

OPDIVO®
(nivolumabe)

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

Informações adicionais da Bula para o Profissional
de Saúde

(disponível apenas eletronicamente)



INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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 leptomenígeas 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 (SG). Os principais desfechos secundários de eficácia foram a sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta objetiva (TRO) avaliadas pelo investigador.

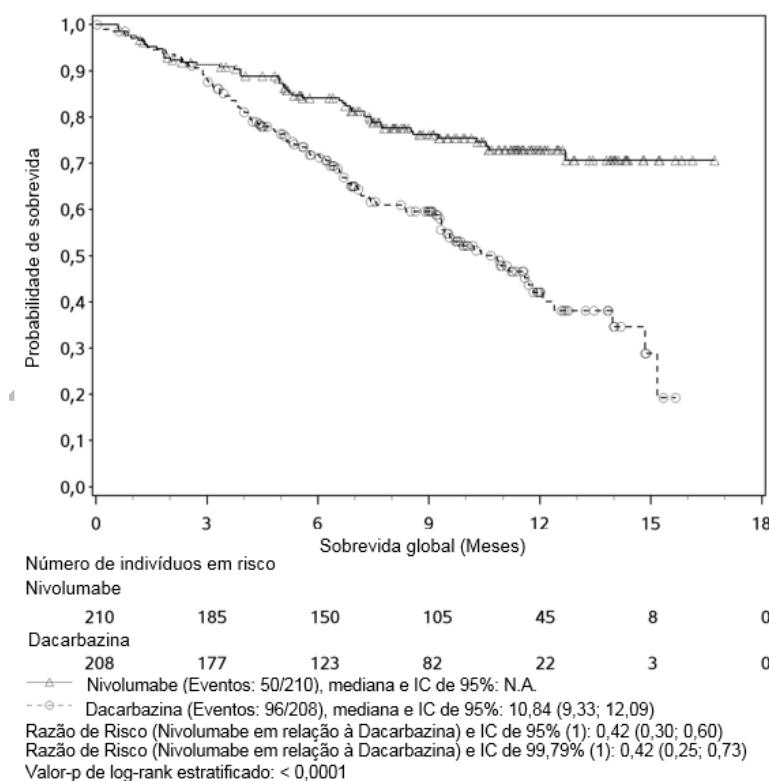
No total, 418 pacientes foram randomizados para nivolumabe (n=210) ou dacarbazina (n=208). As características basais foram equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana foi de 65 anos (faixa: 18 -

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 lactato desidrogenase (LDH) maior que o limite superior normal (LSN) ao entrar no estudo.

Nivolumabe demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global (SG) 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.

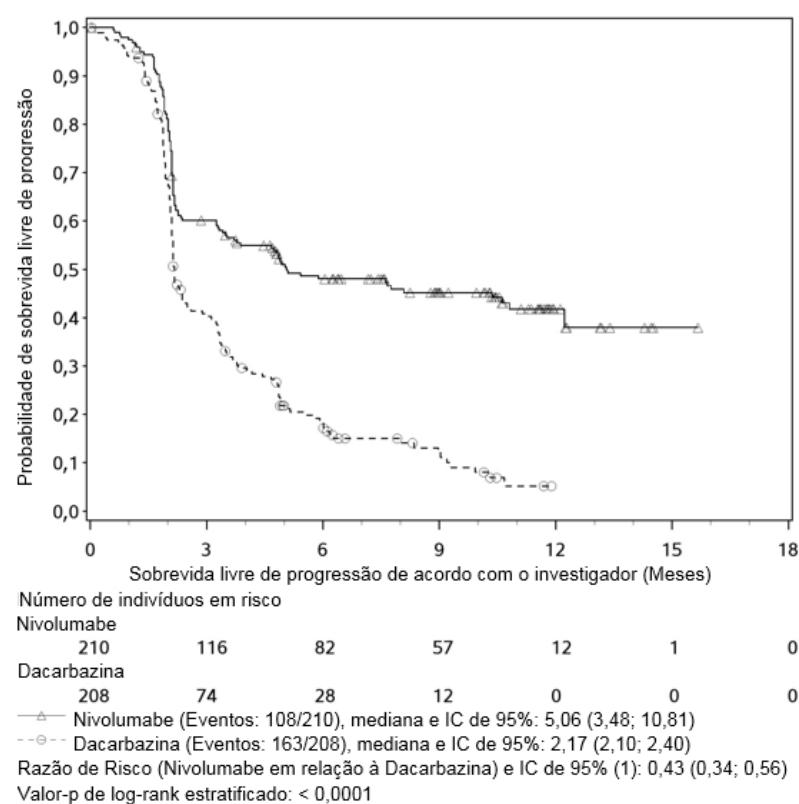
O benefício de SG observado foi demonstrado de forma consistente nos subgrupos de pacientes, incluindo capacidade funcional pelo ECOG na linha basal, estágio M, história clínica de metástases cerebrais e nível de LDH na linha basal. O benefício de sobrevida foi observado independentemente da expressão 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 SG são apresentadas na Figura 1.

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



Nivolumabe também demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação com a dacarbazina (RR=0,43 [IC de 95%: 0,34; 0,56]; valor-p < 0,0001). A SLP 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 SLP 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 SLP estimada aos 12 meses foi de 42% (IC de 95%: 34,0; 49,3) para nivolumabe. As curvas de Kaplan-Meier para SLP são apresentadas na Figura 2.

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



A taxa de resposta objetiva (TRO) 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]; valor-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%) (33,3; 47,0)	29
(IC de 95%)			(9,5; 19,4)
Razão de Probabilidades		4,06 (2,52; 6,54)	
(IC de 95%)			
Valor-p		< 0,0001	
Resposta Completa (RC)	16	(7,6%)	2
Resposta Parcial (RP)	68	(32,4%)	27
Doença Estável (DE)	35	(16,7%)	46
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 *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [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 (TRO) confirmada, conforme mensurado pelo comitê independente de revisão de radiologia (IRRC) utilizando RECIST 1.1, e comparação de sobrevida global (SG) 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 TRO, 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
(IC de 95%) n (%)		(23,5; 40,8)	(10,6%)
Resposta Completa (RC)	4	(3,3%)	0
Resposta Parcial (RP)	34	(28,3%)	5
Doença Estável (DE)	28	(23,3%)	16
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 TRO 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 (SLP) mediana foi de 3,7 meses (IC de 95%: 1,9; 9,3). A sobrevida global (SG) mediana foi de 17,3 meses (IC de

95%: 12,5; 36,7) e as taxas de SG 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.

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

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

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

Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HRQoL) foi avaliada pelo QLQ-C30 da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* [Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer] (EORTC). As características basais foram equilibradas entre os três grupos de tratamento. A idade mediana era de 61 anos (variação: 18 - 90), 65% dos pacientes eram homens e 97% eram caucasianos. A capacidade funcional pelo ECOG foi de 0 (73%) ou 1 (27%). A maioria dos pacientes apresentava doença em estágio IV do AJCC (93%); 58% apresentavam doença M1c no momento da entrada no estudo. Vinte e dois por cento dos pacientes receberam terapia adjuvante anterior. Trinta e dois por cento dos pacientes apresentavam avaliação positiva para a mutação BRAF; 26,5% dos pacientes apresentavam expressão de PD-L1 na membrana celular tumoral $\geq 5\%$. Quatro por cento dos pacientes apresentavam história clínica de metástases cerebrais e 36% dos pacientes apresentavam um nível de LDH basal maior que o LSN (limite superior normal) no momento de entrada no estudo.

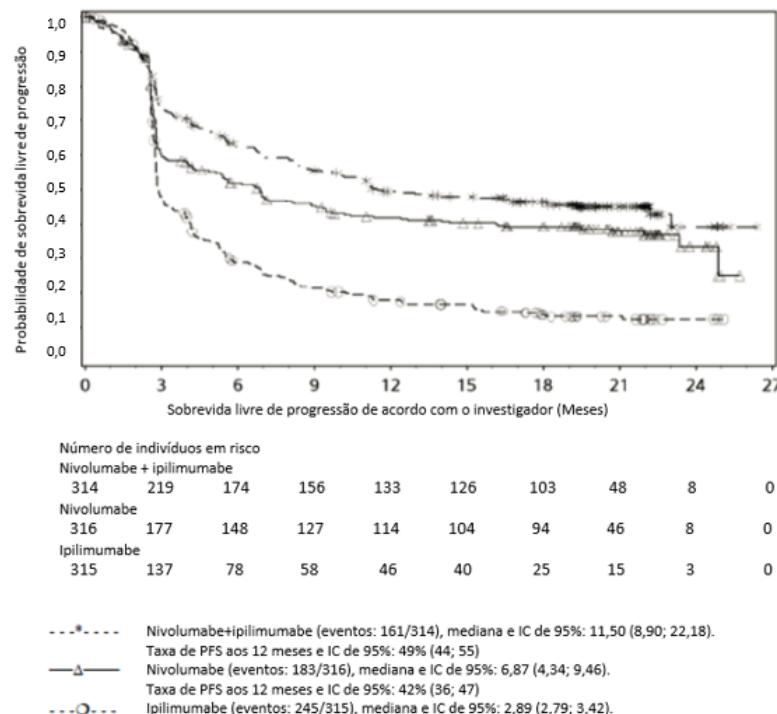
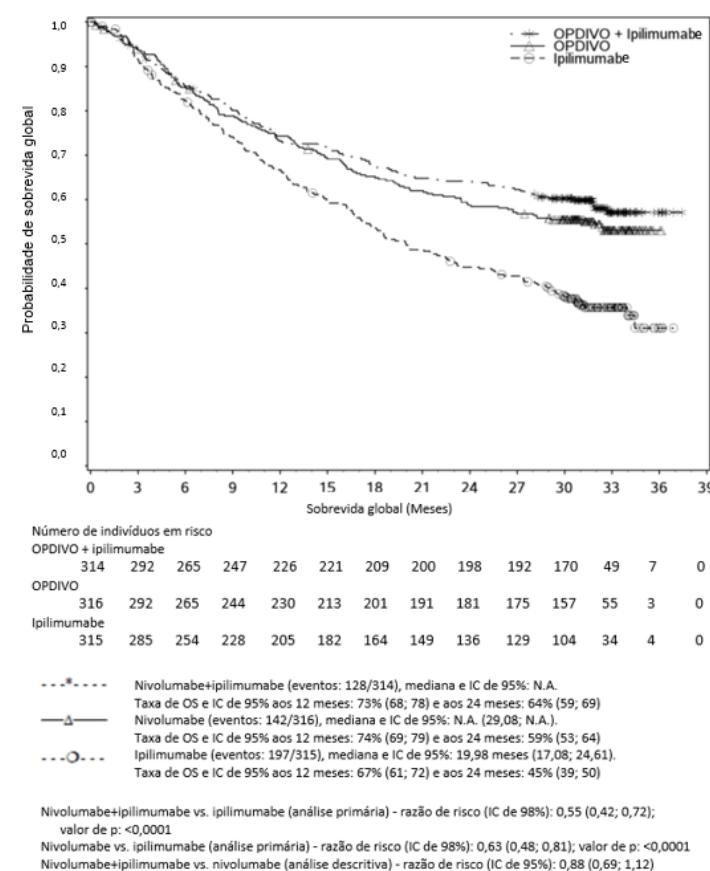
Ambos os braços contendo nivolumabe demonstraram ganho de SLP significativo, benefício de SG e maior TRO comparados com ipilimumabe monoterapia. Resultados de eficácia para todos os pacientes randomizados são mostrados na Tabela 3, Figura 3 e Figura 4.

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

Tabela 3: Resposta objetiva (CA209-067)

	Nivolumabe + ipilimumabe (n=314)	Nivolumabe (n=316)	Ipilimumabe (n=315)
Resposta objetiva			
Razão de probabilidades (IC de 95%) (vs. ipilimumabe)	185 (59%) (53,3; 64,4) 6,50 (3,81; 11,08)	141 (45%) (39,1; 50,3) 3,54 (2,10; 5,95)	60 (19%) (14,9; 23,8)
Resposta completa (RC)	54 (17%)	47 (15%)	14 (4%)
Resposta parcial (RP)	131 (42%)	94 (30%)	46 (15%)
Doença estável (DE)	36 (12%)	31 (10%)	67 (21%)
Duração da resposta			
Mediana (variação), em meses	Não alcançado (0 ⁺ - 33,3 ⁺)	31,1 meses (0 ⁺ - 32,3 ⁺)	18,2 meses (0 ⁺ - 31,5 ⁺)
Proporção > 12 meses de duração	64%	70%	53%
Proporção > 24 meses de duração	50%	49%	32%
TRO (IC de 95%) por tumor expressão PD-L1			
< 5%	56% (49,2; 63,0) n=210	42% (35,5; 49,3) n=208	18% (12,8; 23,8) n=202
≥ 5%	74% (61,4; 83,5) n=68	59% (47,2; 69,6) n=80	21% (12,7; 32,3) n=75
< 1%	55% (45,2; 63,5) n=123	35% (26,5; 44,4) n=117	19% (11,9; 27,0) n=113
≥ 1%	65% (57,1; 72,6) n=155	55% (47,2; 62,6) n=171	19% (13,2; 25,7) n=164

“+” indica observação censurada.

Figura 3: Sobrevida livre de progressão (CA209-067)**Figura 4: Sobrevida global (CA209-067)**

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

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

Eficácia por status de BRAF: após 18 meses de acompanhamento, pacientes positivos para mutação BRAF (V600) e com BRAF tipo selvagem randomizados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe apresentaram uma SLP mediana de 15,5 meses (IC de 95%: 8,0; NA) e 11,3 meses (IC de 95%: 8,3; 22,2), ao passo que aqueles randomizados para o braço de nivolumabe monoterapia tiveram uma PFS mediana de 5,6 meses (IC de 95%: 2,8; 9,3) e 7,1 meses (IC de 95%: 4,9; 14,3), respectivamente. Os resultados de eficácia para o status BRAF são apresentados na Tabela 4 para SG e Tabela 5 para TRO.

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

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

Acompanhamento mínimo de 28 meses.

NE=não estimado.

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

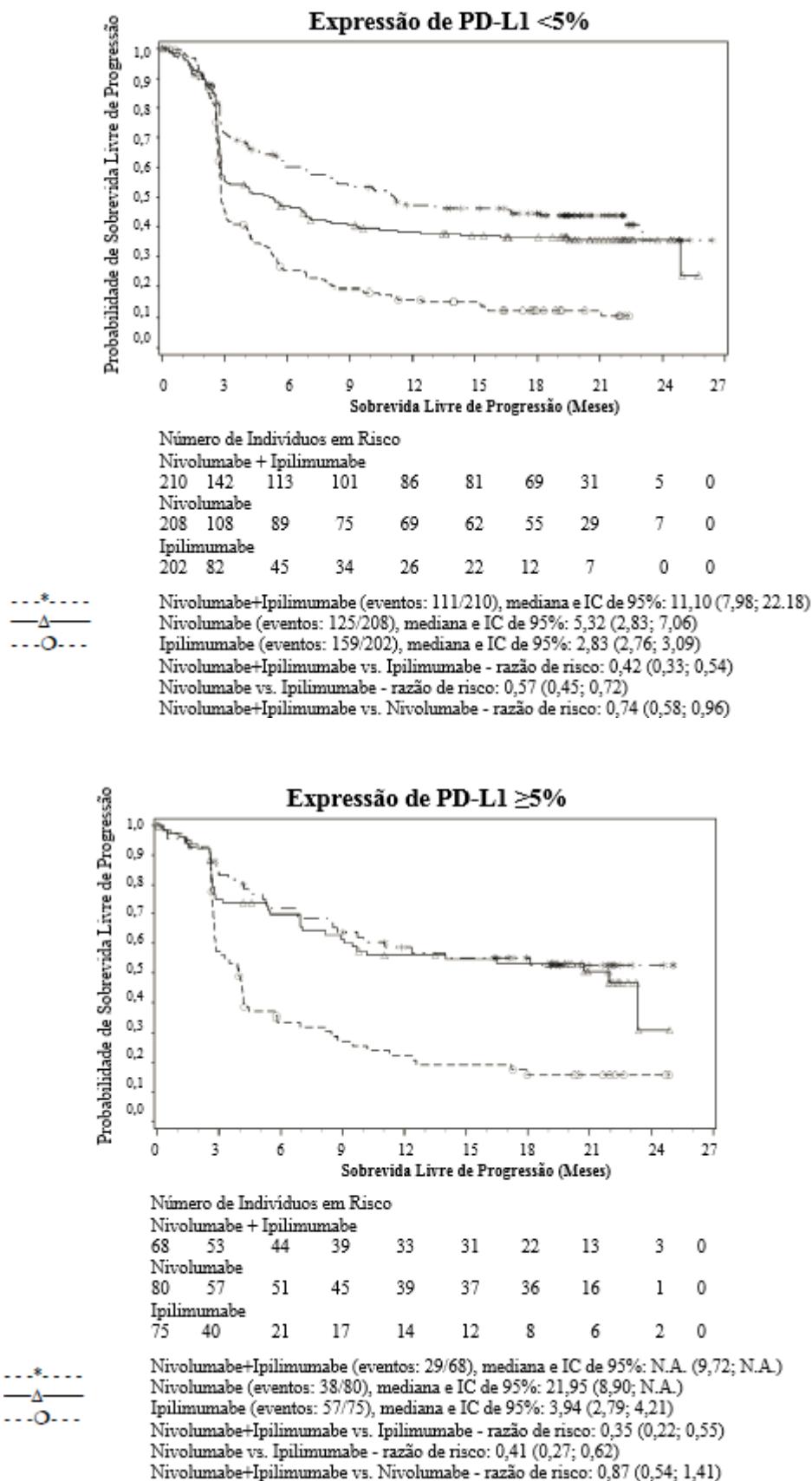
Tratamento	Positivo para mutação BRAF (V600)		BRAF tipo selvagem	
	Número de respostas/pacientes	TRO% (IC de 95%)	Número de respostas/pacientes	TRO% (IC de 95%)
nivolumabe +	69/102	68 (58; 77)	116/212	55 (48; 62)
ipilimumabe	36/98	37 (27; 47)	105/218	48 (41; 55)
nivolumabe	23/100	23 (15; 33)	37/215	17 (12; 23)
ipilimumabe				

^a Acompanhamento mínimo de 28 meses.

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

Em pacientes com expressão de PD-L1 tumoral baixa ou ausente (com base no nível de expressão predefinido $< 5\%$ e $< 1\%$), nivolumabe em combinação com ipilimumabe e nivolumabe em monoterapia demonstraram ganhos significativos para SLP e SG em comparação com ipilimumabe monoterapia. Nivolumabe em combinação com ipilimumabe demonstrou ganho maior para SLP e SG do que a nivolumabe em monoterapia. Em pacientes com expressão de PD-L1 tumoral $\geq 5\%$ e $> 1\%$, também se observou um ganho significativo para SLP e SG em relação à ipilimumabe para ambos os braços contendo nivolumabe. O aumento na SLP e SG foi semelhante entre nivolumabe em combinação com ipilimumabe e nivolumabe em monoterapia. Os resultados por nível de expressão PD-L1 são demonstrados nas Figuras 5 para SLP e Figura 6 para SG.

