



APRESENTAÇÃO

OPDIVO (nivolumabe) é apresentado na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 10 mg/mL. É apresentado em frascos de 4 mL (40 mg) e 10 mL (100 mg) de uso único.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 10 mg de nivolumabe e os seguintes excipientes: Citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, manitol (E421), ácido pentético (ácido dietilenotriaminopentacético), polissorbato 80, hidróxido de sódio (para ajuste do pH), ácido clorídrico (para ajuste do pH) e água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

OPDIVO (nivolumabe) é indicado em monoterapia para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático).¹

OPDIVO (nivolumabe) é indicado para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina. Pacientes com mutação EGFR ou ALK devem ter progredido após tratamento com anti-EGFR e anti-ALK antes de receber OPDIVO.²

OPDIVO (nivolumabe) é indicado para o tratamento de carcinoma de células renais avançado após terapia antiangiogênica prévia.³

OPDIVO (nivolumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico (LHc) em recidiva ou refratário após transplante autólogo de células-tronco (TACT) seguido de tratamento com brentuximabe vedotina.⁴

¹ CID C43 - Melanoma maligno da pele

² CID C34 - Neoplasia maligna dos brônquios e do pulmão

³ CID C64 - Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal

⁴ CID C81 - Linfoma de Hodgkin

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Melanoma Avançado

Estudo de Fase 3 em pacientes sem tratamento anterior (CA209-066)

A segurança e a eficácia de 3 mg/kg de nivolumabe para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático) foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado e duplo-cego (CA209-066). O estudo incluiu pacientes virgens de tratamento (de 18 anos ou mais) com melanoma estágio III ou IV com mutação BRAF tipo selvagem confirmado e status de capacidade funcional pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1. Os pacientes que receberam terapia adjuvante anterior não foram excluídos. Os pacientes com doença autoimune ativa, melanoma ocular, metástases ativas no cérebro ou leptomeníngeas foram excluídos do estudo.

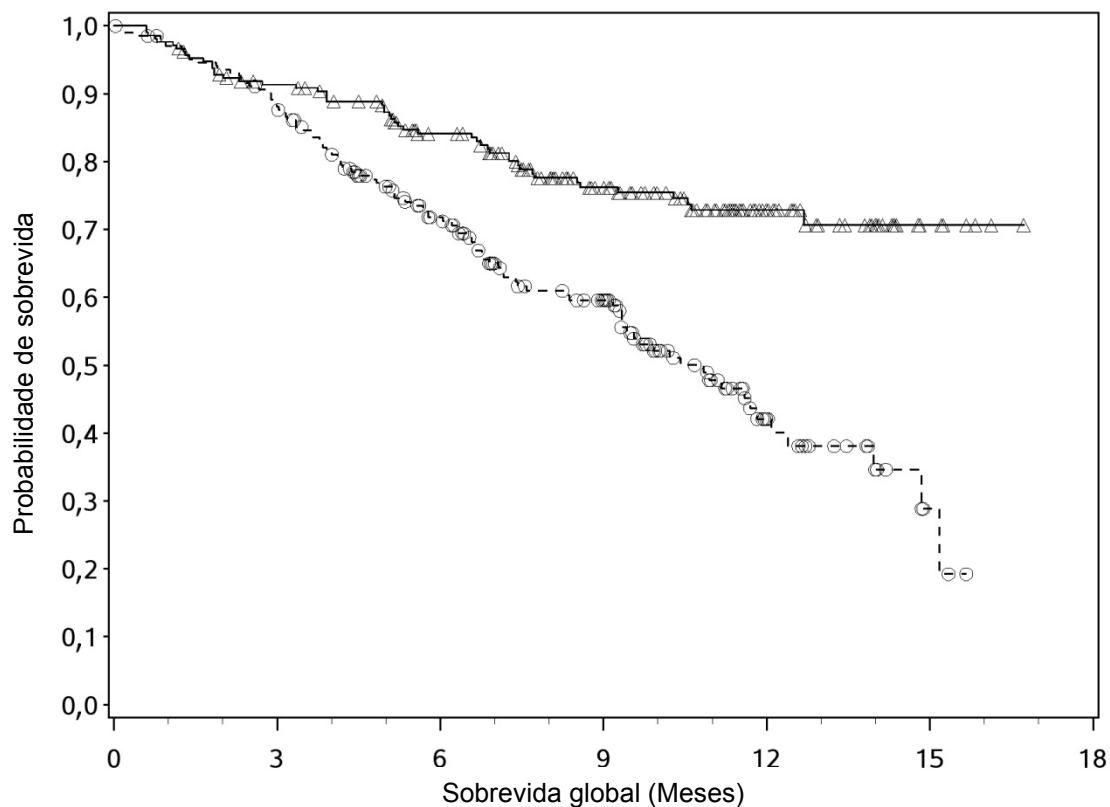
Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber 3 mg/kg de nivolumabe a cada 2 semanas administrado por via intravenosa durante 60 minutos ou 1000 mg/m² de dacarbazina a cada 3 semanas. A randomização foi estratificada por *status* de PD-L1 e estágio M (M0/M1a/M1b *versus* M1c). O tratamento foi mantido enquanto fosse observado benefício clínico ou até que o tratamento não fosse mais tolerado. O tratamento após a progressão da doença era permitido para pacientes que apresentavam benefício clínico e que não apresentavam efeitos adversos substanciais com o medicamento em estudo, conforme determinado pelo investigador. Avaliações tumorais, de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), versão 1.1, foram conduzidas 9 semanas após a randomização e continuaram a cada 6 semanas durante o primeiro ano e a partir de então a cada 12 semanas. O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida global (OS). Os principais desfechos secundários de eficácia foram a sobrevida livre de progressão (PFS) e taxa de resposta objetiva (ORR) avaliadas pelo investigador.

No total, 418 pacientes foram randomizados para nivolumabe (n=210) ou dacarbazina (n=208). As características basais foram equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana foi de 65 anos (faixa: 18-87), 59% eram homens e 99% eram caucasianos. A maioria dos pacientes apresentou

uma pontuação de capacidade funcional pelo ECOG de 0 (64%) ou 1 (34%). Sessenta e um por cento dos pacientes apresentaram doença em estágio M1c ao entrar no estudo. Setenta e quatro por cento dos pacientes tinham melanoma cutâneo, e 11% apresentaram melanoma em mucosa; 35% dos pacientes apresentaram melanoma PD-L1 positivo ($\geq 5\%$ de expressão na membrana celular do tumor). Quatro por cento dos pacientes tinham uma história clínica de metástases cerebrais, e 37% dos pacientes apresentaram um nível basal de LDH maior que o limite superior normal (LSN) ao entrar no estudo.

Nivolumabe demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global (OS) em relação à dacarbazina em pacientes virgens de tratamento com melanoma avançado (irressecável ou metastático) com mutação BRAF tipo selvagem [Razão de Risco (RR)=0,42; Intervalo de Confiança (IC) de 99,79%: 0,25; 0,73; valor-p < 0,0001]. A sobrevida global mediana não foi alcançada para nivolumabe e foi de 10,8 meses (IC de 95%: 9,33; 12,09) para dacarbazina. As taxas de sobrevida global estimadas aos 12 meses foram de 73% (IC de 95%: 65,5; 78,9) e de 42% (IC de 95%: 33,0; 50,9), respectivamente.

O benefício de OS observado foi demonstrado de forma consistente nos subgrupos de pacientes, incluindo capacidade funcional pelo ECOG na linha basal, estágio M, história clínica de metástases cerebrais e nível de LDH na linha basal. O benefício de sobrevivência foi observado independentemente da expressão de PD-L1 ser acima ou abaixo de uma expressão de PD-L1 na membrana tumoral de 5% ou 10%. As curvas de Kaplan-Meier para OS são apresentadas na Figura 1.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida Global no CA209-066

Número de indivíduos em risco

Nivolumabe

210 185 150 105 45 8 0

Dacarbazina

208 177 123 82 22 3 0

—△— Nivolumabe (Eventos: 50/210), mediana e IC de 95%: N.A.

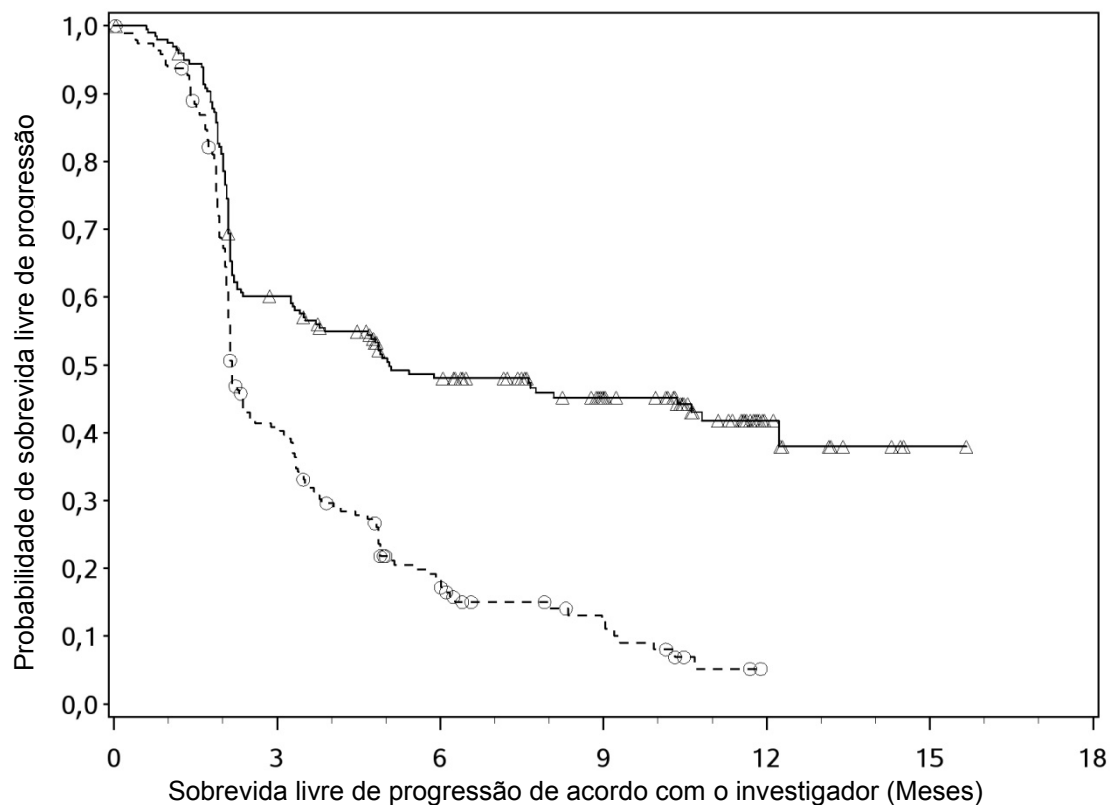
--○-- Dacarbazina (Eventos: 96/208), mediana e IC de 95%: 10,84 (9,33; 12,09)

Razão de Risco (Nivolumabe em relação à Dacarbazina) e IC de 95% (1): 0,42 (0,30; 0,60)

Razão de Risco (Nivolumabe em relação à Dacarbazina) e IC de 99,79% (1): 0,42 (0,25; 0,73)

Valor-p de log-rank estratificado: < 0,0001

Nivolumabe também demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão (PFS) em comparação com a dacarbazina (RR=0,43 [IC de 95%: 0,34; 0,56]; $p < 0,0001$). A PFS mediana foi de 5,1 meses (IC de 95%: 3,48; 10,81) para o tratamento com nivolumabe e de 2,2 meses (IC de 95%: 2,10; 2,40) para dacarbazina. As taxas de PFS estimadas aos 6 meses foram de 48% (IC de 95%: 40,8; 54,9) e de 18% (IC de 95%: 13,1; 24,6), respectivamente. A taxa de PFS estimada aos 12 meses foi de 42% (IC de 95%: 34,0; 49,3) para nivolumabe. As curvas de Kaplan-Meier para PFS são apresentadas na Figura 2.

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão (PFS) no CA209-066

Número de indivíduos em risco

Nivolumabe

210 116 82 57 12 1 0

Dacarbazina

208 74 28 12 0 0 0

—△— Nivolumabe (Eventos: 108/210), mediana e IC de 95%: 5,06 (3,48; 10,81)

--○-- Dacarbazina (Eventos: 163/208), mediana e IC de 95%: 2,17 (2,10; 2,40)

Razão de Risco (Nivolumabe em relação à Dacarbazina) e IC de 95% (1): 0,43 (0,34; 0,56)

Valor-p de log-rank estratificado: < 0,0001

A taxa de resposta objetiva (ORR) avaliada pelo investigador com o uso dos critérios RECIST v1.1 foi significativamente maior no grupo de nivolumabe do que no grupo de dacarbazina (Razão de Probabilidades: 4,06 [IC de 95%: 2,52; 6,54]; $p < 0,0001$). Taxas de resposta, tempo até a resposta e duração da resposta são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Melhor resposta global, tempo e duração da resposta - CA209-066

	Nivolumabe (n=210)		Dacarbazina (n=208)	
Resposta objetiva n (%)	84	(40,0%)	29	(13,9%)
(IC de 95%)	(33,3; 47,0)		(9,5; 19,4)	
Razão de Probabilidades (IC de 95%)	4,06 (2,52; 6,54)			
Valor-p	< 0,0001			
Resposta Completa (RC)	16	(7,6%)	2	(1,0%)
Resposta Parcial (RP)	68	(32,4%)	27	(13,0%)
Doença Estável (DE)	35	(16,7%)	46	(22,1%)
Duração Mediana da Resposta				
(variação)	Não atingida	(0+ - 12,5+)	6,0 meses	(1,1 - 10,0+)
Tempo mediano até a resposta				
(variação)	2,1 meses	(1,2 - 7,6)	2,1 meses	(1,8 - 3,6)

“+” indica observação censurada

No momento da análise, 82% (69/84) dos pacientes tratados com nivolumabe e 31% (9/29) dos pacientes tratados com dacarbazina apresentaram respostas em andamento, o que incluía 46 e 4 pacientes, respectivamente, com resposta em andamento de 6 meses ou mais.

Caso o investigador determinasse que o paciente apresentava benefício clínico suficiente em andamento e que ele estava tolerando a terapia, o tratamento poderia ser mantido, assim 54 pacientes tratados com nivolumabe tiveram o tratamento mantido depois de uma avaliação inicial pelo investigador da progressão da doença pelo RECIST. Doze desses pacientes (22,2%) tiveram reduções de lesões-alvo (> 30% em comparação à linha basal).

