asiáticos, el 1.5% negros o afroamericanos y el 2.3% de otras razas; el 9.2% eran hispanos o latinos, el 50% no hispanos ni latinos, y el 41% de etnia desconocida. El estado funcional ECOG basal fue de 0 (52%) y 1 (48%); el número de líneas de tratamiento previas fue de 0 (56%), 1 (24%) y ≥2 (19%); y la localización del tumor fue derecha en el 69% e izquierda en el 31% de los pacientes. Las características basales de los pacientes con estado

MSI-H/dMMR confirmado a nivel central coinciden con las de todos los pacientes aleatorizados.

Tratamiento de primera línea con OPDIVO en combinación con ipilimumab

Entre 303 pacientes en el entorno de primera línea asignados aleatoriamente a OPDIVO en combinación con ipilimumab (202) y a quimioterapia (101), 171 y 84 pacientes presentaban un estado de MSI-H/dMMR confirmado centralmente en el brazo de OPDIVO en combinación con ipilimumab y en el brazo de quimioterapia, respectivamente.

En el entorno de 1L, 200 de los 202 pacientes asignados para recibir OPDIVO en combinación con ipilimumab y 88 de los 101 pacientes asignados para recibir quimioterapia recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio. Entre los 88 pacientes que recibieron quimioterapia, el 58% y el 42% recibieron regímenes con oxaliplatino y regímenes con irinotecán, respectivamente, y 66 (75%) pacientes recibieron un fármaco de acción dirigida, ya sea bevacizumab (64%) o cetuximab (11%).

Los resultados de eficacia de la PFS evaluados por BICR para pacientes con estado MSI-H/dMMR confirmado centralmente y asignados aleatoriamente al brazo de OPDIVO e ipilimumab en comparación con quimioterapia en el entorno de 1L se presentan en la Tabla 77 y la Figura 24. Los resultados comparativos de ORR y OS entre los brazos no estaban disponibles en el momento del análisis de la PFS debido a la estrategia de pruebas estadísticas.

Tabla 77: Resultados de eficacia, primera línea - CHECKMATE-8HW

	OPDIVO e ipilimumab (n=171)	**Quimioterapia (n=84)**
Sobrevida Libre de Progresión		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	48 (28)	52 (62)
Mediana en meses[b] (IC del 95%)	NR (38.4, NE)	5.8 (4.4, 7.8)
Cociente de riesgo[c] (IC del 95%)	0.21 (0.14, 0.32)	
Valor p[a]	<0.0001	

NR: No alcanzado; NE: No estimable.

El seguimiento mínimo era de 6.1 meses a la fecha de cierre de datos del 12 de octubre de 2023.

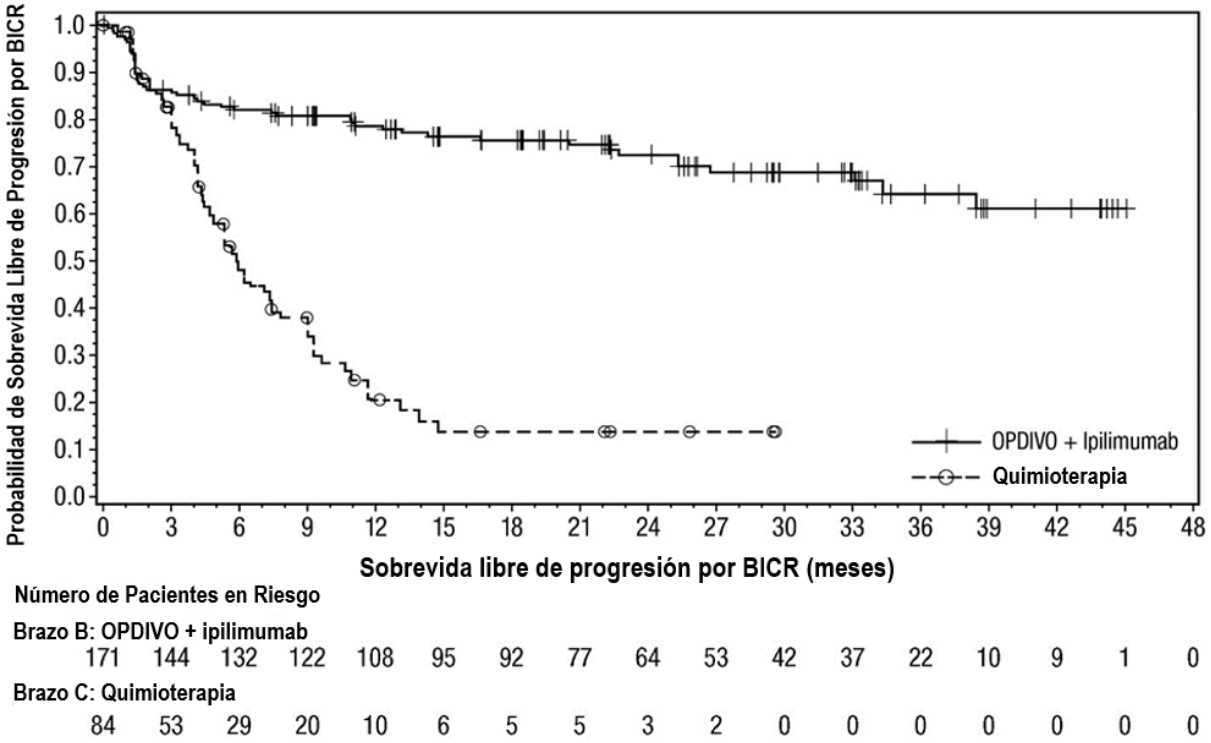
[a] Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada por los mismos factores usados en el modelo de riesgos proporcionales de Cox. El umbral del valor p para la significación estadística fue 0.0209.

[b] Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

[c] HR de un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por lateralidad del tumor (lado izquierdo vs. lado derecho) según el IRT.

Figura 24: Sobrevida Libre de Progresión (tratamiento de primera línea con

OPDIVO + ipilimumab



Todas las Líneas con OPDIVO en Combinación con Ipilimumab

Entre 707 pacientes de todas las líneas de tratamiento asignados aleatoriamente a OPDIVO en combinación con ipilimumab (354) y a OPDIVO (353) como agente único, 296 y 286 pacientes presentaron un estado de MSI-H/dMMR confirmado centralmente en el brazo de OPDIVO en combinación con ipilimumab y en el brazo de OPDIVO, respectivamente. Los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio incluyeron 352 de 354 pacientes aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab, y 351 de 353 pacientes aleatorizados a OPDIVO como agente único.

Los resultados de eficacia de PFS y ORR evaluados por BICR para pacientes con estado MSI-H/dMMR confirmado centralmente aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab en comparación con nivolumab como agente único en todas las líneas de tratamiento se presentan en la Tabla 78 y la Figura 25. Los resultados comparativos de SG entre los brazos no estaban disponibles en el momento del análisis de PFS debido a la estrategia de pruebas estadísticas.