Figura 5: Sobrevida livre de progressão de acordo com a expressão de PD-L1 tumoral (CA209-067)



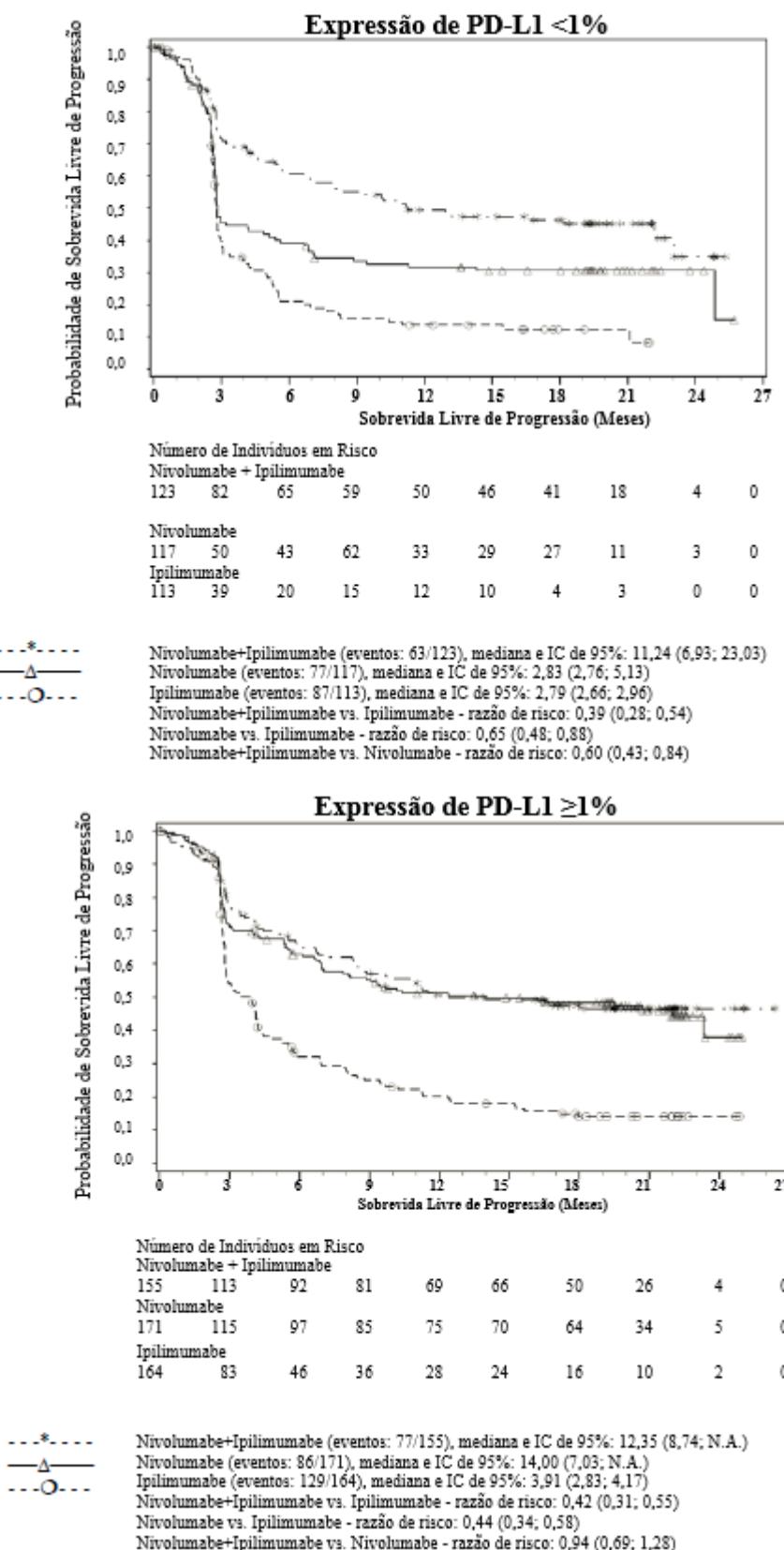
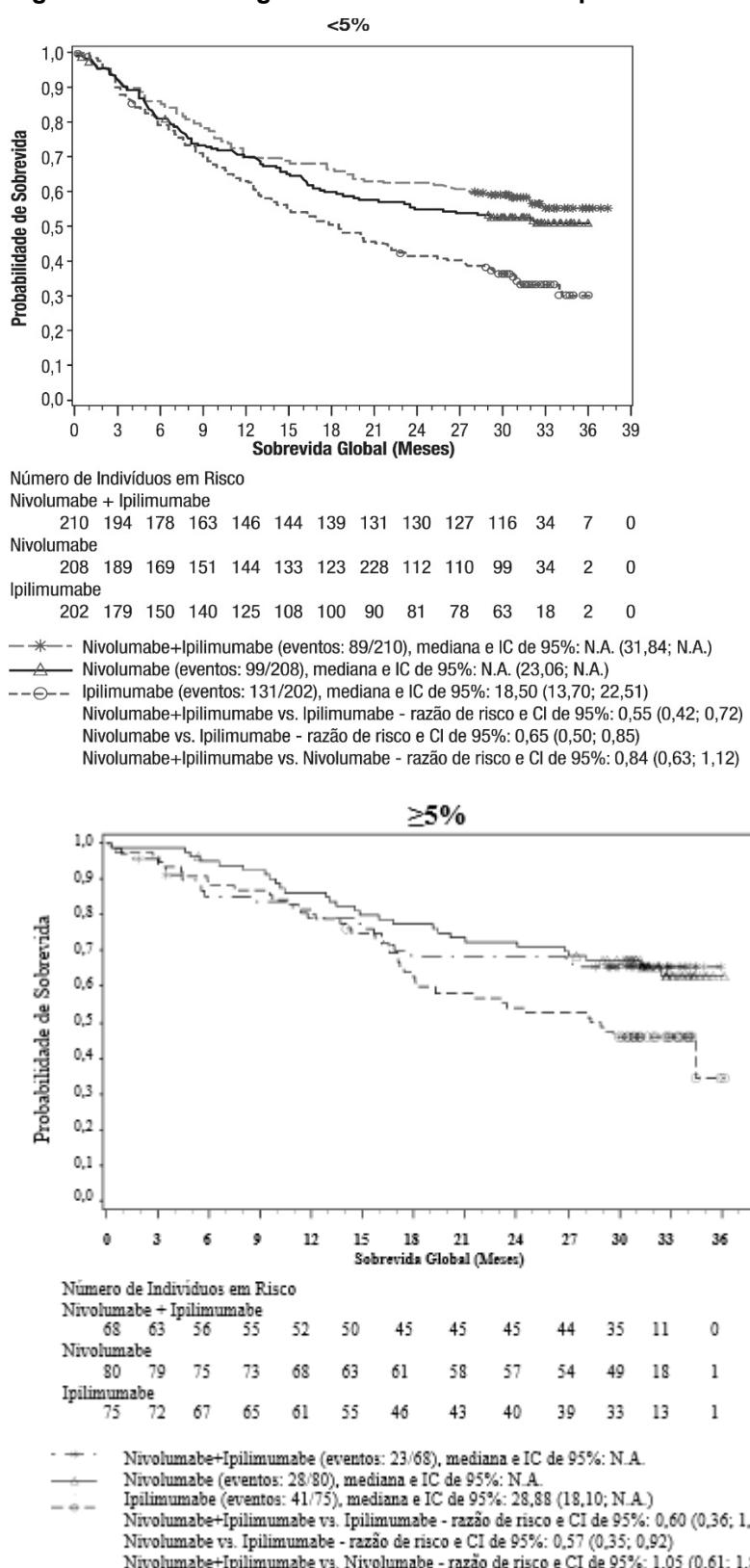
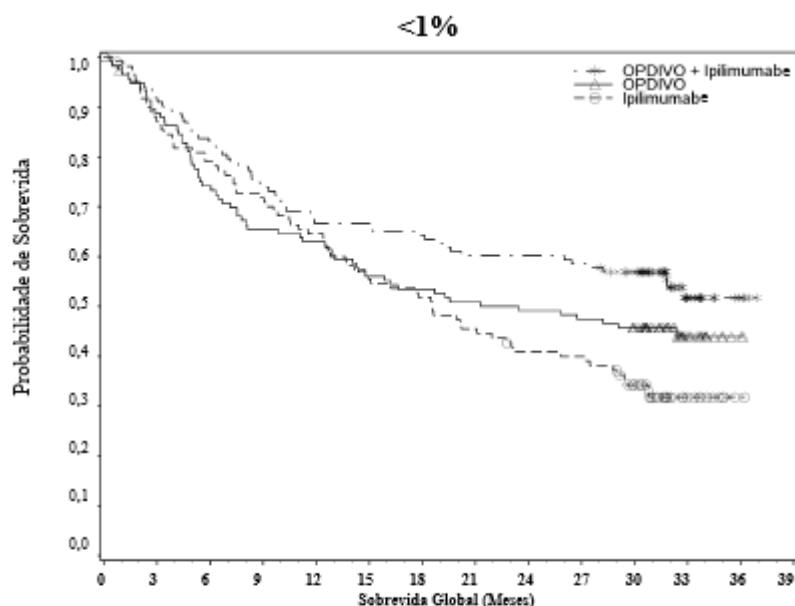


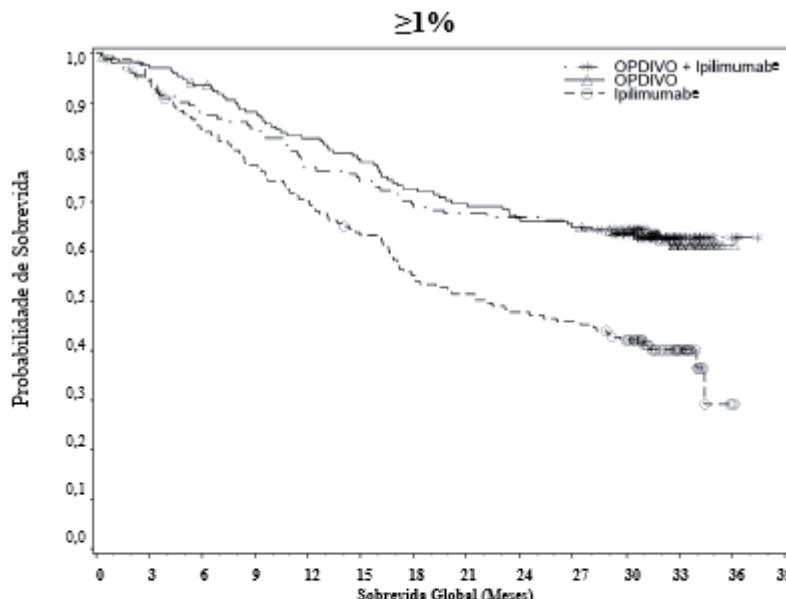
Figura 6: Sobrevida global de acordo com a expressão de PD-L1 tumoral (CA209-067)



Número de Individuos em Risco

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

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



Número de Individuos em Risco

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

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

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

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

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

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

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

Os resultados de eficácia para BRAF tipo selvagem são apresentados na Tabela 6 e na Figura 7.

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

Desfecho	Nivolumabe	
	+ ipilimumabe (n=72)	Ipilimumabe (n=37)
Taxa de resposta objetiva n (%) (IC de 95%)	44 (61%) (48,9; 72,4)	4 (11%) (3,0; 25,4)
Razão de probabilidade (IC de 95%)	12,96 (3,91; 54,49)	
Valor-p	< 0,0001	
Resposta completa (RC)	16 (22%)	0

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

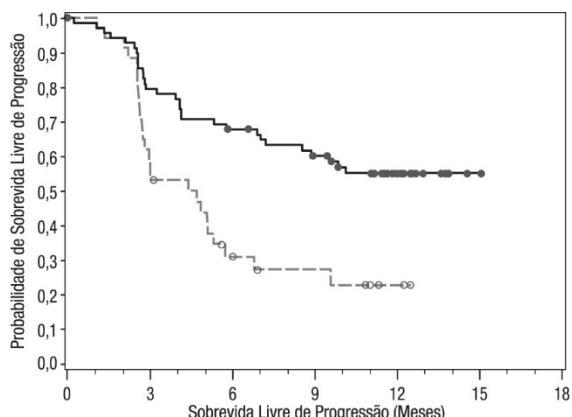
	Nivolumabe + ipilimumabe	Ipilimumabe
Desfecho	(n=72)	(n=37)
Resposta parcial (RP)	28 (39%)	4 (11%)
Doença estável (DE)	9 (13%)	13 (35%)
Duração de resposta (meses)		
Mediana (variação)	Não alcançada (0,0 ⁺ - 12,1 ⁺)	Não alcançada (6,9 - 9,8 ⁺)
Sobrevida Livre de Progressão ^a		
Eventos (%)	30 (42%)	25 (68%)
Razão de Risco (IC de 95%)	0,40 (0,23; 0,68)	
Valor-p	0,0006	
Mediana (IC de 95%)	Não alcançada	4,4 meses (2,8; 5,8)
Taxa (IC de 95%)		
Em 6 meses	68% (55; 77)	31% (16; 47)
Em 12 meses	55% (42; 66)	22% (9; 39)
SG ^b		
Eventos (%)	28 (38%)	20 (54%)
Razão de Risco (IC de 95%)	0,62 (0,35; 1,10)	
Mediana (IC de 95%)	Não alcançada (29,3; NE)	32,9 meses (10,3; NE)
Taxa (IC de 95%)		
em 12 meses	78% (66; 86)	62% (44; 75)
em 24 meses	68% (56; 78)	53% (36; 68)
em 36 meses	61% (49; 71)	44% (28; 60)

^a Acompanhamento mínimo de 11 meses.^b Acompanhamento mínimo de 36 meses.

NE = não estimado.

“+” indica observação censurada.

Figura 7: Sobrevida Livre de Progressão para Melanoma Irressecável ou Metastático BRAF Tipo Selvagem Sem Tratamento Anterior (CA209-069)



Número de Indivíduos em Risco

Risco	72	54	45	38	20	1	0
Ipilimumabe	37	20	9	6	2	0	0

—●— Nivolumabe + Ipilimumabe (eventos: 30/72), mediana e IC de 95%: N.A.

—○— Ipilimumabe (eventos: 25/37), mediana e IC de 95%: 4,44 (2,76; 5,75)

Razão de Risco (Nivolumabe + Ipilimumabe com relação a Ipilimumabe) e IC de 95%: 0,40 (0,23; 0,68)

Valor P: 0,0006

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

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

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

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

Terapia Adjuvante de Melanoma ressecado

Estudo fase 3 randomizado de nivolumabe vs. ipilimumabe 10 mg/kg (CA209-238)

A segurança e eficácia de nivolumabe a 3 mg/kg como agente único para o tratamento de pacientes com melanoma completamente ressecado foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego (CA209-238). O protocolo permitiu a inclusão de pacientes (15 anos ou mais) com melanoma Estágio IIIB/C ou Estágio IV histologicamente confirmado pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) [Comitê Americano Conjunto sobre Câncer] completamente ressecado cirurgicamente, com uma pontuação de capacidade funcional ECOG de 0 ou 1. Os pacientes foram incluídos independentemente do status PD-L1 de seu tumor. Pacientes com doença autoimune prévia e com qualquer condição necessitando de tratamento sistêmico com corticosteroides (≥ 10 mg de prednisona ao dia ou equivalente) ou outras medicações imunossupressoras, bem como pacientes com terapia prévia para melanoma, exceto por cirurgia, radioterapia adjuvante após ressecção neurocirúrgica para lesões do sistema nervoso central e interferon adjuvante anterior concluído ≥ 6 meses antes da randomização foram excluídos do estudo.

Foi randomizado um total de 906 pacientes para receber nivolumabe a 3 mg/kg (n=453) administrado a cada 2 semanas ou ipilimumabe 10 mg/kg (n=453) administrado a cada 3 semanas para 4 doses, e então a cada 12 semanas começando na semana 24 por até 1 ano. A randomização foi estratificada por expressão de PD-L1 do tumor ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ /indeterminado) e estágio da doença de acordo com o sistema de estadiamento AJCC. As avaliações do tumor foram conduzidas a cada 12 semanas pelos primeiros 2 anos, e então a cada 6 meses a partir daí. A principal medida de resultado de eficácia foi a sobrevida livre de recorrência (SLR). A SLR, avaliada pelo investigador, foi definida como o tempo entre a data de randomização e a data da primeira recorrência (metástase local, regional ou distante), novo melanoma primário ou óbito devido a qualquer causa, o que ocorresse primeiro.

As características basais geralmente estavam equilibradas entre os grupos. A idade mediana foi 55 anos (intervalo: 18 - 86), 58% eram homens e 95% eram brancos. A pontuação da capacidade funcional ECOG basal foi 0 (90%) ou 1 (10%). A maioria dos pacientes apresentava doença AJCC Estágio III (81%) e 19% Estágio IV. Quarenta e dois por cento dos pacientes era positivo para a mutação BRAF V600, 45% eram BRAF tipo selvagem; e para 13% o status BRAF era desconhecido. Nos pacientes com expressão tumoral do PD-L1 quantificável, a distribuição foi equilibrada entre os grupos de tratamento. A expressão tumoral do PD-L1 foi determinada usando o ensaio PD-L1 IHC 28-8 pharmDx™.

O acompanhamento mínimo foi de aproximadamente 18 meses. A SG não estava madura no momento da análise. Os resultados de SLR são apresentados na Tabela 7 e na Figura 8 (toda a população randomizada).

Tabela 7: Resultados de eficácia (CA209-238)

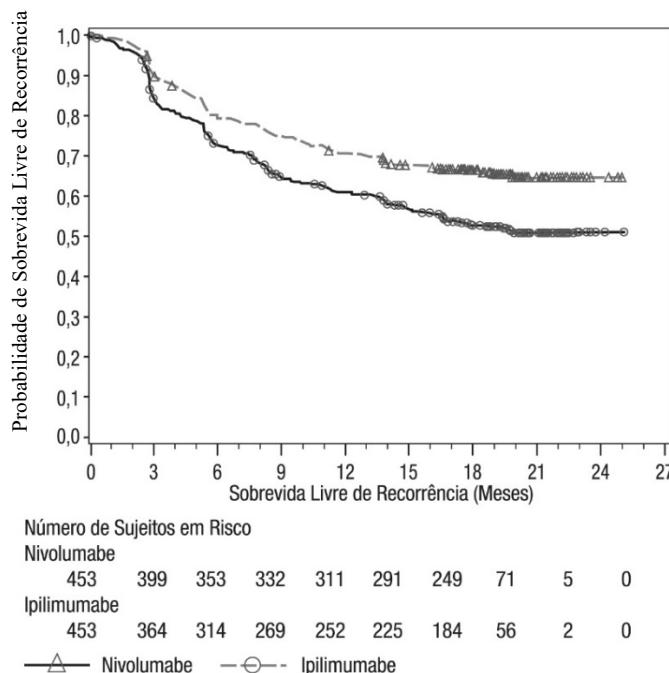
	Nivolumabe (n=453)	Ipilimumabe a 10 mg/kg (n=453)
Sobrevida livre de recorrência		
Eventos	154 (34,0%)	206 (45,5%)
Razão de risco ^a	0,65	
IC 97,56%	(0,51; 0,83)	
Valor-p ^b	p < 0,0001	
Mediana (IC de 95%), meses	Não Atingida	Não Atingida
		(16,56; NR)

Taxa (IC de 95%) em 12 meses	70,5 (66,1; 74,5)	60,8 (56,0; 65,2)
Taxa (IC de 95%) em 18 meses	66,4 (61,8; 70,6)	52,7 (47,8; 57,4)

^a Derivado de um modelo de riscos proporcionais estratificado.

^b O Valor-p é derivado de um teste log-rank estratificado por expressão tumoral do PD-L1 e estágio da doença; o nível de significância limiar de eficácia de O'Brien-Fleming correspondente é de 0,0244.

Figura 8: Sobrevida livre de recorrência (CA209-238)



O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SLR para pacientes randomizados para o braço nivolumabe em comparação ao braço ipilimumabe a 10 mg/kg. O benefício na SLR foi demonstrado consistentemente entre os subgrupos, incluindo a expressão tumoral de PD-L1, status BRAF e estágio da doença.

A qualidade de vida (QoL) com nivolumabe permaneceu estável e próxima dos valores basais durante o tratamento, avaliada por escalas válidas e confiáveis como o QLQ-C30 da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) [Organização Europeia para a Pesquisa e Tratamento do Câncer] e o índice de utilidade EQ-5D e escala analógica visual (VAS).

CÂNCER DE PULMÃO AVANÇADO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS (CPCNP)

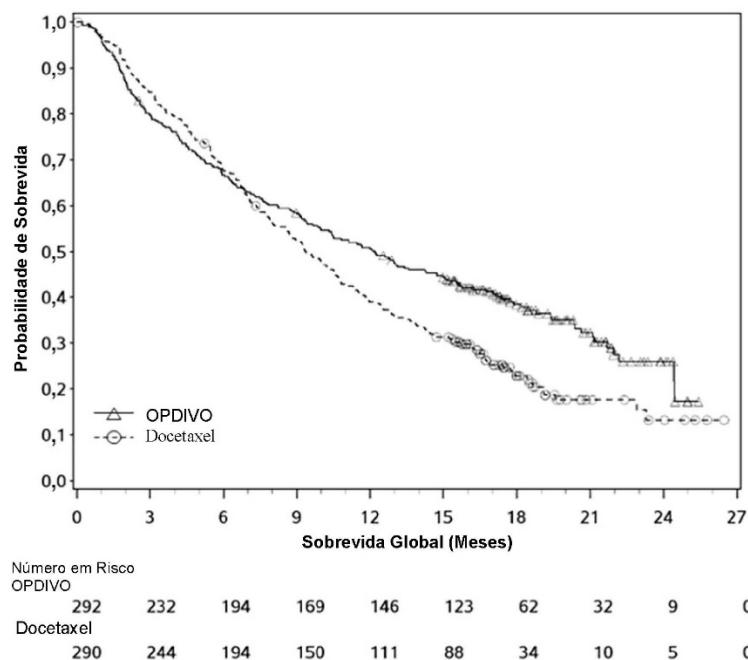
Estudo de Fase 3 em pacientes tratados anteriormente com CPCNP não escamoso (CA209-057)

A segurança e a eficácia de 3 mg/kg de nivolumabe como agente único para o tratamento de CPCNP 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 (SG). Os principais desfechos secundários de eficácia foram a sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta objetiva (TRO) 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% ≥ 65 anos de idade e 7% ≥ 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 9.

Figura 9: Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida Global (SG) - 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 8.

Tabela 8: 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 (IC de 95,92%)	0,73 (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 (RC)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Resposta parcial (RP)	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 (IC de 95%)	0,92 (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.

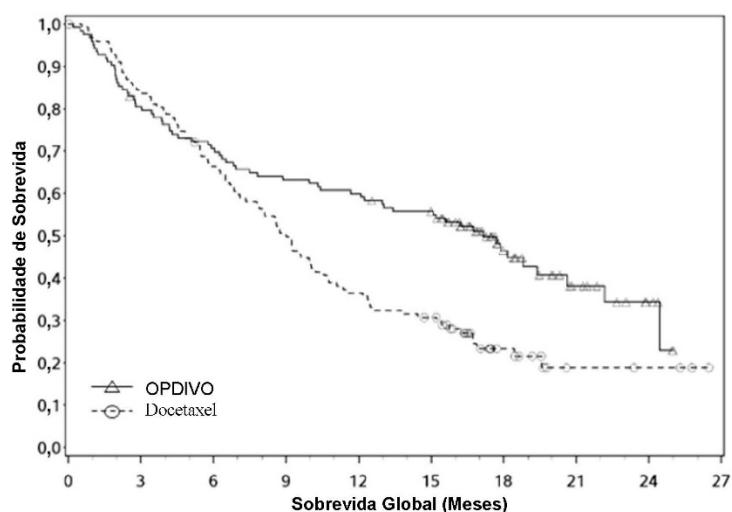
Amostras de tecido tumoral pré-estudo foram coletadas de maneira sistemática antes da randomização, a fim de realizar análises pré-planejadas de eficácia de acordo com a expressão de PD-L1 tumoral. A expressão quantificável do PD-L1 foi medida em 79% dos pacientes no grupo do nivolumabe e em 77% dos 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.

