



APRESENTAÇÃO

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

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

OPDIVO (nivolumabe) é indicado para o tratamento adjuvante de adultos com melanoma com envolvimento de linfonodos ou doença metastática completamente ressecada.¹

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

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

OPDIVO (nivolumabe) em combinação com ipilimumabe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células renais avançado ou metastático que possuem risco intermediário ou alto (desfavorável).³

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

OPDIVO (nivolumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço recorrente ou metastático, com progressão da doença durante ou após terapia à base de platina.⁵

OPDIVO (nivolumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado irressecável ou metastático após terapia prévia à base de platina.⁶

¹ CID C43 - Melanoma maligno da pele

² CID C34 - Neoplasia maligna dos brônquios e do pulmão

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

⁴ CID C81 - Linfoma de Hodgkin

⁵ CID C76 - Neoplasia maligna da cabeça, face e pescoço

⁶ CID C67 - Neoplasia maligna da bexiga

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.

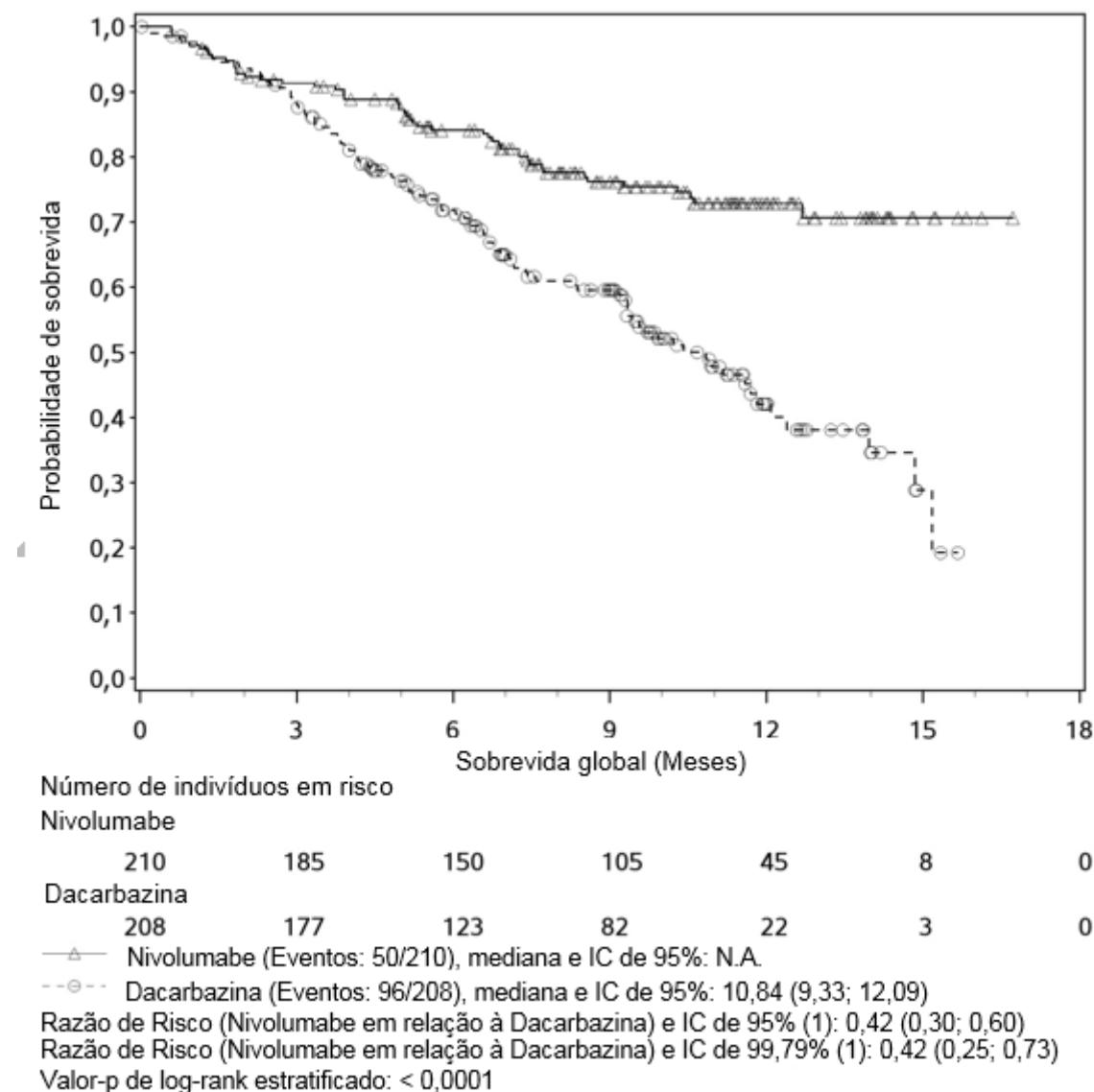
Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber 3 mg/kg de nivolumabe a cada 2 semanas administrado por via intravenosa durante 60 minutos ou 1000 mg/m² de dacarbazina a cada 3 semanas. A randomização foi estratificada por *status* de PD-L1 e estágio M (M0/M1a/M1b versus M1c). O 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 (OS). Os principais desfechos secundários de eficácia foram a sobrevida livre de progressão (PFS) e taxa de resposta objetiva (ORR) avaliadas pelo investigador.