Estudo de Fase 3 em pacientes com tratamento anterior (CA209-037)

A segurança e a eficácia de 3 mg/kg de nivolumabe para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático) foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado e aberto (CA209-037). O estudo incluía pacientes adultos que apresentaram progressão durante ou após ipilimumabe e, em caso de mutação BRAF V600 positiva também tivesse apresentado progressão durante ou após tratamento com inibidor de quinase BRAF. Foram excluídos do estudo os pacientes com doença autoimune ativa, melanoma ocular ou uma história clínica conhecida de reações adversas relacionadas ao ipilimumabe de alto grau (Grau 4, de acordo com os CTCAE v4.0), exceto para casos resolvidos de náusea, fadiga, reações infusionais ou endocrinopatias.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber 3 mg/kg de nivolumabe a cada 2 semanas administrado por via intravenosa durante 60 minutos ou quimioterapia. A quimioterapia consistia na escolha do investigador de dacarbazina (1000 mg/m² a cada 3 semanas) ou carboplatina (AUC 6 a cada 3 semanas) e paclitaxel (175 mg/m² a cada 3 semanas). A randomização foi estratificada por *status* de BRAF e PD-L1 e por melhor resposta antes de ipilimumabe. Avaliações tumorais foram conduzidas 9 semanas após a randomização e continuaram a cada 6 semanas durante o primeiro ano e a partir de então a cada 12 semanas.

Os desfechos co-primários de eficácia foram taxa de resposta objetiva (ORR) confirmada, conforme mensurado pelo comitê independente de revisão de radiologia (IRRC) utilizando RECIST 1.1, e comparação de sobrevida global (OS) de nivolumabe à quimioterapia. Desfechos adicionais incluíam a duração e momento da resposta.

No total, 405 pacientes foram randomizados para receber nivolumabe (n=272) ou quimioterapia (n = 133). A idade mediana foi de 60 anos de idade (faixa: 23-88). Sessenta e quatro por cento dos pacientes eram homens e 98% eram brancos. O status de capacidade funcional pelo ECOG foi de 0 para 61% dos pacientes e 1 para 39% dos pacientes. A maioria dos pacientes (75%) apresentava doença em estágio M1c ao entrar no estudo. Setenta e três por cento dos pacientes tinham melanoma cutâneo e 10% tinham melanoma em mucosa. O número de regimes sistêmicos recebidos anteriormente foi de 1 para 27% dos pacientes, 2 para 51% dos pacientes e > 2 para 21% dos pacientes. Vinte e dois por cento dos pacientes eram positivos para mutação BRAF e 50% dos pacientes eram positivos para PD-L1. Sessenta e quatro por cento dos pacientes não apresentaram benefício clínico anterior (RC/RP ou DE) com ipilimumabe. As características basais eram equilibradas entre os grupos, exceto pelas proporções de pacientes que apresentaram história clínica de metástases cerebrais (19% e 13% no grupo de nivolumabe e no grupo de quimioterapia, respectivamente) e pacientes com LDH maior que o LSN na linha basal (51% e 35%, respectivamente).

No momento desta análise final de ORR, foram analisados os resultados de 120 pacientes tratados com nivolumabe e 47 pacientes tratados com quimioterapia, os quais apresentaram um mínimo de 6 meses de acompanhamento. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Melhor resposta global, tempo e duração da resposta - CA209-037

	Nivolumabe (n=120)	Quimioterapia (n=47)
Resposta Objetiva Confirmada (IRRC)	38 (31,7%)	5 (10,6%)
(IC de 95%) n (%)	(23,5; 40,8)	(3,5; 23,1)
Resposta Completa (RC)	4 (3,3%)	0
Resposta Parcial (RP)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Doença Estável (DE)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
Duração Mediana da Resposta		
(variação)	Não Atingido	3,6 meses (Não disponível)
Tempo mediano até a resposta		
(variação)	2,1 meses (1,6-7,4)	3,5 meses (2,1-6,1)

Dos 38 pacientes tratados com nivolumabe com uma resposta confirmada, 33 ainda apresentavam resposta no momento da análise.

Foram observadas respostas objetivas à nivolumabe em pacientes com melanoma PD-L1 positivo e negativo, e em pacientes com ou sem mutação BRAF positiva. Dos pacientes que receberam nivolumabe, a ORR no subgrupo mutante de BRAF foi de 23% (IC de 95%: 9,0; 43,6), e 34% (IC de 95%: 24,6; 44,5) em pacientes cujos tumores eram BRAF tipo selvagem. Respostas objetivas ao nivolumabe foram observadas independentemente da expressão de PD-L1 ser acima ou abaixo de uma expressão de PD-L1 na membrana tumoral de 5% ou 10%.

Em 37 (31%) pacientes tratados com nivolumabe, o tratamento foi mantido depois de uma avaliação inicial pelo investigador da progressão da doença pelo RECIST, caso o investigador determinasse que o paciente apresentava benefício clínico suficiente em andamento e que ele estava tolerando a terapia. Dez desses pacientes (27%) tiveram reduções de lesões-alvo (> 30% em comparação à linha basal).

Estudo de escalonamento da dose de Fase 1 (CA209-003)

A segurança e a tolerabilidade de nivolumabe foram investigadas em um estudo de escalonamento de dose, aberto, de fase 1 em diversos tipos de tumor, incluindo melanoma maligno. Dos 306 pacientes anteriormente tratados incluídos no estudo, 107 tinham melanoma e receberam nivolumabe a uma dose de 0,1 mg/kg; 0,3 mg/kg; 1 mg/kg; 3 mg/kg ou 10 mg/kg por um máximo de 2 anos.

Nesta população de pacientes, a resposta objetiva foi relatada em 33 pacientes (31%) com uma

duração mediana de resposta de 22,9 meses (IC de 95%: 17,0; não atingida). A sobrevida livre de progressão (PFS) mediana foi de 3,7 meses (IC de 95%: 1,9; 9,3). A sobrevida global (OS) mediana foi de 17,3 meses (IC de 95%: 12,5; 36,7) e as taxas de OS estimadas foram de 63% (IC de 95%: 53; 71) em 1 ano, 48% (IC de 95%: 38; 57) em 2 anos e 41% (IC de 95%: 31; 51) em 3 anos.

Dados adicionais - Eficácia e Segurança em melanoma BRAF selvagem e mutação-positivo

A eficácia e segurança do nivolumabe em melanoma metastático BRAF selvagem e BRAF mutação-positivo foram avaliados retrospectivamente em 440 pacientes agrupados de 4 estudos clínicos (MDX1106-03, CA209-038, CA209-004 e CA209-037) e prospectivamente em um estudo fase 3 (CA209-067) em 316 pacientes com melanoma irressecável ou metastático não tratado previamente. Os resultados dessas análises sugerem que o nivolumabe tem eficácia e segurança similar independente do status de mutação do BRAF.

Câncer de Pulmão Avançado de Células não Pequenas (NSCLC)

Estudo de Fase 3 em pacientes tratados anteriormente com NSCLC não escamoso (CA209-057)

A segurança e a eficácia de 3 mg/kg de nivolumabe como agente único para o tratamento de NSCLC não escamoso avançado ou metastático foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado e aberto (CA209-057). O estudo incluiu pacientes (18 anos ou mais) que apresentaram progressão da doença durante ou após um regime anterior de quimioterapia dupla à base de platina, que pode ter incluído terapia de manutenção e que apresentou um status de capacidade funcional pelo ECOG de 0 ou 1. Uma linha adicional de terapia com inibidor da tirosina quinase era permitida para pacientes com mutação conhecida do EGFR ou translocação conhecida do ALK. Os pacientes foram incluídos independentemente do seu status de PD-L1. O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ativa, doença pulmonar intersticial sintomática ou metástases cerebrais não tratadas. Pacientes com metástases cerebrais tratadas eram elegíveis caso retornassem neurologicamente à linha basal, no mínimo, 2 semanas antes da inclusão, e sem corticosteroides, em uma dose estável ou decrescente de < 10 mg diários de prednisona ou equivalente.

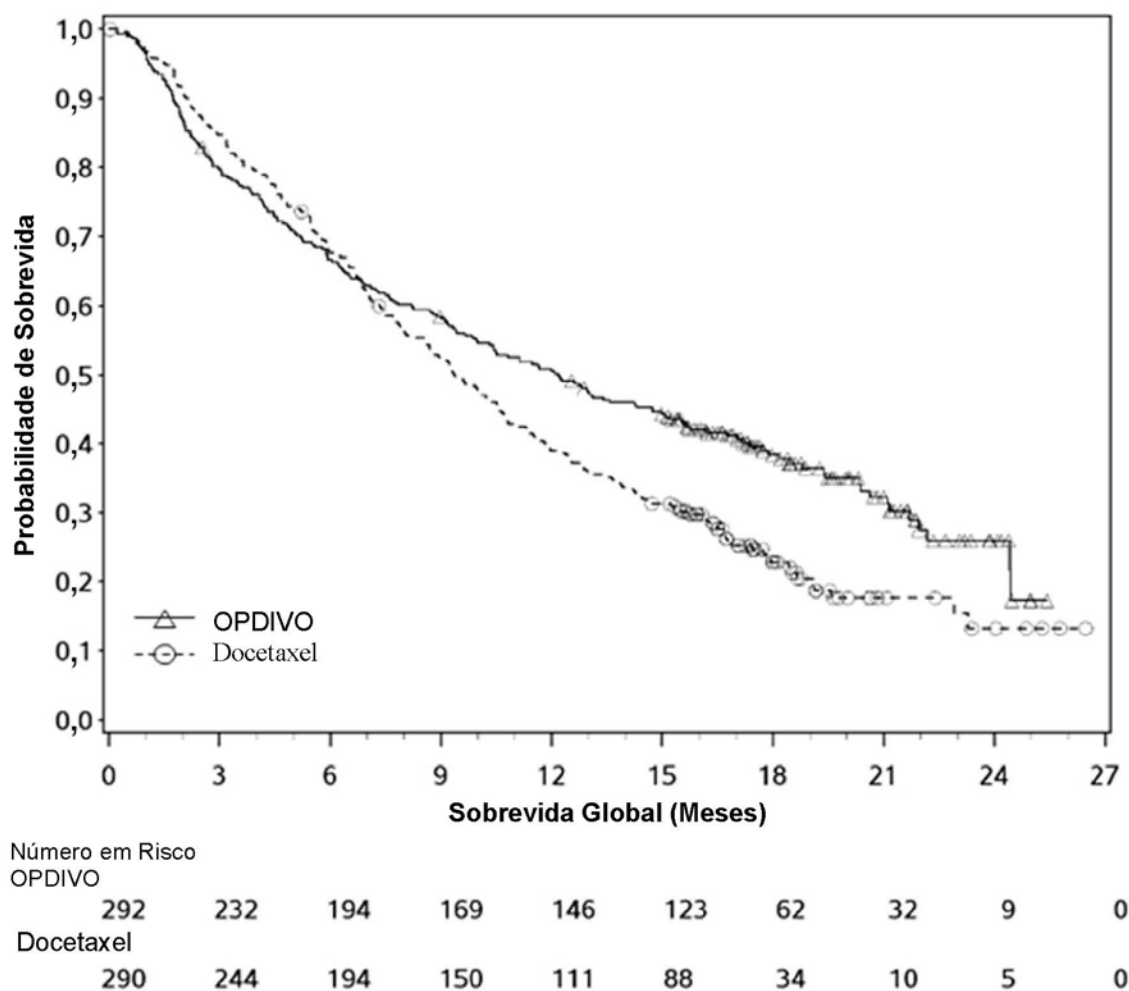
Um total de 582 pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber 3 mg/kg nivolumabe a cada 2 semanas (n=292) administrado por via intravenosa durante 60 minutos ou docetaxel 75 mg/m² a cada 3 semanas (n=290). O tratamento era mantido enquanto fosse observado benefício clínico ou até que o tratamento não fosse mais tolerado. As primeiras avaliações tumorais foram conduzidas 9 semanas após a randomização e mantidas a cada 6 semanas a partir de então. O desfecho primário do estudo foi sobrevida global (OS). Os principais desfechos secundários de eficácia foram a sobrevida livre de progressão (PFS) e taxa de resposta

objetiva (ORR) avaliadas pelo investigador. O estudo avaliou se a expressão do PD-L1 era um biomarcador preditivo de eficácia. Além disso, a melhora dos sintomas e o estado de saúde geral foram avaliados com o uso do índice da carga média dos sintomas na Escala de Sintomas do Câncer de Pulmão (LCSS) e a Escala Análoga Visual do questionário de qualidade de vida EQ-5D (EQ-VAS), respectivamente.

As características basais foram, em geral, equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana era de 62 anos (faixa: 21-85) com 34% \geq 65 anos de idade e 7% \geq 75 anos de idade. A maioria dos pacientes era caucasiana (92%) e do sexo masculino (55%). Trinta e nove por cento apresentaram doença progressiva relatada como a melhor resposta ao seu regime anterior mais recente e 62,5% receberam nivolumabe dentro de 3 meses após concluir seu regime anterior mais recente. O status de capacidade funcional na linha basal pelo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) foi de 0 (31%) ou 1 (69%). Setenta e nove por cento dos pacientes eram fumantes/ex-fumantes.

As curvas de Kaplan-Meier para a sobrevida global são apresentadas na Figura 3.

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida Global (OS) - CA209-057



O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global dos pacientes randomizados para nivolumabe em comparação com docetaxel na análise interina predefinida, quando 413 eventos foram observados (93% do número planejado de eventos para a análise final). Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados de Eficácia - CA209-057

	Nivolumabe (n=292)	Docetaxel (n=290)
Análise interina predefinida		
Sobrevida global		
Evento (%)	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Razão de risco ^a	0,73	
(IC de 95,92%)	(0,59; 0,89)	
Valor p ^b	0,0015	
Mediana (IC de 95%)	12,19 meses (9,66; 14,98)	9,36 meses (8,05; 10,68)
Taxa (IC de 95%) em 12 meses	50,5% (44,6; 56,1)	39,0% (33,3; 44,6)
Resposta objetiva confirmada		
(IC de 95%)	56 (19,2%) (14,8; 24,2)	36 (12,4%) (8,8; 16,8)
Razão de probabilidades (IC de 95%)	1,68 (1,07; 2,64)	
Valor p	0,0246	
Resposta completa (CR)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Resposta parcial (PR)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Doença estável (DE)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
Duração mediana da resposta		
Meses (variação)	17,15 (1,8; 22,6+)	5,55 (1,2+; 15,2+)
Tempo mediano até a resposta		
Meses (variação)	2,10 (1,2; 8,6)	2,61 (1,4; 6,3)
Sobrevida livre de progressão		
Eventos	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Razão de risco	0,92	
IC de 95%	(0,77; 1,11)	
Valor p	0,3932	
Mediana (IC de 95%)	2,33 meses (2,17; 3,32)	4,21 meses (3,45; 4,86)
Taxa (IC de 95%) em 12 meses	18,5% (14,1; 23,4)	8,1% (5,1; 12,0)

^a Derivada de um modelo de riscos proporcionais estratificado.