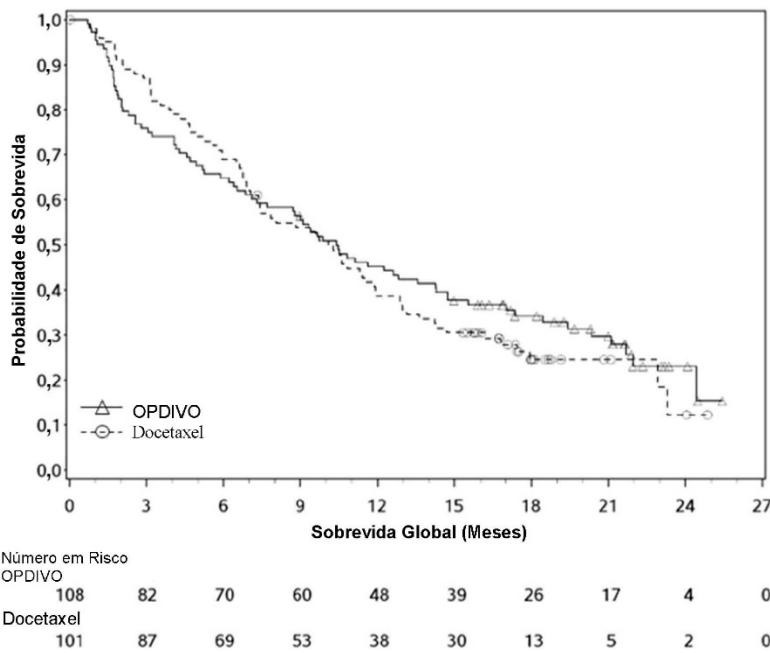
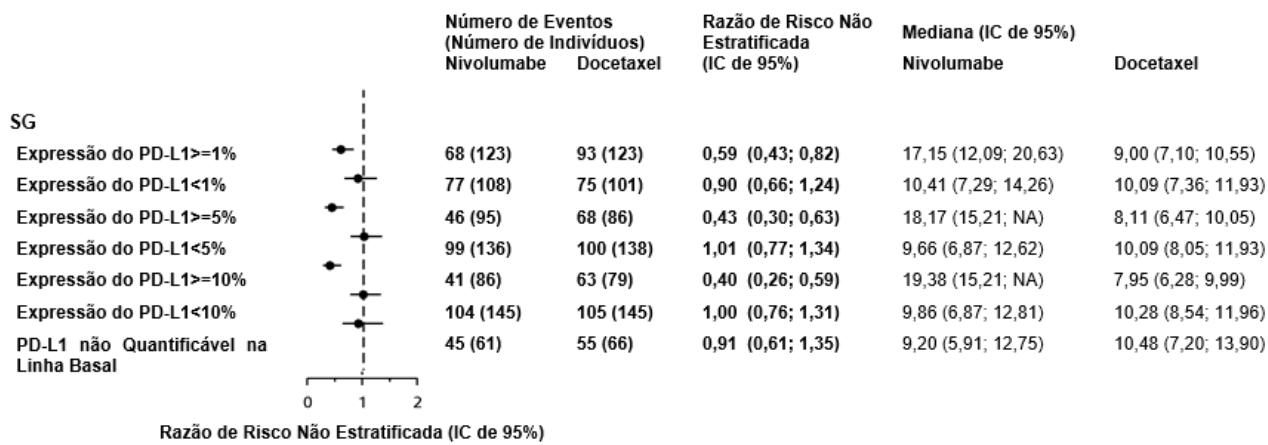
Os pacientes com expressão do PD-L1 tumoral por todos os níveis predefinidos de expressão no grupo do nivolumabe demonstraram maior probabilidade de melhora na sobrevida em comparação com o docetaxel, enquanto a sobrevida foi semelhante ao docetaxel em pacientes com baixo ou sem nenhuma expressão do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

Os resultados são apresentados a seguir nas Figuras 10, 11 e 12.

Figura 10: Sobrevida Global: Pacientes com Expressão do PD-L1 $\geq 1\%$ - CA209-057



Número em Risco										
OPDIVO										
123	98	86	77	73	65	27	13	5	0	
123	102	80	61	44	36	13	4	3	0	
123	102	80	61	44	36	13	4	3	0	

Figura 11: Sobrevida Global: Pacientes com Expressão do PD-L1 < 1% - CA209-057**Figura 12: 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 CPCNP escamoso (CA209-017)

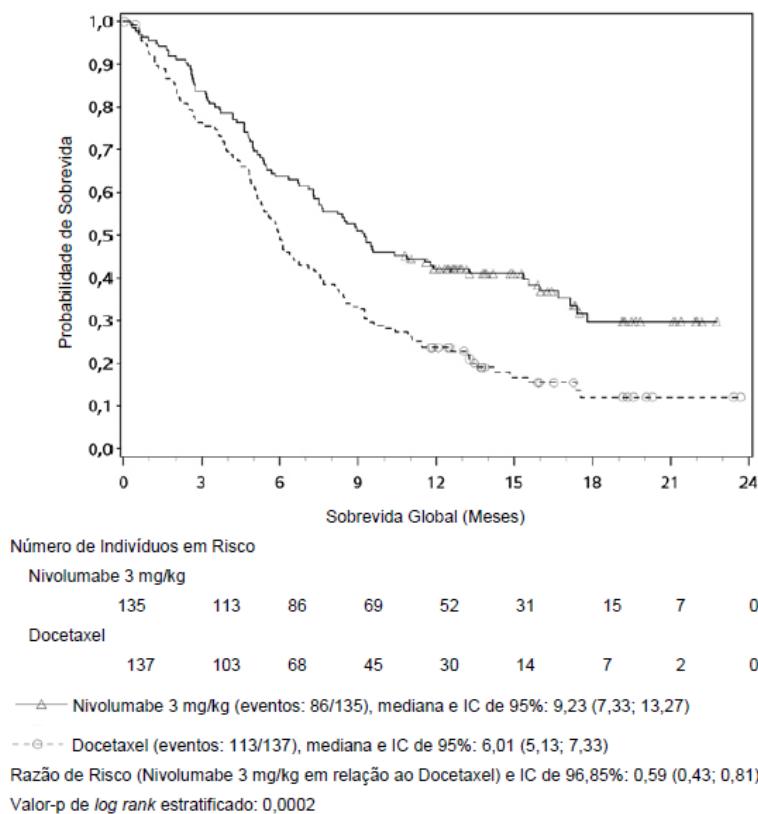
A segurança e a eficácia de 3 mg/kg de nivolumabe para o tratamento de CPCNP escamoso avançado ou metastático foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado e aberto (CA209-017). O estudo incluiu pacientes (18 anos ou mais) que apresentaram progressão da doença durante ou após um regime anterior

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 (SG). Os principais desfechos secundários de eficácia foram a sobrevida livre de progressão (SLP) e a taxa de resposta objetiva (TRO) 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 (SG) 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 SG.

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 (SG) em comparação ao docetaxel, com uma razão de risco de 0,59 (IC de 96,85%: 0,43; 0,81; $p=0,0002$). A SG 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 13. 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 13: Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida Global (SG) - CA209-017

A taxa de resposta objetiva (TRO) 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 9.

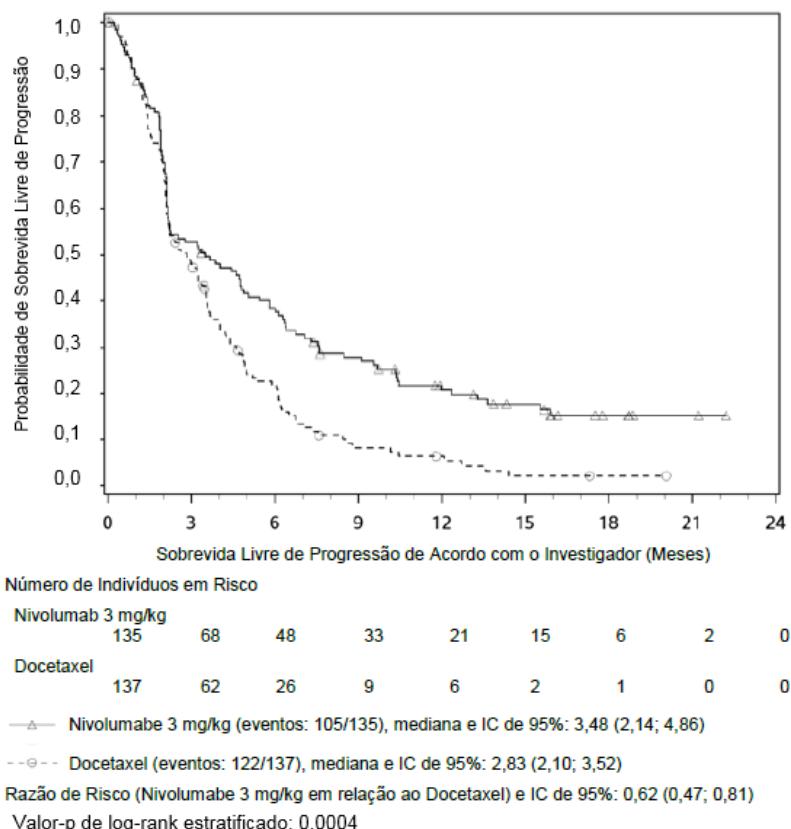
Tabela 9: Melhor resposta global, tempo e duração da resposta - CA209-017

	Nivolumabe (n=135)	Docetaxel (n=137)
Resposta de objetivo confirmada	27 (IC de 95%)	(20,0%) (13,6; 27,7)
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 (SLP) em comparação ao docetaxel, com uma razão de risco de 0,62 (IC de 95%: 0,47; 0,81; $p=0,0004$) (Figura 14). A SLP 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 SLP 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 14: Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão (SLP) no CA209-017



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 CPCNP 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 (TRO) 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 (SLP) avaliada pelo IRC e sobrevida global (SG), 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% ≥ 65 anos de idade e 14% ≥ 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 10.

Tabela 10: 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)
SLP mediana (IC de 95%)	1,87 meses	(1,77; 3,15)
Taxa de SLP em 12 meses (IC de 95%)	20,0%	(12,7; 28,5)
SG Mediana (IC de 95%)	8,21 meses	(6,05; 10,91)
Taxa de SG 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 CPCNP. Dos 306 pacientes incluídos no estudo, 129 tinham CPCNP 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 CPCNP (entre a histologia e os níveis de dose) e 4/18 pacientes (22% [IC de 95%: 6,4; 47,6]) com CPCNP escamoso tratados com dose de 3 mg/kg.

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

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

A segurança e a eficácia de nivolumabe 360 mg a cada 3 semanas em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg a cada 6 semanas e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina foram avaliadas quanto ao tratamento de CPCNP em um estudo de fase 3, randomizado e aberto (CA2099LA). O estudo incluiu pacientes (18 anos de idade ou mais) com CPCNP estágio IV confirmado histologicamente ou recorrente (de acordo com a 7^a classificação da Associação Internacional para o Estudo de Câncer de Pulmão ((IASLC)), status de desempenho ECOG 0 ou 1 e sem terapia anticâncer anterior (incluindo inibidores de EGFR e ALK). Os pacientes foram incluídos independentemente do status PD-L1 de seu tumor. Pacientes com mutações conhecidas de sensibilização de EGFR ou translocações de ALK sensíveis à terapia com inibidor direcionado disponível, metástases cerebrais não tratadas, meningite carcinomatosa, doença autoimune ativa ou condições clínicas que necessitam de imunossupressão sistêmica foram excluídos do estudo. Pacientes com metástases cerebrais tratadas foram elegíveis se neurologicamente retornadas à linha basal no mínimo 2 semanas antes da inclusão, e sem corticosteroides, ou em uma dose estável ou decrescente de < 10 mg equivalentes de prednisona ao dia.

Os pacientes foram randomizados em 1:1 para receber nivolumabe 360 mg administrado por via intravenosa por 30 minutos a cada 3 semanas em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg administrado por via intravenosa por 30 minutos a cada 6 semanas e quimioterapia à base de platina administrada a cada 3 semanas por 2 ciclos ou quimioterapia à base de platina administrada a cada 3 semanas por 4 ciclos; pacientes com CPCNP escamoso poderiam receber terapia opcional de manutenção com pemetrexede. Os fatores de estratificação para randomização foram nível de expressão tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus <1%), histologia (escamoso versus não escamoso) e sexo (masculino versus feminino). Um total de 719 pacientes foram aleatorizados para receber nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia baseada em platina ($n = 361$), ou quimioterapia baseada em platina ($n = 358$). Os pacientes no braço de nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia baseada em platina receberam nivolumabe 360 mg, administrado por via intravenosa, durante 30 minutos cada 3 semanas em associação com ipilimumabe 1 mg/kg, administrado por via intravenosa, durante 30 minutos, cada 6 semanas e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina administrada cada 3 semanas. Os pacientes no braço de quimioterapia receberam 4 ciclos de quimioterapia baseada em platina administrada cada 3 semanas; os pacientes com histologia não escamosa puderam receber terapêutica opcional de manutenção com pemetrexede.

A quimioterapia à base de platina foi composta por:

- carboplatina (AUC 5 ou 6) e pemetrexede 500 mg/m² ou cisplatina 75 mg/m² e pemetrexede 500 mg/m² para CPCNP não escamoso;
- ou carboplatina (AUC 6) e paclitaxel 200 mg/m² para CPCNP escamoso.

O tratamento em estudo continuou até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 24 meses em pacientes sem progressão da doença. O tratamento continuou após a progressão da doença se um paciente estivesse clinicamente estável e fosse considerado com benefício clínico pelo investigador. Pacientes que descontinuaram a terapia combinada devido a um evento adverso atribuído a ipilimumabe puderam continuar OPDIVO como um agente único. Avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas desde a primeira dose do tratamento em estudo pelos primeiros 12 meses, então a cada 12 semanas até progressão da doença ou descontinuação do tratamento em estudo.

A medida primária de resultado de eficácia foi SG. As medidas adicionais de resultado de eficácia incluíram SLP, ORR e duração da resposta conforme avaliação por BICR.

Um total de 719 pacientes foi randomizado para receber nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia à base de platina (n=361) ou quimioterapia à base de platina (n=358). A idade mediana foi 65 anos (variação: 26 a 86), com 51% dos pacientes com ≥ 65 anos e 10% dos pacientes com ≥ 75 anos, 89% caucasianos, 70% do sexo masculino. O status na linha basal de desempenho ECOG foi 0 (31%) ou 1 (68%), 57% com PD-L1 $\geq 1\%$ e 37% com PD-L1 $< 1\%$, 31% com histologia escamoso e 69% com histologia não escamoso, 17% apresentaram metástases cerebrais e 86% eram ex-fumantes /fumantes atuais.

O estudo demonstrou um benefício estatisticamente significativo na SG, SLP e ORR. O acompanhamento mínimo quanto à SG foi de 8,1 meses. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 11 e Figura 15.

Tabela 11: Resultados de eficácia - CA2099LA

	Nivolumabe + ipilimumabe + quimioterapia (n=361)	Quimioterapia (n=358)
SG		
Eventos (%)	156 (43,2)	195 (54,5)
Mediana (meses) (IC de 95%)	14,1 (13,24, 16,16)	10,7 (9,46, 12,45)
Razão de risco (IC de 96,71%) ^a	0,69 (0,55, 0,87)	
Valor p de log-rank estratificado ^b	0,0006	
Taxa (IC de 95%) aos 6 meses	80,9 (76,4, 84,6)	72,3 (67,4, 76,7)
SLP		
Eventos (%)	232 (64,3)	249 (69,6)
Razão de risco (IC de 97,48%) ^a	0,70 (0,57, 0,86)	

Tabela 11: Resultados de eficácia - CA2099LA

	Nivolumabe + ipilimumabe + quimioterapia (n=361)	Quimioterapia (n=358)
Valor p de log-rank estratificado ^c		0,0001
Mediana (meses) ^d (IC de 95%)	6,83 (5,55, 7,66)	4,96 (4,27, 5,55)
Taxa (IC de 95%) aos 6 meses	51,7 (46,2, 56,8)	35,9 (30,5, 41,3)
ORR (%)^e	136 (37,7)	90 (25,1)
(IC de 95%)	(32,7, 42,9)	(20,7, 30,0)
Valor p de teste de CMH estratificado ^f		0,0003
Resposta completa (%)	7 (1,9)	3 (0,8)
Resposta parcial (%)	129 (36)	87 (24)
Duração de Resposta		
Mediana (meses) (IC de 95%) ^d	10,02 (8,21, 13,01)	5,09 (4,34, 7,00)
% com duração ≥ 6 meses ^g	74	41

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

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

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

^d Cálculo de Kaplan-Meier.

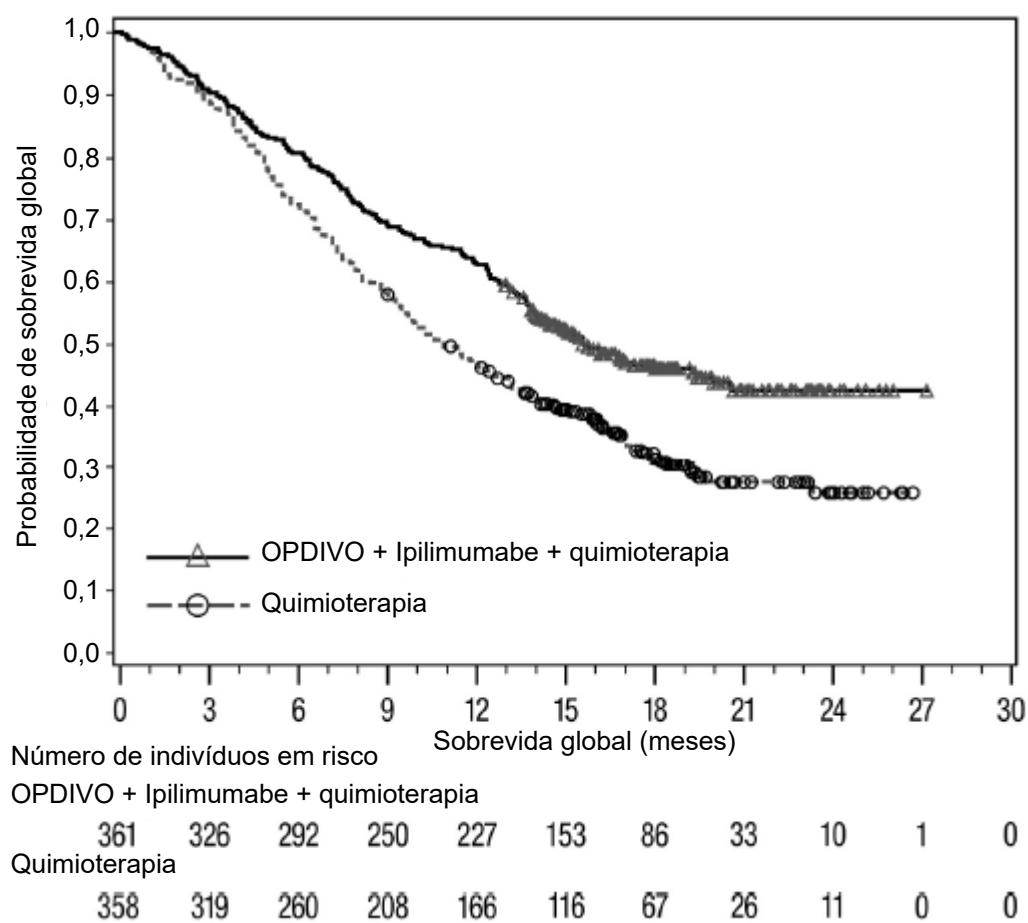
^e Proporção com resposta completa ou parcial; intervalo de confiança com base no Método de Clopper e Pearson.

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

^g Baseado na estimativa de Kaplan-Meier para duração de resposta.

Com 4,6 meses adicionais de acompanhamento, a razão de risco para sobrevida global foi de 0,66 (IC de 95%: 0,55, 0,80) e a sobrevida mediana foi de 15,6 meses (IC de 95%: 13,9, 20,0) e 10,9 meses (IC de 95%: 9,5, 12,5) para pacientes que recebem OPDIVO e ipilimumabe e quimioterapia à base de platina ou quimioterapia à base de platina, respectivamente (Figura 15). A taxa de sobrevida aos 12 meses foi de 63% (IC de 95%: 57,7, 67,6) para pacientes que recebem OPDIVO e ipilimumabe e quimioterapia à base de platina e 47% (IC de 95%: 41,6, 51,9) para pacientes que recebem quimioterapia à base de platina.

Figura 15: Plotagem de Kaplan-Meier de SG - CA2099LA



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

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

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

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

	N + I + QT	QT	N + I + QT	QT	N + I + QT	QT	N + I + QT	QT
	PD-L1 <1% (n=264)		PD-L1 ≥1% (n=406)		PD-L1 ≥1% a 49% (n=233)		PD-L1 ≥50% (n=173)	

Razão de risco de OS (IC de 95%)^a	0,65 (0,46, 0,92)	0,67 (0,51, 0,89)	0,69 (0,48, 0,98)	0,64 (0,41, 1,02)				
Razão de risco de PFS (95% IC)^a	0,77 (0,57; 1,03)	0,67 (0,53; 0,85)	0,71 (0,52; 0,97)	0,59 (0,40; 0,86)				
ORR%	31,1	20,9	41,9	27,9	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Razão de risco com base no modelo não estratificado de riscos proporcionais de Cox.