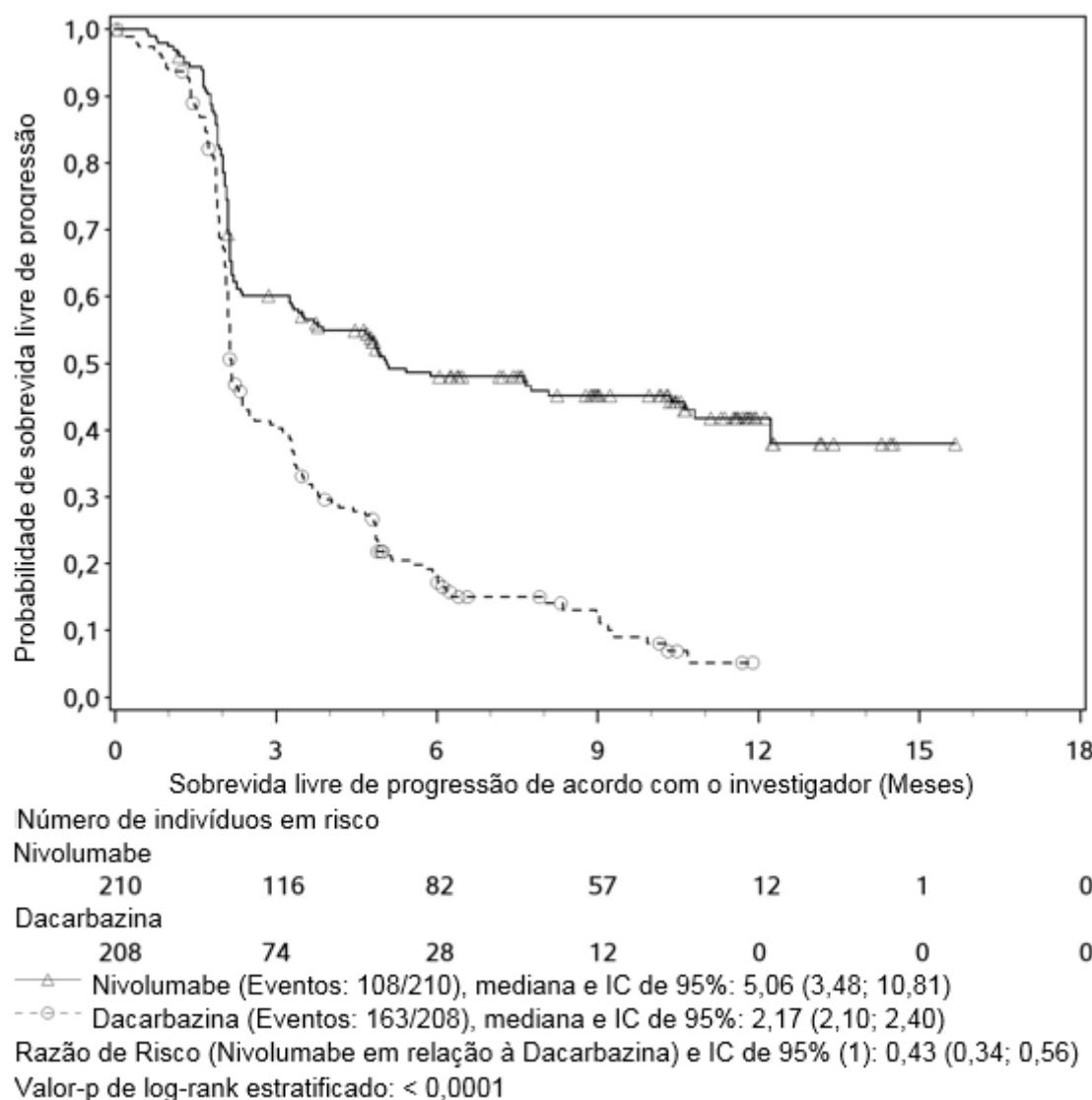
No total, 418 pacientes foram randomizados para nivolumabe (n=210) ou dacarbazina (n=208). As características basais foram equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana foi de 65 anos (faixa: 18 - 87), 59% eram homens e 99% eram caucasianos. A maioria dos pacientes apresentou uma pontuação de capacidade funcional pelo ECOG de 0 (64%) ou 1 (34%). Sessenta e um por cento dos pacientes apresentaram doença em estágio M1c ao entrar no estudo. Setenta e quatro por cento dos pacientes tinham melanoma cutâneo, e 11% apresentaram melanoma em mucosa; 35% dos pacientes apresentaram melanoma PD-L1 positivo ($\geq 5\%$ de expressão na membrana celular do tumor). Quatro por cento dos pacientes tinham uma história clínica de metástases cerebrais, e 37% dos pacientes apresentaram um nível basal de LDH maior que o limite superior normal (LSN) ao entrar no estudo.