Tabla 78: Resultados de Eficacia, Todas las Líneas - CHECKMATE-8HW

	OPDIVO e ipilimumab (n=296)	**OPDIVO (n=286)**
Sobrevida Libre de Progresión		
Progresión de la Enfermedad o Muerte, n (%)	101 (34)	136 (48)
Mediana (meses)[b] (IC del 95%)	NR (53.8, NE)	39.3 (22.1, NE)

Tabla 78: Resultados de Eficacia, Todas las Líneas - CHECKMATE-8HW

	OPDIVO e ipilimumab (n=296)	**OPDIVO (n=286)**
Cociente de Riesgo[c] (IC del 95%)	0.62 (0.48, 0.81)	
Valor p[a]	0.0003	
Tasa de Respuesta Objetiva (ORR)		
Tasa de Respuesta, n (%) (IC del 95%)	209 (71%) (65, 76)	165 (58%) (52, 63)
Tasa de Respuesta Completa, n (%)	90 (30%)	80 (28%)
Tasa de Respuesta Parcial, n (%)	119 (40%)	85 (30%)
Valor p[d]	0.0011	

NR: No alcanzado; NE: No estimable.

El seguimiento mínimo era de 16.7 meses a la fecha de cierre de datos del 28 de agosto de 2024.

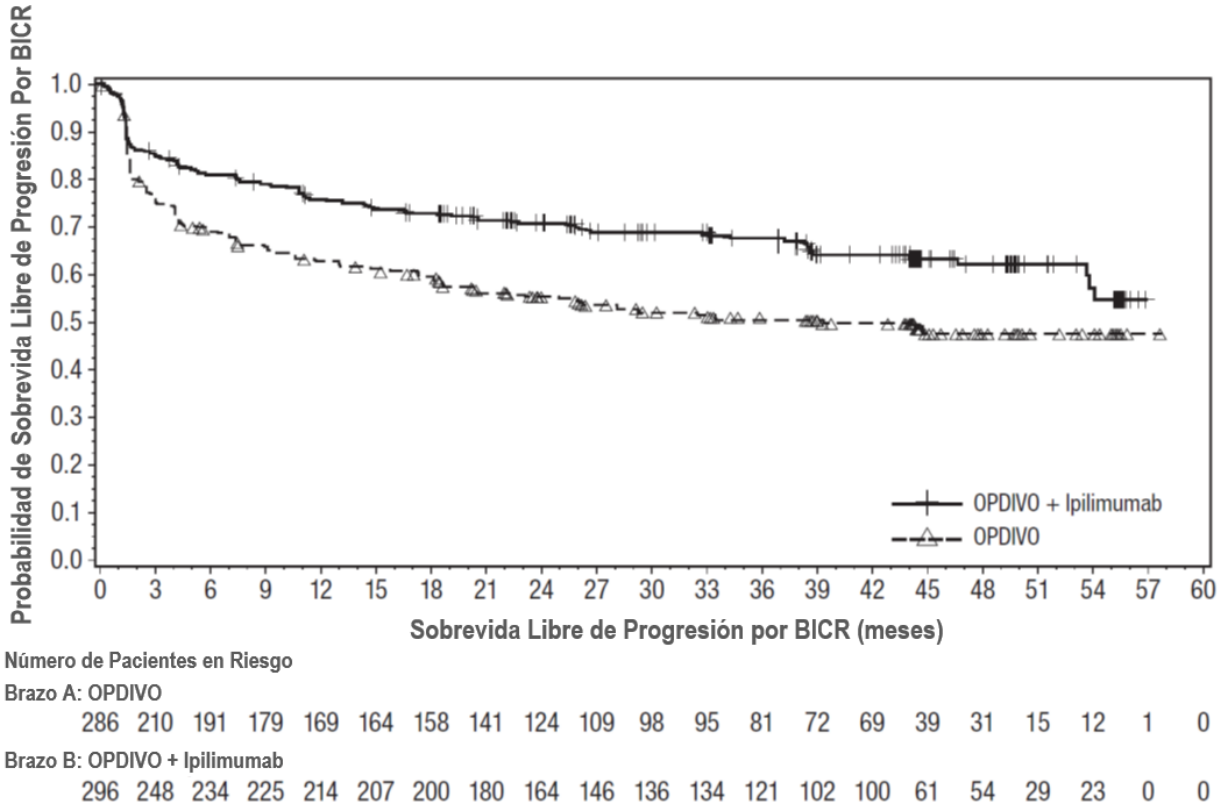
[a] Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada por los mismos factores usados en el modelo de riesgos proporcionales de Cox. El umbral del valor p para la significación estadística fue 0.0095.

[b] Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

[c] HR de un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por lateralidad del tumor (lado izquierdo vs. lado derecho) y líneas de tratamiento previas (0, 1, ≥2), según el IRT.

[d] Basado en una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por los mismos factores usados en el modelo de riesgos proporcionales de Cox. El umbral del valor p para la significación estadística fue 0.006.

Figura 25: Sobrevida Libre de Progresión (todas las líneas con OPDIVO + ipilimumab vs. OPDIVO) - CHECKMATE-8HW



Tratamiento del mCRC con MSI-H o dMMR tras la Progresión Luego del Tratamiento con una Fluoropirimidina, Oxaliplatino e Irinotecán

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

Los pacientes enrolados en la cohorte de OPDIVO como monoterapia para el MSI-H mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas. Los pacientes enrolados en la cohorte de OPDIVO e ipilimumab para el MSI-H mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO 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 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 OPDIVO como monoterapia. La mediana de la edad fue de 53 años (rango: 26 a 79), con un 23% de pacientes ≥65 años de edad y un 5% de pacientes ≥75 años de edad; 59% eran de sexo masculino y 88%

de raza blanca. El estado funcional ECOG basal fue 0 (43%), 1 (55%) ó 3 (1.4%), y el 36% reportó tener síndrome de Lynch. En los 74 pacientes, el 72% recibió tratamiento previo con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán; el 7%, 30%, 28%, 19% y 16% recibieron 0, 1, 2, 3 ó ≥4 líneas previas de terapia para la enfermedad metastásica, respectivamente, y el 42% de los pacientes habían recibido un anticuerpo anti-EGFR.

Se enroló un total de 119 pacientes en la cohorte de mCRC MSI-H con OPDIVO 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 ó ≥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 79.

Tabla 79: Resultados de Eficacia – CHECKMATE-142

	Cohorte de OPDIVO[a] MSI-H/dMMR		**Cohorte de OPDIVO + 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 OPDIVO (n=74).

[b] Seguimiento mínimo de 27.5 meses para todos los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab (n=119).

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

Carcinoma Hepatocelular

Tratamiento del Carcinoma Hepatocelular (HCC) Irresecable o Metastásico

El CHECKMATE-9DW fue un ensayo aleatorizado (1:1) y abierto en adultos (de 18 años o más) con HCC irresecable o metastásico. Los pacientes presentaban HCC confirmado histológicamente, Child Pugh clase A, estado funcional ECOG 0 o 1, y no habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. No se exigió una esofagogastroduodenoscopia antes del enrolamiento. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, metástasis cerebrales o leptomeníngeas, antecedentes de encefalopatía hepática (en los 12 meses previos a la aleatorización), recuento plaquetario <60.000, ascitis clínicamente significativa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, infección por VIH o coinfección activa por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), o por el VHB y el virus de la hepatitis D (VHD).