^b O valor p é derivado de um teste de *log-rank* estratificado por terapia de manutenção e linha de terapias prévias; o nível de significância correspondente do limite de eficácia de O'Brien-Fleming é de 0,0408.

No momento desta análise, 29/56 (52%) dos pacientes com nivolumabe e 5/36 (14%) dos pacientes com docetaxel com uma resposta confirmada apresentavam respostas em andamento (até a última avaliação tumoral antes da censura), com durações que variaram de 7,4⁺ a 22,6⁺ meses para os pacientes com nivolumabe e de 1,2⁺ a 15,2⁺ meses para os pacientes com docetaxel.

Amostras de tecido tumoral pré-estudo foram coletadas de maneira sistemática antes da randomização, a fim de realizar análises pré-planejadas de eficácia de acordo com a expressão de PD-L1 tumoral. A expressão quantificável do PD-L1 foi medida em 79% dos pacientes no grupo do nivolumabe e em 77% dos pacientes no grupo do docetaxel. Os níveis de expressão do PD-L1 tumoral foram equilibrados entre os dois grupos de tratamento (nivolumabe vs. docetaxel) em cada um dos níveis de expressão predefinidos do PD-L1 de $\geq 1\%$ (53% vs. 55%), $\geq 5\%$ (41% vs. 38%) ou $\geq 10\%$ (37% vs. 35%). A expressão do PD-L1 tumoral foi determinada utilizando-se o ensaio pharmDx™ IHC 28-8 para PD-L1

Os pacientes com expressão do PD-L1 tumoral por todos os níveis predefinidos de expressão no grupo do nivolumabe demonstraram maior probabilidade de melhora na sobrevida em comparação com o docetaxel, enquanto a sobrevida foi semelhante ao docetaxel em pacientes com baixo ou sem nenhuma expressão do PD-L1 tumoral. Para câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) não escamoso avançado ou metastático, pacientes com tumores que superexpressam PD-L1 demonstraram melhor benefício clínico.

Os resultados são apresentados a seguir nas Figuras 4, 5 e 6.

Figura 4: Sobrevida Global: Pacientes com Expressão do PD-L1 $\geq 1\%$ - CA209-057

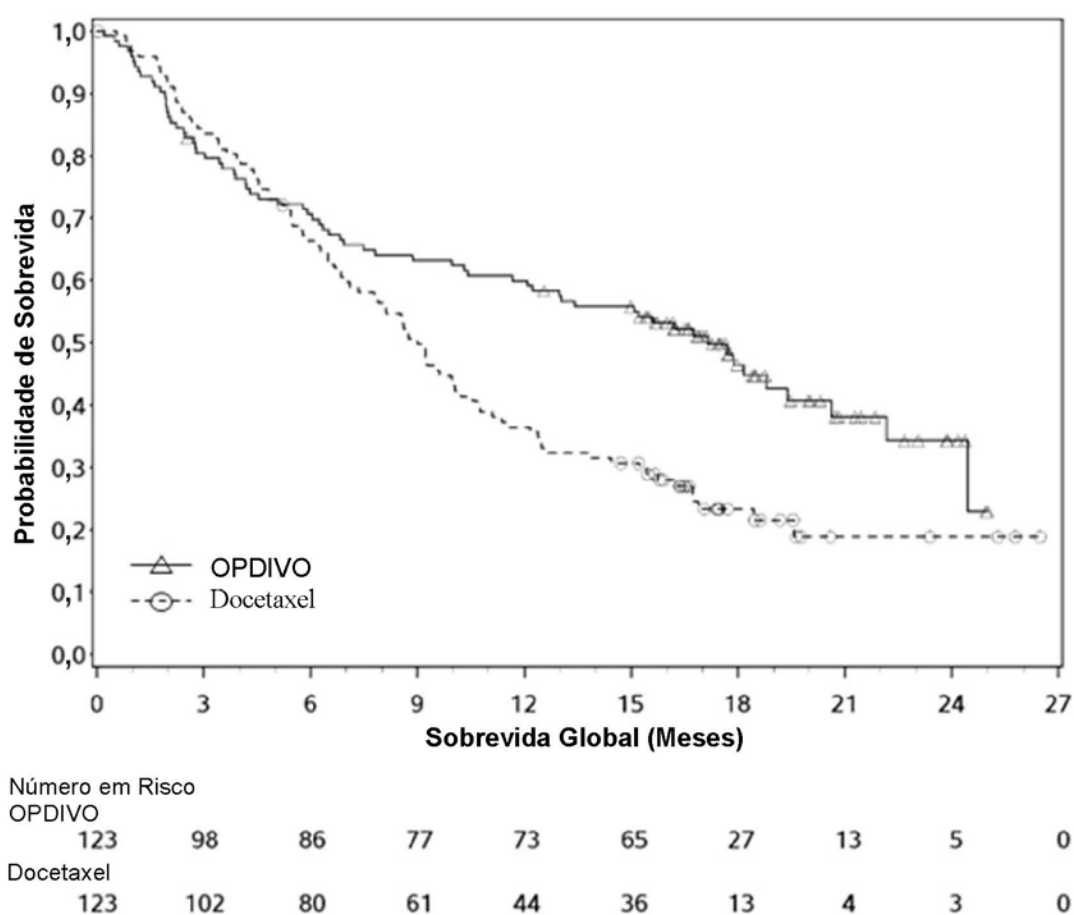
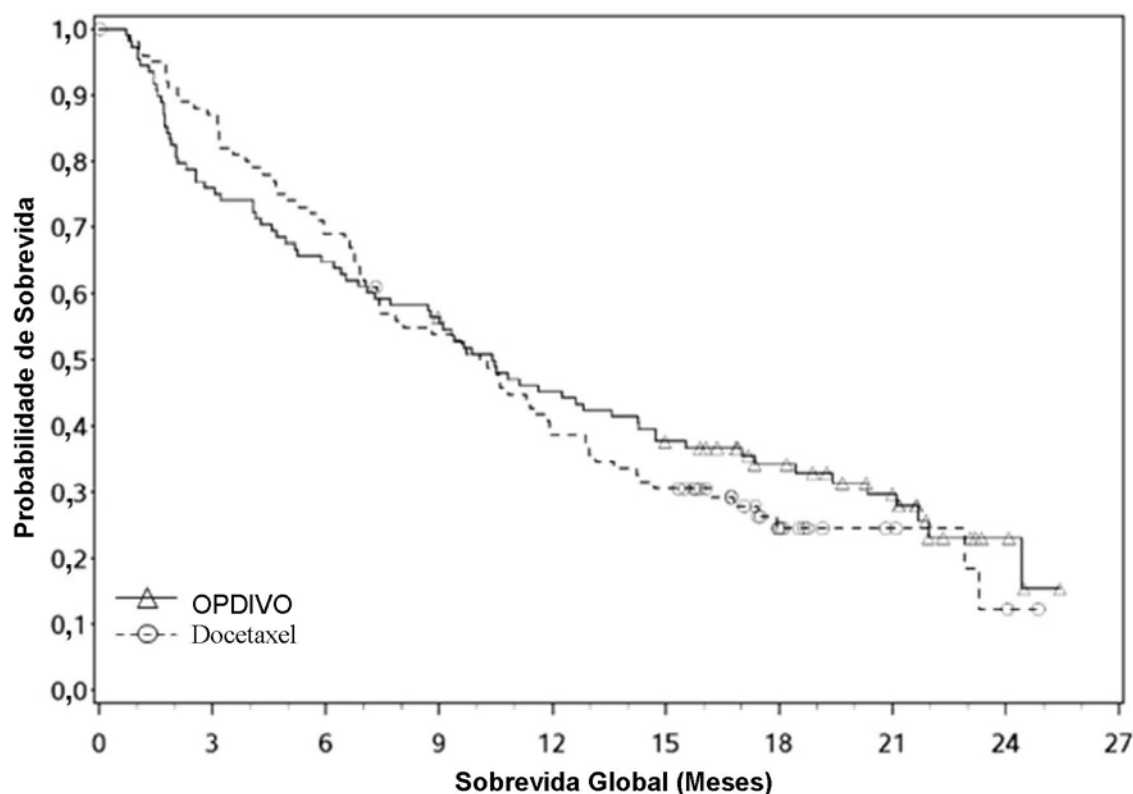


Figura 5: Sobrevida Global: Pacientes com Expressão do PD-L1 < 1% - CA209-057



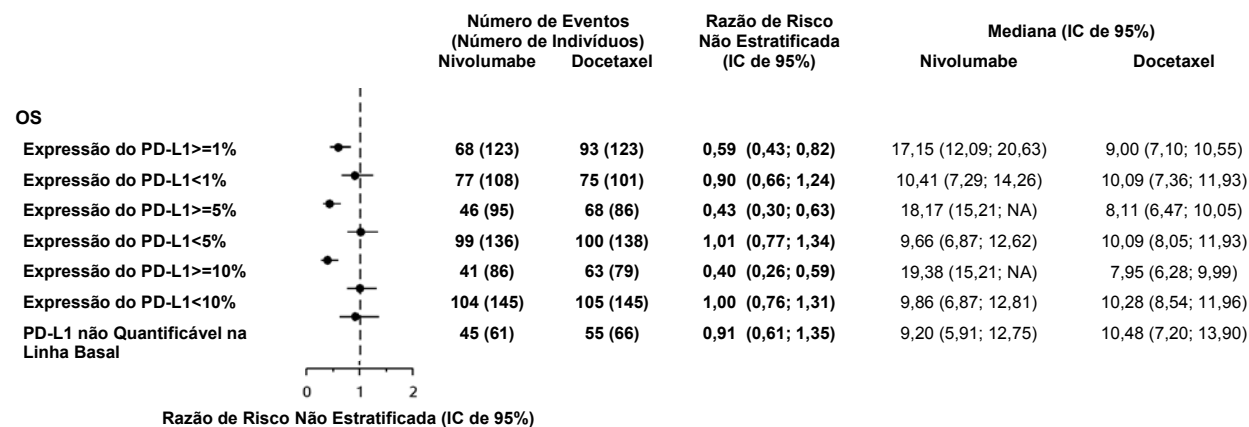
Número em Risco
OPDIVO

108 82 70 60 48 39 26 17 4 0

Docetaxel

101 87 69 53 38 30 13 5 2 0

Figura 6: Gráfico de Meta-Análise para a OS com base na Expressão do PD-L1 - CA209-057



A taxa de melhora dos sintomas relacionados à doença, conforme medida por LCSS, foi semelhante entre o grupo de nivolumabe (17,8%) e o grupo de docetaxel (19,7%). A EQ-VAS média aumentou ao longo do tempo para os dois grupos de tratamento, indicando melhor condição geral da saúde para os pacientes que permaneciam em tratamento.

Em comparação com a população geral do estudo, nenhuma diferença significativa foi observada na segurança com base nos níveis de expressão do PD-L1 de 1% ou 5%.

Estudo de Fase 3 em pacientes com tratamento anterior com NSCLC escamoso (CA209-017)

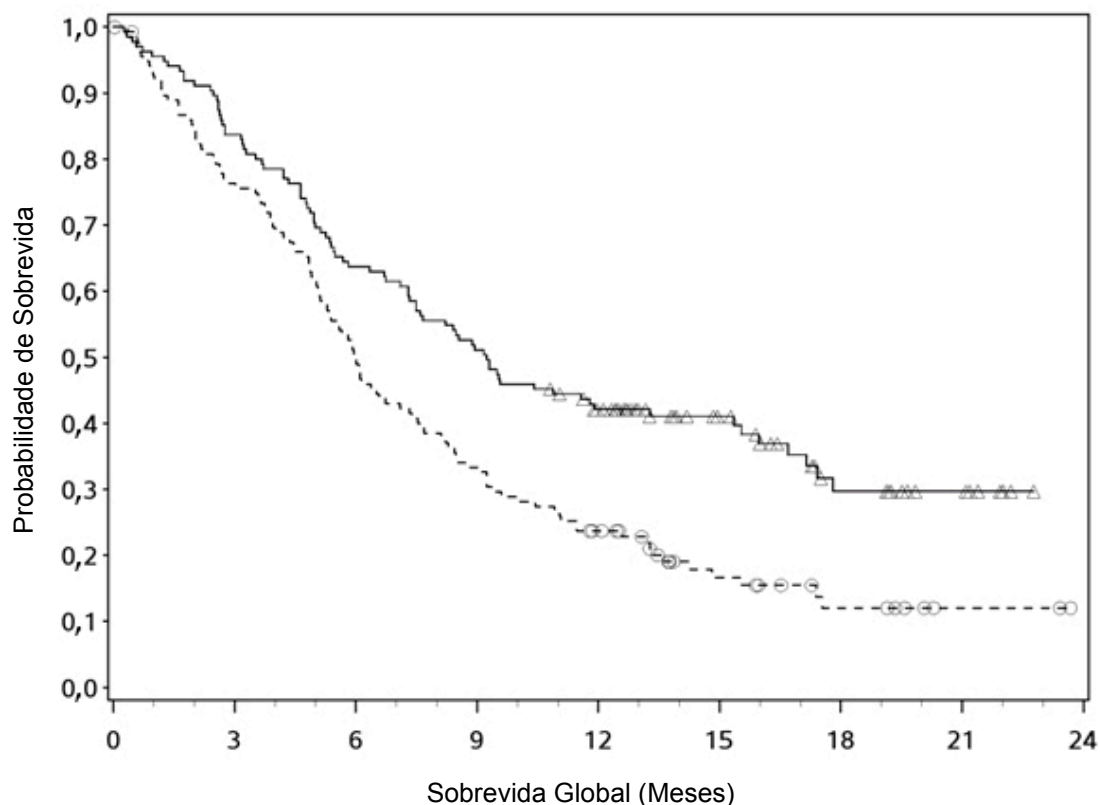
A segurança e a eficácia de 3 mg/kg de nivolumabe para o tratamento de NSCLC escamoso avançado ou metastático foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado e aberto (CA209-017). O estudo incluiu pacientes (18 anos ou mais) que apresentaram progressão da doença durante ou após um regime anterior de quimioterapia dupla à base de platina e um status de capacidade funcional pelo ECOG de 0 ou 1. Os pacientes foram incluídos independentemente do seu *status* de PD-L1. O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ativa, doença pulmonar intersticial sintomática ou metástases cerebrais não tratadas. Pacientes com metástases cerebrais tratadas eram elegíveis caso retornassem neurologicamente à linha basal, no mínimo, 2 semanas antes da inclusão, e sem corticosteroides ou em uma dose estável ou decrescente de < 10 mg diários de prednisona ou equivalente.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber 3 mg/kg de nivolumabe a cada 2 semanas administrado por via intravenosa durante 60 minutos ou docetaxel 75 mg/m² a cada 3 semanas. O tratamento era mantido enquanto fosse observado benefício clínico ou até que o tratamento não fosse mais tolerado. As primeiras avaliações tumorais foram conduzidas 9 semanas após a randomização e mantidas a cada 6 semanas a partir de então. O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida global (OS). Os principais desfechos secundários de eficácia foram a sobrevida livre de progressão (PFS) e a taxa de resposta objetiva (ORR) avaliadas pelo investigador. Além disso, a melhora dos sintomas e o estado de saúde geral foram avaliados com o uso do índice da carga média dos sintomas na Escala de Sintomas do Câncer de Pulmão (LCSS) e a Escala Análoga Visual do questionário de qualidade de vida EQ-5D (EQ-VAS), respectivamente. Na análise interina pré-especificada conduzida por um comitê independente de monitoramento de dados, foi concluído que o estudo alcançou seu desfecho primário, com nivolumabe demonstrando sobrevida global (OS) superior em relação ao docetaxel ($p=0,0002$, teste de *log-rank* estratificado). Com base nas recomendações do comitê, o estudo foi declarado como tendo atingido o seu desfecho primário de OS.