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

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

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

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

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

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

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

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

^{“+”} indica observação censurada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nesta população de pacientes, a resposta objetiva foi relatada em 33 pacientes (31%) com uma duração mediana de resposta de 22,9 meses (IC de 95%: 17,0; não atingida). A sobrevida livre de progressão (PFS) mediana foi de 3,7 meses (IC de 95%: 1,9; 9,3). A sobrevida global (OS) mediana foi de 17,3 meses (IC de 95%: 12,5; 36,7) e as taxas de OS estimadas foram de 63% (IC de 95%: 53; 71) em 1 ano, 48% (IC de 95%: 38; 57) em 2 anos e 41% (IC de 95%: 31; 51) em 3 anos.

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

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

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 leptomeníngicas 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 (PFS) e a sobrevida global (OS). A taxa de resposta objetiva (ORR) 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 a 90 anos), 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 PFS significativo, benefício de OS e maior ORR 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 PFS, OS e ORR 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 metastases cerebrais e nível de LDH basal.

Tabela 3: Resposta objetiva (CA209-067)

	Nivolumabe + ipilimumabe (n=314)	Nivolumabe (n=316)	Ipilimumabe (n=315)
Resposta objetiva	185 (59%) (IC de 95%)	141 (45%) (39,1; 50,3)	60 (19%) (14,9; 23,8)
Razão de probabilidades (vs. ipilimumabe)	6,50 (IC de 95%)	3,54 (3,81; 11,08)	
Resposta completa (CR)	54 (17%)	47 (15%)	14 (4%)
Resposta parcial (PR)	131 (42%)	94 (30%)	46 (15%)
Doença estável (SD)	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%
ORR (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.