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir:

- OPDIVO 1 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con ipilimumab 3 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, por un máximo de 4 dosis, seguido de OPDIVO como agente único a 480 mg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas, o
- Agente a elección del investigador:
    - Lenvatinib 8 mg por vía oral diariamente (si el peso corporal era <60 kg) o 12 mg por vía oral diariamente (si el peso corporal era ≥60 kg), o
    - Sorafenib 400 mg por vía oral dos veces por día

La aleatorización se estratificó por etiología (VHB vs. VHC vs. no viral), invasión macrovascular y/o diseminación extrahepática (presente o ausente) y niveles de alfa-fetoproteína (≥400 o <400 ng/ml). El tratamiento del estudio con OPDIVO en combinación con ipilimumab continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o por hasta 2 años. A los pacientes que discontinuaron la terapia combinada debido a una reacción adversa atribuida a ipilimumab se les permitió continuar con OPDIVO como agente único. El tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad definida por los criterios RECIST v1.1 se permitió si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que obtenía un beneficio clínico. Las evaluaciones tumorales se realizaron en condición basal, después de la aleatorización en la semana 9 y la semana 16, luego cada 8 semanas hasta la semana 48 y, posteriormente, cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad, la discontinuación del tratamiento o el inicio de una terapia posterior. La medida principal de resultados de eficacia fue la SG en todos los pacientes aleatorizados. Las medidas de eficacia adicionales incluyeron la ORR evaluada por BICR y la DOR según los criterios RECIST v1.1.

Un total de 668 pacientes fueron aleatorizados para recibir OPDIVO en combinación con ipilimumab (n = 335) o un agente a elección del investigador entre lenvatinib y sorafenib (n = 333). En el brazo del agente a elección del investigador, el 85% y el 15% de los pacientes tratados recibieron lenvatinib o sorafenib, respectivamente. Las características de la población del ensayo fueron: mediana de edad de 66 años (rango: 20 a 89), con un 53% ≥65 años; 82% varones; 53% blancos, 44% asiáticos, 2.2% negros; 12% hispanos o latinos, 48% no hispanos ni latinos, 40% raza no reportada. El estado funcional ECOG basal fue 0 (71%) o 1 (29%). El

34% de los pacientes presentó infección por VHB, el 28% infección por VHC, y el 36% no presentó evidencia de infección por VHB ni por VHC.

El 19% de los pacientes presentó enfermedad hepática alcohólica, y el 11% enfermedad hepática grasa no alcohólica. La mayoría de los pacientes presentaba enfermedad en estadio C (73%) según la escala BCLC al inicio, el 19% en estadio B, y el 6% en estadio A. El 77%, 20% y 3% de los pacientes presentaron puntuaciones Child-Pugh de 5, 6 y 7, respectivamente; se enroló a un paciente con Child-Pugh 8. El 54% de los pacientes presentó diseminación extrahepática; el 25%, invasión macrovascular; y el 33%, niveles de AFP ≥400 µg/L.

El estudio CHECKMATE-9DW demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la ORR. El seguimiento mínimo fue de 26.8 meses. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 80 y la Figura 26.

Tabla 80: Resultados de eficacia - CHECKMATE-9DW

	OPDIVO e ipilimumab (n=335)	**Lenvatinib o Sorafenib (n=333)**
Sobrevida Global		
Muertes (%)	194 (58%)	228 (68%)
Mediana (meses) (IC del 95%)	23.7 (18.8, 29.4)	20.6 (17.5, 22.5)
Cociente de riesgo (IC del 95%)[a]	0.79 (0.65, 0.96)	
Valor p[b]	0.0180	
Tasa de Respuesta Global, n (%)[c]	121 (36.1)	44 (13.2)
(IC del 95%)	(31.0, 41.5)	(9.8, 17.3)
Valor p[d]	<0.0001	
Respuesta completa (%)	23 (6.9)	6 (1.8)
Respuesta parcial (%)	98 (29.3)	38 (11.4)
Duración de la Respuesta (meses)[c]		
Mediana (IC del 95%)	30.4 (21.2, NR[e])	12.9 (10.2, 31.2)
Rango	1.5+, 36.9+	2.1+, 32.5+

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

[b] Basado en una prueba de rango logarítmico bilateral estratificada. Límite para la significación estadística: valor p ≤0.0257.

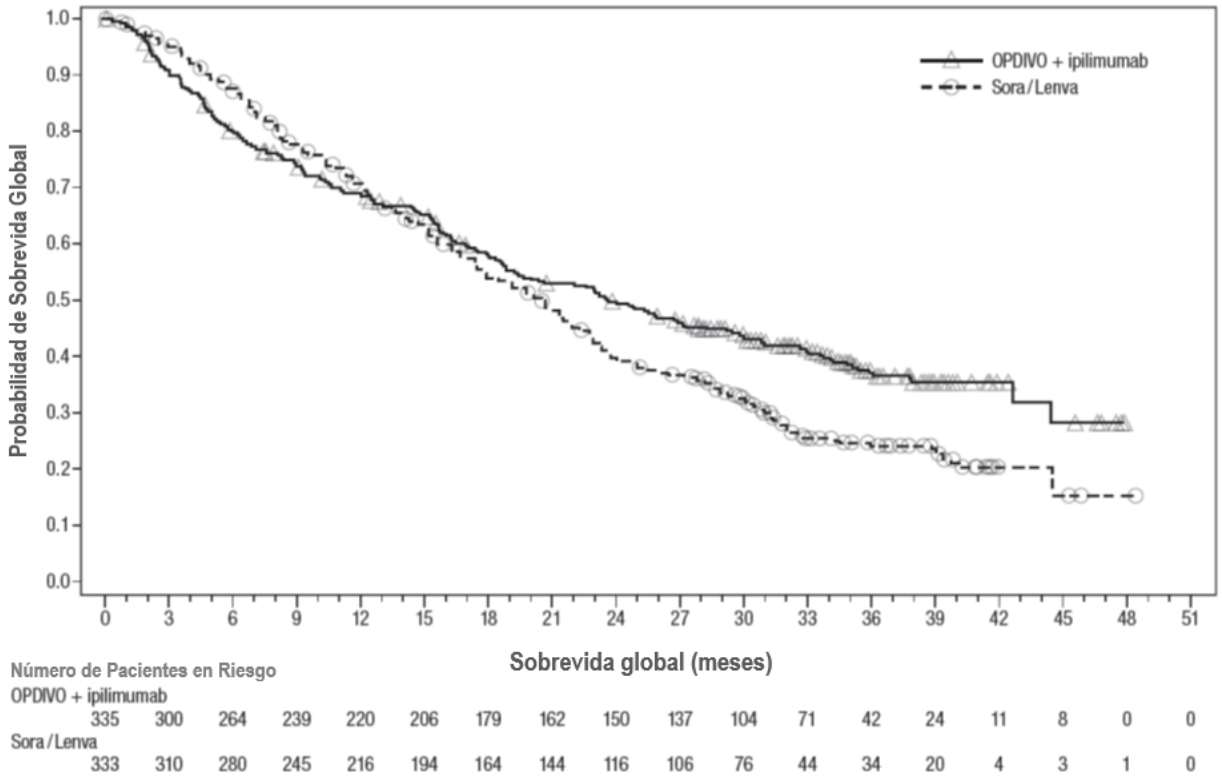
[c] Evaluado por BICR usando los criterios RECIST v1.1.