No total, 272 pacientes foram randomizados para nivolumabe ($n=135$) ou docetaxel ($n=137$). As características basais foram, em geral, equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana era de 63 anos (faixa: 39-85) com 44% \geq 65 anos de idade e 11% \geq 75 anos de idade. A maioria dos pacientes era caucasiana (93%) e do sexo masculino (76%). Trinta e um por cento apresentaram doença progressiva relatada como a melhor resposta ao seu regime anterior mais recente e 45% receberam nivolumabe dentro de 3 meses após concluir seu regime anterior mais recente. O status

de capacidade funcional na linha basal pelo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) foi de 0 (24%) ou 1 (76%).

Nivolumabe demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global (OS) em comparação ao docetaxel, com uma razão de risco de 0,59 (IC de 96,85%: 0,43; 0,81; $p=0,0002$). A OS mediana correspondeu a 9,2 meses (IC de 95%: 7,3; 13,3) para nivolumabe e 6,0 meses (IC de 95%: 5,1; 7,3) para docetaxel. A taxa estimada de sobrevida de 1 ano foi de 42% (IC de 95%: 33,7; 50,3) para nivolumabe e de 24% (IC de 95%: 16,9; 31,1) para docetaxel. Os resultados da sobrevida global são apresentados na Figura 7. O benefício observado de sobrevida global foi demonstrado de forma consistente entre subgrupos de pacientes. O benefício de sobrevida foi observado independentemente dos pacientes terem tumores que foram designados PD-L1 negativos ou PD-L1 positivos (níveis de expressão de membrana do tumor de 1%, 5% ou 10%). Entretanto, papel da expressão PD-L1 não foi completamente esclarecido.

Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida Global (OS) - CA209-017

Número de Indivíduos em Risco

Nivolumabe 3 mg/kg

135	113	86	69	52	31	15	7	0
-----	-----	----	----	----	----	----	---	---

Docetaxel

137	103	68	45	30	14	7	2	0
-----	-----	----	----	----	----	---	---	---

—△— Nivolumabe 3 mg/kg (eventos: 86/135), mediana e IC de 95%: 9,23 (7,33; 13,27)

--○-- Docetaxel (eventos: 113/137), mediana e IC de 95%: 6,01 (5,13; 7,33)

Razão de Risco (Nivolumabe 3 mg/kg em relação ao Docetaxel) e IC de 96,85%: 0,59 (0,43; 0,81)

Valor-p de *log rank* estratificado: 0,0002

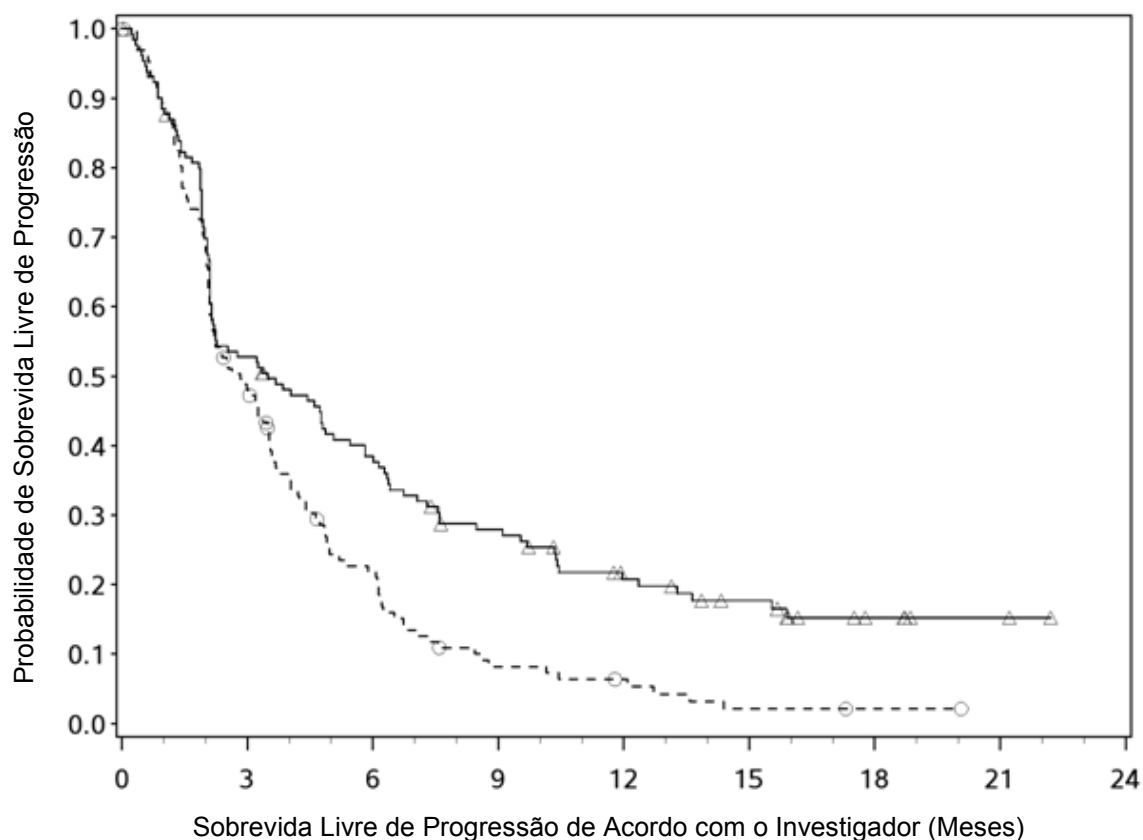
A taxa de resposta objetiva (ORR) avaliada pelo investigador foi significativamente maior no grupo de nivolumabe do que no grupo de docetaxel (Razão de Probabilidades: 2,64 [IC de 95%: 1,27; 5,49]; $p = 0,0083$). Taxas de resposta, tempo até a resposta e duração da resposta são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Melhor resposta global, tempo e duração da resposta - CA209-017

	Nivolumabe (n=135)	Docetaxel (n=137)
Resposta de objetivo confirmada	27 (20,0%)	12 (8,8%)
(IC de 95%)	(13,6; 27,7)	(4,6; 14,8)
Razão de Probabilidade (IC de 95%)	2,64 (1,27; 5,49)	
Valor-p	0,0083	
 Resposta Completa (RC)	 1 (0,7%)	 0
Resposta Parcial (RP)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Doença Estável (DE)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
 Duração Mediana da Resposta		
(variação)	Não atingida (2,9 - 20,5 ⁺)	8,4 meses (1,4 ⁺ - 15,2 ⁺)
 Tempo mediano até a resposta		
(variação)	2,2 (1,6 - 11,8)	2,1 meses (1,8 - 9,5)

“+” indica uma observação censurada

O tratamento com nivolumabe também demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão (PFS) em comparação ao docetaxel, com uma razão de risco de 0,62 (IC de 95%: 0,47; 0,81; p=0,0004) (Figura 8). A PFS mediana foi de 3,5 meses (IC de 95%: 2,1; 4,9) para nivolumabe e de 2,8 meses (IC de 95%: 2,1; 3,5) para docetaxel. As taxas de PFS estimadas para nivolumabe e docetaxel aos 12 meses foram de 20,8% (IC de 95%: 14,0; 28,4) e de 6,4% (IC de 95%: 2,9; 11,8), respectivamente.

Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão (PFS) no CA209-017

Número de Indivíduos em Risco

Nivolumab 3 mg/kg

135 68 48 33 21 15 6 2 0

Docetaxel

137 62 26 9 6 2 1 0 0

—△— Nivolumabe 3 mg/kg (eventos: 105/135), mediana e IC de 95%: 3,48 (2,14; 4,86)

--○-- Docetaxel (eventos: 122/137), mediana e IC de 95%: 2,83 (2,10; 3,52)

Razão de Risco (Nivolumabe 3 mg/kg em relação ao Docetaxel) e IC de 95%: 0,62 (0,47; 0,81)

Valor-p de *log rank* estratificado: 0,0004

A taxa de melhora de sintomas relacionados à doença, conforme mensurado pelo LCSS, foi semelhante entre o grupo de nivolumabe (18,5%) e o grupo de docetaxel (21,2%). A pontuação média de sintomas pela LCSS no grupo de nivolumabe geralmente diminuía (melhorava) com o passar do tempo e a alteração em relação à linha basal ultrapassou o limite clinicamente significativo em cerca de 10 meses; no grupo de docetaxel, o índice médio de sintomas era estável em relação ao período para o qual havia pacientes suficientes para interpretar os dados (cerca de 6 meses). A média de EQ-VAS aumentou ao longo do tempo para ambos os grupos de tratamento, indicando melhor estado de saúde geral para os pacientes que permaneceram no tratamento.

Estudo de Fase 2 após, pelo menos, dois tratamentos anteriores (CA209-063)

A segurança e a eficácia de 3 mg/kg de nivolumabe para o tratamento de NSCLC escamoso avançado ou metastático foram avaliadas em um estudo de fase 2, de braço único, multinacional e multicêntrico (CA209-063). Todos os pacientes apresentaram progressão após receberem uma terapia dupla à base de platina e, pelo menos, um regime de tratamento sistêmico adicional. Os pacientes foram incluídos independentemente do seu *status* de PD-L1. O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ativa, doença pulmonar intersticial sintomática ou metástases cerebrais não tratadas. Pacientes com metástases cerebrais tratadas eram elegíveis caso retornassem neurologicamente à linha basal, no mínimo, 2 semanas antes da inclusão, e sem corticosteroides ou em uma dose estável ou decrescente de < 10 mg diários de prednisona ou equivalente.

Os pacientes receberam 3 mg/kg de nivolumabe a cada 2 semanas administrado por via intravenosa ao longo de 60 minutos, enquanto fosse observado benefício clínico ou até que o tratamento não fosse mais tolerado. As avaliações tumorais foram realizadas na semana 8 e a cada 6 semanas a partir de então. O desfecho primário de eficácia era a taxa de resposta objetiva (ORR) confirmada conforme avaliada por um comitê independente de revisão (IRC) de acordo com RECIST 1.1. A duração e o momento das respostas também foram avaliados. Medidas de resultados adicionais incluíram sobrevida livre de progressão (PFS) avaliada pelo IRC e sobrevida global (OS), como desfechos exploratórios.

Um total de 117 pacientes receberam tratamento com nivolumabe. A idade mediana dos pacientes foi de 65 anos (faixa: 37-87) com 50% \geq 65 anos de idade e 14% \geq 75 anos de idade. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (73%) e caucasiana (85%). Todos os pacientes receberam dois ou mais tratamentos sistêmicos anteriores: 35% receberam dois, 44% receberam três e 21% receberam quatro ou mais. Sessenta e um por cento apresentaram doença progressiva relatada como a melhor resposta ao seu regime anterior mais recente. A maioria dos pacientes (76%) recebeu nivolumabe dentro de 3 meses após concluir seu regime anterior mais recente.

Os locais mais comuns dos tumores na linha basal foram o pulmão (86%), linfonodos (46%), fígado (25%), mediastino (20%), ossos (18%) e rins (10%). Cinquenta por cento dos pacientes apresentavam 3 ou mais locais de doença na linha basal. A capacidade funcional pelo ECOG na linha basal era de 0 (22%) ou 1 (78%).

Os resultados de eficácia com base em um acompanhamento mínimo de aproximadamente 11 meses são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados de eficácia (CA209-063)

	Nivolumabe (n=117)
Resposta objetiva confirmada	17 (14,5%)
(IC de 95%)	(8,7; 22,2)
Resposta Completa (RC)	0
Resposta Parcial (RP)	17 (14,5%)
Doença Estável (DE) ^a	30 (25,6%)
Duração Mediana da Resposta	
Meses (variação)	Não atingida (1,9 ⁺ -11,5 ⁺)
Tempo mediano até a resposta	
Meses (variação)	3,25 (1,7-8,8)
PFS mediana (IC de 95%)	1,87 meses (1,77; 3,15)
Taxa de PFS em 12 meses (IC de 95%)	20,0% (12,7; 28,5)
OS Mediana (IC de 95%)	8,21 meses (6,05; 10,91)
Taxa de OS em 12 meses (IC de 95%)	40,8% (31,6; 49,7)

^a A duração mediana da doença estável foi de 6 meses (IC de 95%: 4,7; 10,9).

Nos níveis de 1%, 5% e 10% de expressão do PD-L1 na membrana tumoral, taxas de resposta similares foram observadas independentemente do status de expressão de PD-L1.

Estudo de escalonamento da dose de Fase 1 (CA209-003)

A segurança e a tolerabilidade de nivolumabe foram investigadas em um estudo de escalonamento de dose, aberto, de fase 1 em diversos tipos de tumor, incluindo NSCLC. Dos 306 pacientes incluídos no estudo, 129 tinham NSCLC e receberam nivolumabe a uma dose de 1 mg/kg (n=33), 3 mg/kg (n=37) ou 10 mg/kg (n=59) a cada 2 semanas. A resposta objetiva foi relatada em 22/129 pacientes (17% [IC de 95%: 11,0; 24,7]) em toda a coorte de NSCLC (entre a histologia e os níveis de dose) e 4/18 pacientes (22% [IC de 95%: 6,4; 47,6]) com NSCLC escamoso tratados com dose de 3 mg/kg.