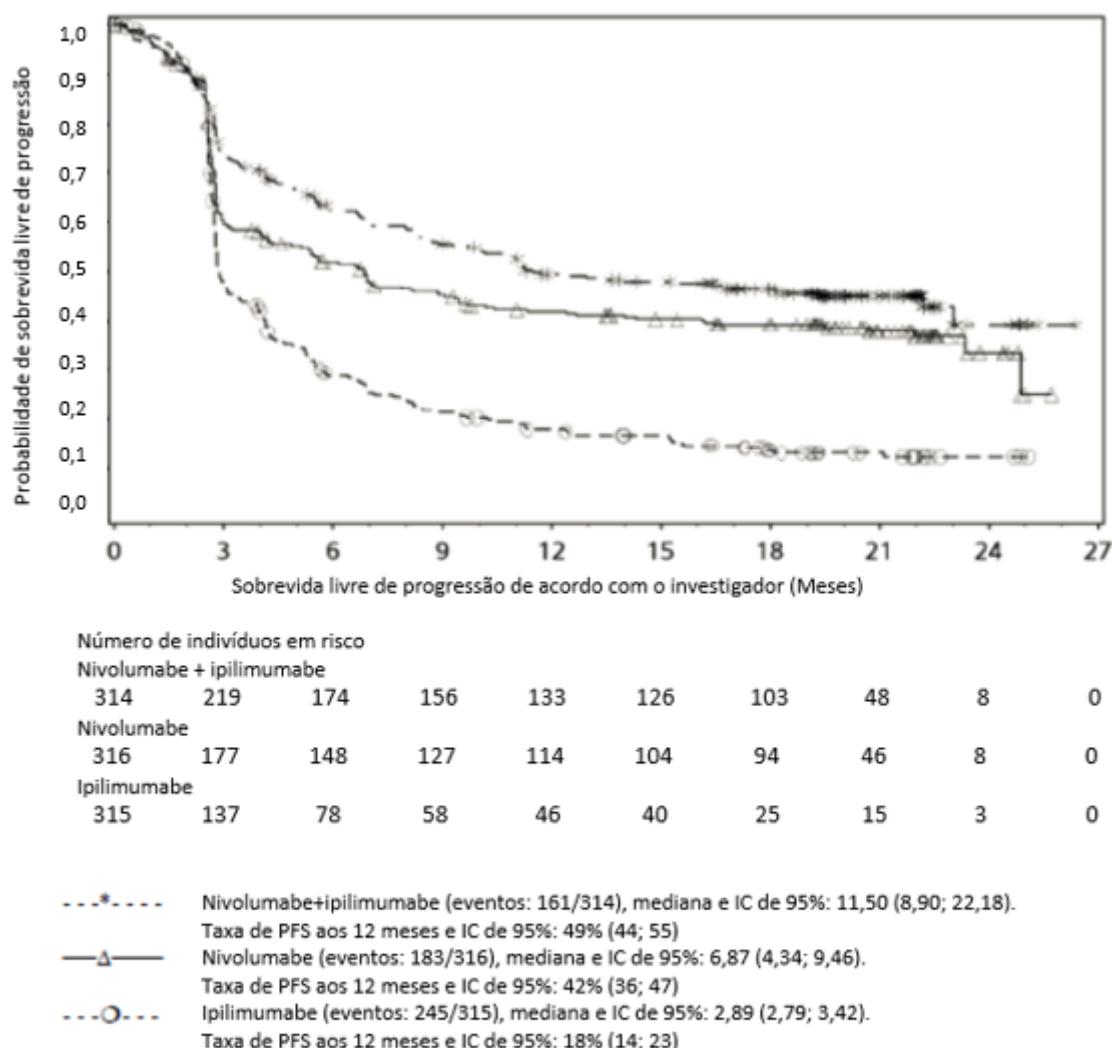
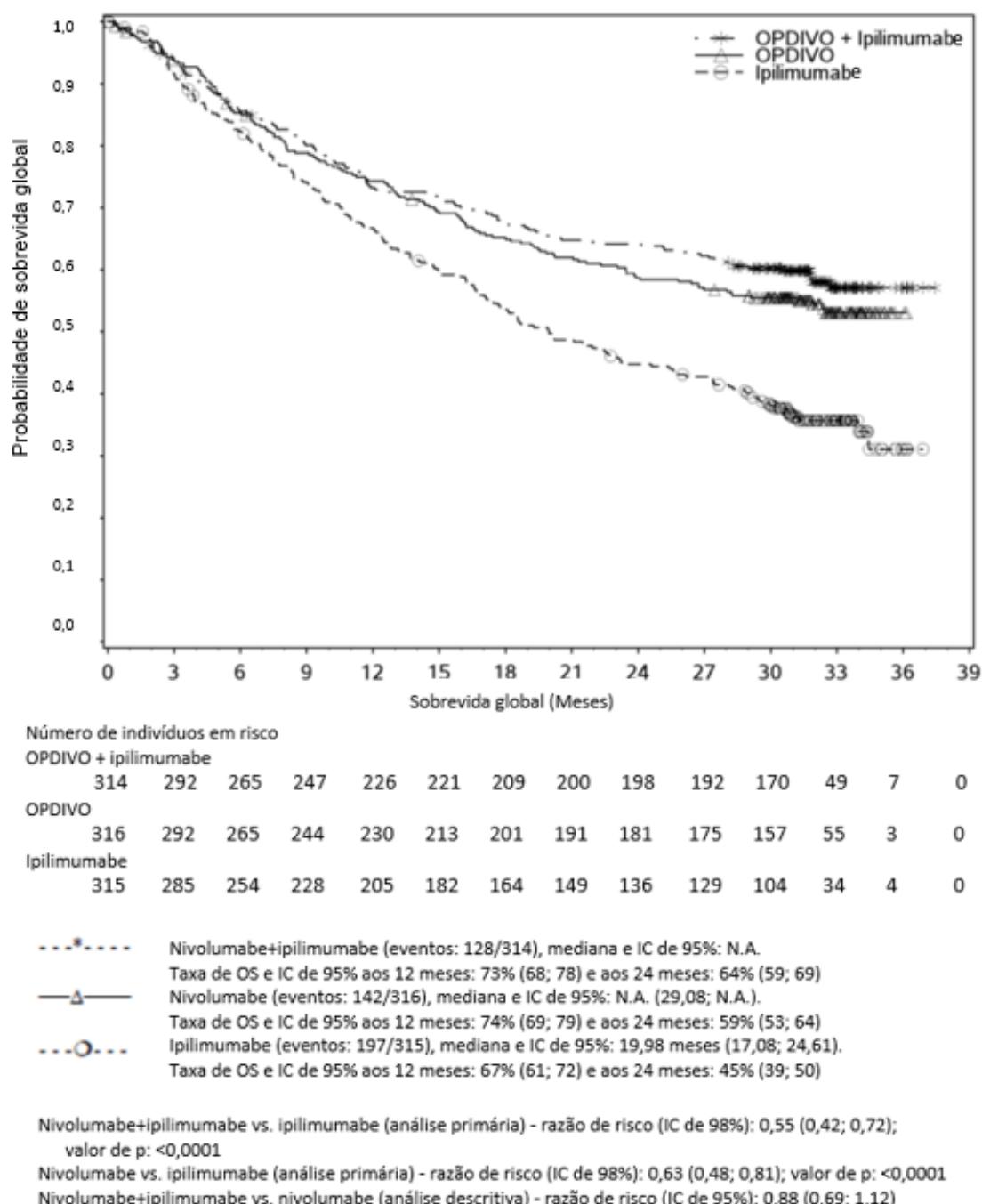
Figura 3: Sobrevida livre de progressão (CA209-067)