[d] Basado en una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel bilateral estratificada. Límite para la significación estadística: valor p ≤0.025.

[e] NR: No alcanzado.

+ Observación censurada.

Figura 26: Sobrevida Global - CHECKMATE-9DW



Carcinoma Hepatocelular Previamente Tratado

El CHECKMATE-040 fue un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples y etiqueta abierta que evaluó la eficacia de OPDIVO 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 sólo 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 OPDIVO en combinación con ipilimumab se evaluó en 49 pacientes (Cohorte 4) que recibieron OPDIVO 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg administrados cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos por OPDIVO 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 µg/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 81. Los resultados para OPDIVO en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 se basan en un seguimiento mínimo de 28 meses.

Tabla 81: Resultados de Eficacia - Cohorte 4 del CHECKMATE-040

	OPDIVO 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 una 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

El CHECKMATE-577 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 OPDIVO 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 (≥1% versus <1% o indeterminado o no evaluable), estado de ganglios linfáticos patológicos (positivos ≥ypN1 versus negativos ypN0) e histología (escamosa versus adenocarcinoma). La medición 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 ≥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 OPDIVO 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 82 y la Figura 27.

Tabla 82: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-577

	OPDIVO (n=532)	**Placebo (n=262)**
Sobrevida Libre de Enfermedad		

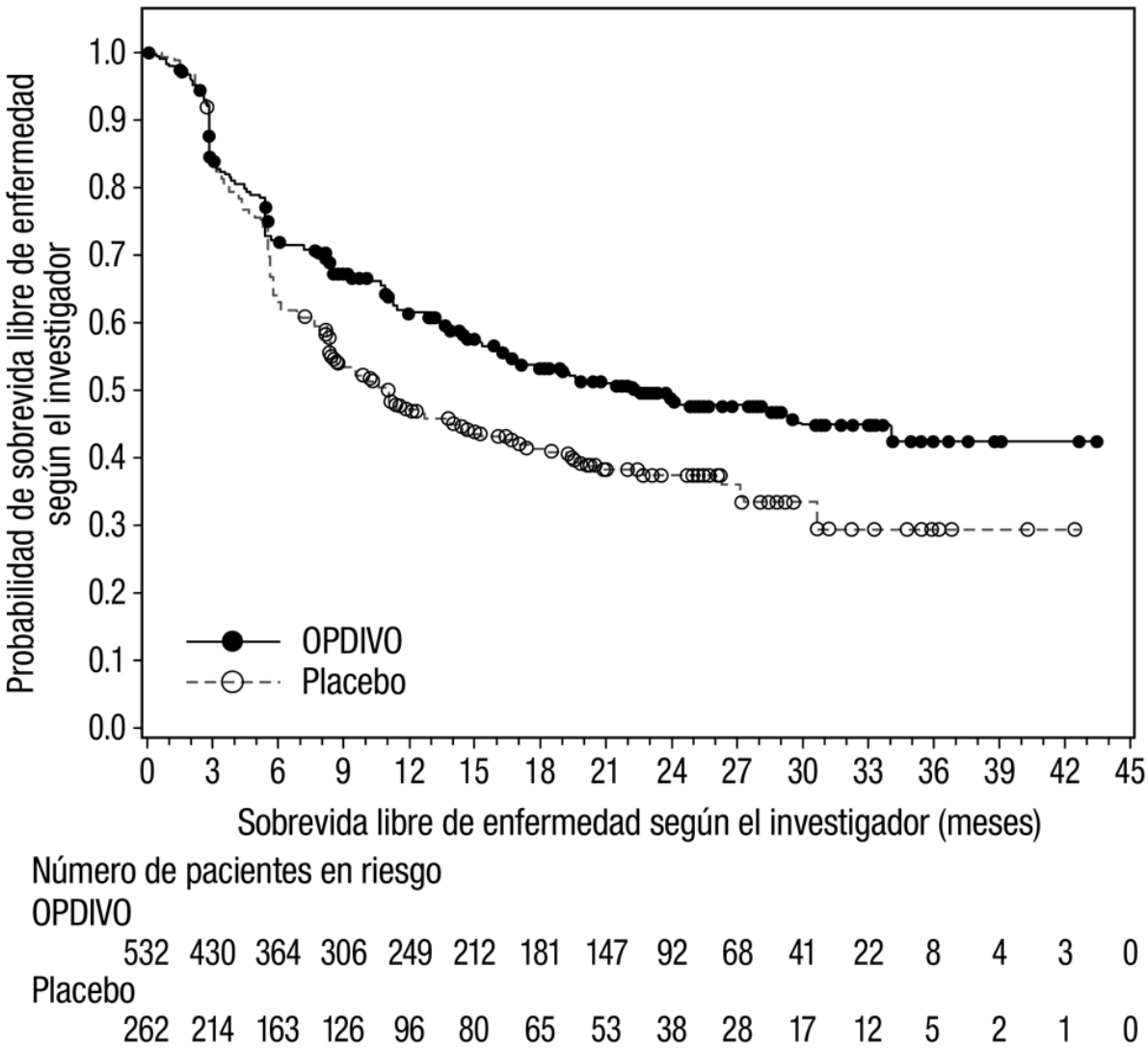
Tabla 82: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-577

	OPDIVO (n=532)	**Placebo (n=262)**
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 27: Sobrevida Libre de Enfermedad - CHECKMATE-577



Tratamiento de Primera Línea del ESCC Irresecable Avanzado o Metastásico

El CHECKMATE-648 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:

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

Los pacientes recibieron OPDIVO hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o por hasta 2 años. En los pacientes que recibieron OPDIVO 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 OPDIVO como monoterapia.

La aleatorización se estratificó por expresión de PD-L1 en células tumorales (≥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). Los objetivos primarios del ensayo fueron la SG y la SLP evaluada por BICR en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1%. Las medidas de eficacia adicionales incluyeron la SG en todos los pacientes aleatorizados, la SLP evaluada por BICR en todos los pacientes aleatorizados y la TRO evaluada por BICR en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥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 83 y las Figura 28 y 29.