Em toda a coorte de NSCLC, a duração mediana da resposta foi de 17 meses. A sobrevida livre de progressão (PFS) mediana foi de 2,3 meses (IC de 95%: 1,8; 3,7). Os marcos estimados das taxas de PFS foram de 22% (IC de 95%: 15; 30) em 1 ano e de 9% (IC de 95%: 4; 15) em 2 anos. A sobrevida global (OS) mediana foi de 9,9 meses (IC de 95%: 7,8; 12,4), e os marcos estimados das taxas de OS foram de 42% (IC de 95%: 34; 51) em 1 ano e de 24% (IC de 95%: 16; 32) em 2 anos.

Carcinoma de Células Renais (RCC)*Estudo de Fase 3 aberto, randomizado (CA209-025)*

A segurança e a eficácia de nivolumabe 3 mg/kg em monoterapia para o tratamento de RCC avançado foram avaliadas em um estudo fase 3, randomizado e aberto (CA209-025). O estudo incluiu pacientes (18 anos de idade ou mais) que apresentaram progressão da doença durante ou após 1 ou 2 regimes prévios de terapia antiangiogênica, e no máximo 3 regimes prévios de tratamento sistêmico. Os pacientes deveriam apresentar uma pontuação da Capacidade Funcional de Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$. Esse estudo incluiu pacientes independentemente do seu status de expressão de PD-L1. Os pacientes com qualquer história clínica de metástases cerebrais ou com metástases cerebrais concomitantes, tratamento prévio com um inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), doença autoimune ativa ou condições médicas que necessitassem de imunossupressão sistêmica foram excluídos do estudo.

No total, 821 pacientes foram randomizados para receber nivolumabe 3 mg/kg (n=410), administrado por via intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas, ou everolimo (n=411) 10 mg ao dia, administrado por via oral. O tratamento continuou enquanto o benefício clínico era observado ou até que o tratamento não fosse mais tolerado. As primeiras avaliações do tumor foram realizadas 8 semanas após a randomização e continuaram após cada 8 semanas durante o primeiro ano, e após a cada 12 semanas até a progressão ou a descontinuação do tratamento, o que ocorresse mais tarde. As avaliações do tumor continuaram após a descontinuação do tratamento em pacientes que descontinuaram o tratamento por motivos diferentes de progressão da doença. O tratamento, após progressão inicial definida pelos Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) 1.1 avaliados pelo investigador, era permitido caso o paciente apresentasse benefício clínico e estivesse tolerando o medicamento em estudo, conforme determinado pelo investigador. A medida primária do resultado de eficácia foi sobrevida global (OS). As avaliações secundárias de eficácia incluíram taxa de resposta objetiva (ORR) e sobrevida livre de progressão (PFS) avaliadas pelo investigador.

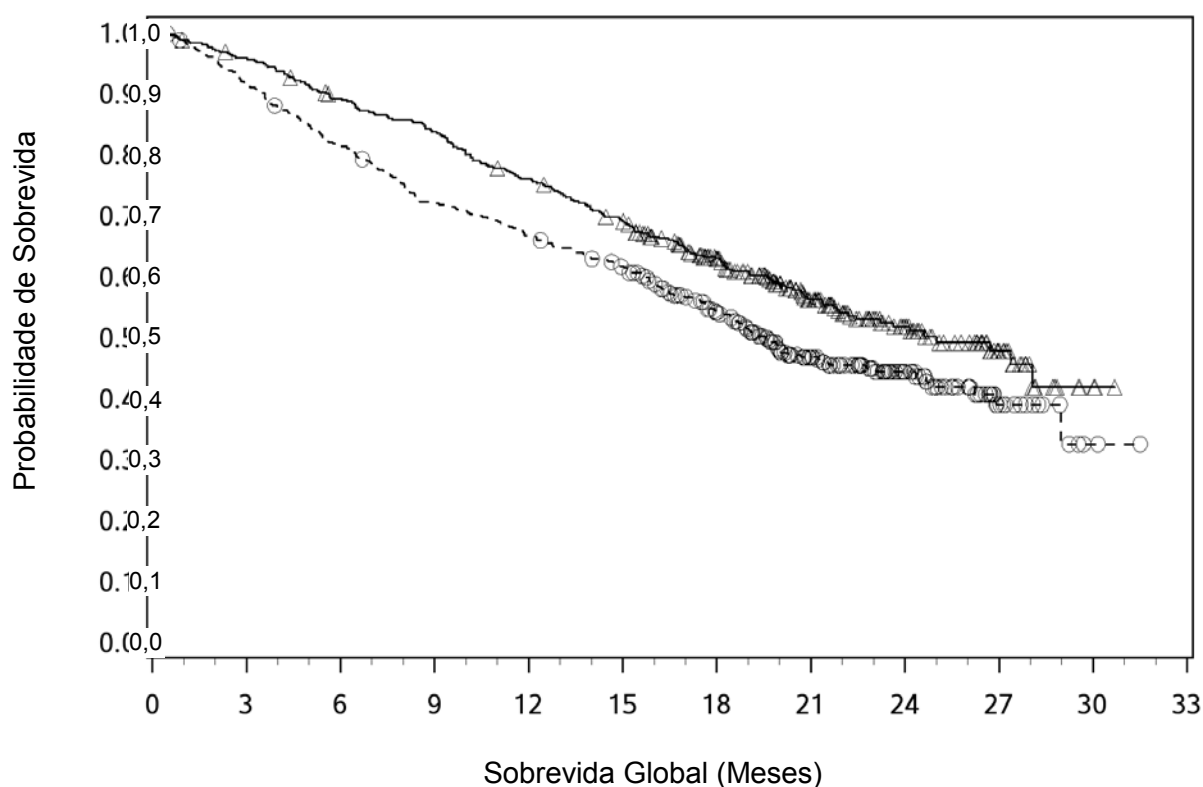
As características da linha basal foram em geral equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana foi de 62 anos (variação: 18 - 88) com 40% com ≥ 65 anos de idade e 9% com ≥ 75 anos de idade. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (75%) e caucasiana (88%), todos os grupos de risco do *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) foram representados, e 34% e 66% dos pacientes apresentaram uma KPS na linha basal de 70 a 80% e de 90 a 100%, respectivamente. A maioria dos pacientes (72%) foi tratada com uma terapia antiangiogênica prévia. A duração mediana do tempo desde o diagnóstico inicial até a randomização foi de 2,6 anos no grupo de nivolumabe e

no grupo de everolimo. A duração mediana do tratamento foi de 5,5 meses (variação: 0 - 29,6⁺ meses) em pacientes tratados com nivolumabe e de 3,7 meses (variação: 6 dias - 25,7⁺ meses) em pacientes tratados com everolimo.

O tratamento com nivolumabe foi continuado após progressão em 44% dos pacientes.

As curvas de Kaplan-Meier para OS são apresentadas na Figura 9.

Figura 9: Curvas de Kaplan-Meier da OS (CA209-025)



Número de Indivíduos em Risco

Nivolumabe

410 389 359 337 305 275 213 139 73 29 3 0

Everolimo

411 366 324 287 265 241 187 115 61 20 2 0

—△— Nivolumabe 3 mg/kg (eventos: 183/410), mediana e IC de 95%: 25,00 (21,75, N.A.)

--○-- Everolimo 10 mg (eventos: 215/411), mediana e IC de 95%: 19,55 (17,64, 23,06)

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na OS para pacientes randomizados para nivolumabe, em comparação com o everolimo, na análise interina predefinida quando 398 eventos fossem observados (70% do número planejado de eventos da análise final)

(Tabela 6 e Figura 9). O benefício na OS foi observado independentemente do nível de expressão de PD-L1. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Resultados de eficácia (CA209-025)

	Nivolumabe (n=410)		Everolimo (n=411)	
Sobrevida global				
Eventos	183 (45)		215 (52)	
Razão de risco	0,73			
IC de 98,52%	(0,57; 0,93)			
Valor p	0,0018			
Mediana (IC de 95%)	25,0 (21,7; NE)		19,6 (17,6; 23,1)	
Taxa (IC de 95%)				
Em 6 meses	89,2 (85,7; 91,8)		81,2 (77,0; 84,7)	
Em 12 meses	76,0 (71,5; 79,9)		66,7 (61,8; 71,0)	
Resposta objetiva	103	(25,1%)	22	(5,4%)
(IC de 95%)	(21,0; 29,6)		(3,4; 8,0)	
Razão de probabilidades (IC de 95%)	5,98 (3,68; 9,72)			
Valor p	< 0,0001			
Resposta completa (CR)	4	(1,0%)	2	(0,5%)
Resposta parcial (PR)	99	(24,1%)	20	(4,9%)
Doença estável (DE)	141	(34,4%)	227	(55,2%)
Duração mediana da resposta				
Meses (variação)	11,99	(0,0-27,6 ⁺)	11,99	(0,0 ⁺ -22,2 ⁺)
Tempo mediano até a resposta				
Meses (variação)	3,5	(1,4-24,8)	3,7	(1,5-11,2)
Sobrevida livre de progressão				
Eventos	318 (77,6)		322 (78,3)	
Razão de risco	0,88			
IC de 95%	(0,75; 1,03)			
Valor p	0,1135			
Mediana (IC de 95%)	4,6 (3,71; 5,39)		4,4 (3,71; 5,52)	

“+” indica uma observação censurada.

O tempo mediano até o início da resposta objetiva foi de 3,5 meses (variação: 1,4 - 24,8 meses) após o início do tratamento com nivolumabe. Quarenta e nove respondedores (47,6%) apresentaram respostas em andamento com uma duração que variou de 0,0 - 27,6⁺ meses.

A subescala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms* [Avaliação Funcional da Terapia Anticâncer – Indicador de Sintomas Renais - Sintomas Relacionados à Doença] (FKSI-DRS) da FKSI-15 foi utilizada para avaliar a taxa de progressão dos sintomas relacionados à doença em cada braço de tratamento. Com uma taxa de conclusão de 80% no primeiro ano, o nivolumabe demonstrou um impacto favorável sobre a taxa de progressão dos sintomas relacionados à doença. As pontuações para o grupo de nivolumabe aumentaram no decorrer do tempo e foram significativamente diferentes das alterações medianas no grupo de everolimo em cada ponto de avaliação até a semana 104.

Linfoma de Hodgkin Clássico

Estudo de Fase 2, aberto, de múltiplas coortes (CA209-205) e Estudo de Fase 1b, aberto, multicêntrico, de escalonamento de dose (CA209-039)

A segurança e a eficácia de nivolumabe 3 mg/kg como monoterapia para o tratamento de LHc recidivado ou refratário após transplante autólogo de células-tronco (TACT) e tratamento com brentuximabe vedotina foram avaliadas em dois estudos globais, multicêntricos, abertos, de braço único (CA209-205 e CA209-039).

O CA209-205 é um estudo de Fase 2, aberto, de múltiplas coortes, de braço único com nivolumabe no LHc que está em andamento. Aqui serão apresentados dados referentes somente à coorte B que incluiu 80 pacientes que receberam nivolumabe 3 mg/kg em monoterapia, administrado por via intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas, após TACT e tratamento com brentuximabe vedotina.

As primeiras avaliações tumorais foram conduzidas 9 semanas após o início do tratamento e continuaram posteriormente até a progressão da doença ou descontinuação do tratamento. O desfecho de eficácia primário foi taxa de resposta objetiva (ORR) como determinado pelo comitê independente de revisão de radiologia (IRRC). Medidas adicionais de eficácia incluíram a duração da resposta, sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS).

O CA209-039 é um estudo de Fase 1b, aberto, multicêntrico, com doses escalonadas de nivolumabe em malignidades hematológicas recidivantes/refratárias, incluindo 23 pacientes com LHc tratados com nivolumabe 3 mg/kg em monoterapia; dos quais 15 pacientes receberam tratamento anterior com brentuximabe vedotina como terapia de resgate após TACT, de forma semelhante à Coorte B do estudo CA209-205. As primeiras avaliações tumorais foram conduzidas

4 semanas após o início do tratamento e continuaram posteriormente até a progressão da doença ou descontinuação do tratamento. As avaliações de eficácia incluíram ORR avaliada pelo investigador, e retrospectivamente avaliada por um IRRC além da duração da resposta.

Os dados dos 80 pacientes da Coorte B do CA209-205 e dos 15 pacientes do CA209-039 que receberam tratamento anterior com brentuximabe vedotina após o TACT foram integrados. As características de linha basal foram semelhantes entre os dois estudos (consulte a Tabela 7 abaixo).

Tabela 7: Características de linha basal de pacientes na Coorte B do CA209-205 e do CA209-039

	Coorte B do CA209-205 e CA209-039 (n = 95)	Coorte B do CA209-205 ^a (n = 80)	CA209-039 (n = 15)
Idade mediana, anos (variação)	37,0 (18-72)	37,0 (18-72)	40,0 (24-54)
Sexo	61 (64%) M / 34 (36%) F	51 (64%) M / 29 (36%) F	10 (67%) M / 5 (33%) F
Capacidade funcional do ECOG			
0	49 (52%)	42 (52,5%)	7 (47%)
1	46 (48%)	38 (47,5%)	8 (53%)
≥5 linhas anteriores de terapia sistêmica	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)
Radioterapia Anterior	72 (76%)	59 (74%)	13 (87%)
TACT Anterior			
1	87 (92%)	74 (92,5%)	13 (87%)
≥2	8 (8%)	6 (7,5%)	2 (13%)
Anos desde o transplante mais recente até a primeira dose da terapia em estudo, mediana (mín.-máx.)	3,5 (0,2-19,0)	3,4 (0,2-19,0)	5,6 (0,5-15,0)

^a 18/80 (22,5%) dos pacientes na Coorte B do CA209-205 apresentaram Sintomas B na linha basal.