N+I+QT= nivolumabe + ipilimumabe + 2 ciclos de quimioterapia; QT= 4 ciclos de quimioterapia

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

CARCINOMA DE CÉLULAS RENAS (CCR)

Estudo de Fase 3 aberto, randomizado (CA209-025)

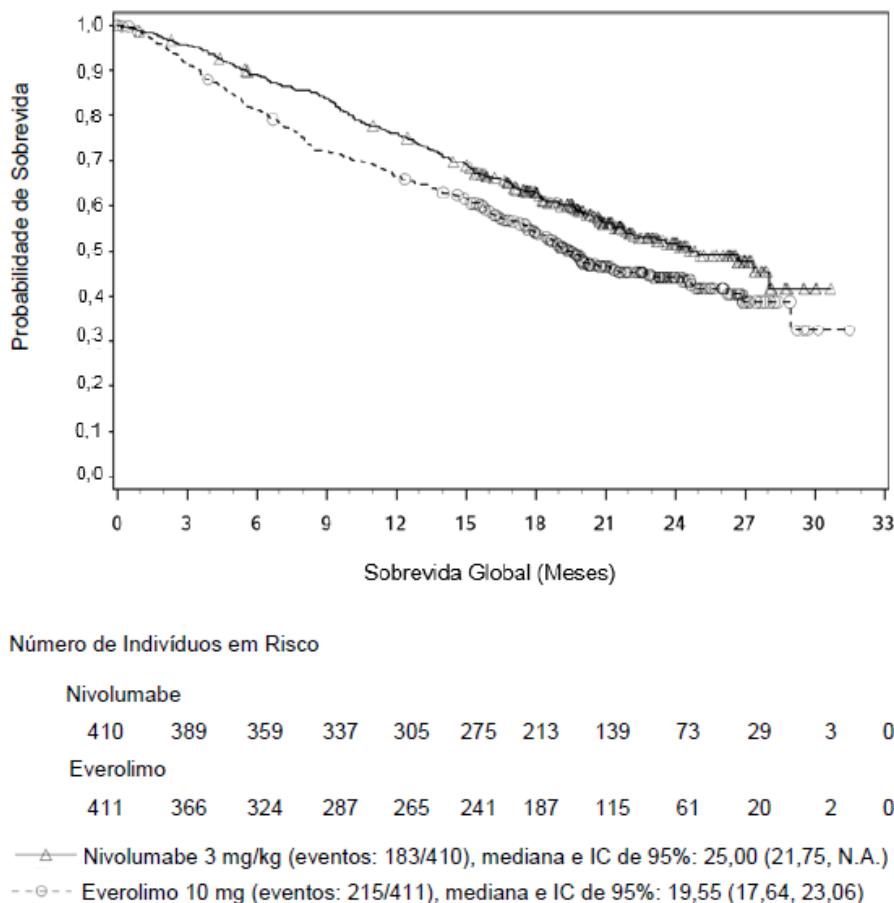
A segurança e a eficácia de nivolumabe 3 mg/kg em monoterapia para o tratamento de CCR avançado foram avaliadas em um estudo fase 3, randomizado e aberto (CA209-025). O estudo incluiu pacientes (18 anos de idade ou mais) que apresentaram progressão da doença durante ou após 1 ou 2 regimes prévios de 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 (SG). As avaliações secundárias de eficácia incluíram taxa de resposta objetiva (TRO) e sobrevida livre de progressão (SLP) 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 \geq 65 anos de idade e 9% com \geq 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 SG são apresentadas na Figura 16.

Figura 16: Curvas de Kaplan-Meier da SG (CA209-025)

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SG 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 13 e Figura 16). O benefício na SG foi observado independentemente do nível de expressão de PD-L1. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13: Resultados de eficácia (CA209-025)

	Nivolumabe (n=410)	Everolimo (n=411)
Sobrevida global		
Eventos	183 (45)	215 (52)
Razão de risco (IC de 98,52%)	0,73 (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 (IC de 95%)	103 (21,0; 29,6)	22 (3,4; 8,0)
Razão de probabilidades (IC de 95%)	5,98 (3,68; 9,72)	
Valor-p	< 0,0001	
Resposta completa (RC)	4 (1,0%)	2 (0,5%)
Resposta parcial (RP)	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 (IC de 95%)	0,88 (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.

Estudo de Fase 3, aberto, randomizado de nivolumabe em combinação com ipilimumabe vs. sunitinibe (CA209-214)

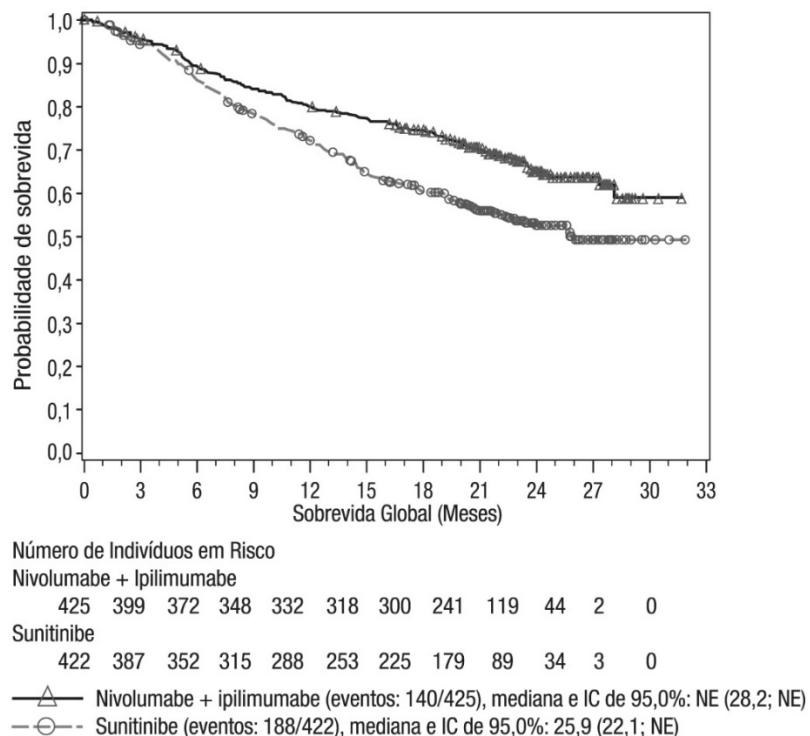
A segurança e a eficácia de nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg para o tratamento de CCR avançado foi avaliada em um estudo de Fase 3, randomizado, aberto (CA209-214). O estudo incluiu pacientes (18 anos de idade ou mais) com carcinoma de células renais metastático ou avançado sem tratamento prévio. A população de eficácia primária inclui os pacientes de risco intermediário/desfavorável com no mínimo 1 ou mais dos 6 fatores de risco prognóstico conforme os critérios do *International Metastatic RCC Database Consortium* [Consórcio Internacional de Banco de Dados em RCC Metastático] (IMDC) (menos de um ano desde o momento do diagnóstico inicial de carcinoma de células renais até a randomização, capacidade funcional de Karnofsky < 80%, hemoglobina inferior ao limite inferior de normalidade, cálcio corrigido superior a 10 mg/dL, contagem de plaquetas superior ao limite superior de normalidade e contagem absoluta de neutrófilos superior ao limite superior de normalidade). Este estudo incluiu pacientes independentemente do status tumoral de PD-L1. Pacientes com qualquer história clínica de metástases cerebrais concomitantes, doença autoimune ativa ou condições médicas com necessidade de imunossupressão sistêmica foram excluídos do estudo. Os pacientes foram estratificados por pontuação prognostica (IMDC) e por região.

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

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

As curvas de Kaplan-Meier para SG em pacientes de risco intermediário/desfavorável são apresentadas na Figura 17.

Figura 17: Curvas de Kaplan-Meier da SG em pacientes de risco intermediário/desfavorável (CA209-214)



Para pacientes com risco intermediário ou alto, o estudo demonstrou SG e TRO superiores e uma melhora na SLP (não estatisticamente significativa) para os pacientes randomizados para nivolumabe + ipilimumabe em comparação com sunitinibe (Tabela 14 e Figura 17). O benefício da SG foi observado independentemente do nível de expressão tumoral do PD-L1.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 14.

Tabela 14: Resultados de eficácia (CA209-214)

	nivolumabe + ipilimumabe (n=425)	sunitinibe (n=422)
Sobrevida global		
Eventos	140 (33%)	188 (45%)
Razão de risco ^a	0,63	
IC de 99,8%	(0,44; 0,89)	
Valor-p ^{b,c}	< 0,0001	
Mediana (IC de 95%)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Taxa (IC de 95%)		
Em 6 meses	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
Em 12 meses	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
Sobrevida livre de progressão		
Eventos	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Razão de risco ^a	0,82	
IC de 99,1%	(0,64; 1,05)	
Valor-p ^{b,h}	0,0331	
Mediana (IC de 95%)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Resposta objetiva confirmada (BICR)	177	112
(IC de 95%)	(41,6%)	(26,5%)
Diferença em ORR (IC de 95%) ^d	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
Valor-p ^{e,f}	< 0,0001	
Resposta completa (RC)	40	5
Resposta parcial (RP)	137	107
Doença estável (DE)	133	188
Duração mediana da resposta^g		
Meses (variação)	NE	(1,4 ⁺ - 25,5 ⁺)
		18,17
		(11,3 ⁺ - 23,6 ⁺)
Tempo mediano até a resposta		
Meses (variação)	2,8	(0,9 - 11,3)
		3,0
		(0,6 - 15,0)

- ^a Com base em um modelo estratificado de riscos proporcionais.
- ^b Com base em um teste de *log-rank* estratificado.
- ^c O Valor-p é comparado a um alfa de 0,002 a fim de alcançar a significância estatística.
- ^d Diferença ajustada por estratos.
- ^e Com base no teste estratificado de DerSimonian-Laird.
- ^f O Valor-p é comparado a um alfa de 0,001 a fim de alcançar a significância estatística.
- ^g Computada pelo método de Kaplan-Meier.
- ^h O Valor-p é comparado a um alfa de 0,009 a fim de alcançar a significância estatística.
- “+” indica uma observação censurada.

NE = não estimável

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

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

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

1 LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO (LHC)

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 (TRO) como determinado pelo comitê independente de revisão de radiologia (IRRC). Medidas adicionais de eficácia incluíram a duração da resposta, sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG).

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 TRO 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 15 abaixo).

Tabela 15: 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 (variação)	mediana, anos	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 16.

Tabela 16: 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 (RC), n (%)	10 (11%); (5; 19)	10 (13%); (6; 22)	0 (0%); (0; 22)
Remissão Parcial (RP), n (%)	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%)	14,3 (8,8; 20,3)	15,9 (7,8; 20,3)	12,0 (1,8; NE)
Variação	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 do Acompanhamento			
Meses (variação)	22,6 (1,9 - 27,6)	22,7 (1,9 - 27,2)	21,9 (11,2 - 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)

^{“+”}indica observação censurada.

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

^b Determinado por indivíduos com RC e RP.

NE=não estimável.

Os sintomas B estavam presentes em 22,5% (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.

Dezesete 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.

Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço recorrente ou metastático (CCECP)**Estudo de Fase 3, randomizado, aberto (CA209-141)**

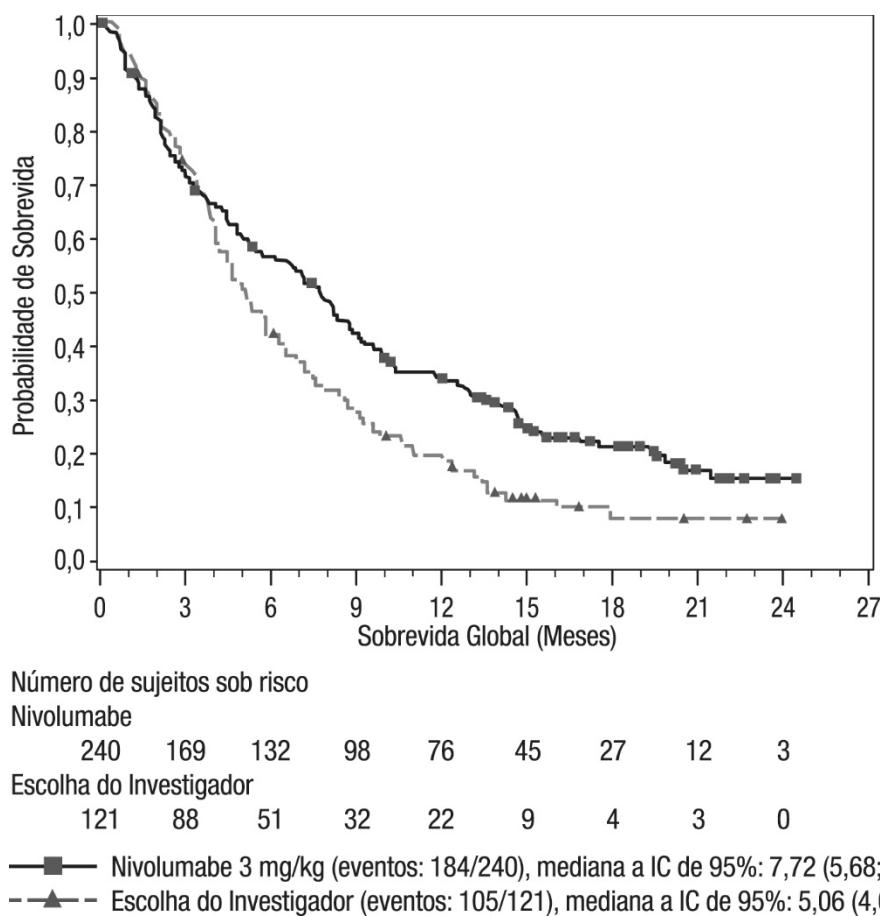
A segurança e a eficácia de nivolumabe 3 mg/kg em monoterapia para o tratamento de CCECP metastático ou recorrente foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado, aberto (CA209-141). O estudo incluiu pacientes (18 anos ou mais) que apresentaram progressão da doença durante ou após um regime anterior de terapia à base de platina e um escore de capacidade funcional do ECOG de 0 ou 1. A terapia anterior à base de platina foi administrada no contexto adjuvante, neoadjuvante, primário ou metastático. Os pacientes foram incluídos independentemente do seu status de PD-L1 do tumor ou papilomavírus humano (HPV). Os pacientes com doença autoimune ativa, condições clínicas que exigem imunossupressão, carcinoma recorrente ou metastático da nasofaringe, carcinoma escamoso primário desconhecido, de glândula salivar ou histologias não escamosas (por exemplo, melanoma de mucosa) ou metástase cerebral não tratada foram excluídos do estudo. Os pacientes com metástases cerebrais tratadas eram elegíveis se retornassem à linha basal, em termos neurológicos, pelo menos 2 semanas antes da inclusão, e sem uso de corticosteroides, ou com uma dose estável ou decrescente de < 10 mg de equivalentes de prednisona por dia.

No total, 361 pacientes foram randomizados para receber nivolumabe 3 mg/kg (n=240) administrado por via intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas ou a escolha do investigador: cetuximabe (n=15) com dose de ataque de 400 mg/m² seguida por 250 mg/m² por semana; ou metotrexato (n=52) 40 a 60 mg/m² por semana; ou docetaxel (n=54) 30 a 40 mg/m² por semana. A randomização foi estratificada por tratamento prévio com cetuximabe. O tratamento foi mantido enquanto se observou benefício clínico ou até o tratamento não ser mais tolerado. Avaliações tumorais, de acordo com os RECIST, versão 1.1, foram conduzidas 9 semanas após a randomização e continuadas a cada 6 semanas posteriormente. O tratamento após progressão inicial definida pelo RECIST, versão 1.1, e avaliada pelo investigador foi permitido em pacientes que recebiam nivolumabe caso o paciente apresentasse benefício clínico e estivesse tolerando o medicamento em estudo, conforme indicado pelo investigador. A medida do resultado primário de eficácia foi a SG. As principais medidas de resultado secundário de eficácia foram SLP e TRO avaliadas pelo investigador. Análises adicionais de subgrupo pré-especificadas foram conduzidas para avaliar a eficácia por expressão de PD-L1 tumoral em níveis predefinidos de 1%, 5% e 10%.

As amostras de tecido tumoral pré-estudo foram sistematicamente coletadas antes da randomização a fim de conduzir análises de eficácia pré-planejadas de acordo com a expressão tumoral de PD-L1. A expressão tumoral de PD-L1 foi determinada usando o ensaio pharmDx™ IHC 28-8 para PD-L1.

As características basais em geral foram equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana foi de 60 anos (variação: 28 - 83) com 31% ≥ 65 anos de idade e 5% ≥ 75 anos de idade, 83% eram do sexo masculino e 83% eram brancos. O escore de capacidade funcional do ECOG da linha basal foi 0 (20%) ou 1 (78%), 76% eram ex-tabagistas/tabagistas atuais, 90% apresentaram doença em Estágio IV, 66% apresentaram duas ou mais lesões, 45%, 34% e 20% receberam 1, 2, ou 3 ou mais linhas anteriores de terapia sistêmica, respectivamente, e 25% apresentaram status positivo para HPV-16.

As curvas de Kaplan-Meier de SG são apresentadas na Figura 18.

Figura 18: Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209-141)

Com um acompanhamento mínimo de 11,4 meses, o estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na SG para pacientes randomizados para nivolumabe em comparação com a escolha do investigador. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 17.

Tabela 17: Resultados de eficácia (CA209-141)

	Nivolumabe (n=240)	Escolha do investigador (n=121)
Sobrevida global		
Eventos	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Razão de risco ^a (IC de 95%)	0,71 (0,55; 0,90)	
Valor-p ^b	0,0048	
Mediana em meses, (IC de 95%)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Taxa em 6 meses, (IC de 95%)	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Taxa em 12 meses, (IC de 95%)	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Taxa em 18 meses, (IC de 95%)	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)
Sobrevida livre de progressão		
Eventos	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Razão de risco (IC de 95%)	0,87 (0,69; 1,11)	
Valor-p	0,2597	
Mediana em meses, (IC de 95%)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Taxa em 6 meses, (IC de 95%)	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Taxa em 12 meses, (IC de 95%)	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)
Resposta objetiva confirmada^c		
(IC de 95%)	32 (13,3%) (9,3; 18,3)	7 (5,8%) (2,4; 11,6)
Razão de probabilidades (IC de 95%)	2,49 (1,07; 5,82)	
Resposta completa (RC)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Resposta parcial (RP)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Doença estável (DE)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
Tempo mediano até a resposta		
Meses (variação)	2,1 (1,8 - 7,4)	2,0 (1,9 - 4,6)
Duração mediana de resposta		
Meses (variação)	9,7 (2,8 - 20,3 ⁺)	4,0 (1,5 ⁺ - 8,5 ⁺)

^a Derivada de um modelo de riscos proporcionais estratificado.

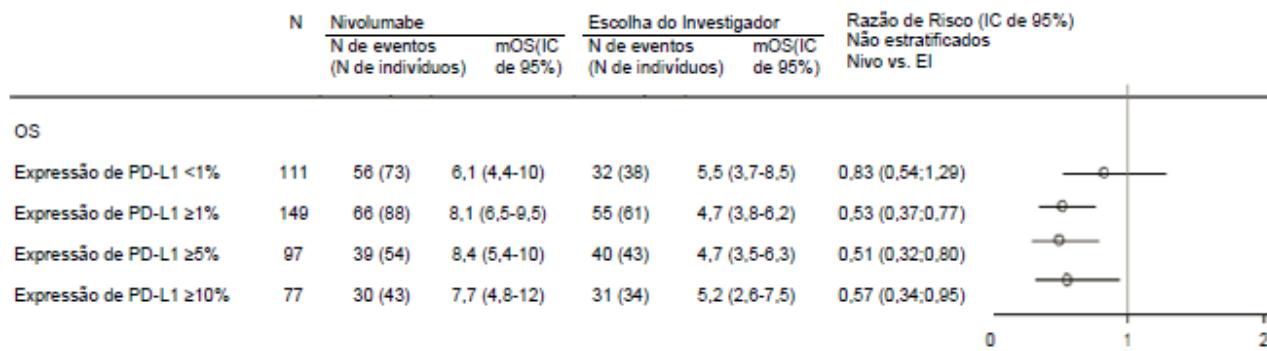
^b O Valor-p é derivado de um teste de log-rank estratificado por uso anterior de cetuximabe; o nível de significância de limite de eficácia de O'Brien-Fleming correspondente é 0,0227.

^c No grupo de nivolumabe, houve dois pacientes com RCs e sete pacientes com RPs que apresentaram expressão tumoral de PD-L1 < 1%.

A expressão tumoral de PD-L1 quantificável foi avaliada em 67% dos pacientes no grupo de nivolumabe e 82% dos pacientes no grupo de escolha do investigador. Os níveis de expressão tumoral de PD-L1 foram equilibrados entre os dois grupos de tratamento (nivolumabe vs. escolha do investigador) em cada um dos níveis predefinidos de expressão tumoral de PD-L1 de ≥ 1% (55% vs. 62%), ≥ 5% (34% vs. 43%) ou ≥ 10% (27% vs. 34%).

Pacientes com expressão tumoral de PD-L1 em todos os níveis predefinidos de expressão no grupo de nivolumabe demonstraram maior probabilidade de melhoria na sobrevida em comparação com a escolha do investigador. A magnitude do benefício da SG foi consistente para os níveis de expressão tumoral de PD-L1 de $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ ou $\geq 10\%$ (vide a Figura 19).