Tabla 83: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-648

	OPDIVO con cisplatino y fluorouracilo (n=321)	**OPDIVO e ipilimumab (n=325)**	**Cisplatino y fluorouracilo (n=324)**	**OPDIVO con cisplatino y fluorouracilo (n=158)**	**OPDIVO 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]						
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 OPDIVO en comparación con la quimioterapia dentro de cada población de análisis.

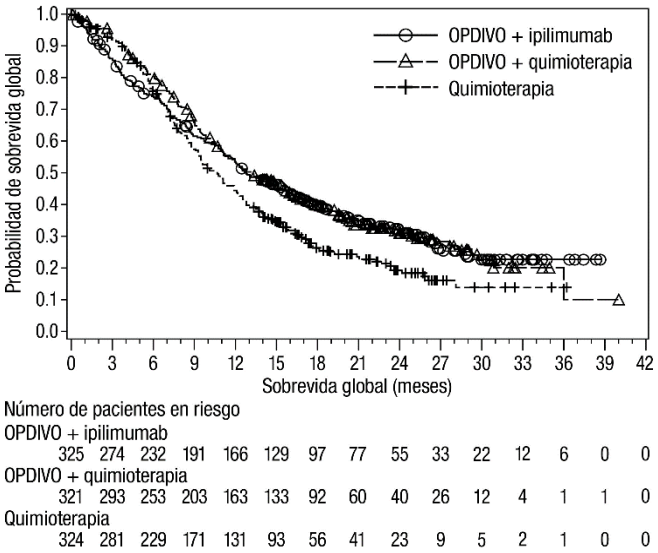
[c] Basado en una prueba de rango logarítmico bilateral estratificada.

[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 28: Sobrevida Global – CHECKMATE-648

(A) SG en todos los pacientes aleatorizados



(B) SG en pacientes con PD-L1 en células tumorales ≥1%

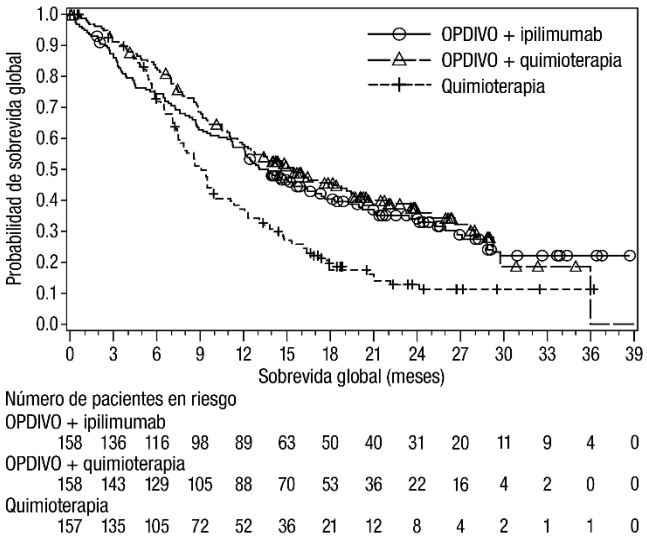
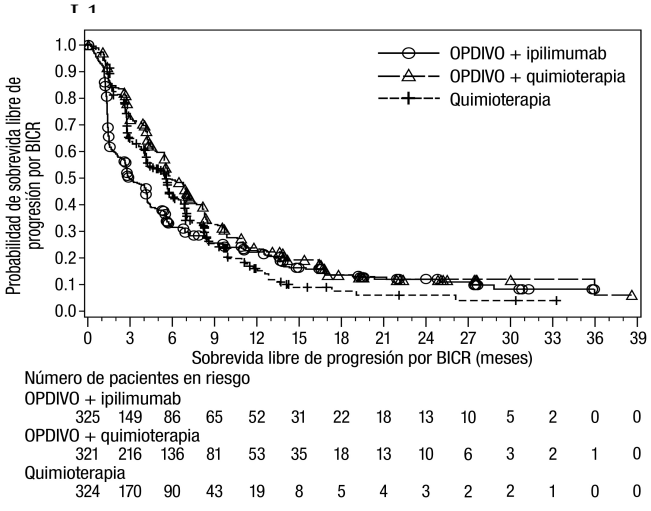
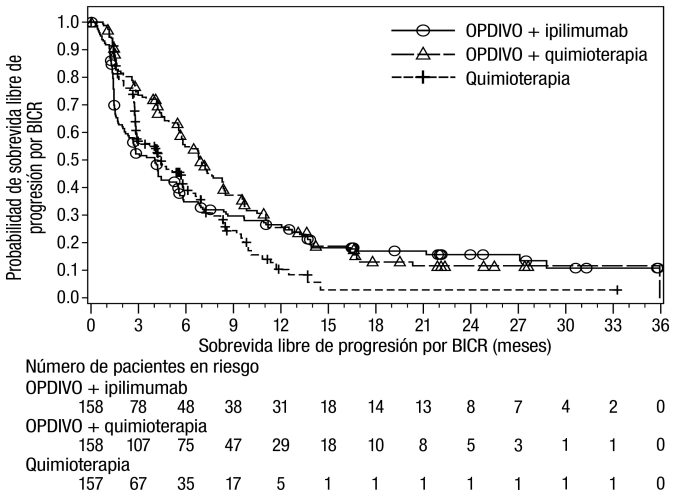


Figura 29: Sobrevida Libre de Progresión – CHECKMATE-648

(A) SLP en todos los pacientes aleatorizados



(B) SLP en pacientes con PD-



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

- OPDIVO con quimioterapia (n=163) versus quimioterapia (n=165): El HR no estratificado para la SG fue de 0.99 (IC del 95%: 0.76, 1.29) con una mediana de SG de 12 meses (IC del 95%: 9.9, 15.5) en el brazo de OPDIVO con quimioterapia y de 12.2 meses (IC del 95%: 10.7, 14) en el brazo de quimioterapia.
- OPDIVO con ipilimumab (n=164) versus quimioterapia (n=165): El HR no estratificado para la SG fue de 0.97 (IC del 95%: 0.74, 1.26) con una mediana de SG de 12 meses (IC

del 95%: 10.1, 16.0) en el brazo de OPDIVO 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 OPDIVO en comparación con la quimioterapia. Entre los 906 pacientes con CPS de PD-L1 cuantificable en condición basal, 278 en el brazo de OPDIVO con quimioterapia, 266 en el brazo de OPDIVO con ipilimumab y 280 en el brazo de quimioterapia tuvieron CPS de PD-L1 ≥1. Un total de 27 pacientes en el brazo de OPDIVO con quimioterapia, 31 pacientes en el brazo de OPDIVO con ipilimumab y 24 pacientes en el brazo de quimioterapia tuvieron CPS de PD-L1 <1.

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

- OPDIVO con quimioterapia versus quimioterapia: El HR no estratificado para la SG 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.
- OPDIVO con ipilimumab versus quimioterapia: El HR no estratificado para la SG 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.

Carcinoma de Células Escamosas de Esófago (ESCC) Irresecable Avanzado, Recurrente o Metastásico Tratado Previamente

El ATTRACTION-3 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 tenían stents en el esófago o tracto respiratorio. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir OPDIVO 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/m^2 por vía intravenosa cada 3 semanas) o paclitaxel (100 mg/m^2 por vía intravenosa una vez por semana por 6 semanas, seguidas de 1 semana de descanso).