A eficácia de ambos os estudos foi avaliada pelo mesmo IRRC. Os resultados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Resultados de eficácia em pacientes com linfoma de Hodgkin clássico recidivante/refratário

Número (n)	Coorte B do CA209-205 ^a e CA209-039 (n = 95)	Coorte B do CA209-205 ^a (n = 80)	CA209-039 (n = 15)
Resposta Objetiva , n (%); (IC de 95%)	63 (66%); (56, 76)	54 (68%); (56, 78)	9 (60%); (32, 84)
Remissão Completa (CR), n(%); (IC de 95%)	10 (11%); (5, 19)	10 (13%); (6, 22)	0 (0%); (0, 22)
Remissão Parcial (PR), n(%); (IC de 95%)	53 (56%); (45, 66)	44 (55%); (44, 66)	9 (60%); (32, 84)
Doença estável , n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Duração da Resposta (meses)^b			
Mediana (IC de 95%)			
Variação	14,3 (8,8; 20,3)	15,9 (7,8; 20,3)	12,0 (1,8; NE)
	0,0+, 23,1+	0,0+, 21,0+	1,8, 23,1+
Tempo Mediano até a Resposta			
Meses (variação)			
	2,1 (0,7 - 9,1)	2,2 (1,6-9,1)	0,8 (0,7; 4,1)
Duração Mediana do Acompanhamento			
Meses (variação)	22,6 (1,9 a 27,6)	22,7 (1,9-27,2)	21,9 (11,2 a 27,6)
Sobrevida livre de progressão			
Taxa (IC de 95%) em 12 meses			
	53 (42, 64)	51 (38, 62)	69 (37, 88)
Taxa (IC de 95%) em 18 meses	48 (36, 58)	47 (35, 59)	50 (19, 74)
Sobrevida global			
Mediana (IC de 95%)	Não alcançada	Não alcançada	Não alcançada (16, NE)
Taxa (IC de 95%) em 12 meses	95 (88, 98)	95 (87, 98)	93 (61, 99)
Taxa (IC de 95%) em 18 meses	89 (80, 94)	91 (82, 96)	80 (50, 93)

^a "+" indica observação censurada.

^a O acompanhamento estava em andamento no momento da apresentação dos dados

^b Determinado por indivíduos com CR e PR

NE = não estimável

Os sintomas B estavam presentes em 25% (18/80) dos pacientes na Coorte B do CA209-205 na linha basal. O tratamento com nivolumabe resultou em resolução rápida dos sintomas B em 88,9% (16/18) dos pacientes, com um tempo mediano até a resolução de 1,9 meses.

Dezessete pacientes receberam transplante (14 no CA209-205 e 3 no CA209-039) como terapia subsequente.

Em uma análise post-hoc dos 80 pacientes na Coorte B do CA209-205, 37 não apresentaram resposta ao tratamento anterior com brentuximabe vedotina. Entre esses 37 pacientes, o tratamento com nivolumabe resultou em uma ORR de 59,5% (22/37). A duração mediana da resposta é 18,0 meses (6,6, NE) para os 22 respondedores ao nivolumabe que tinham falhado em alcançar resposta com o tratamento anterior com brentuximabe vedotina.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

OPDIVO é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano (HuMAb) que se liga ao receptor de morte programada 1 (PD-1) e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2. O receptor de PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T, que demonstra estar envolvido no controle das respostas imunológicas das células T. A ligação do PD-1 com os ligantes PD-L1 e PD-L2, que são expressos nas células apresentadoras de antígenos e são expressos por tumores ou outras células no microambiente tumoral, resulta na inibição da proliferação das células T e da secreção de citocinas. OPDIVO potencializa as respostas das células T, incluindo respostas antitumorais, por meio do bloqueio da ligação de PD-1 aos ligantes PD-L1 e PD-L2. Em modelos de camundongos singênicos, o bloqueio da atividade de PD-1 resultou na redução do tamanho do tumor.

Imunogenicidade

Assim como todas proteínas terapêuticas, há uma possibilidade de uma resposta imunológica ao nivolumabe. Dos 2232 pacientes que foram tratados com nivolumabe 3 mg/kg em monoterapia a cada 2 semanas e avaliáveis para a presença de anticorpos contra o medicamento, 287 pacientes (12,9%) foram testados positivos para anticorpos contra o medicamento emergentes do tratamento através de um ensaio eletroquimioluminescente (ECL). Dezesesseis pacientes (0,7%) apresentaram anticorpos neutralizantes.

Não houver evidências de perda de eficácia, alterações no perfil toxicológico ou farmacocinético na presença de anticorpos contra o medicamento com base na análise de farmacocinética e da resposta à exposição.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de nivolumabe é linear na faixa de dose de 0,1 a 10 mg/kg. A média geométrica do coeficiente de variação [CV%] *clearance* (CL) é 7,9 mL/h (46%), a média geométrica do volume de distribuição no estado estacionário (Vss) é 6,6 L (24,4%) e a meia vida terminal de nivolumabe são 25,2 dias (55,4%), com base em uma análise de farmacocinética populacional.

O *clearance* de nivolumabe aumentou com o aumento do peso corporal. A dosagem normalizada pelo peso corporal resultou em concentrações de vale (mínimas) em estado de equilíbrio aproximadamente uniformes em uma grande variedade de pesos corporais (34-162 kg).

A via metabólica de nivolumabe não foi caracterizada. Sendo um anticorpo monoclonal totalmente

humano de IgG4, espera-se que nivolumabe seja degradado em peptídeos pequenos e aminoácidos por meio de vias catabólicas da mesma forma que IgG endógena.

Populações especiais

Uma análise da farmacocinética populacional não sugeriu qualquer diferença no *clearance* de nivolumabe com base na idade, sexo, raça, tipo de tumor sólido, tamanho do tumor e comprometimento hepático. Embora o status da capacidade funcional pelo ECOG, taxa de filtração glomerular (GFR) basal, albumina e peso corporal tenham um efeito sobre o *clearance* de nivolumabe, o efeito não foi clinicamente significativo. O *clearance* de nivolumabe em pacientes com LHc foi aproximadamente 32% menor em relação a pacientes com NSCLC. Tal redução não foi clinicamente significativa.

Comprometimento renal

O efeito do comprometimento renal sobre o *clearance* de nivolumabe foi avaliado em pacientes com comprometimento renal leve* (n=379), moderado* (n=179) ou grave* (n=2) em comparação aos pacientes com função renal normal* (n=342) em análises de farmacocinética populacional. Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes no *clearance* de nivolumabe entre pacientes com comprometimento renal leve ou moderado e pacientes com função renal normal. Dados de pacientes sem dano renal grave são muito limitados para chegar a conclusões nesta população. (vide **8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO**)

*Definições

- Normal: $GFR \geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$;
- Leve: $GFR < 90 \text{ e } \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$;
- Moderado: $GFR < 60 \text{ e } \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$;
- Grave: $GFR < 30 \text{ e } \geq 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$;

Comprometimento hepático

O efeito do comprometimento hepático sobre o *clearance* de nivolumabe foi avaliado em pacientes com diferentes tipos de tumor com comprometimento hepático leve* (n=351) e em pacientes com comprometimento hepático moderado* (n=10) em comparação aos pacientes com função hepática normal* (n=3096) nas análises farmacocinética da população. Não foi observada nenhuma diferença clinicamente importante no *clearance* de nivolumabe entre pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado e pacientes com função hepática normal. Nivolumabe não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave (vide **8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO**)

*Critérios de disfunção hepática do Instituto Nacional do Câncer

- Normal: *bilirrubina total* e *AST* \leq LSN
- Leve: *bilirrubina total* $> 1,0 \times$ a $1,5 \times$ LSN ou *AST* $>$ LSN
- Moderada: *bilirrubina total* $> 1,5 \times$ a $3 \times$ LSN e qualquer *AST*

- *Grave: bilirrubina total > 3 x LSN e qualquer AST*

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

OPDIVO (nivolumabe) está associado a reações adversas resultantes de atividade imunológica elevada (reações adversas relacionadas ao sistema imunológico) (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Quando há a suspeita de uma reação adversa relacionada ao sistema imunológico, etiologia alternativa deve ser descartada e deve-se considerar o uso de terapia imunossupressora.

Os pacientes devem ser monitorados continuamente uma vez que uma reação adversa com nivolumabe pode ocorrer a qualquer momento durante ou após a descontinuação da terapia de nivolumabe. Se imunossupressão com corticosteroides for utilizada para tratar uma reação adversa, uma redução gradual da imunossupressão de pelo menos 1 mês de duração deve ser iniciada quando observada melhora da reação adversa. A redução rápida da imunossupressão pode levar ao agravamento ou recorrência da reação adversa. Terapia imunossupressora não-corticosteroide deve ser adicionada caso haja agravamento ou não haja melhora apesar do uso de corticosteroides. Nivolumabe não deve ser reiniciado enquanto o paciente receber doses imunossupressoras de corticosteroides ou outra terapia imunossupressora. Antibióticos profiláticos devem ser utilizados para prevenir infecções oportunistas em pacientes que recebem terapia imunossupressora.

Pneumonite imuno-relacionada

Pneumonite grave ou doença pulmonar intersticial, incluindo casos fatais, foram observadas com nivolumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de pneumonite, como alterações radiográficas (p. ex.: opacidades em vidro fosco focal, filtrados irregulares), dispneia e hipóxia. Infecções e etiologias relacionadas à doença devem ser descartadas.

Para pneumonite de Grau 3 ou 4, nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.

Para pneumonite de Grau 2 (sintomática), nivolumabe deve ser suspenso e terapia com

corticosteroide deve ser iniciada em dose de 1 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. Após melhora, o nivolumabe poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide. Caso haja agravamento ou não ocorra melhora apesar do início do tratamento com corticosteroide, a dose de corticosteroide deve ser aumentada para 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente, e nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente.

Colite imuno-relacionada

Colite ou diarreia grave foi observada com nivolumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Os pacientes devem ser monitorados quanto à diarreia e sintomas adicionais de colite, como dor abdominal e muco ou sangue nas fezes. Infecções e etiologias relacionadas à doença devem ser descartadas.

Para diarreia ou colite de Grau 4, nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.

Para diarreia ou colite de Grau 3, nivolumabe deve ser suspenso e corticosteroides devem ser iniciados em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. Após melhora, o nivolumabe poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide. Caso haja agravamento ou não ocorra melhora apesar do início do tratamento com corticosteroide, o nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente.

Para diarreia ou colite de Grau 2, o nivolumabe deve ser suspenso. Diarreia ou colite persistente deve ser tratada com corticosteroide em dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. Após melhora, o nivolumabe poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide, se necessária. Caso haja agravamento ou não ocorra melhora apesar do início do tratamento com corticosteroide, a dose de corticosteroide deve ser aumentada para 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente, e nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente.

Hepatite imuno-relacionada

Hepatite grave foi observada com nivolumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de hepatite, como elevações de transaminase e de bilirrubina total. Infecções e etiologias relacionadas à doença devem ser descartadas.

Para elevação de transaminase ou de bilirrubina total de Grau 3 ou 4, nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.

Para elevação de transaminase ou bilirrubina total de Grau 2, o nivolumabe deve ser suspenso. Elevações persistentes desses valores laboratoriais devem ser tratadas com corticosteroide em dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. Após melhora, o nivolumabe poderá ser reiniciado depois a redução gradual do corticosteroide, se necessária. Caso haja agravamento ou não ocorra melhora apesar do início do tratamento com corticosteroide, a dose de corticosteroide deve ser aumentada para 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente e o nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente.

Nefrite ou disfunção renal imuno-relacionada

Nefrite grave e disfunção renal foram observadas com nivolumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de nefrite e disfunção renal. A maioria dos pacientes apresentou aumento assintomático da creatinina sérica. Etiologias relacionadas à doença devem ser descartadas.

Para elevação de creatinina sérica de Grau 4, nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.

Para elevação de creatinina sérica de Grau 2 ou 3, nivolumabe deve ser suspenso e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. Após melhora, o nivolumabe poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide. Caso haja agravamento ou não ocorra melhora apesar do início do tratamento com corticosteroide, a dose de corticosteroide deve ser aumentada para 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente, e o nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente.

Endocrinopatias imuno-relacionadas

Endocrinopatias graves, incluindo hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência adrenal (incluindo insuficiência adrenocortical secundária), hipofisite (incluindo hipopituitarismo), diabetes mellitus e cetoacidose diabética, foram observadas com nivolumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de endocrinopatias e mudanças

na função tireoideana. Os pacientes podem apresentar fadiga, dor de cabeça, alterações do estado mental, dor abdominal, hábitos intestinais anormais e hipotensão ou sintomas inespecíficos que podem se assemelhar a outras causas, como metástases cerebrais ou doença subjacente. A menos que uma etiologia alternativa tenha sido identificada, sinais ou sintomas de endocrinopatias devem ser considerados imuno-relacionados.

Para hipotireoidismo sintomático, nivolumabe deve ser suspenso e reposição de hormônio da tireoide deve ser iniciada conforme a necessidade. Para hipertireoidismo sintomático, nivolumabe deve ser suspenso e terapia com medicação para regulação da função tireoideana deve ser iniciada, conforme necessário. Terapia com Corticosteroide em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente também deve ser considerada se houver suspeita de inflamação aguda da tireoide. Após melhora, o nivolumabe poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide, se necessária. O monitoramento da função tireoideana deve continuar para garantir que a reposição hormonal adequada seja utilizada. O nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente para hipertireoidismo ou hipotireoidismo que ameace a vida (Grau 4).

Para insuficiência adrenal sintomática Grau 2, nivolumabe deve ser suspenso e reposição fisiológica de corticosteroide deve ser iniciada, conforme a necessidade. Nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente no caso de insuficiência adrenal severa (Grau 3) ou que ameace a vida (Grau 4). O monitoramento da função adrenal e dos níveis hormonais deve continuar para garantir que a reposição de corticosteroide adequada seja utilizada.

Para hipofisite sintomática Grau 2 ou 3, nivolumabe deve ser suspenso e reposição de hormônio deve ser iniciada, conforme a necessidade. Terapia com corticosteroide em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente também deve ser considerada se houver suspeita de inflamação aguda da hipófise. Após melhora, o nivolumabe poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide, se necessária. Nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente no caso de hipofisite que ameace a vida (Grau 4). O monitoramento dos níveis hormonais e da função da hipófise deve continuar para garantir que a reposição hormonal adequada seja utilizada.

Para diabetes sintomática, nivolumabe deve ser suspenso e reposição de insulina deve ser iniciada, conforme a necessidade. O monitoramento da glicemia deve continuar para garantir que a reposição de insulina adequada seja utilizada. O nivolumabe deve ser descontinuado permanentemente para diabetes que ameace a vida (Grau 4).

Reações adversas cutâneas imuno-relacionadas

Erupção cutânea severa foi observada com nivolumabe. Nivolumabe deve ser suspenso para

erupção cutânea Grau 3 e descontinuado para erupção cutânea Grau 4. Erupção cutânea severa deve ser manejada com altas doses de corticosteroide a uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.