Figura 19: SG por expressão tumoral de PD-L1 (CA209-141)



Os pacientes com avaliação do sítio primário do câncer orofaríngeo, pelo investigador, foram testados para HPV. Em pacientes que foram testados, observou-se benefício de SG independentemente do status de HPV (status de HPV positivo: RR=0,63; IC de 95%: 0,38; 1,04, status de HPV negativo: RR=0,64; IC de 95%: 0,40; 1,03 e status desconhecido de HPV: RR=0,78; IC de 95%: 0,55; 1,10).

A sobrevida global foi acompanhada por uma estabilização da função, sintomas relacionados à doença e qualidade de vida conforme medida usando EORTC QLQ-C30 e QLQ-H&N35, bem como o estado de saúde conforme medido pela versão de 3 níveis do EQ-5D. Os dados de 21 semanas de acompanhamento mostraram que os pacientes tratados com nivolumabe demonstraram resultados relatados pelo paciente geralmente estáveis, ao passo que aqueles designados para a terapia de escolha do investigador apresentaram reduções clinicamente significativas na função (por exemplo, física, emocional, cognitiva e social) e aumentos na sintomatologia (por exemplo, fadiga, insônia, náusea e vômito, dispneia, perda de apetite, problemas sensoriais).

Foi observado início retardado do efeito de nivolumabe no tratamento em pacientes com características prognósticas piores e/ou doença agressiva. Um número maior de mortes nos primeiros 3 meses de tratamento foi observado com nivolumabe em comparação com docetaxel. Fatores associados a óbitos prematuros foram o status de desempenho ECOG, doença progressiva rápida em terapia de platina e alta carga tumoral.

2 CARCINOMA UROTELIAL (CU)

Estudo de Fase 2 aberto (CA209-275)

A segurança e a eficácia de nivolumabe 3 mg/kg como agente único para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático foram avaliadas em um estudo de fase 2, multicêntrico, aberto e de braço único (CA209-275).

O estudo incluiu pacientes (18 anos de idade ou mais) que apresentaram progressão da doença durante ou após quimioterapia à base de platina para doença avançada ou metastática ou que apresentaram progressão da doença no período de 12 meses do tratamento neoadjuvante ou adjuvante com quimioterapia à base de platina. Os pacientes tinham pontuação de capacidade funcional pelo ECOG de 0 ou 1 e foram incluídos independentemente do *status* de PD-L1 no tumor. Pacientes com metástases cerebrais ou metástases leptomenígeas ativas, doença autoimune ativa ou condições médicas que exigiam imunossupressão sistêmica foram excluídos do estudo.

No total, 270 pacientes receberam nivolumabe 3 mg/kg administrado por via intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas, dentre os quais 265 pacientes com acompanhamento mínimo de 6 meses foram avaliáveis quanto à eficácia. O tratamento continuou enquanto fosse observado benefício clínico ou até que o tratamento não fosse mais tolerado. As primeiras avaliações tumorais foram realizadas 8 semanas após o início do tratamento e continuaram posteriormente a cada 8 semanas até 48 semanas, em seguida a cada 12 semanas até progressão da doença ou descontinuação do tratamento, o que ocorresse por último. As avaliações tumorais continuaram depois da descontinuação do tratamento nos pacientes que descontinuaram o tratamento por outros motivos que não progressão. O tratamento após progressão inicial definida pelos RECIST versão 1.1 e avaliada pelo investigador era permitido se o paciente apresentasse benefício clínico, não tivesse progressão rápida da doença e estivesse tolerando o medicamento em estudo, conforme determinado pelo investigador. O desfecho primário de eficácia foi TRO determinada por IRRC. Outros desfechos de eficácia incluíam duração da resposta e SG.

A idade mediana foi de 66 anos (faixa: 38 - 90) com 55% \geq 65 anos de idade e 14% \geq 75 anos de idade. A maioria dos pacientes era caucasiana (86%) e do sexo masculino (78%). A capacidade funcional pelo ECOG na linha basal foi 0 (54%) ou 1 (46%).

Tabela 18: Resultados de eficácia (CA209-275)

	Nivolumabe (n=265)
Resposta objetiva confirmada	52 (19,6%)
(IC de 95%)	(15,0; 24,9)
Resposta completa (RC)	6 (2,3%)
Resposta parcial (RP)	46 (17,4%)
Doença estável (DE)	60 (22,6%)
Duração mediana da resposta	
Meses (variação)	Não Atingida (1,9 ⁺ - 9,6 ⁺)
Tempo mediano para resposta	
Meses (variação)	1,9 (1,6; 5,9)
Sobrevida global	
Eventos (%)	135 (51%)
Mediana (IC de 95%) em meses	8,7 (6,05; NE)
Taxa (IC de 95%) aos 12 meses	57,0 (50,7; 62,7)

^{“+”} Indica uma observação censurada.

Foi observada resposta objetiva por IRRC com nivolumabe independentemente do *status* de expressão de PD-L1 no tumor na linha basal.

A qualidade de vida (QoL) relacionada à doença e não específica da doença foi avaliada por meio do QLQ-C30 validado da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) e do EQ-5D EuroQoL. Os escores globais de QoL permaneceram estáveis, ao passo que o Estado de Saúde Global (GHS) com base no QLQ-C30 EORTC continuou melhorando até a semana 41. As pontuações na VAS do EQ-5D demonstraram melhora clinicamente relevante na QoL por volta da semana 9, com melhora contínua até a semana 41. Apesar das duas escalas não demonstrarem nenhuma piora, os dados de QoL devem ser interpretados com cautela no contexto do desenho de estudo de braço único.

Estudo de Fase 1/2 aberto (CA209-032)

O CA209-032 foi um estudo de fase 1/2 aberto e de múltiplas coortes que incluiu uma coorte de 78 pacientes, com critérios de inclusão semelhantes aos do estudo CA209-275, tratados com nivolumabe 3 mg/kg em monoterapia para carcinoma urotelial. Com acompanhamento mínimo de 9 meses, a TRO avaliada pelo investigador confirmada foi de 24,4% (IC de 95%: 15,3; 35,4). A duração mediana da resposta não foi atingida (variação: 4,4 - 16,6⁺ meses). A SG mediana foi de 9,7 meses (IC de 95%: 7,26; 16,16) e as taxas estimadas de SG foram de 69,2% (IC: 57,7; 78,2) aos 6 meses e 45,6% (IC: 34,2; 56,3) aos 12 meses.

Carcinoma de células escamosas do esôfago (CCEE)

Estudo de fase 3 randomizado, aberto e multicêntrico (CA209473 / ONO-24)

A segurança e a eficácia da nivolumabe em monoterapia para o tratamento do CCEE foram avaliadas em um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado (1:1), com controle ativo e aberto em pacientes com CCEE irresssecável avançado, recorrente ou metastático, refratário ou intolerante a pelo menos um regime à base de fluoropirimidina e platina (CA209473 / ONO-24).

O estudo incluiu pacientes, independentemente do status PD-L1. O estudo excluiu pacientes com escore de desempenho basal ≥ 2 , metástases cerebrais sintomáticas ou que requerem tratamento, invasão tumoral aparente em órgãos localizados adjacentes ao esôfago (ex. aorta ou trato respiratório), doença autoimune ativa ou uso de medicamentos sistêmicos da classe dos corticosteroides ou imunossupressores.

Os pacientes receberam 240 mg de nivolumabe por infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 2 semanas ($n = 210$) ou quimioterapia com taxano de escolha do investigador:

- docetaxel ($n = 65$) 75 mg/m² por via intravenosa a cada 3 semanas, ou
- paclitaxel ($n = 144$) 100 mg/m² por via intravenosa, uma vez por semana, durante 6 semanas, seguido de uma semana de intervalo.

Os pacientes foram tratados até a progressão da doença, avaliados pelo investigador pelo RECIST v1.1 ou até toxicidade inaceitável. O tratamento após progressão inicial foi avaliado pelo investigador em pacientes tratados com nivolumabe ou quimioterapia. Caso o paciente não apresentasse agravamento dos sintomas devido à progressão, o tratamento poderia ser continuado de forma segura, considerando que este resultaria em um benefício clínico, conforme determinado pelo investigador.

As avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas por 1 ano e posteriormente a cada 12 semanas. O principal desfecho de eficácia foi a sobrevida global (SG). As medidas adicionais de resultados de eficácia incluíram TRO e SLP, avaliadas pelo investigador utilizando RECIST v1.1 e duração de resposta (DOR). As características da população de estudo foram: idade média de 65 anos (faixa: 33 a 87), 53% tinham ≥ 65 anos de idade, 87% eram homens, 96% eram asiáticos e 4% eram brancos. O status de desempenho do ECOG da linha basal foi 0 (50%) ou 1 (50%).

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SG em pacientes randomizados para nivolumabe em comparação com a quimioterapia de taxano escolhida pelo investigador.

O benefício da SG foi observado independentemente do nível de expressão de PD-L1. O seguimento mínimo foi de 17,6 meses. Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 19 e na Figura 20.

Tabela 19. Resultados de eficácia - CA209473 / ONO-24

	nivolumabe (n=210)	quimioterapia (n=209)
Sobrevida Global^a		
Mortes (%)	160 (76%)	173 (83%)
Mediana (meses) (95% IC)	10.9 (9.2, 13.3)	8.4 (7.2, 9.9)
Razão de risco (95% IC) ^b	0.77 (0.62, 0.96)	
Valor de p ^c	0.0189	
Sobrevida livre de progressão^a		
Progressão de doença ou morte(%)	187 (89)	176 (84)

Mediana (meses) (95% IC)	1.7 (1.5, 2.7)	3.4 (3.0, 4.2)
Razão de risco (95% IC) ^b	1.1 (0.9, 1.3)	
Taxa de resposta Objetiva^{d,e}	33 (19.3)	34 (21.5)
(95% IC)	(13.7, 26.0)	(15.4, 28.8)
Resposta Completa (%)	1 (0.6)	2 (1.3)
Resposta parcial (%)	32 (18.7)	32 (20.3)
Duração mediana da resposta (meses) (95% IC)	6.9 (5.4, 11.1)	3.9 (2.8, 4.2)

^a Com base na análise ITT (intenção de tratar).

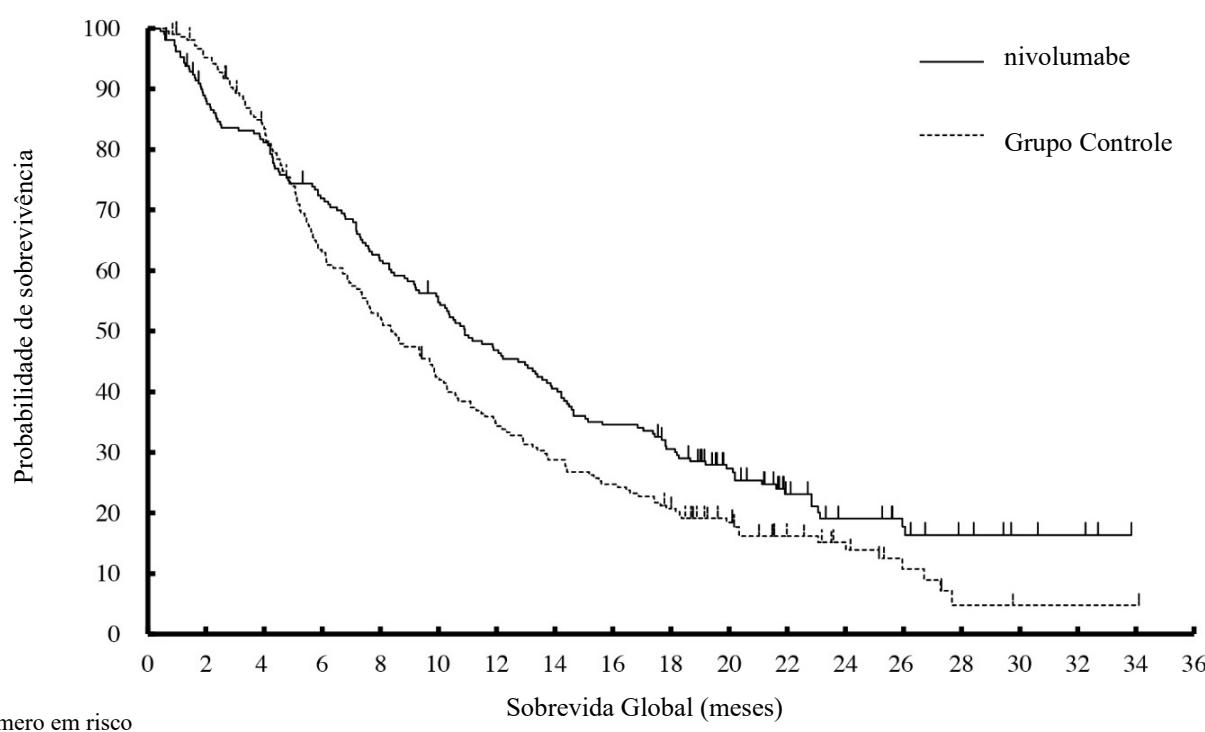
^b Com base em um modelo estratificado de riscos proporcionais.

^c Com base em um teste estratificado de log-rank.

^d Com base na análise do conjunto de resposta avaliada (RES), n = 171 no grupo nivolumabe e n = 158 no grupo de escolha do investigador.

^e Não significativo, valor p 0,6323.

Figura 20. Sobrevida Global - CA209473/ONO-24



nivolumabe	210	182	167	147	126	111	95	82	70	60	43	25	17	13	7	4	3	0	0
Grupo Controle	p 209	196	169	126	105	84	68	57	49	40	27	17	12	6	2	1	1	1	0

As amostras de tumor foram avaliadas prospectivamente usando o ensaio PD-L1 IHC 28-8 pharmDx em um laboratório central e os resultados foram usados para definir análises pré-especificadas de subgrupos.

Dos 419 pacientes, 48% apresentaram expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ (definida como $\geq 1\%$ de células tumorais que expressam PD-L1). Os 52% pacientes restantes foram classificados como tendo expressão PD-L1 $< 1\%$ (definida como $< 1\%$ das células tumorais que expressam PD-L1).

A razão de risco (HR) para sobrevida foi de 0,69 (IC 95%: 0,51, 0,94), com sobrevida média de 10,9 e 8,1 meses para os braços de nivolumabe e quimioterapia, respectivamente, no subgrupo tumoral PD-L1 $\geq 1\%$. A HR para sobrevida foi de 0,84 (IC 95%: 0,62, 1,14) com sobrevida mediana de 10,9 e 9,3 meses para os braços de nivolumabe e quimioterapia, respectivamente, no subgrupo tumoral PD-L1 $< 1\%$.

Tratamento adjuvante de câncer esofágico (CE) e/ou de câncer da junção gastroesofágica (CJEG), completamente ressecados

A segurança e eficácia da monoterapia com nivolumabe para o tratamento adjuvante do câncer esofágico ou da junção gastroesofágica foram avaliadas em um estudo multicêntrico de fase 3, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego (CA209577). O estudo incluiu pacientes adultos que receberam quimioradioterapia (QRT), seguido por ressecção completa do carcinoma antes da randomização, e que tinham doença patológica residual confirmada pelo investigador, com pelo menos ypN1 ou ypT1. Os pacientes que não receberam QRT concomitante antes da cirurgia ou tinham doença ressecável em estágio IV, doença autoimune, qualquer condição que necessitasse de tratamento sistêmico com corticosteroídes (> 10 mg de prednisona diária ou equivalente) ou outros medicamentos imunossupressores, foram excluídos do estudo. Os pacientes foram incluídos independentemente do nível de expressão de PD-L1 do tumor.

Um total de 794 pacientes foram randomizados 2:1 para receber nivolumabe ($n = 532$) ou placebo ($n = 262$). Os pacientes receberam nivolumabe por via intravenosa durante 30 minutos a cada 2 semanas por 16 semanas, seguido respectivamente por 480 mg infundidos durante 30 minutos a cada 4 semanas, começando na semana 17. Os pacientes receberam placebo durante 30 minutos com o mesmo esquema de dosagem do nivolumabe. A randomização foi estratificada pelo status PD-L1 do tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ ou indeterminado ou não avaliável), status patológico do linfonodo (\geq ypN1 positivo vs. ypN0 negativo) e histologia (escamoso vs. adenocarcinoma). O tratamento continuou até a recorrência da doença, toxicidade inaceitável ou por até 1 ano de duração total. O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de doença (SLD), conforme avaliada pelo investigador, definida como o tempo entre a data da randomização e a data da primeira recorrência (local, regional ou distante do local primário ressecado) ou morte por qualquer causa, o que ocorresse primeiro. Os pacientes foram submetidos a reestadiamento com imagem a cada 12 semanas por 2 anos, e a cada 6 a 12 meses durante o 3º ao 5º anos.

As características basais foram de modo geral equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana era 62 anos (variação: 26-86) com 36% ≥ 65 anos de idade e 5% ≥ 75 anos de idade. A maioria dos pacientes eram brancos (82%) e do sexo masculino (85%). O status de desempenho ECOG basal era 0 (58%) ou 1 (42%).

Com um seguimento mínimo de 6,2 meses e mediano de 24,4 meses (variação 6,2 a 44,9 meses), o estudo demonstrou um melhora estatisticamente significativa na SLD em pacientes randomizados para nivolumabe

em comparação com placebo, com SLD observada em 241 (45%) pacientes e hazard ratio de 0,69 (IC 95%: 0,56, 0,86) Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 20 e Figura 21.

Tabela 20: Resultados de eficácia (CA209577)

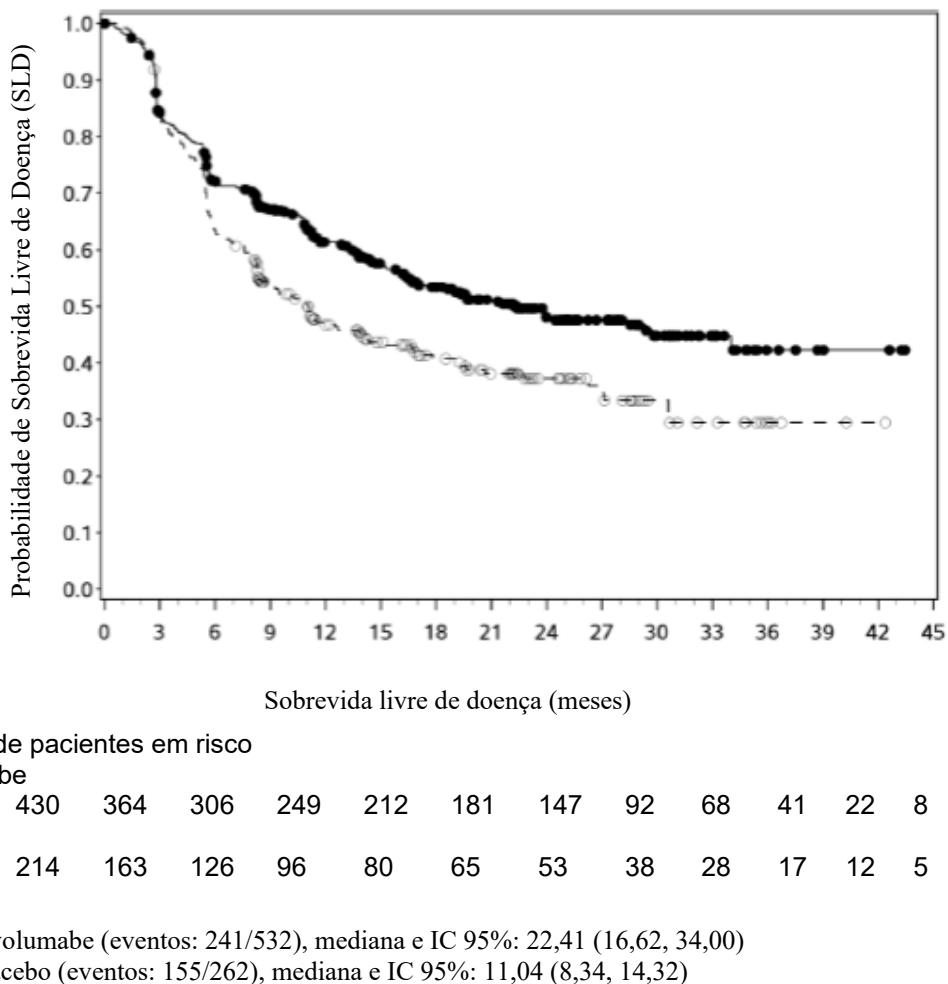
	nivolumabe (n = 532)	Placebo (n = 262)
Sobrevida livre de doença (SLD)^a		
Eventos (%)	241 (45%)	155 (59%)
Hazard ratio (IC 95,4%) ^b	0,69 (0,56 - 0,86)	
Valor-p ^c	0,0003	
Mediana (IC 95%) (meses)	22,4 (16,6 - 34,0)	11,0 (8,3 - 14,3)

^a Com base em todos os pacientes randomizados

^b Com base no modelo estratificado de riscos proporcionais de cox

^c Com base em um teste de log-rank estratificado

Figura 21: Curvas de Kaplan-Meier para SLD (CA209577)



O benefício em SLD foi observado independentemente da histologia e expressão de PD-L1. No subgrupo de adenocarcinoma (n = 376); o hazard ratio (HR) para SLD foi de 0,75 (IC 95%: 0,59, 0,96) com SLD mediana de 19,35 e 11,10 meses para os braços de nivolumabe e placebo, respectivamente. No subgrupo de carcinoma de células escamosas (n = 155), o HR para SLD foi de 0,61 (IC 95%: 0,42, 0,88) com SLD mediana de 29,73 e 11,04 meses para os braços de nivolumabe e placebo, respectivamente.