La aleatorización se estratificó por región (Japón vs. Resto del Mundo), número de órganos con metástasis (≤1 vs. ≥2), y estado de PD-L1 (≥1% vs. <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 SG. 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 OPDIVO 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 SG para pacientes aleatorizados a OPDIVO en comparación con la elección del investigador de quimioterapia con taxanos. Se observó un beneficio de SG 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 84 y la Figura 30.

Tabla 84: Resultados de Eficacia - ATTRACTION-3

	OPDIVO (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	
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.

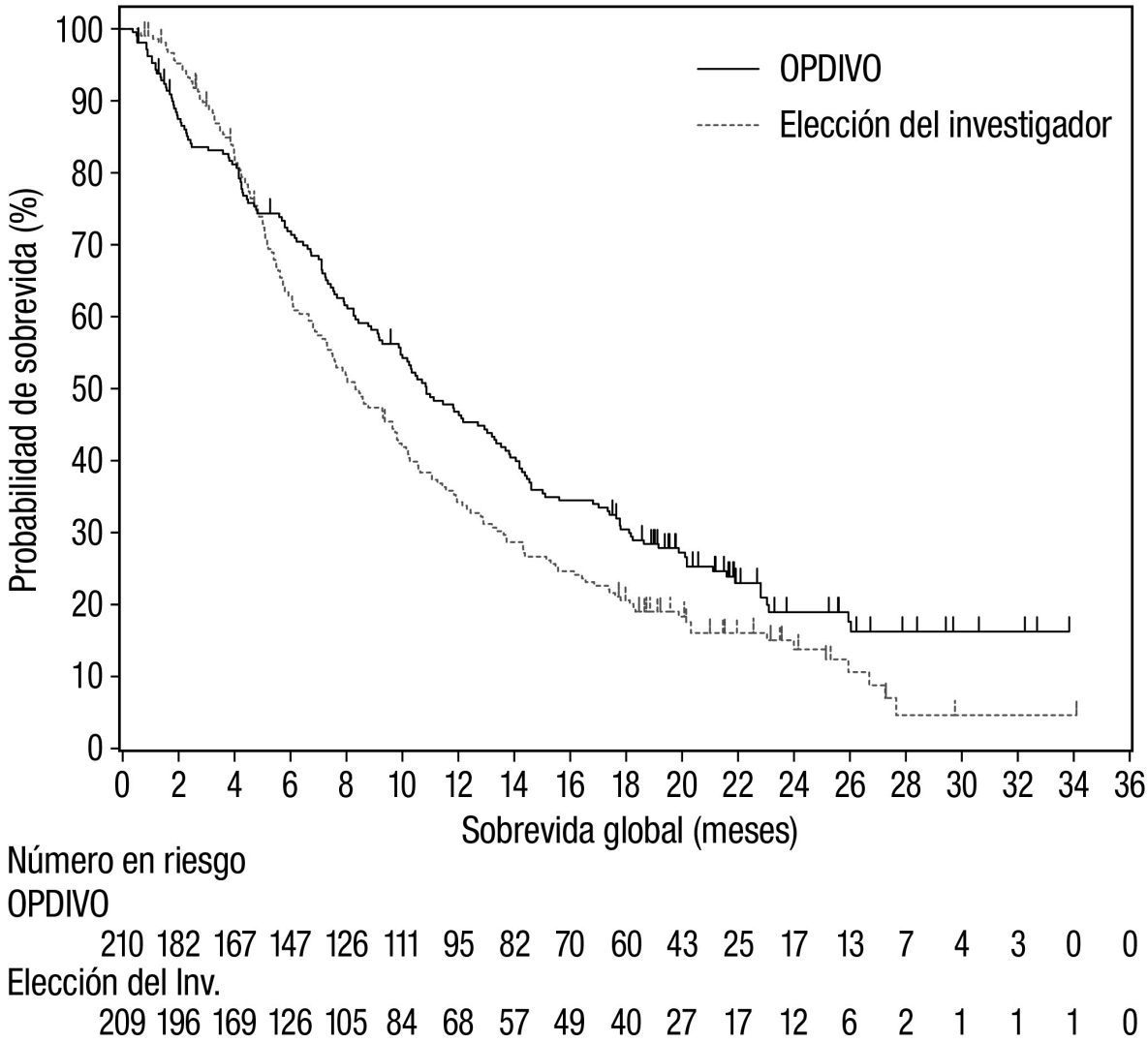
[c] Basado en una prueba de rango logarítmica estratificada.

[d] Basado en un análisis de Conjunto de Respuesta Evaluable (RES), n=171 en el grupo de OPDIVO 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 30: **Sobrevida Global - ATTRACTION-3**



De los 419 pacientes, el 48% tenía ESCC PD-L1 positivo, definido como ≥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 sobrevida de 10.9 y 8.1 meses para los brazos de OPDIVO y agente a elección del investigador, respectivamente, en el subgrupo PD-L1 positivo. En el subgrupo PD-L1 negativo, el HR para la SG fue de 0.84 (IC del 95%: 0.62, 1.14) con medianas de sobrevida de 10.9 y 9.3 meses para los brazos de OPDIVO y agente a elección del investigador, respectivamente.

Cáncer Gástrico, Cáncer de la Unión Gastroesofágica y Adenocarcinoma Esofágico

El CHECKMATE-649 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 OPDIVO en combinación con quimioterapia (n=789) o quimioterapia solamente (n=792). Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg en combinación con mFOLFOX6 (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) cada 2 semanas o mFOLFOX6 cada 2 semanas.
- OPDIVO 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 OPDIVO en combinación con quimioterapia y en los que se discontinuó la quimioterapia, se permitió administrar OPDIVO 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 (≥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 SG y la PFS para los pacientes con PD-L1 CPS ≥5. También se demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG en todos los pacientes aleatorizados. El seguimiento mínimo fue de 12.1 meses. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 85 y las Figuras 31, 32 y 33.

Tabla 85: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-649

	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=789)	**mFOLFOX6 o CapeOX (n=792)**	**OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=641)**	**mFOLFOX6 o CapeOX (n=655)**	**OPDIVO 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%) Rango	8.5 (7.2, 9.9) 1.0+, 29.6+	6.9 (5.8, 7.2) 1.2+, 30.8+	8.5 (7.7, 10.3) 1.1+, 29.6+	6.9 (5.8, 7.6) 1.2+, 30.8+	9.5 (8.1, 11.9) 1.1+, 29.6+	6.9 (5.6, 7.9) 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 SG fue de 13.1 meses (IC 95%: 9.8, 16.7) para el brazo de OPDIVO y quimioterapia y de 12.5 meses (IC 95%: 10.1, 13.8) para el brazo de quimioterapia solamente, con un HR estratificado de 0.85 (IC 95%: 0.63, 1.15).