Foram observados casos raros de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (TEN), alguns com desfecho fatal. Se aparecerem sinais e sintomas de SJS ou TEN, nivolumabe monoterapia deve ser suspenso e o paciente encaminhado para uma unidade especializada para avaliação e tratamento. Se o paciente tiver SJS ou TEN confirmada, é recomendada a descontinuação permanente de nivolumabe em monoterapia.

Outras reações adversas imuno-relacionadas

Outras reações adversas imuno-relacionadas clinicamente significativas foram observadas. Durante os estudos clínicos de nivolumabe, investigando diferentes doses e tipos de tumores, as seguintes reações adversas imuno-relacionadas foram relatadas em menos de 1% dos pacientes: pancreatite, uveíte, desmielinização, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo abducente e facial), síndrome de Guillain-Barré, síndrome miastênica, encefalite, gastrite, miosite, miocardite e rabdomiólise. Casos de Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada foram reportados durante o uso após aprovação de nivolumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS, Experiência Pós-comercialização**).

Para reações adversas imuno-relacionadas suspeitas, uma avaliação adequada deve ser realizada a fim de confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, nivolumabe deve ser suspenso e administração de corticosteroides deve ser realizada. Após melhora, o nivolumabe poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide. O nivolumabe deve ser permanentemente descontinuado por qualquer reação adversa imuno-relacionada grave que apresente recorrência e ameaça à vida.

Casos raros de miotoxicidade (miosite, miocardite e rabdomiólise), alguns com desfechos fatais, foram reportados com nivolumabe. Se um paciente desenvolver sinais e sintomas de miotoxicidade, deve ser implementado monitoramento próximo, e o paciente deve consultar um especialista para avaliação e tratamento o quanto antes. Com base na severidade da miotoxicidade, nivolumabe deve ser suspenso ou descontinuado (veja a seção **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**) e tratamento apropriado deve ser instituído.

Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados com inibidores de anti-PD-1. O tratamento com nivolumabe pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com nivolumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.

Reações infusionais

Reações infusionais graves foram relatadas em estudos clínicos de nivolumabe. No caso de uma reação infusional grave ou que ameace a vida, a infusão de nivolumabe deve ser descontinuada e terapia clínica apropriada deve ser administrada. Os pacientes com reação infusional leve ou moderada podem receber nivolumabe com monitoramento cuidadoso e uso de pré-medicação de acordo com os guias de tratamento locais para profilaxia de reações infusionais.

Populações especiais

Em todos os estudos registrados de nivolumabe, pacientes com doença autoimune, metástases cerebrais ativas (ou metástases leptomeningeais), *status* de capacidade funcional pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) >2 ou *status* de performance de Karnofsky (KPS) < 70%, e recebendo imunossupressores sistêmicos antes da entrada no estudo foram excluídos. Populações especiais excluídas dos estudos clínicos de nivolumabe por tipo de tumor são listadas abaixo: (vide

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA)

- *Melanoma*: pacientes com melanoma ocular/uveal.
- *NSCLC*: pacientes com doença pulmonar intersticial sintomática.
- *RCC*: pacientes com qualquer história ou recorrência de metástase cerebral.
- *LHC*: pacientes com doença pulmonar intersticial sintomática.

Carcinogênese, mutagênese e prejuízo à fertilidade

Nenhum estudo foi realizado para avaliar o potencial de nivolumabe para carcinogenicidade ou genotoxicidade. Estudos de fertilidade não foram realizados com nivolumabe. Em doses repetidas de 1 mês e 3 meses em estudos de toxicologia em macacos, não houveram efeitos notáveis nos órgãos reprodutores masculinos e femininos, entretanto, a maioria dos animais não era sexualmente maduro.

Gravidez

Não existem dados sobre o uso de nivolumabe em mulheres grávidas. Os estudos em animais demonstraram toxicidade embriofetal. Sabe-se que a IgG4 humana atravessa a barreira placentária e que nivolumabe é uma IgG4; portanto, o nivolumabe possui o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Nivolumabe não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam contracepção eficaz, salvo se o benefício clínico superar o possível risco. Mulheres devem ser aconselhadas a usar métodos contraceptivos por no mínimo 5 meses após a última dose de nivolumabe.

Categoria de Risco na Gravidez: C

Esse medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

Não se sabe se o nivolumabe é secretado no leite humano. Uma vez que muitos medicamentos, inclusive anticorpos, podem ser secretados no leite humano, não pode ser excluído um risco aos recém-nascidos e bebês. Deve ser tomada uma decisão sobre descontinuar a amamentação ou a terapia com nivolumabe, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Com base em suas propriedades farmacodinâmicas, é improvável que nivolumabe afete a capacidade de dirigir e operar máquinas. Em razão do potencial de reações adversas, como fadiga (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**), os pacientes devem ser orientados a ter cautela ao dirigir ou operar máquinas até que estejam certos de que nivolumabe não os afeta de forma adversa.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

OPDIVO (nivolumabe) é um anticorpo monoclonal humano; assim sendo, não foram conduzidos estudos de interação farmacocinética. Uma vez que anticorpos monoclonais não são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) ou outras enzimas metabolizadoras de medicamentos, não é antecipado que a inibição ou indução dessas enzimas por produtos medicinais co-administrados afete a farmacocinética de OPDIVO.

Outras formas de interação

Imunossupressão sistêmica

O uso na linha basal de corticosteroides sistêmicos e outros imunossupressores, antes do início de OPDIVO, deve ser evitado em razão de sua possível interferência com a atividade farmacodinâmica. Entretanto, corticosteroides sistêmicos e outros imunossupressores podem ser usados após iniciar OPDIVO para tratar as reações adversas imuno-relacionadas. O uso de imunossupressores sistêmicos após o início do tratamento com OPDIVO não parece comprometer a eficácia de OPDIVO.

7. PRECAUÇÕES DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

OPDIVO (nivolumabe) deve ser armazenado sob refrigeração entre 2°C e 8°C sob proteção da luz. Não congelar nem agitar.

Após preparo da infusão: Do ponto de vista microbiológico, uma vez aberto, o medicamento deve ser infundido ou diluído e infundido imediatamente. A administração da infusão de OPDIVO deve ser concluída dentro de 24 horas da sua preparação. Caso não seja utilizada imediatamente, a solução pode ser armazenada sob condições de refrigeração entre 2°C e 8°C e protegida da luz por até 24 horas.

Validade: 24 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, manter sob refrigeração (2°C a 8°C) e protegido da luz por não mais que 24 horas.

Propriedades organolépticas e físicas

OPDIVO é um líquido límpido a opalescente, incolor a amarelo pálido que pode conter algumas partículas leves.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos experientes no tratamento de câncer.

Posologia

A dose recomendada de OPDIVO é de 3 mg/kg, administrada por via intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas. O tratamento deve continuar enquanto um benefício clínico for observado ou até que o tratamento não seja mais tolerado pelo paciente.

Foram observadas respostas atípicas (isto é, um aumento transitório inicial no tamanho do tumor

ou pequenas novas lesões nos primeiros meses, seguido por diminuição do tamanho do tumor). É recomendado continuar o tratamento com nivolumabe para pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença até que a progressão da doença seja confirmada.

Modificações do Tratamento

O escalonamento ou a redução da dose não são recomendados. O atraso ou a descontinuação da dose poderão ser exigidos com base na segurança e tolerabilidade individuais. As orientações para descontinuação permanente ou suspensão das doses estão descritas na Tabela 9. As orientações detalhadas para o tratamento de reações adversas imuno-relacionadas estão descritas na seção 5.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Tabela 9: Recomendações de modificações do tratamento para OPDIVO

Reação adversa imuno-relacionada	Gravidade	Modificações do Tratamento
Pneumonite imuno-relacionada	Pneumonite Grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
	Pneumonite Grau 3 ou 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Colite imuno-relacionada	Diarreia ou colite Grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído.
	Diarreia ou colite Grau 3	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
	Diarreia ou colite Grau 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Hepatite imuno-relacionada	Elevações Grau 2 em aminotransferases (AST e/ou ALT) ou bilirrubina total	Suspender a(s) dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído.
	Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total Grau 3 ou 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Nefrite e disfunção renal imuno-relacionadas	Elevação de creatinina Grau 2 ou 3	Suspender a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
	Elevação de creatinina Grau 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Endocrinopatias imuno-relacionadas	Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite sintomáticos Grau 2 ou 3	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído.

Tabela 9: Recomendações de modificações do tratamento para OPDIVO

	Insuficiência adrenal Grau 2 Diabetes Grau 3	O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente.
	Hipotireoidismo Grau 4 Hipertireoidismo Grau 4 Hipofisite Grau 4 Insuficiência adrenal Grau 3 ou 4 Diabetes Grau 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Erupção cutânea imuno-relacionada	Erupção cutânea Grau 3	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
	Suspeita de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou necrólise epidérmica tóxica (TEN)	Suspender a(s) dose(s)
	Erupção cutânea Grau 4 SJS/TEN confirmada	Descontinuar o tratamento permanentemente.
	Grau 3 (primeira ocorrência)	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos ou melhorados e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
Outras reações adversas imuno-relacionadas	Miocardite Grau 3	Descontinuar o tratamento permanentemente.
	Grau 4 ou Grau 3 recorrente; Grau 2 ou 3 persistente apesar da modificação do tratamento; impossibilidade de reduzir a dose de corticosteroide para 10 mg ao dia de prednisona ou equivalente	Descontinuar o tratamento permanentemente.

Observação: Os graus de toxicidade estão de acordo com os Critérios de Terminologia Comum de Eventos Adversos do Instituto Nacional de Câncer versão 4.0 (NCI-CTCAE v4).

Nivolumabe deve ser permanentemente descontinuado para:

- Reações adversas de Grau 4 e reações adversas recorrentes de Grau 3.
- Reações adversas persistentes de Grau 2 ou 3 independentemente do manejo.

Populações especiais

População Pediátrica

A segurança e a eficácia de OPDIVO (nivolumabe) em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Idosos

Nenhuma diferença geral na segurança ou eficácia foi relatada entre pacientes idosos (≥ 65 anos) e mais jovens (< 65 anos). Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos (≥ 65 anos).

Comprometimento renal

A segurança e a eficácia de OPDIVO (nivolumabe) não foram estudadas em pacientes com comprometimento renal grave. Com base nos resultados de farmacocinética da população, não é exigido nenhum ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Populações Especiais**).

Comprometimento hepático

A segurança e a eficácia de OPDIVO (nivolumabe) não foram estudadas em pacientes com comprometimento hepático grave. Com base nos resultados de farmacocinética da população, não é exigido nenhum ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Populações Especiais**). Os dados de pacientes com comprometimento hepático grave são muito limitados para chegar a conclusões nestas populações. OPDIVO (nivolumabe) deve ser administrado com cautela em pacientes com comprometimento hepático grave (bilirrubina total $> 3 \times$ LSN e qualquer AST).

Método de administração

OPDIVO (nivolumabe) é somente para uso intravenoso. Deve ser administrado como uma infusão intravenosa ao longo de um período de 60 minutos. A infusão deve ser administrada por meio de um filtro estéril, não pirogênico, de baixa ligação proteica e em linha, com um tamanho de poro de 0,2-1,2 μm .

OPDIVO (nivolumabe) não deve ser administrado como uma administração intravenosa rápida ou por bolus.

A dose total necessária de OPDIVO (nivolumabe) pode ser infundida diretamente como uma solução de 10 mg/mL ou pode ser diluída até 1 mg/mL com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose 50 mg/mL (5%).

Preparo e Administração

Cálculo da dose

A dose prescrita para o paciente é dada em mg/kg. Com base na dose prescrita, calcule a dose total a ser administrada. Pode ser necessário mais de um frasco de OPDIVO concentrado para gerar a dose total para o paciente.

- A dose total de OPDIVO (nivolumabe) em mg = o peso do paciente em kg x a dose prescrita em mg/kg.
- O volume de OPDIVO concentrado para preparar a dose (mL) = a dose total em mg, dividida por 10 (a concentração de OPDIVO concentrado é de 10 mg/mL).

Preparo da infusão

A preparação deve ser realizada por profissionais treinados de acordo com os procedimentos de boas práticas especialmente com relação à assepsia.

OPDIVO (nivolumabe) pode ser usado para administração intravenosa:

- sem diluição, após transferência para um recipiente de infusão usando uma seringa estéril apropriada; ou
- após diluição para concentrações de até 1 mg/mL. A concentração final da infusão deve variar entre 1 e 10 mg/mL. O OPDIVO concentrado pode ser diluído com:
 - solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%); ou
 - solução injetável de glicose 50 mg/mL (5%).

ETAPA 1

- Inspeção o OPDIVO concentrado quanto a materiais particulados ou descoloração. Não agite o frasco. O OPDIVO concentrado é um líquido límpido a opalescente, incolor a amarelo-pálido. Descarte o frasco se a solução estiver turva, descolorida, ou contenha material particulado além de algumas partículas translúcidas a esbranquiçadas.
- Retire o volume necessário de OPDIVO concentrado usando uma seringa estéril apropriada.

ETAPA 2

- Transfira o OPDIVO concentrado para um frasco de vidro estéril vazio ou uma bolsa intravenosa (PVC ou poliolefina).
- Se aplicável, dilua com o volume necessário de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose 50 mg/mL (5%). Para facilitar o preparo, o concentrado pode também ser transferido diretamente para uma bolsa preenchida contendo o volume

adequado de solução cloreto de sódio para injeção de 9 mg/mL (0,9%) ou 50 mg/mL (5%) de solução de glicose para injeção.

- Misture cuidadosamente a infusão por rotação manual. Não agite.

Administração

A infusão de OPDIVO (nivolumabe) não deve ser administrada como injeção rápida ou por bolus. Administre a infusão de OPDIVO (nivolumabe) por via intravenosa durante um período de 60 minutos. Utilize um equipo de infusão e um filtro em linha estéril, não pirogênico de baixa ligação proteica (tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm).

A infusão de OPDIVO (nivolumabe) não deve ser administrada ao mesmo tempo e no mesmo acesso venoso que outros agentes. Utilize um acesso venoso separado para a infusão.

A infusão de OPDIVO (nivolumabe) é compatível com:

- Recipientes de PVC
- Recipientes de poliolefina
- Frascos de vidro
- Equipo de infusão de PVC
- Filtros em linha com membranas de polietersulfona com tamanho de poros de 0,2 a 1,2 µm.

Após a administração da dose de nivolumabe, lave o equipo com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose 50 mg/mL (5%).