Dos 794 pacientes, 16,2% tinham expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ em células tumorais, 71,8% tinham expressão tumoral de PD-L1 <1% e 12,0% tinham expressão tumoral de PD-L1 indeterminada ou não avaliável. No subgrupo PD-L1 $\geq 1\%$, o HR para SLD foi de 0,75 (IC 95%: 0,4, 1,24) com SLD mediana de 19,65 e 14,13 meses para os braços de nivolumabe e placebo, respectivamente. No subgrupo PD-L1 <1%, o HR para SLD foi 0,73 (IC 95%: 0,57, 0,92) com SLD mediana de 21,26 e 11,10 meses para os braços de nivolumabe e placebo, respectivamente. No subgrupo com PD-L1 indeterminado ou não avaliável, o HR para SLD foi de 0,54 (IC 95%: 0,27, 1,05) com SLD mediana não alcançada e de 9,49 meses para os braços de nivolumabe e placebo, respectivamente.

CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)

Estudo de fase 1/2 aberto (CA209-040)

A segurança e a eficácia de OPDIVO a 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe a 3 mg/kg foram avaliadas no CHECKMATE-040 (CA209-040), coorte 4. No total, 50 pacientes foram randomizados para o regime de combinação, que foi administrado durante 30 minutos a cada 3 semanas por quatro doses, seguido por OPDIVO como agente único a 240 mg a cada 2 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A idade mediana foi de 61 anos (variação: 18 a 80); 86% eram do sexo masculino; 74% eram asiáticos e 24% eram caucasianos. Em toda a população, 56% apresentavam infecção ativa por HBV, 14% apresentavam infecção ativa por HCV e 26% não apresentavam nenhuma evidência de HBV ou HCV ativo. A etiologia do CHC era de doença hepática alcoólica em 16% e doença hepática não alcoólica em 6% dos pacientes. A capacidade funcional pelo ECOG na linha basal era de 0 (62%) ou 1 (38%). A classe e a pontuação de Child-Pugh eram A5 para 82% e A6 para 18%; 80% dos pacientes apresentavam disseminação extrahepática; 36% apresentavam invasão vascular e 50% apresentavam níveis de AFP $\geq 400 \mu\text{g/L}$. A história clínica anterior de tratamento anticâncer incluiu cirurgia (72%), radioterapia (28%) ou tratamento local (58%). Todos os pacientes haviam recebido sorafenibe anteriormente, dos quais 5 (10%) foram incapazes de tolerar sorafenibe; 30% dos pacientes haviam recebido 2 ou mais terapias sistêmicas anteriores.

Os resultados de eficácia para o tratamento de combinação (OPDIVO a 1 mg/kg e ipilimumabe a 3 mg/kg) são apresentados na Tabela 21.

Tabela 21: Resultados de Eficácia - CHECKMATE-040 coorte 4 (OPDIVO e ipilimumabe)

	OPDIVO 1 mg/kg e ipilimumabe 3 mg/kg (n=50)
Taxa de Resposta Global conforme BICR, ^a n(%), RECIST v1.1	16 (32%)
(IC de 95%) ^b	(19,5, 46,7)
Resposta completa	4 (8%)
Resposta parcial	12 (24%)
Duração da Resposta conforme BICR, ^a RECIST v1.1	
Variação (meses)	4,6, 30,5+
Porcentagem com duração ≥ 6 meses	88%
Porcentagem com duração ≥ 12 meses	56%
Porcentagem com duração ≥ 24 meses ^c	31%
Taxa de Resposta Global conforme BICR, ^a n (%), mRECIST	17 (34%)
(IC de 95%) ^b	(21,2, 48,8)
Resposta completa	6 (12%)
Resposta parcial	11 (22%)

^a Confirmado por BICR.^b O intervalo de confiança é fundamentado no método de Clopper e Pearson.^c No momento da análise, 31% dos pacientes tinham respostas contínuas.

MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO (MPM)

Estudo de Fase 3, randomizado e aberto (CA209-743)

A segurança e a eficácia de nivolumabe em combinação com ipilimumabe foram avaliadas no CA209-743, um estudo randomizado e aberto realizado em pacientes com mesotelioma pleural maligno irressecável. O estudo incluiu pacientes (de 18 anos de idade ou mais) com mesotelioma pleural maligno confirmado histologicamente e não tratado anteriormente, de histologia epiteliode ou não epiteliode, com capacidade funcional ECOG 0 ou 1, e sem radioterapia paliativa no período de 14 dias antes da primeira terapia do estudo. Os pacientes foram incluídos independentemente do seu *status* de PD-L1 tumoral. Os pacientes com mesotelioma primitivo peritoneal, pericárdico, testicular ou da túnica vaginal, doença pulmonar intersticial, doença autoimune ativa, condições médicas que exijam imunossupressão sistêmica e metástase cerebral (a menos que tenha sido submetida a ressecção cirúrgica ou tratada com radioterapia estereotáxica e sem evolução no período de 3 meses antes da inclusão no estudo) foram excluídos do estudo. Os pacientes receberam nivolumabe 3 mg/kg durante 30 minutos por infusão intravenosa a cada 2 semanas e ipilimumabe 1 mg/kg durante 30 minutos por infusão intravenosa a cada 6 semanas por até 2 anos, ou quimioterapia que consiste em cisplatina 75 mg/m² e pemetrexede 500 mg/m² ou carboplatina AUC 5 e pemetrexede 500 mg/m² por até 6 ciclos (cada ciclo dura 21 dias). Os fatores de estratificação para randomização foram a histologia do tumor (subtipos epiteliode vs. sarcomatoide ou de histologia mista) e o sexo (masculino vs. feminino). O tratamento do estudo continuou até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 24 meses. Foi permitido que os pacientes que descontinuaram uma terapia de combinação devido a uma reação adversa

atribuída ao ipilimumabe continuassem recebendo nivolumabe como agente único como parte do estudo. O tratamento continuou após a progressão da doença se um paciente estivesse clinicamente estável e se o investigador considerasse que ele estava obtendo benefício clínico. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas a partir da primeira dose do tratamento do estudo durante os primeiros 12 meses e, depois, a cada 12 semanas até a progressão da doença ou até que o tratamento do estudo fosse descontinuado. A medida de resultado de eficácia primária foi a sobrevida global (SG). As medidas adicionais de eficácia incluíam sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta global (TRG), duração da resposta e taxa de controle da doença (TCR) conforme avaliado pela BICR utilizando os critérios RECIST modificados.

No total, 605 pacientes foram randomizados para receber nivolumabe em combinação com ipilimumabe (n=303) ou quimioterapia (n=302). A idade mediana era de 69 anos (faixa: 25 a 89), com 72% dos pacientes ≥65 anos e 26% ≥75 anos, 85% caucasianos e 77% do sexo masculino. A capacidade funcional ECOG basal foi 0 (40%) ou 1 (60%), 75% eram de histologia epitelioide e 25% não epitelioide, e 80% dos pacientes apresentava PD-L1 ≥1% e 20% apresentava PD-L1 <1%.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SG para os pacientes randomizados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe em comparação à quimioterapia com um acompanhamento mínimo de 22 meses. Os resultados de eficácia da análise interina pré-especificada realizada quando pelo menos 403 eventos foram observados (85% do número planejado de eventos para a análise final) são apresentados na Tabela 22 e na Figura 22.

Tabela 22: Resultados de Eficácia - CA209743

	Nivolumabe e Ipilimumabe (n=303)	Quimioterapia (n=302)
Sobrevida Global		
Eventos (%)	200 (66%)	219 (73%)
Mediana (meses) ^a (IC de 95%)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Razão de risco (IC de 96,6%) ^b	0,74 (0,60; 0,91)	
Valor p - <i>log-rank</i> estratificado ^c	0,002	
Taxa (IC de 95%) aos 24 meses ^a	41% (35,1; 46,5)	27% (21,9; 32,4)
Sobrevida Livre de Progressão		
Eventos (%)	218 (72%)	209 (69%)
Razão de risco (IC de 95%) ^b	1,0 (0,82; 1,21)	
Mediana (meses) ^a (IC de 95%)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)
Taxa de Resposta Global (%)		
(IC de 95%)	40% (34,1; 45,4)	43% (37,1; 48,5)
Resposta completa (%)	1,7%	0

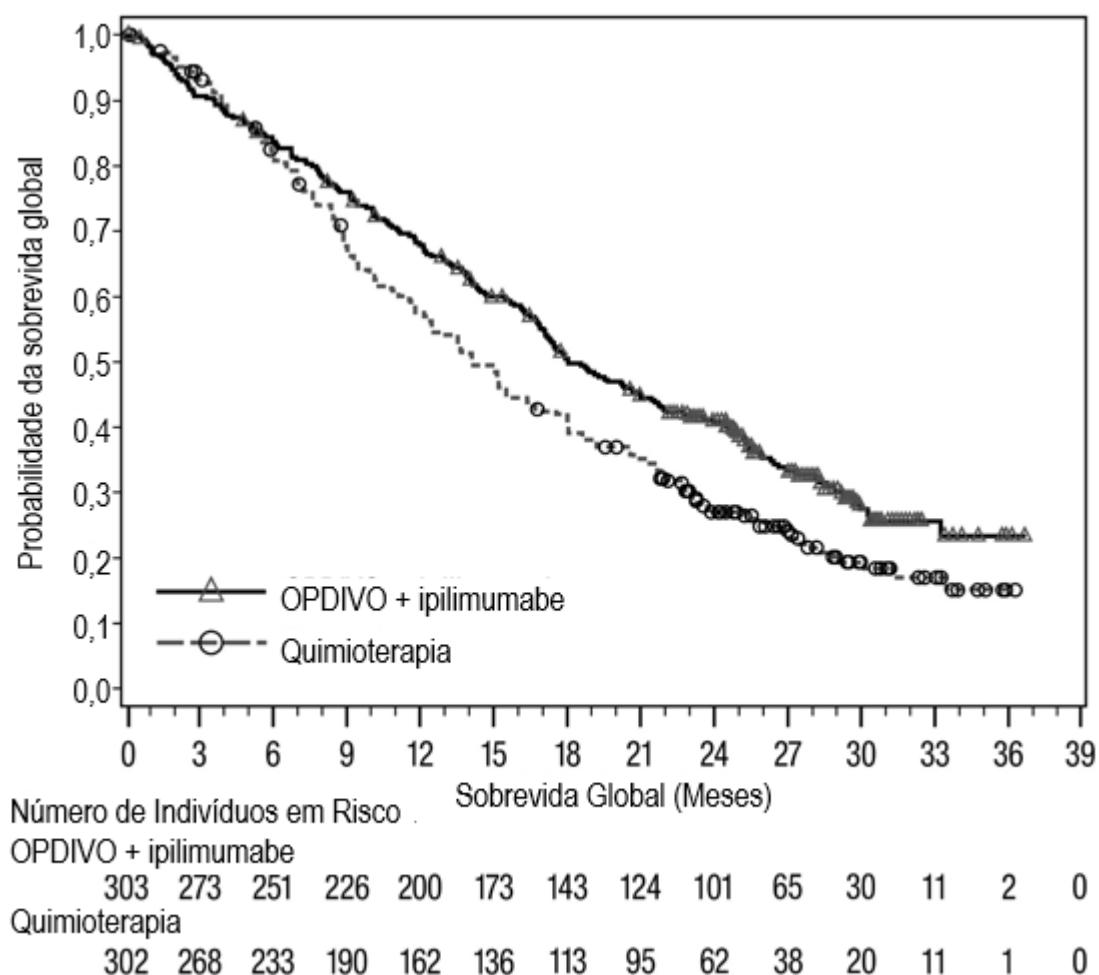
Tabela 22: Resultados de Eficácia - CA209743

	Nivolumabe e Ipilimumabe (n=303)	Quimioterapia (n=302)
Resposta parcial (%)	38%	43%
Duração da Resposta		
Mediana (meses) ^a (IC de 95%)	11,0 (8,1; 16,5)	6,7 (5,3; 7,1)
% com duração ≥6 meses	69%	53%
% com duração >24 meses	32%	8%
Taxa de Controle da Doença (IC de 95%)	77% (71,4; 81,2)	85% (80,6; 88,9)

^a Estimativa de Kaplan-Meier.

^b Modelo de riscos proporcionais estratificado Cox.

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

Figura 22: Gráfico de Kaplan-Meier da SG - CA209743

No estudo CA209743, os resultados estratificados de acordo com a histologia tumoral (epitelioide versus não epithelioide) e o sexo (masculino e feminino), demonstraram uma melhora da SG em comparação à quimioterapia nos dois grupos histológicos (epitelioide e não epithelioide). O efeito do tratamento com OPDIVO_VPS_v31_02022021_Informações Adicionais

nivolumabe em combinação com ipilimumabe sobre a quimioterapia foi mais pronunciado no subgrupo não epitelioide (HR: 0,46), que incluiu sarcomatoide, misto e outros subtipos, do que no subgrupo epitelioide (HR: 0,85). Em indivíduos com MPM não epitelioide, a SG média foi de 16,89 meses vs. 8,80 meses nos grupos de tratamento com nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia, respectivamente, mostrando benefício de sobrevida clinicamente relevante com nivolumabe em combinação com ipilimumabe em relação à quimioterapia. A diferença de magnitude foi em grande parte impulsionada pelo desempenho (resultado ruim em não epitelioide) no braço da quimioterapia. O estudo avaliou a expressão de PD-L1 como um biomarcador preditivo para eficácia como um objetivo secundário. Embora não seja usado como um fator de estratificação na randomização, a distribuição da expressão de PD-L1 foi semelhante entre os grupos de tratamento. O benefício de SG com nivolumabe em combinação com ipilimumabe vs quimioterapia foi maior em indivíduos com tumores PD-L1 positivos ($\geq 1\%$ de expressão de PD-L1) (HR: 0,69; IC de 95%: 0,55, 0,87) do que em indivíduos com tumores PD-L1 negativos ($<1\%$ de expressão de PD-L1) (HR: 0,94; IC de 95%: 0,62, 1,40). Dentro do grupo de tratamento, benefício de SG semelhante foi observado com nivolumabe em combinação com ipilimumabe, independentemente da expressão de PD-L1 (SG mediana de 17,3 meses em PD-L1 $<1\%$ e 18,0 meses em PD-L1 $\geq 1\%$). No entanto, devido ao pequeno tamanho da amostra e contagens de eventos no subgrupo negativo PD-L1, os resultados são difíceis de interpretar.

CÂNCER GÁSTRICO, CÂNCER DA JUNÇÃO GASTROESOFÁGICA E ADENOCARCINOMA ESOFÁGICO

Estudo de fase 3, randomizado e aberto (CA209-649)

A segurança e eficácia de nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas ou 360 mg a cada 3 semanas em combinação com quimioterapia, foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado e aberto (CA209649). O estudo incluiu pacientes adultos (18 anos ou mais) com adenocarcinoma gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico, previamente não tratados, sem tratamento sistêmico anterior (incluindo inibidores de HER2) e pontuação de status de desempenho ECOG 0 ou 1. Os pacientes foram recrutados independentemente do status de PD-L1 do tumor, e a expressão de PD-L1 do tumor foi determinada usando o ensaio PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Pacientes com tumores HER2 positivos conhecidos ou que apresentavam metástases no sistema nervoso central não tratadas foram excluídos do estudo. A randomização foi estratificada pelo status do tumor PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $<1\%$ ou indeterminado), região (Ásia vs. EUA vs. resto do mundo), status de desempenho ECOG (0 vs 1) e regime de quimioterapia. A quimioterapia consistiu em FOLFOX (fluorouracil, leucovorina e oxaliplatina) ou XELOX (capecitabina e oxaliplatina).

Um total de 1581 pacientes foram randomizados para receber nivolumabe em combinação com quimioterapia ($n = 789$) ou quimioterapia ($n = 792$). Os pacientes no braço de nivolumabe mais quimioterapia receberam nivolumabe 240 mg por infusão intravenosa durante 30 minutos em combinação com FOLFOX (oxaliplatina 85 mg/m², leucovorina 400 mg/m² e fluorouracila 400 mg/m² por via intravenosa no Dia 1 e fluorouracila 1200 mg/m² por via intravenosa diariamente nos Dias 1 e 2) a cada 2 semanas; ou nivolumabe 360 mg por infusão intravenosa durante 30 minutos em combinação com XELOX (oxaliplatina 130 mg/m² por via intravenosa no Dia 1 e capecitabina 1000 mg/m² por via oral duas vezes ao dia, nos Dias 1-14) a cada 3 semanas. O tratamento continuou até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 24 meses apenas para

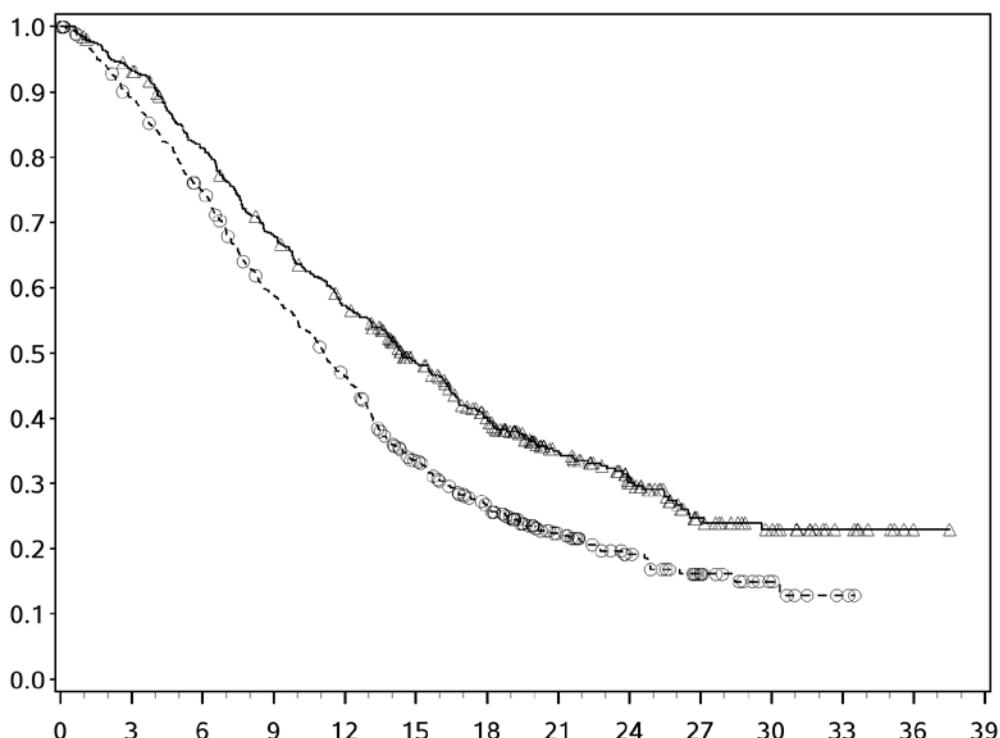
nivolumabe. Em pacientes que receberam nivolumabe mais quimioterapia e nos quais a quimioterapia foi descontinuada, a monoterapia de nivolumabe foi autorizada a ser administrada com 240 mg a cada 2 semanas, 360 mg a cada 3 semanas ou 480 mg a cada 4 semanas até 24 meses após o início do tratamento. As avaliações de resposta foram realizadas a cada 6 semanas até a semana 48 (inclusive) e, a seguir, a cada 12 semanas em diante.

As características basais foram equilibradas entre os grupos de tratamento. A mediana de idade foi de 61 anos (variação: 18 a 90), 39% tinham ≥ 65 anos de idade, 70% eram homens, 24% eram asiáticos e 69% eram brancos. A pontuação na escala de ECOG na linha basal era 0 (42%) ou 1 (58%). As localizações dos tumores foram distribuídas como gástrica (70%), junção gastroesofágica (16%) e esôfago (13%).

As medidas de desfecho primário de eficácia foram Sobrevida livre de progressão (SLP) (por BICR) e Sobrevida Global (SG) avaliados em pacientes com expressão de PD-L1 (CPS) ≥ 5 com base no PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Os desfechos secundários de acordo com o teste hierárquico pré-especificado foram SG em pacientes com PD-L1 CPS ≥ 1 e em todos os pacientes randomizados; outros desfechos incluíram TRO (BICR) em PD-L1 CPS ≥ 5 e todos os pacientes randomizados.

Com um acompanhamento mínimo de 12,1 meses, o estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa em SG e SLP em pacientes com PD-L1 CPS ≥ 5 . Também foi demonstrada melhora estatisticamente significativa na SG para todos os pacientes randomizados. Os resultados de eficácia são mostrados nas Figuras 23, 24 e 25 e na Tabela 23.