En un análisis exploratorio en pacientes con PD-L1 CPS<5 (n=606), la mediana de SG fue de 12.4 meses (IC 95%: 10.6, 14.3) para el brazo de OPDIVO y quimioterapia y de 12.3 meses (IC 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 31: Sobrevida Global (Todos los Pacientes) - CHECKMATE-649

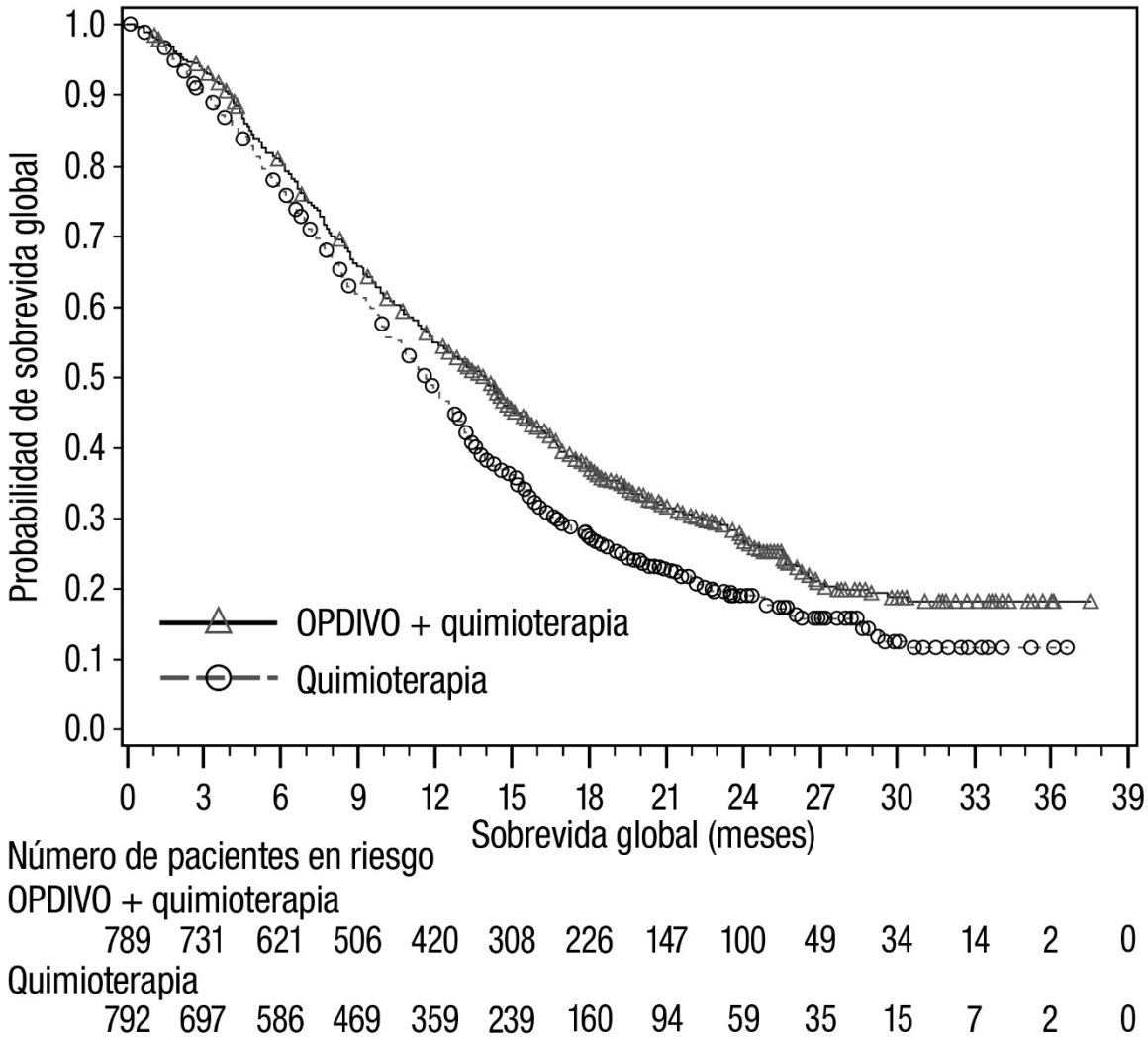
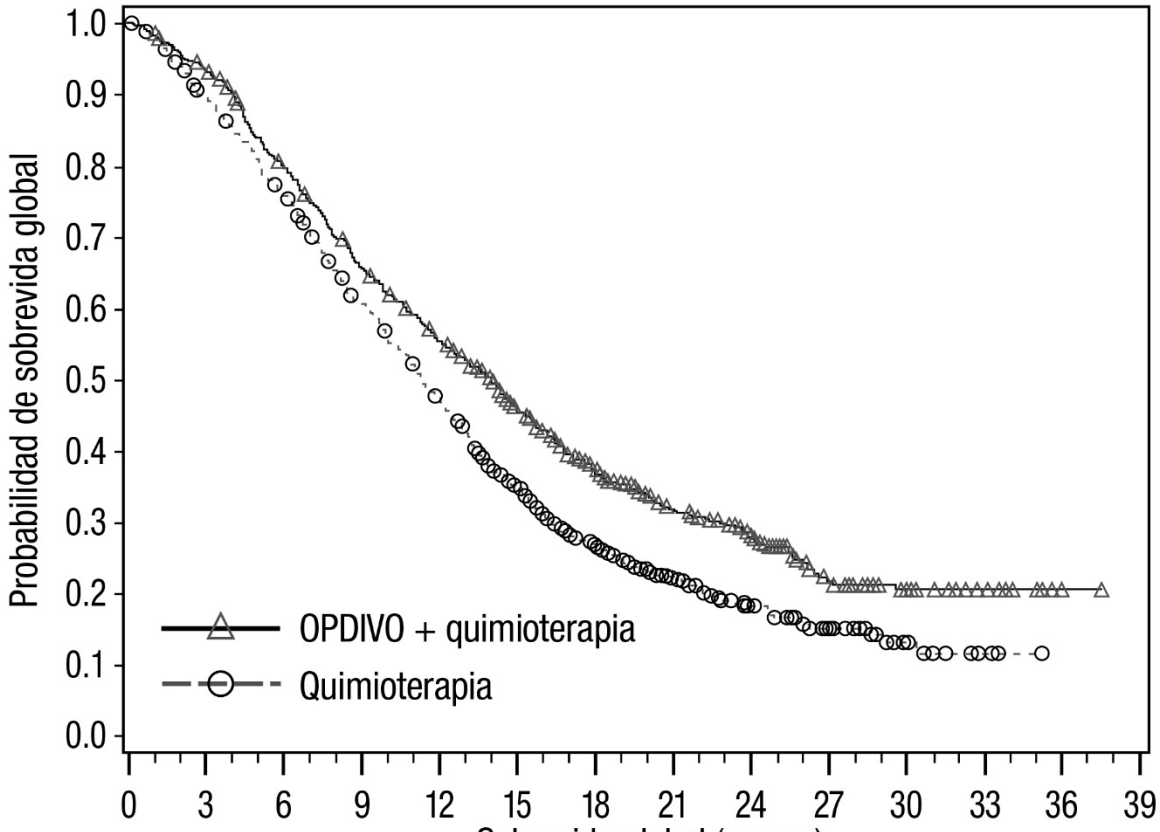