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 PFS mediana correspondeu a 21,9 meses

(IC de 95%: 11,1; NE), e a ORR correspondeu a 71% (93/131) com 20% (26/131) obtendo uma resposta completa e a mediana de OS 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 PFS 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 mediana PFS of 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 OS e Tabela 5 para ORR.

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

Tratamento	Positivo para mutação BRAF (V600)			BRAF do tipo selvagem		
	Mediana OS (IC de 95%)	HR vs. ipilimumabe (IC de 95%)	HR vs. monoterapia (IC de 95%)	Mediana OS (IC de 95%)	HR vs. ipilimumabe (IC de 95%)	HR 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

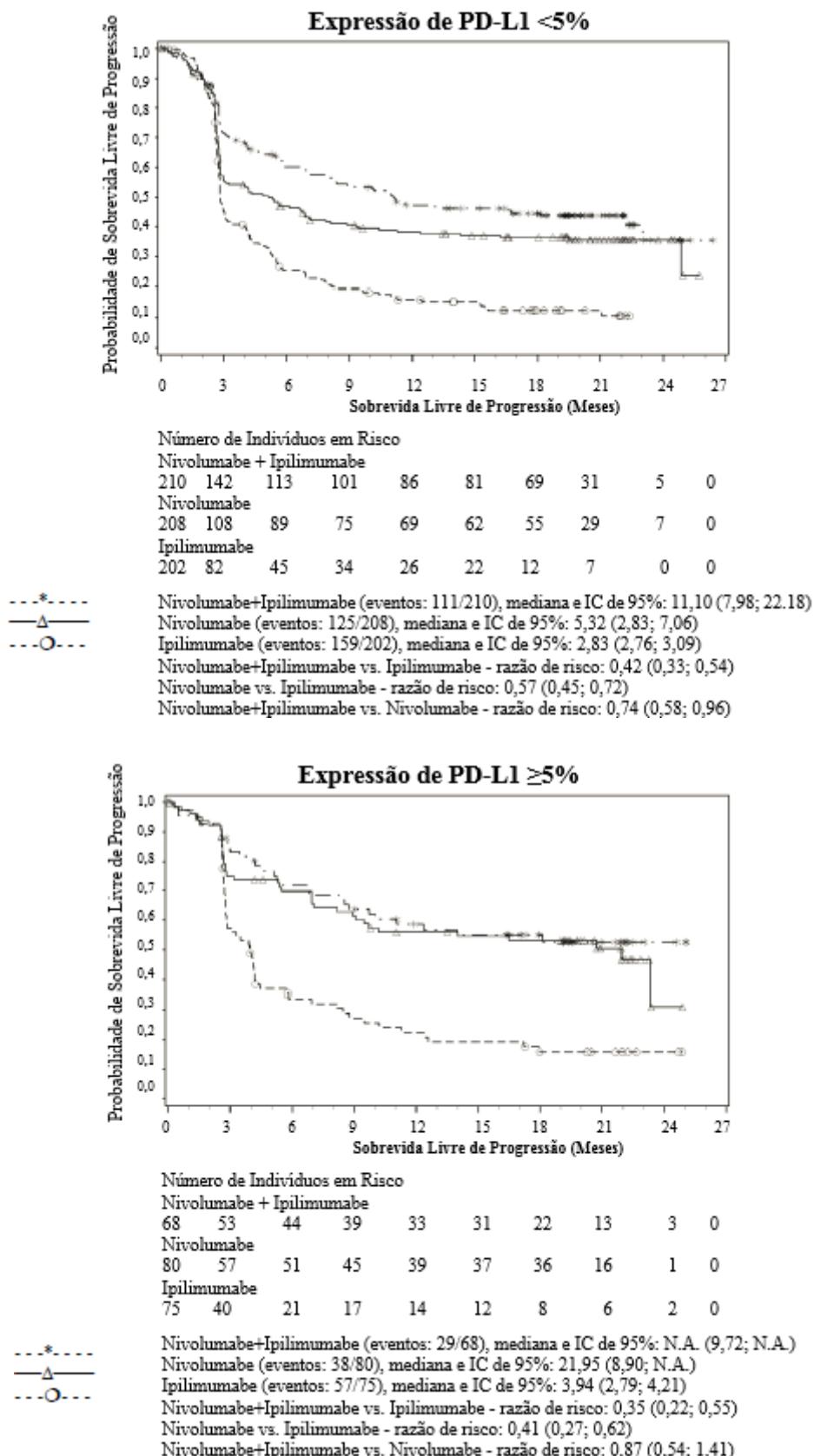
Tratamento	Positivo para mutação BRAF (V600)		BRAF tipo selvagem	
	Número de respostas/pacientes	ORR% (IC de 95%)	Número de respostas/pacientes	ORR% (IC de 95%)
nivolumabe +	69/102	68 (58; 77)	116/212	55 (48; 62)
ipilimumabe				
nivolumabe	36/98	37 (27; 47)	105/218	48 (41; 55)
ipilimumabe	23/100	23 (15;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

^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 PFS e OS em comparação com ipilimumabe monoterapia. Nivolumabe em combinação com ipilimumabe demonstrou ganho maior para PFS e OS 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 PFS e OS em relação à ipilimumabe para ambos os braços contendo nivolumabe. O aumento na PFS e OS 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 PFS e Figura 6 para OS.