Figura 23: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Global em pacientes com PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

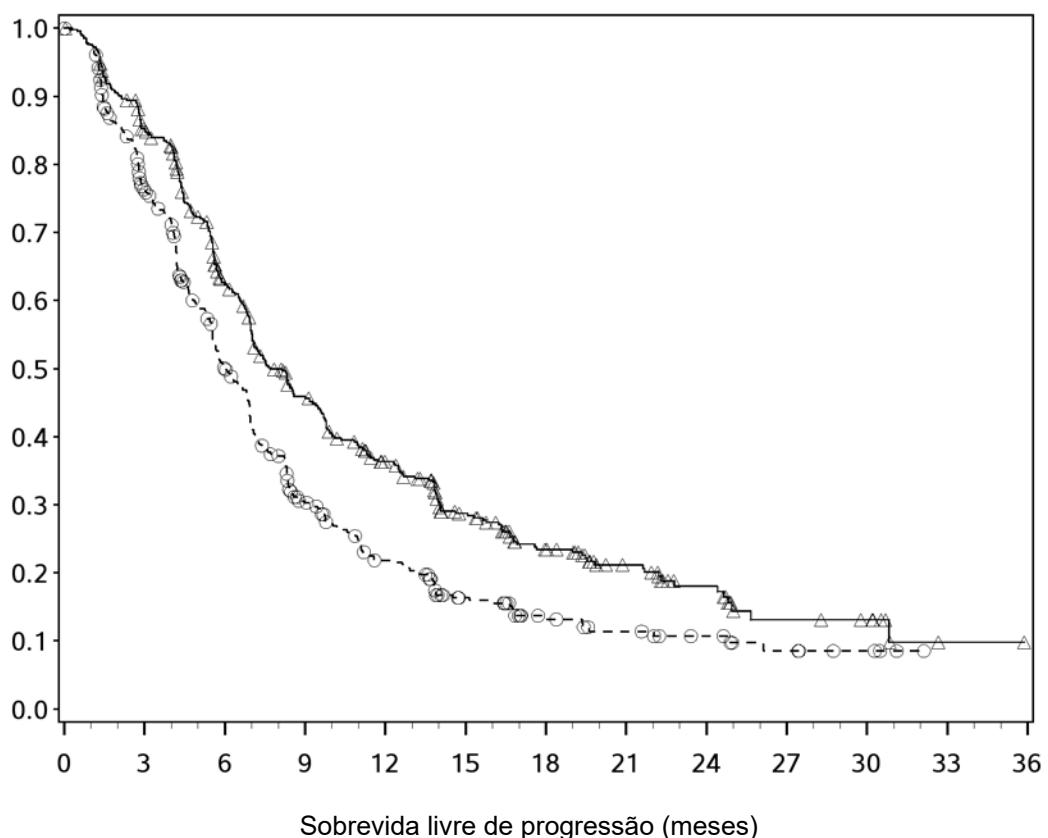


Número de sujeitos sob risco
nivolumabe + quimioterapia

473	438	377	313	261	198	149	96	65	33	22	9	1	0
quimioterapia													
482	421	350	271	211	138	98	56	34	19	8	2	0	0

—△— nivolumabe + quimioterapia (eventos: 309/473), mediana e IC 95%: 14,39 (13,11, 16,23)
- - ⊖ - - quimioterapia (eventos: 362/482), mediana e IC 95%: 11,10 (10,02, 12,09)

Figura 24: Cuvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão em pacientes com PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Número de sujeitos sob risco

nivolumabe + quimioterapia

473	384	258	181	132	89	60	39	23	10	8	1	0	
quimioterapia													
482	325	200	109	72	41	25	18	12	7	4	0	0	

—△— nivolumabe + quimioterapia (eventos: 328/473), mediana e IC 95% : 7,69 (7,03, 9,17)
- - ⊖ - - quimioterapia (eventos: 350/482), mediana e IC 95% : 6,05 (5,55, 6,90)

Figura 25. Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Global em todos os pacientes randomizados (CA209649)

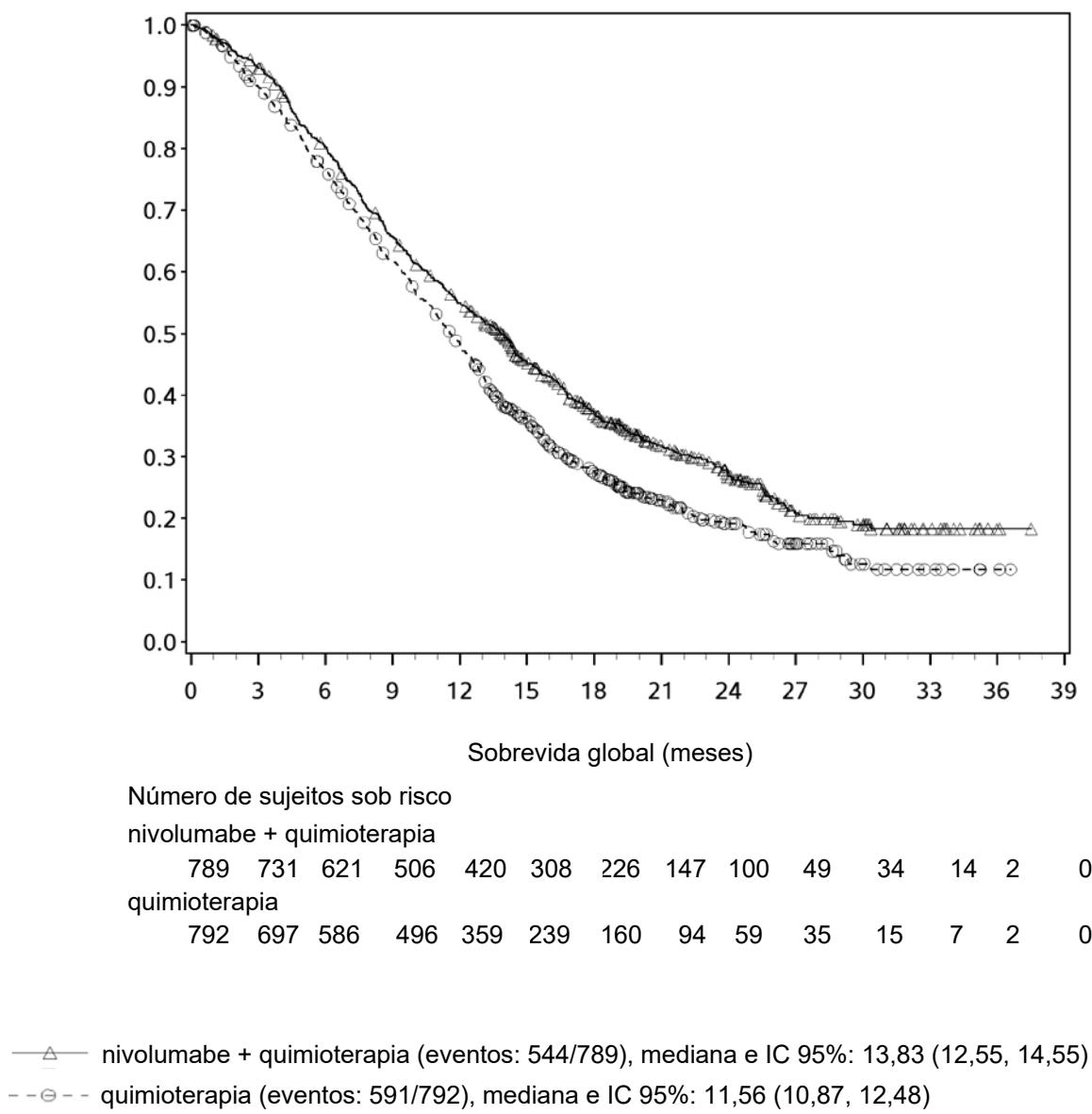


Tabela 23: Resultados de eficácia - CHECKMATE 649

	nivolumabe + quimioterapia (n=473)	quimioterapia (n=482)	nivolumabe + quimioterapia (n=789)	quimioterapia (n=792)
	PD-L1 CPS ≥ 5		Todos os pacientes	
Sobrevida global				
Eventos(%)	309 (65)	362 (75)	544 (69)	591 (75)
Razão de risco (IC) ^a	0,71 (IC de 98,4%: 0,59, 0,86)		0,80 (IC de 99,3%: 0,68, 0,94)	
valor de p ^b		<0,0001		0,0002
Mediana (IC de 95%) (meses) ^c	14,4 (13,1, 16,2)	11,1 (10,0, 12,1)	13,8 (12,6, 14,6)	11,6 (10,9, 12,5)
taxa (IC de 95%) em 12 meses	57,3 (52,6, 61,6)	46,4 (41,8, 50,8)	55,0 (51,4, 58,4)	47,9 (44,4, 51,4)
Sobrevida livre de progressão^d				
Eventos(%)	328 (69,3)	350 (72,6)	559 (70,8)	557 (70,3)
Razão de risco (IC) ^a	0,68 (IC de 98%: 0,56, 0,81)		0,77 (IC de 95%: 0,68, 0,87)	
Valor de p ^b		<0,0001		- ^e
Mediana (IC de 95%) (meses) ^c	7,69 (7,03, 9,17)	6,05 (5,55, 6,90)	7,66 (7,10, 8,54)	6,93 (6,60, 7,13)
taxa (IC de 95%) em 12 meses	36,3 (31,7, 41,0)	21,9 (17,8, 26,1)	33,4 (29,9, 37,0)	23,2 (19,9, 26,7)
Taxa de Resposta Global, n (%)^{d,f}				
(IC de 95%)	226/378 (60) (55, 65)	177/391 (45) (40, 50)	350/603 (58) (54, 62)	280/608 (46) (42, 50)
Resposta completa	44 (12)	27 (7)	59 (10)	39 (6)
Resposta parcial	182 (48)	150 (38)	291 (48)	241 (40)
Duração da resposta^{d,f}				
Mediana (IC de 95% CI) (meses) ^c	9,49 (7,98, 11,37) variação 1,1+, 29,6+	6,97 (5,65, 7,85) 1,2+, 30,8+ 1,0+, 29,6+	8,51 (7,23, 9,92) 1,0+, 29,6+	6,93 (5,82, 7,16) 1,2+, 30,8+

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

^b Com base em um teste estratificado de log-rank

^c Estimativa de Kaplan-Meier

^d Confirmado por BICR.

^e Não avaliado para significância estatística

^f Com base nos pacientes com doença mensurável no período basal

Melhora estatisticamente significativa na SG também foi demonstrada para pacientes com PD-L1 CPS ≥ 1 (HR = 0,77; IC 99,3%: 0,64, 0,92; valor p <0,0001). A mediana de SG foi 13,96 meses (IC 95%: 12,55, 14,98) para nivolumabe mais quimioterapia e 11,33 meses (IC 95%: 10,64, 12,25) para quimioterapia.

Outras análises exploratórias foram realizadas em pacientes que tinham PD-L1 CPS <1 [nivolumabe mais quimioterapia n = 140 (17,9%) vs. quimioterapia n = 125 (16,0%)] e PD-L1 CPS <5 [nivolumabe mais quimioterapia n = 308 (39,4%) vs. quimioterapia n = 298 (38,2%)] (ver Tabela 24).

Tabela 24: SG por PD-L1 CPS <1 e <5 - (CHECKMATE 649)

Expressão de PD-L1	nivolumabe +quimioterapia	SG por expressão CPS de PD-L1 Número (%) de pacientes com evento	Razão de risco não estratificado (IC 95%)
CPS <1		103 (74%)	91 (73%)
CPS <5		228 (74%)	221 (74%)

O status de instabilidade de microssatélites (MSI) também foi avaliado no estudo CA209649 e determinado retrospectivamente em tecidos de pré-tratamento usando o teste Idylla™ MSI. Dos 1581 pacientes randomizados, 44 (2,8%) pacientes eram MSI alto (MSI-H) e 1.377 (87,1%) pacientes eram microssatélites estáveis (MSS). A razão de risco de SG em MSI-H foi de 0,37 (IC de 95%: 0,16, 0,87) e em MSS foi de 0,80 (IC de 95%: 0,71, 0,91).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Descrição de reações adversas selecionadas - nivolumabe monoterapia

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

Pneumonite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de pneumonite, incluindo doença intersticial pulmonar e infiltração pulmonar, foi de 3,5% (131/3691). A maioria dos casos foram Grau 1 ou 2 em severidade reportados em 1,0% (36/3691) e 1,7% (63/3691) dos pacientes, respectivamente. Casos Grau 3 e 4 foram reportados em 0,8% (29/3691) e < 0,1% (1/3691) dos pacientes, respectivamente. Casos Grau 5 foram reportados por < 0,1% (2/3691) dos pacientes nesses estudos.

Em estudos de carcinoma urotelial, 2 casos Grau 5 de pneumonite foram reportados nos pacientes tratados com nivolumabe monoterapia.

O tempo mediano até a manifestação foi de 3,3 meses (variação: 0,2 - 19,6). Cinquenta e cinco pacientes (1,5%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Oitenta e quatro 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 - 25,3) por uma duração mediana de 3,3 semanas (variação: 0,1 - 13,1). A resolução ocorreu em 87 pacientes (66,4%), com um tempo mediano até a resolução de 6,6 semanas (variação: 0,1⁺ - 96,7⁺); ⁺ indica uma observação censurada.

Colite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de diarreia, colite ou evacuações intestinais frequentes foi de 12,5% (369/2950). A maioria dos casos foram Grau 1 ou 2 em severidade reportados em 8,0% (236/2950) e 3,0% (88/2950) dos pacientes, respectivamente. Casos Grau 3 foram reportados em 1,5% (45/2950) dos pacientes. Nenhum caso Grau 4 ou 5 foi relatado.

O tempo mediano até a manifestação foi de 1,6 meses (variação: 1 dia - 26,6 meses). Vinte e seis pacientes (0,8%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Sessenta e dois 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: 0,4 - 30,7). A resolução ocorreu em 417 pacientes (87,6%), com um tempo mediano até a resolução de 2,3 semanas (variação: 0,1 - 124,4⁺).

Hepatite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de anormalidades no teste de função hepática foi de 6,9% (256/3691). A maioria dos casos foi Grau 1 ou 2 em severidade reportados em 3,8% (139/3691) e 1,4% (53/3691) dos pacientes, respectivamente. Casos Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 1,5% (55/3691) e 0,2% (9/3691) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso Grau 5 foi relatado.

O tempo mediano até a manifestação foi de 1,9 meses (variação: 1 dia - 27,6 meses). Trinta e um pacientes (0,8%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Quarenta e cinco 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 2,8 semanas (variação: 0,1 - 22,1). A resolução ocorreu em 193 pacientes (76,6%), com um tempo mediano até a resolução de 6,1 semanas (variação: 0,1 - 126,4⁺).

Nefrite ou disfunção renal imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de nefrite e disfunção renal foi de 2,2% (82/3691). A maioria dos casos foram Grau 1 ou 2 em severidade reportados em 1,2% (45/3691) e 0,6% (23/3691) dos pacientes, respectivamente. Casos Grau 3 e 4 foram reportados em 0,4% (13/3691) e < 0,1% (1/3691) 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 (0,2%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Vinte e um 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: 0,5 - 3,6) por uma duração mediana de 2,9 semanas (variação: 0,1 - 67,0). A resolução ocorreu em 51 pacientes (65,4%), com um tempo mediano até a resolução de 19,6 semanas (variação: 0,3 - 79,1⁺).

Endocrinopatias imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de distúrbios da tireoide incluindo hipotireoidismo ou hipertireoidismo foi de 10,2% (376/3691). A maioria dos casos foi Grau 1 ou 2 em severidade reportados em 4,9% (180/3691) e 5,2% (194/3691) dos pacientes, respectivamente. Distúrbios da tireoide Grau 3 foram relatados em 0,1% (5/3691) dos pacientes. Hipofisite (1 Grau 1, 2 Grau 2, 5 Grau 3 e 1 Grau 4), hipopituitarismo (5 Grau 2 e 2 Grau 3), insuficiência adrenal incluindo insuficiência adrenocortical secundária (1 Grau 1, 11 Grau 2 e 6 Grau 3), diabetes mellitus (10 casos, incluindo diabetes mellitus tipo 1) e cetoacidose diabética (3 Grau 3 e 1 Grau 4) também foram relatadas. Doze pacientes apresentaram uma mudança do valor basal para hiperglicemia Grau 3 ou 4. Nenhuma endocrinopatia Grau 5 foi relatada.

O tempo mediano até a manifestação dessas endocrinopatias foi de 2,7 meses (variação: 0,3 - 29,1). Três pacientes (0,3%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Vinte e cinco 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 - 2,2) por uma duração mediana de 2,0 semanas (variação: 0,1 - 51,1). A resolução ocorreu em 191 pacientes (46,7%). Tempo até a resolução variando de 0,4 a 150 semanas.

Reações adversas cutâneas relacionadas ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de erupção cutânea foi de 25,2% (931/3691). A maioria dos casos foram Grau 1 em severidade relatados em 18,9% (696/3691) dos pacientes. Casos Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 5,1% (189/3691) e 1,2% (46/3691) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso Grau 4 ou 5 foi relatado.

O tempo mediano até a manifestação foi de 1,3 meses (variação: 1 dia - 27,9 meses). Dezenove pacientes (0,5%) 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 0,9 mg/kg (variação: 0,4 - 363,6) por uma duração mediana de 1,9 semanas (variação: 0,1 - 11,9). A resolução ocorreu em 581 pacientes (63,1%), com um tempo mediano até a resolução 17,7 semanas (variação: 0,1 - 163,1⁺).

Reações Infusionais

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de hipersensibilidade/reações à infusão, incluindo reação anafilática, foi de 3,7% (136/3691), incluindo 6 casos Grau 3 (0,2%) e 2 Grau 4 (< 0,1%). Nenhum caso Grau 5 foi relatado.

Descrição das reações adversas – nivolumabe em combinação com ipilimumabe e outros agentes terapêuticos

As diretrizes de tratamento dessas reações adversas são descritas em “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

Pneumonite relacionada ao sistema imunológico

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

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

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC, ocorreu pneumonite mediada pelo sistema imunológico em 10% (5/49) dos pacientes. O tempo mediano até o início foi de 8,3 meses (variação: 1,2 a 17,5 meses). A pneumonite imuno-mediada levou à descontinuação permanente ou à suspensão de nivolumabe com ipilimumabe em 6,1% e 4,1% dos pacientes, respectivamente. Todos os pacientes com pneumonite receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) por uma duração mediana de 23 dias (variação: 12 dias a 1,4 mês). A resolução completa ocorreu em 60% dos pacientes, e nenhum paciente apresentou recorrência da pneumonite após o reinício de nivolumabe com ipilimumabe.**Error! Bookmark not defined.**

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

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em MPM, a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial, foi de 6,7% (20/300). Foram relatados casos de Grau 2 e Grau 3 em 5,3% (16/300) e 0,7% (2/300) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 1,8 meses (faixa: 0,3-20,8). A resolução ocorreu em 16 pacientes (80%) com um tempo mediano até a resolução de 6,1 semanas (faixa: 1,1-113,1+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg ou 360 mg em combinação com quimioterapia em CG, CJEG e ACE, a incidência de pneumonite incluindo doença pulmonar intersticial foi de 5,1% (40/782). Casos de grau 2, grau 3 e grau 4 foram relatados em 2,3% (18/782), 1,4% (11/782) e 0,4% (3/782) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano de início foi de 23,9 semanas (variação: 1,6-96,9). A resolução ocorreu em 28 pacientes (70%) com um tempo mediano de resolução de 10,1 semanas (intervalo: 0,3 + -121,3 +).

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

Colite relacionada ao sistema imunológico

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

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

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC, ocorreu colite mediada pelo sistema imunológico em 10% (5/49) dos pacientes. O tempo mediano até o início foi de 2 meses (variação: 1,1 a 19 meses). A colite mediada pelo sistema imunológico levou à descontinuação permanente ou à suspensão de nivolumabe com ipilimumabe em 4,1% e 6,1% dos pacientes, respectivamente. Sessenta por cento (60%) dos pacientes com colite receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) por uma duração mediana de 15 dias (variação: 9 dias a 1,1 mês). A resolução completa ocorreu

em 80% dos pacientes, e nenhum paciente apresentou recorrência da colite após o reinício de nivolumabe com ipilimumabe.

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

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em MPM, a incidência de diarreia ou colite foi de 22,0% (66/300). Foram relatados casos de Grau 2 e Grau 3 em 7,3% (22/300) e 5,3% (16/300) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 3,9 meses (faixa: 0,0-21,7). A resolução ocorreu em 66 pacientes (93,9%) com um tempo mediano até a resolução de 3,1 semanas (faixa: 0,1-100,0+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg e 360 mg em combinação com quimioterapia em CG, CJEG e ACE, a incidência de diarreia ou colite foi de 33,5% (262/782). Casos de grau 2, grau 3 e grau 4 foram relatados em 10,2% (80/782), 4,9% (38/782) e 0,6% (5/782) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano de início foi de 4,3 semanas (variação: 0,1-93,6). A resolução ocorreu em 228 pacientes (87,4%) com um tempo mediano de resolução de 1,6 semanas (variação: 0,1-117,6 +).

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

Hepatite relacionada ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em melanoma, a incidência de anormalidades no teste de função hepática correspondeu a 29,5% (132/448). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 6,7% (30/448), 15,4% (69/448) e 1,8% (8/448) dos pacientes, respectivamente. Não houve relato de nenhum caso de Grau 5.

O tempo mediano até a manifestação foi de 1,5 meses (variação: 1 dia - 30,1 meses). Quarenta e um pacientes (9,2%) exigiram descontinuação permanente do nivolumabe em combinação com o ipilimumabe. Sessenta pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 1,2 mg/kg (variação: 0,4 - 5,2) por uma duração mediana de 3,8 semanas (variação: 0,1 - 138,1). A resolução ocorreu em 124 pacientes (94%) com um tempo mediano até a resolução de 5,1 semanas (variação: 0,1 - 106,9).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC, ocorreu hepatite mediada pelo sistema imunológico em 20% (10/49) dos pacientes. O tempo mediano até o início foi de 1,3 mês (variação: 22 dias a 4,1 meses). A hepatite mediada pelo sistema imunológico levou à descontinuação permanente ou à suspensão de nivolumabe com ipilimumabe em 6,1% e 14,3% dos pacientes, respectivamente. Setenta por cento (70%) dos pacientes com hepatite receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) por uma duração mediana de 14 dias (variação: 3 dias a 34 meses). A resolução completa ocorreu em 70% dos pacientes, e nenhum paciente apresentou recorrência da hepatite após o reinício de nivolumabe com ipilimumabe.