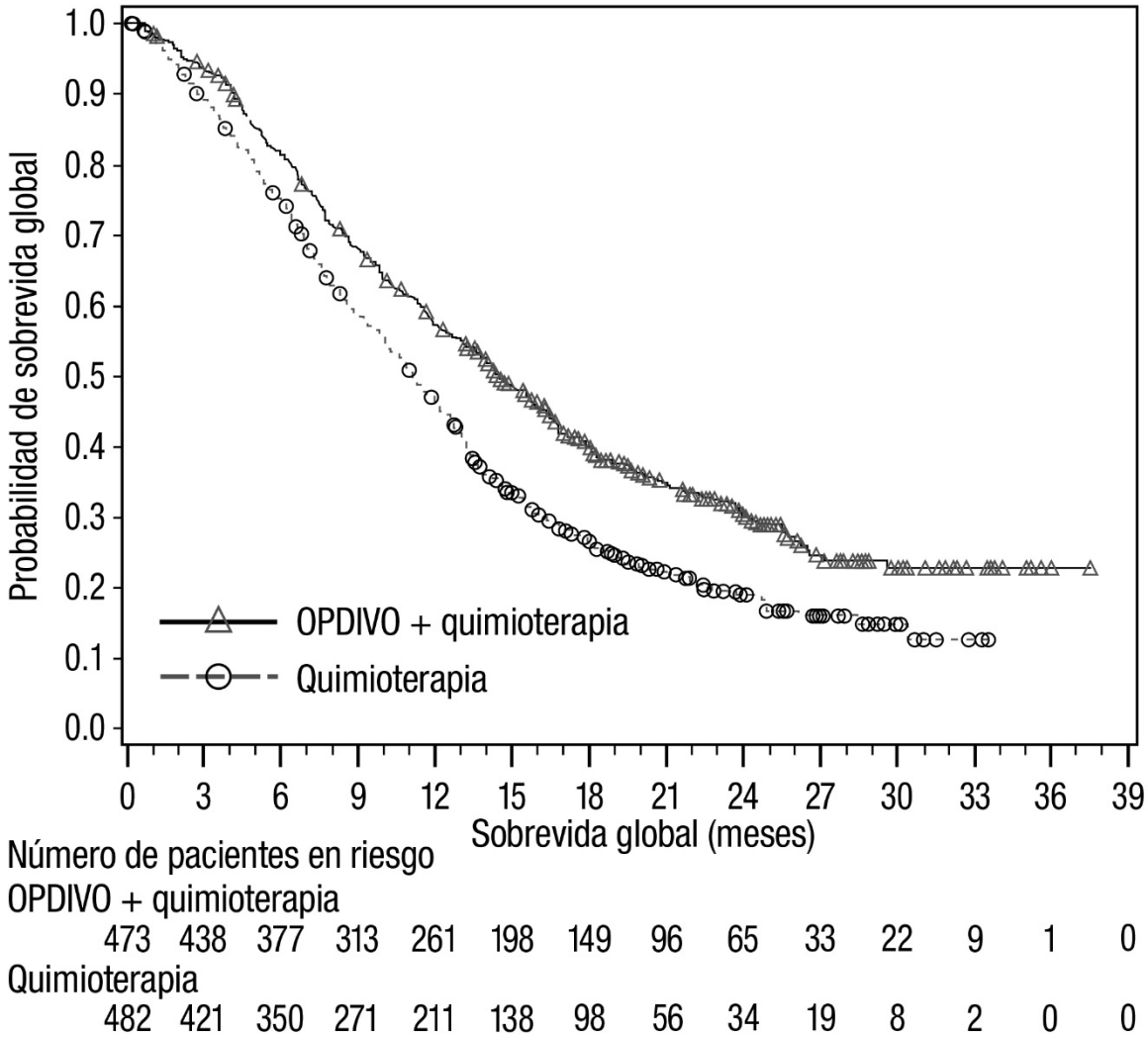
Figura 32: **Sobrevida Global (PD-L1 CPS ≥1) - CHECKMATE-649**



Número de pacientes en riesgo

OPDIVO + quimioterapia	641	595	502	412	344	254	183	118	80	40	28	11	1	0
Quimioterapia	655	575	483	383	292	194	131	77	45	25	10	3	0	0

Figura 33: Sobrevida Global (PD-L1 CPS ≥5) - CHECKMATE-649



PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

OPDIVO® (nivolumab) Inyectable, solución transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido, en vial de dosis única, se presenta de la siguiente forma:

Contenidos del envase
40 mg/4 mL (10 mg/mL) en vial de dosis única
100 mg/10 mL (10 mg/mL) en vial de dosis única
240 mg/24 mL (10 mg/mL) en vial de dosis única

Conservar en condiciones de refrigeración entre 2°C-8°C. Proteger de la luz conservándolo en su envase original hasta el momento de usarlo. No congelar ni agitar.

La infusión de nivolumab debe administrarse durante los 7 días posteriores a la preparación. Si no se utiliza de inmediato, almacene la solución diluida:

- a temperatura ambiente durante no más de 8 horas desde el momento de la preparación hasta el final de la infusión. Deseche la solución diluida si no se usa dentro de las 8 horas posteriores al momento de la preparación; o
- refrigerada entre 2°C y 8°C durante no más de 7 días desde el momento de la preparación hasta el final de la infusión. Deseche la solución diluida si no se usa dentro de los 7 días posteriores al momento de la preparación.

Luego de la preparación de la infusión, desde el punto de vista microbiológico, el producto debería usarse inmediatamente.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea el Prospecto de Información al paciente incluido en el estuche.

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 de pecho o falta de aliento.
- Colitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de diarrea o dolor abdominal severo.
- Hepatitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de ictericia, náuseas o vómitos severos, 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 adrenal, 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.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

- Advertir a los pacientes sobre el potencial riesgo de reacciones relacionadas con la infusión.

Complicaciones del HSCT Alogénico

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

Toxicidad Embrio-Fetal

- 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 al menos 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

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

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.**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 57.870

Fabricado por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company Manatí, Puerto Rico, EEUU. Para: Bristol-Myers Squibb Company - EEUU.

Vetter Pharma-Fertigung Gmbh & Co. Kg, Mooswiesen 2, Ravensburg, CP: 88214, Alemania

Acondicionador secundario: Packaging Coordinators, LLC, 3001 Red Lion Rd, Philadelphia, Pennsylvania, CP: 19114, Estados Unidos

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 7°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Georgina Rodríguez - Farmacéutica - Bioquímica

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 LA VISTA DE LOS NIÑOS.

Disp. Nº: 7439-2026

Fecha de la última revisión: 17 de noviembre de 2026

Julio 2025