Descarte

Não armazene qualquer porção não utilizada da solução injetável para reutilização. Qualquer resíduo de medicamento ou material residual não utilizado deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

OPDIVO (nivolumabe) está associado a reações adversas resultantes de atividade imunológica elevada ou excessiva. A maioria delas, incluindo reações graves, foi resolvida após o início da terapia clínica apropriada ou da retirada de nivolumabe (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

No conjunto de dados agrupados de OPDIVO 3 mg/kg em monoterapia nos tipos de tumores, as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram fadiga (30%), erupção cutânea (17%), prurido (13%), diarreia (13%) e náusea (12%). A maioria das reações adversas foi leve a moderada (Grau 1 ou 2).

As reações adversas relatadas no conjunto de dados agrupado para pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia (n=2578) estão apresentados na Tabela 10. Tais reações são apresentadas por classe de sistema orgânico e por frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 10: Reações Adversas em estudos clínicos

	Nivolumabe monoterapia
Infecções e infestações	
Comum	infecção do trato respiratório superior
Incomum	pneumonia, ^a bronquite
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos)	
Rara	linfadenite histiocítica necrosante (linfadenite de Kikuchi)
Distúrbios do sistema linfático e do sangue	
Incomum	eosinofilia
Distúrbios do sistema imunológico	
Comum	reação relacionada à infusão, ^b hipersensibilidade ^b
Rara	reação anafilática ^b
Distúrbios endócrinos	
Comum	hipotireoidismo, hipertireoidismo, hiperglicemia ^b
Incomum	insuficiência adrenal, hipopituitarismo, hipofisite, diabetes mellitus, tireoidite
Rara	cetoacidose diabética
Distúrbios de metabolismo e de nutrição	
Comum	diminuição do apetite
Incomum	desidratação, acidose metabólica
Distúrbios do sistema nervoso	

Comum	neuropatia periférica, dor de cabeça, tontura
Incomum	polineuropatia, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo abducente e facial)
Rara	síndrome de Guillain-Barré, desmielinização, síndrome miastênica, encefalite ^{a,b}
Distúrbios oculares	
Incomum	uveíte, visão embaçada, olho seco
Distúrbios cardíacos	
Incomum	taquicardia
Rara	arritmia (incluindo arritmia ventricular), miocardite, ^{a,c} fibrilação atrial
Distúrbios vasculares	
Comum	hipertensão
Rara	vasculite
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Comum	pneumonite, ^{a,b} dispnéia, ^a tosse
Incomum	derrame pleural
Rara	infiltração pulmonar
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum	diarreia, náusea
Comum	colite ^a , estomatite, vômito, dor abdominal, constipação, boca seca
Incomum	pancreatite, gastrite
Rara	úlcera duodenal
Distúrbios hepatobiliares	
Incomum	hepatite, ^b
Rara	colestase
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Muito comum	erupção cutânea, ^d prurido
Comum	vítiligo, pele seca, eritema, alopecia
Incomum	eritema multiforme, psoríase, rosácea, urticária
Rara	necrólise epidérmica tóxica, ^{a,c} Síndrome de Stevens-Johnson ^{a,c}
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Comum	dor musculoesquelética, ^e artralgia

Incomum	polimialgia reumática, artrite
Rara	miopatia, miosite (incluindo polimiosite) ^{a,c} , rabdomiólise ^{a,c} , síndrome de Sjogren
Distúrbios renais e urinários	
Incomum	nefrite túbulo-intersticial, insuficiência renal (incluindo dano renal agudo) ^{a,b}
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Muito comum	fadiga
Comum	pirexia, edema (incluindo edema periférico)
Incomum	dor, dor torácica
Investigações	
Comum	emagrecimento

^a Casos fatais foram reportados em estudos clínicos completos ou em andamento.

^b Casos de ameaça à vida foram reportados em estudos clínicos completos ou em andamento.

^c Incluindo aqueles relatados em estudos fora do conjunto de dados agrupados. A frequência baseia-se na exposição à escala do programa.

^d Erupção cutânea é um termo composto que inclui erupção cutânea maculopapular, eritematosa, pruriginosa, folicular, macular, morbiliforme, papular, pustular, papuloescamosa, vesicular, generalizada, esfoliativa, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa, dermatite psoriasiforme, erupção da droga.

^e Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor nos ossos, dor torácica musculoesquelética, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades, dor vertebral.

Descrição de reações adversas selecionadas

As orientações de tratamento dessas reações adversas são descritas na seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

Pneumonite imuno-relacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de pneumonite, incluindo doença intersticial pulmonar e infiltração pulmonar, foi de 3,4% (87/2578). A maioria dos casos foram Grau 1 ou 2 em severidade reportados em 0,8% (21/2578) e 1,7% (44/2578) dos pacientes, respectivamente. Casos Grau 3 e 4 foram reportados em 0,7% (19/2578) e <0,1% (1/2578) dos pacientes, respectivamente. Dois casos Grau 5 (<0,1%) foram reportados nesses estudos.

O tempo mediano até a manifestação foi de 3,6 meses (variação: 0,2-19,6). Trinta e um pacientes (1,2%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Sessenta pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 1,0 mg/kg (variação: 0,5 - 17,6) por uma duração mediana de 3,4

semanas (variação: 0,1 - 13,1). A resolução ocorreu em 63 pacientes (72%), com um tempo mediano até a resolução de 6,1 semanas (variação: 0,1⁺ - 96,7⁺); ⁺ indica uma observação censurada.

Colite imuno-relacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de diarreia, colite ou evacuações intestinais frequentes foi de 13,1% (339/2578). A maioria dos casos foram Grau 1 ou 2 em severidade reportados em 8,5% (220/2578) e 3,0% (78/2578) dos pacientes, respectivamente. Casos Grau 3 foram reportados em 1,6% (41/2578) dos pacientes. Nenhum caso Grau 4 ou 5 foi relatado.

O tempo mediano até a manifestação foi de 1,8 meses (variação: 1 dia - 26,6 meses). Vinte pacientes (0,8%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Quarenta e nove pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 1,0 mg/kg (variação: 0,4 - 4,7) por uma duração mediana de 2,4 semanas (variação: 0,1 - 30,7). A resolução ocorreu em 296 pacientes (88%), com um tempo mediano até a resolução de 2,1 semanas (variação: 0,1 - 124,4⁺).

Hepatite imuno-relacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de anormalidades no teste de função hepática foi de 6,7% (173/2578). A maioria dos casos foi Grau 1 ou 2 em severidade reportados em 3,5% (91/2578) e 1,2% (32/2578) dos pacientes, respectivamente. Casos Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 1,6% (41/2578) e 0,3% (9/2578) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso Grau 5 foi relatado.

O tempo mediano até a manifestação foi de 2,1 meses (variação: 1 dia - 27,6 meses). Vinte e sete pacientes (1,0%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Trinta e seis pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 1,2 mg/kg (variação: 0,4 - 4,7) por uma duração mediana de 2,6 semanas (variação: 0,1 - 8,9). A resolução ocorreu em 132 pacientes (77%), com um tempo mediano até a resolução de 5,9 semanas (variação: 0,1 - 82,6⁺).

Nefrite ou disfunção renal imuno-relacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de nefrite e disfunção renal foi de 2,8% (71/2578). A maioria dos casos foram Grau 1 ou 2 em severidade reportados em 1,6% (41/2578) e 0,7% (18/2578) dos pacientes, respectivamente. Casos Grau 3 e 4 foram reportados em 0,4% (11/2578) e <0,1% (1/2578) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso Grau 5 de nefrite ou disfunção renal foi relatado.

O tempo mediano até a manifestação foi de 2,3 meses (variação: 1 dia - 18,2 meses). Sete pacientes (0,3%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Dezenove pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 0,8 mg/kg (variação: 0,5 - 3,6) por uma duração mediana de 2,9 semanas (variação: 0,1 - 67,0). A resolução ocorreu em 42 pacientes (62%), com um tempo mediano até a resolução de 12,1 semanas (variação: 0,3 - 79,1⁺).

Endocrinopatias imuno-relacionadas

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de distúrbios da tireoide incluindo hipotireoidismo ou hipertireoidismo foi de 9,6% (248/2578). A maioria dos casos foi Grau 1 ou 2 em severidade reportados em 4,2% (107/2578) e 5,4% (139/2578) dos pacientes, respectivamente. Distúrbios da tireoide Grau 3 foram relatados em ≤ 0,1% (2/2578) dos pacientes. Hipofisite (1 Grau 1, 2 Grau 2, 5 Grau 3 e 1 Grau 4), hipopituitarismo (4 Grau 2 e 1 Grau 3), insuficiência adrenal (1 Grau 1, 9 Grau 2 e 5 Grau 3), diabetes mellitus (3 Grau 2 e 1 Grau 3) e cetoacidose diabética (2 Grau 3) também foram relatadas. Nenhuma endocrinopatia Grau 5 foi relatada.

O tempo mediano até a manifestação dessas endocrinopatias foi de 2,8 meses (variação: 0,3 - 29,1). Três pacientes (0,1%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Dezoito pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 0,7 mg/kg (variação: 0,4 - 2,2) por uma duração mediana de 2,4 semanas (variação: 0,1 - 51,1). A resolução ocorreu em 117 pacientes (43%), Tempo até a resolução variando de 0,4 a 144 semanas.

Reações adversas cutâneas relacionadas ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de erupção cutânea foi de 26,4% (680/2578). A maioria dos casos foram Grau 1 em severidade relatados em 20,1% (518/2578) dos pacientes. Casos Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 5,1% (131/2578) e 1,2% (31/2578) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso Grau 4 ou 5 foi relatado.

O tempo mediano até a manifestação foi de 1,4 meses (variação: 1 dia - 27,9 meses). Oito pacientes (0,3%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Vinte e oito pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 0,9 mg/kg (variação: 0,4 - 2,8) por uma duração mediana de 1,9 semanas (variação: 0,1 - 122,6). A resolução ocorreu em 428 pacientes (64%), com um tempo mediano até a resolução 17,1 semanas (variação: 0,1 - 150,0⁺).

Reações Infusionais

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de hipersensibilidade/reações à infusão, incluindo reação anafilática, foi de 4,7% (121/2578), incluindo 6 casos Grau 3 (0,2%) e 2 Grau 4 (<0,1%). Nenhum caso Grau 5 foi relatado.

Experiência pós-comercialização

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

Distúrbios oculares: síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Anormalidades laboratoriais

Um resumo de anormalidades laboratoriais em relação à linha basal é apresentado na Tabela 11.

Tabela 11: Anormalidades laboratoriais

Teste	Número (%) de Pacientes com piora do teste laboratorial em relação à linha basal		
	Nivolumabe monoterapia		
	N ^a	Graus 1-4	Graus 3-4
Anemia ^b	2515	933 (37,1)	130 (5,2)
Trombocitopenia	2513	364 (14,5)	24 (1,0)
Leucopenia	2519	390 (15,5)	25 (1,0)
Linfopenia	2499	1063 (42,5)	249 (10,0)
Neutropenia	2501	312 (12,5)	27 (1,1)
Fosfatase alcalina elevada	2491	648 (26,0)	53 (2,1)
AST elevada	2495	693 (27,8)	67 (2,7)
ALT elevada	2503	551 (22,0)	56 (2,2)
Bilirrubina total elevada	2500	223 (8,9)	30 (1,2)
Creatinina elevada	2510	584 (23,3)	22 (0,9)
Amilase total elevada	1057	174 (16,5)	37 (3,5)
Lipase total elevada	1171	258 (22,0)	93 (7,9)
Hipercalcemia	2416	256 (10,6)	28 (1,2)
Hipocalcemia	2416	467 (19,3)	16 (0,7)
Hipercalemia	2454	490 (20,0)	45 (1,8)
Hipocalemia	2454	274 (11,2)	37 (1,5)
Hipermagnesemia	2215	111 (5,0)	15 (0,7)
Hipomagnesemia	2215	353 (15,9)	10 (0,5)
Hipernatremia	2456	134 (5,5)	3 (0,1)
Hiponatremia	2456	731 (29,8)	157 (6,4)
Hiperglicemia ^c	312	129 (41,3)	12 (3,8)
Hipoglicemia	309	25 (8,1)	3 (1,0)

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

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

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

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

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem

ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSAGEM

Nenhum caso de superdosagem foi relatado em estudos clínicos. Em caso de superdosagem, os pacientes devem ser atentamente monitorados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas, e tratamento sintomático apropriado deve ser instituído imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

11. REFERÊNCIAS

1. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517–2526.
2. Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, et al. Nivolumab Improved Survival vs Dacarbazine in Patients with Untreated Advanced Melanoma. 11th International Melanoma Congress (SMR); Nov 13-16, 2014; Zurich, Switzerland.
3. D'Angelo SP, Larkin J, Weber J, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab vs Investigator's Choice Chemotherapy (ICC) in Subgroups of Patients with Advanced Melanoma after Prior Anti-CTLA-4 Therapy. 11th International Melanoma Congress (SMR); Nov 13-16, 2014; Zurich, Switzerland.
4. Hodi FS, Kluger HM, Sznol M, et al. Long-term Survival of Ipilimumab-naïve Patients with Advanced Melanoma Treated with Nivolumab in A Phase 1 Trial. 11th International Melanoma Congress (SMR); Nov 13-16, 2014; Zurich, Switzerland.
5. Ramalingam SS, Mazieres J, Planchard D, et al. Single-arm phase 2 study of nivolumab as third-line therapy in patients with advanced squamous non-small cell lung cancer. Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology (CMSTO) 2014 Annual Meeting; Oct 29th-31st, 2014; Chicago, United States.
6. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Long-term survival, clinical activity and safety of nivolumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology (CMSTO) 2014 Annual Meeting; Oct 29th-31st, 2014; Chicago, United States.
7. Larkin J, Lao CD, Urba WJ, et al. Efficacy and safety of nivolumab in patients with BRAF V600 mutant and BRAF wild-type advanced melanoma: pooled analysis. *JAMA Oncol.* 2015; 1(4): 433-440.

8. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015;373:23-34.
9. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1803-1813.
10. Younes A, Santoro A, Shipp M et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol 2016.
11. Ansell, SM, Lesokhin, AM, Borrello I et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 2015;372:311-9.

Reg. MS – 1.0180.0408

Responsável Técnico:

Dra. Elizabeth M. Oliveira

CRF-SP nº 12.529

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Road 686 Km 2,3 Bo. Tierras Nuevas

Manati - Porto Rico - EUA

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP

CNPJ 56.998.982/0001-07

Venda sob prescrição médica

Restrito a hospitais

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 05/10/2017.





Rev1017a