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

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em MPM, a incidência de anormalidades em testes de função hepática foi de 12,0% (36/300). Foram relatados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 1,7% (5/300), 4,3% (13/300) e 1,0% (3/300) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 1,8 meses (faixa: 0,5-20,3). A resolução ocorreu em 31 pacientes (86,1%) com um tempo mediano até a resolução de 4,1 semanas (faixa: 1,0-78,3+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg e 360 mg em combinação de quimioterapia CG, CJEG e ACE, a incidência de alterações nos testes de função hepática foi de 26% (203/782). Casos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 9,0% (70/782) e 3,7% (29/782) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano de início foi de 7,9 semanas (variação: 0,1-61,3). A resolução ocorreu em 156 pacientes (78%) com um tempo mediano de resolução de 10,1 semanas (variação: 0,4-150,6 +).

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

Nefrite ou disfunção renal relacionada ao sistema imunológico

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

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

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

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em MPM, a incidência de disfunção renal foi de 5,0% (15/300). Foram relatados casos de Grau 2 e Grau 3 em 2,0% (6/300) e 1,3% (4/300) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 3,6 meses (faixa: 0,5-14,4). A resolução ocorreu em 12 pacientes (80,0%) com um tempo mediano até a resolução de 6,1 semanas (faixa: 0,9-126,4⁺).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg e 360 mg em combinação com quimioterapia em CG, CJEG e ACE, a incidência de nefrite ou disfunção renal foi de 3,3% (26/782). Casos de grau 2, grau 3 e grau 4 foram relatados em 1% (8/782), 0,6% (5/782) e 0,1% (1/782) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano de início foi de 12,4 semanas (variação: 1,7-59,4). A resolução ocorreu em 19 pacientes (73,1%), com um tempo mediano de resolução de 3,1 semanas (variação: 0,1-42,4⁺).

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP, a incidência de nefrite ou disfunção renal foi de 7% (25/358). Casos de grau 2, 3 e 4 foram relatados em 2,2% (8/358), 1,7% (6/358) e 0,6% (2/358) dos pacientes, respectivamente. Não foram relatados casos de grau 5. O tempo mediano até o início foi 10,6 semanas (variação: 0,1-51,3). Houve resolução em 14 pacientes (56%) com um tempo mediano até resolução de 6,3 semanas (variação: 0,1⁺-82,9⁺).

Endocrinopatias relacionadas ao sistema imunológico

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

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

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC, ocorreu hipofisite em 4% (2/49) dos pacientes. O tempo mediano até o início foi de 3,7 meses (variação: 3 a 4,3 meses). A hipofisite levou à suspensão de nivolumabe com ipilimumabe em 2% dos pacientes. Um paciente com hipofisite recebeu corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) por 6 dias.

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

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

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

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 27,2% (149/547). Distúrbios da tireoide de Grau 2 ou Grau 3 foram relatados em 15,7% (86/547) e 1,3% (7/547) dos pacientes, respectivamente.

Hipofisite ocorreu em 4,0% (22/547) dos pacientes. Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 0,5% (3/547), 2,4% (13/547) e 0,4% (2/547) dos pacientes, respectivamente. Hipopituitarismo de Grau 2 ocorreu em 0,4% (2/547) dos pacientes. Insuficiência adrenal de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 (incluindo insuficiência adrenocortical secundária) ocorreu em 2,9% (16/547), 2,2% (12/547) e 0,4% (2/547) dos pacientes, respectivamente. Diabetes mellitus, incluindo diabetes mellitus Tipo 1 (3 de Grau 2, 2 de Grau 3 e 3 de Grau 4) e cetoacidose diabética (1 de Grau 4) foram relatadas. Nenhum caso de endocrinopatia de Grau 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação dessas endocrinopatias foi de 1,9 mês (variação: 1 dia - 22,3). A resolução ocorreu em 76 pacientes (42,7%). O tempo até a resolução variou de 0,4 a 130,3+ semanas.

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em MPM, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 14% (43/300). Foram relatados distúrbios da tireoide de Grau 2 e Grau 3 em 9,3% (28/300) e 1,3% (4/300) dos pacientes, respectivamente. Ocorreu hipofisite em 2% (6/300) dos pacientes. Foram relatados casos de Grau 2 em 1,3% (4/300) dos pacientes. Ocorreu hipopituitarismo de Grau 2 e Grau 3 em 1,0% (3/300) e 1,0% (3/300) dos pacientes, respectivamente. Ocorreu insuficiência adrenal de Grau 2 e Grau 3 em 1,7% (5/300) e 0,3% (1/300) dos pacientes, respectivamente. Não foram relatados casos de diabetes mellitus relacionados ao sistema imunológico. O tempo mediano até o início dessas endocrinopatias foi de 2,8 meses (faixa: 0,5-20,8). A resolução ocorreu em 17 pacientes (32,7%). O tempo até a resolução variou de 0,3 a 144,1+ semanas.

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg e 360 mg em combinação com quimioterapia em CG, CJEG e ACE, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 12,3% (96/782). Distúrbio tireoidiano de grau 2 foi relatado em 6% (47/782) dos pacientes. Hipofisite de grau 3 ocorreu em 0,1% (1/782) dos pacientes. Hipopituitarismo de grau 2 e grau 3 ocorreu em 0,3% (2/782) e 0,3% (2/782) dos pacientes, respectivamente. Insuficiência adrenal de grau 2 e grau 3 ocorreu em 0,4% (3/782) e 0,1% (1/782) dos pacientes, respectivamente. Diabetes mellitus de grau 2 e grau 3, incluindo diabetes mellitus tipo 1, foram relatados em 0,3% (2/782) dos pacientes. O tempo mediano para o início dessas endocrinopatias foi de 15,0 semanas (variação: 2,0-124,3). A resolução ocorreu em 46 pacientes (43%). O tempo de resolução variou de 0,4 a 139,1+ semanas.

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

Reações adversas cutâneas relacionada ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em melanoma, a incidência de erupção cutânea correspondeu a 65,0% (291/448). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 20,3% (91/448) e 7,6% (34/448) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado.

O tempo mediano até a manifestação foi de 0,5 mês (variação: 1 dia - 19,4 meses). Quatro pacientes (0,9%) exigiram descontinuação permanente do nivolumabe em combinação com o ipilimumabe. Vinte pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 0,9 mg/kg (variação: 0,3 - 1,8) por uma duração mediana de 1,6 semanas (variação: 0,3 - 17,0). A resolução ocorreu em 191 pacientes (66%) com um tempo mediano até a resolução de 11,4 semanas (variação: 0,1 - 150,1⁺).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC, ocorreu erupção cutânea mediada pelo sistema imunológico em 35% (17/49) dos pacientes. O tempo mediano até o início foi de 15 dias (variação: 6 dias a 3,1 meses). A erupção cutânea mediada pelo sistema imunológico levou à suspensão de nivolumabe com ipilimumabe em 6,1% dos pacientes. Doze por cento (12%) dos pacientes com erupção cutânea receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona ao dia) por uma duração mediana de 8 dias (variação: 1 a 15 dias). A resolução completa ocorreu em 65% dos pacientes, e nenhum paciente apresentou recorrência da erupção cutânea após o reinício de nivolumabe e de ipilimumabe. Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR, a incidência de erupção cutânea foi de 48,8% (267/547). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 13,7% (75/547) e 3,7% (20/547) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação foi de 0,9 mês (variação: 0,0 - 17,9). A resolução ocorreu em 192 pacientes (72,2%) com um tempo mediano até a resolução de 11,6 semanas (variação: 0,1 - 126,7⁺).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em MPM, a incidência de erupção cutânea foi de 36,0% (108/300). Foram relatados casos de Grau 2 e Grau 3 em 10,3% (31/300) e 3,0% (9/300) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 1,6 meses (faixa: 0,0-22,3). A resolução ocorreu em 71 pacientes (66,4%) com um tempo mediano até a resolução de 12,1 semanas (faixa: 0,4-146,4 +).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg e 360 mg em combinação com quimioterapia em CG, CJEG e ACE, a incidência de erupção cutânea foi de 27,4% (214/782). Casos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 7% (55/782) e 3,3% (26/782) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano para o início foi de 9,6 semanas (variação: 0,1-97,4). A resolução ocorreu em 124 pacientes (57,9%), com um tempo mediano de resolução de 23,4 semanas (variação: 0,1-153,6 +).

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

Reações à infusão

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

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

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em MPM, a incidência de hipersensibilidade/ reações à infusão foi de 12% (36/300); foram relatados casos de Grau 2 e Grau 3 em 5,0% (15/300) e 1,3% (4/300) dos pacientes, respectivamente.

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg e 360 mg em combinação com quimioterapia em CG, CJEG e ACE, a incidência de reações de hipersensibilidade / infusão foi de 14,2% (111/782). Casos de grau 2, grau 3 e grau 4 foram relatados em 8,8% (69/782), 1,9% (15/782) e 0,3% (2/782) dos pacientes, respectivamente.

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP, a incidência de hipersensibilidade / reações à infusão foi de 4,7% (17/358). Casos de grau 2, 3 e 4 foram relatados em 2,2% (8/358), 0,3% (1/358) e 0,3% (1/358) dos pacientes, respectivamente. Não foram relatados casos de grau 5.

Anormalidades laboratoriais

Um resumo de anormalidades laboratoriais que pioraram em relação à linha basal com nivolumabe em monoterapia e nivolumabe em combinação com ipilimumabe ou outros agentes terapêuticos é apresentado nas Tabelas 25, 26, 27, 28 e 29.

Tabela 25: Anormalidades laboratoriais - Nivolumabe em monoterapia**Número (%) de Pacientes com piora do teste laboratorial em relação à linha basal**

Teste	Nivolumabe monoterapia		
	N^a	Graus 1 - 4	Graus 3 - 4
Anemia ^b	3614	1320 (36,5))	207 (5,7)
Trombocitopenia	3611	493 (13,7)	33 (0,9)
Leucopenia	3620	581 (16,0)	31 (0,9)
Linfopenia	3600	1507 (41,9)	407 (11,3)
Neutropenia	3602	469 (13,0)	37 (1,0)
Fosfatase alcalina elevada	3584	1004 (28,0)	109 (3,0)
AST elevada	3593	1075 (29,9)	130 (3,6)
ALT elevada	3600	818 (22,7)	96 (2,7)
Bilirrubina total elevada	3598	359 (10,0)	65 (1,8)
Creatinina elevada	3608	1059 (29,4)	29 (0,8)
Amilase total elevada	1560	270 (17,3)	56 (3,6)
Lipase total elevada	1722	334 (19,4)	113 (6,6)
Hipercalemia	2990	326 (10,9)	41 (1,4)
Hipocalcemia	2990	536 (17,9)	19 (0,6)
Hipercalemia	3551	696 (19,6)	58 (1,6)
Hipocalcemia	3551	404 (11,4)	59 (1,7)
Hipermagnesemia	2256	111 (4,9)	15 (0,7)
Hipomagnesemia	2256	365 (16,2)	10 (0,4)
Hipernatremia	3555	185 (5,2)	4 (0,1)
Hiponatremia	3555	1059 (29,8)	225 (6,3)
Hiperglicemia ^{c,d}	485	195 (40,2)	13 (2,7)
Hipoglicemia ^e	1016	118 (11,6)	13 (1,3)

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.

^d Não inclui ONO-4538-12.

^e Não inclui CA209066, CA209037, CA209017, CA209057, CA209025 e CA209039.

Tabela 26: Anormalidades laboratoriais - Nivolumabe em combinação com ipilimumabe

Teste	Número (%) de Pacientes com piora do teste laboratorial em relação à linha basal					
	Nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em melanoma	Nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR				
	N ^a	Graus 1 - 4	Graus 3 - 4	N ^a	Graus 1 - 4	Graus 3 - 4
Anemia ^b	424	215 (50,7)	12 (2,8)	541	231 (42,7)	18 (3,3)
Trombocitopenia	422	51 (12,1)	5 (1,2)	541	96 (17,7)	7 (1,3)
Leucopenia	426	60 (14,1)	2 (0,5)	541	85 (15,7)	8 (1,5)
Linfopenia	421	173 (41,1)	28 (6,7)	540	204 (37,8)	36 (6,7)
Neutropenia	423	64 (15,1)	3 (0,7)	540	76 (14,1)	11 (2)
Fosfatase alcalina elevada	418	160 (38,3)	18 (4,3)	542	167 (30,8)	14 (2,6)
AST elevada	420	207 (49,3)	52 (12,4)	541	225 (41,6)	26 (4,8)
ALT elevada	425	225 (52,9)	65 (15,3)	542	235 (43,4)	35 (6,5)
Bilirrubina total elevada	422	54 (12,8)	5 (1,2)	541	74 (13,7)	6 (1,1)
Creatinina elevada	424	107 (25,2)	10 (2,4)	541	215 (39,7)	11 (2,1)
Amilase total elevada	366	96 (26,2)	32 (8,7)	491	188 (38,3)	60 (12,2)
Lipase total elevada	401	164 (40,9)	78 (19,5)	518	236 (45,6)	104 (20,1)
Hipercalcemia	406	29 (7,1)	1 (0,2)	529	71 (13,4)	7 (1,3)
Hipocalcemia	406	133 (32,8)	5 (1,2)	529	115 (21,7)	2 (0,4)
Hipercalemia	421	73 (17,3)	2 (0,5)	534	147 (27,5)	13 (2,4)
Hipocalemia	421	84 (20,0)	20 (4,8)	534	61 (11,4)	10 (1,9)
Hipermagnesemia	370	11 (3,0)	1 (0,3)	528	34 (6,4)	6 (1,1)
Hipomagnesemia	370	58 (15,7)	0	528	86 (16,3)	2 (0,4)
Hipernatremia	422	20 (4,7)	1 (0,2)	534	40 (7,5)	0
Hiponatremia	422	185 (43,8)	40 (9,5)	534	206 (38,6)	53 (9,9)
Hiperglicemia ^c	75	39 (52,0)	4 (5,3)	222	103 (46,4)	16 (7,2)
Hipoglicemia	71	8 (11,3)	0	223	34 (15,2)	4 (1,8)

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

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

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

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

Tabela 27: Anormalidades Laboratoriais: nivolumabe em combinação com ipilimumabe

Teste	Número (%) de Pacientes com Agravamento do Teste Laboratorial desde a Linha Basal					
	Nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC			Nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em MPM		
	N^a	Graus 1-4	Graus 3-4	N^a	Graus 1-4	Graus 3-4
Anemia ^b	47	20 (42,6)	2 (4,3)	297	127 (42,8)	7 (2,4)
Trombocitopenia	47	16 (34,0)	2 (4,3)	296	26 (8,8)	3 (1,0)
Leucopenia	47	19 (40,4)	1 (2,1)	297	24 (8,1)	3 (1,0)
Linfopenia	47	25 (53,2)	6 (12,8)	296	128 (43,2)	25 (8,4)
Neutropenia	47	20 (42,6)	4 (8,5)	297	16 (5,4)	4 (1,3)
Elevação de fosfatase alcalina	47	19 (40,4)	2 (4,3)	295	91 (30,8)	9 (3,1)
Elevação de AST	47	31 (66,0)	19 (40,4)	294	111 (37,8)	21 (7,1)
Elevação de ALT	47	31 (66,0)	10 (21,3)	295	108 (36,6)	21 (7,1)
Elevação de bilirrubina total	47	26 (55,3)	5 (10,6)	295	29 (9,8)	5 (1,7)
Elevação de creatinina	47	10 (21,3)	0	294	60 (20,4)	1 (0,3)
Elevação de amilase total	47	18 (38,3)	7 (14,9)	259	68 (26,3)	14 (5,4)
Elevação de lipase total	47	24 (51,1)	12 (25,5)	281	96 (34,2)	36 (12,8)
Hipercalcemia	47	2 (4,3)	0	296	23 (7,8)	2 (0,7)
Hipocalcemia	47	22 (46,8)	0	296	94 (31,8)	24 (8,1)
Hipercalemia	47	11 (23,4)	2 (4,3)	296	88 (29,7)	12 (4,1)
Hipocalolemia	47	12 (25,5)	1 (2,1)	296	30 (10,1)	6 (2,0)
Hipermagnesemia	47	2 (4,3)	0	290	31 (10,7)	0
Hipomagnesemia	47	5 (10,6)	0	290	83 (28,6)	1 (0,3)
Hipernatremia	47	3 (6,4)	0	287	14 (4,9)	0
Hiponatremia	47	23 (48,9)	15 (31,9)	287	52 (18,1)	0

Escala de toxicidade: CTC Versão 4.0.

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

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

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

Tabela 28: Anormalidades Laboratoriais: nivolumabe em combinação com quimioterapia em câncer gástrico, câncer da junção gastroesofágica e adenocarcinoma esofágico

Teste	nivolumabe + quimioterapia			quimioterapia		
	N^A	Graus 1-4	Graus 3-4	N^A	Graus 1-4	Graus 3-4
Hemoglobina ^B	765	450 (58,8)	106 (13,9)	735	439 (59,7)	70 (9,5)
Contagem de plaquetas	762	515 (67,6)	52 (6,8)	732	458 (62,6)	32 (4,4)
Leucócitos	764	524 (68,6)	90 (11,8)	733	433 (59,1)	66 (9,0)
Linfócitos (absoluto)	763	446 (58,5)	93 (12,2)	732	361 (49,3)	67 (9,2)
Contagem absoluta de neutrófilos	764	556 (72,8)	224 (29,3)	732	456 (62,3)	167 (22,8)
Aminotransferase aspartato	764	395 (51,7)	35 (4,6)	731	347 (47,5)	14 (1,9)
Aminotransferase alanina	764	283 (37,0)	26 (3,4)	731	216 (29,5)	14 (1,9)
Bilirrubina, total	761	182 (23,9)	23 (3,0)	732	163 (22,3)	15 (2,0)
Creatinina	765	115 (15,0)	8 (1,0)	735	67 (9,1)	4 (0,5)
Hipernatremia	767	84 (11,0)	4 (0,5)	733	52 (7,1)	0
Hiponatremia	767	258 (33,6)	48 (6,3)	733	177 (24,1)	40 (5,5)
Hipercalemia	766	110 (14,4)	11 (1,4)	733	77 (10,5)	5 (0,7)
Hipocalolemia	766	203 (26,5)	50 (6,5)	733	177 (24,1)	35 (4,8)
Hipercalcemia	748	46 (6,1)	2 (0,3)	725	41 (5,7)	1 (0,1)
Hipocalcemia	748	326 (43,6)	12 (1,6)	725	271 (37,4)	7 (1,0)
Hiperglicemia	408	166 (40,7)	17 (4,2)	407	155 (38,1)	11 (2,7)
Hipoglicemia	407	48 (11,8)	3 (0,7)	405	37 (9,1)	1 (0,2)

Escala de toxicidade: CTC Versão 4.0.

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

^A Número pacientes com resultado laboratorial com grau CTC para um determinado parâmetro, a partir da linha basal e em tratamento.

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

Tabela 29: Anormalidades laboratoriais - Nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia

Teste	N^a	Número (%) de pacientes com piora do teste laboratorial desde a linha basal	
		Graus 1-4	Graus 3-4
Anemia ^b	347	243 (70,0)	32 (9,2)
Trombocitopenia	347	80 (23,1)	15 (4,3)
Leucopenia	347	126 (36,3)	34 (9,8)
Linfopenia	257	105 (40,9)	15 (5,8)
Neutropenia	346	140 (40,5)	51 (14,7)
Aumento de fosfatase alcalina	342	106 (31,0)	4 (1,2)
Aumento de AST	345	102 (29,6)	12 (3,5)
Aumento de ALT	345	118 (34,2)	15 (4,3)
Aumento de bilirrubina total	344	26 (7,6)	0
Aumento de creatinina	346	91 (26,3)	4 (1,2)
Aumento de amilase total	312	95 (30,4)	21 (6,7)
Aumento de lipase total	337	105 (31,2)	40 (11,9)
Hipercalcemia	345	39 (11,3)	4 (1,2)
Hipocalcemia	345	95 (27,5)	5 (1,4)
Hipercalemia	345	77 (22,3)	6 (1,7)
Hipocalolemia	345	53 (15,4)	12 (3,5)
Hipermagnesemia	334	35 (10,5)	1 (0,3)
Hipomagnesemia	334	107 (32,0)	4 (1,2)
Hipernatremia	345	15 (4,3)	0
Hiponatremia	345	128 (37,1)	37 (10,7)
Hiperglicemia	197	89 (45,2)	14 (7,1)
Hipoglicemia	273	35 (12,8)	0

Escala de toxicidade: CTC Versão 4.0.

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

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

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

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.
12. Gillison M, et al. Nivolumab (nivo) vs investigator's choice (IC) for recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): CheckMate-141. American Association for Cancer Research 107th Annual Meeting 2016, April 16-20, 2016; New Orleans, LA.
13. Hodi FS, Chesney J, Pavlick, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1558-68.

14. Sharma, P; Callahan, M; Bono, P; et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (Checkmate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016. Published online October 9, 2016.
15. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):312-322.
16. Motzer RJ, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018.
17. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advancedhepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation andexpansion trial. *Lancet*. 2017;389:2492-502.
18. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384(13):1191-1203.
19. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):198-211.