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



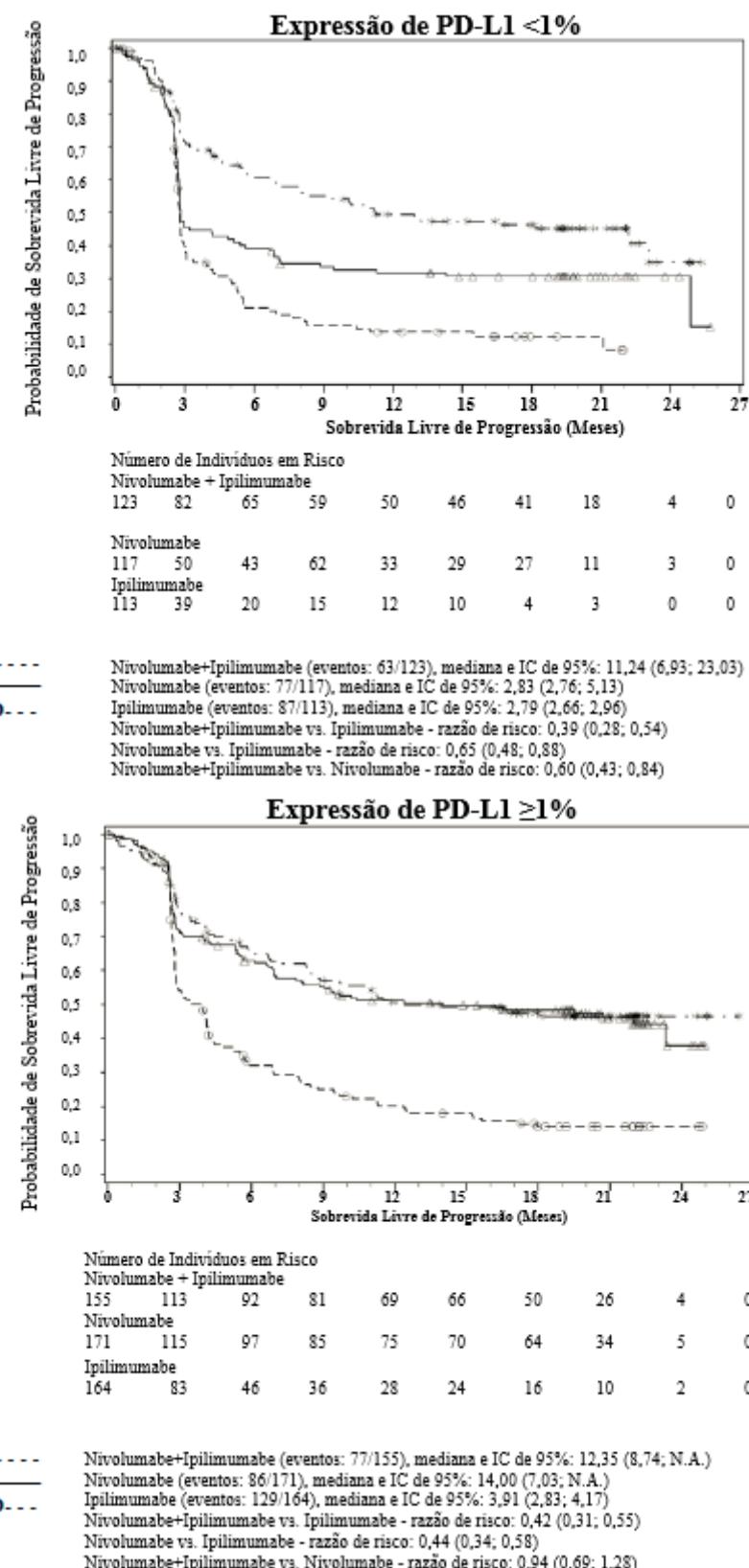
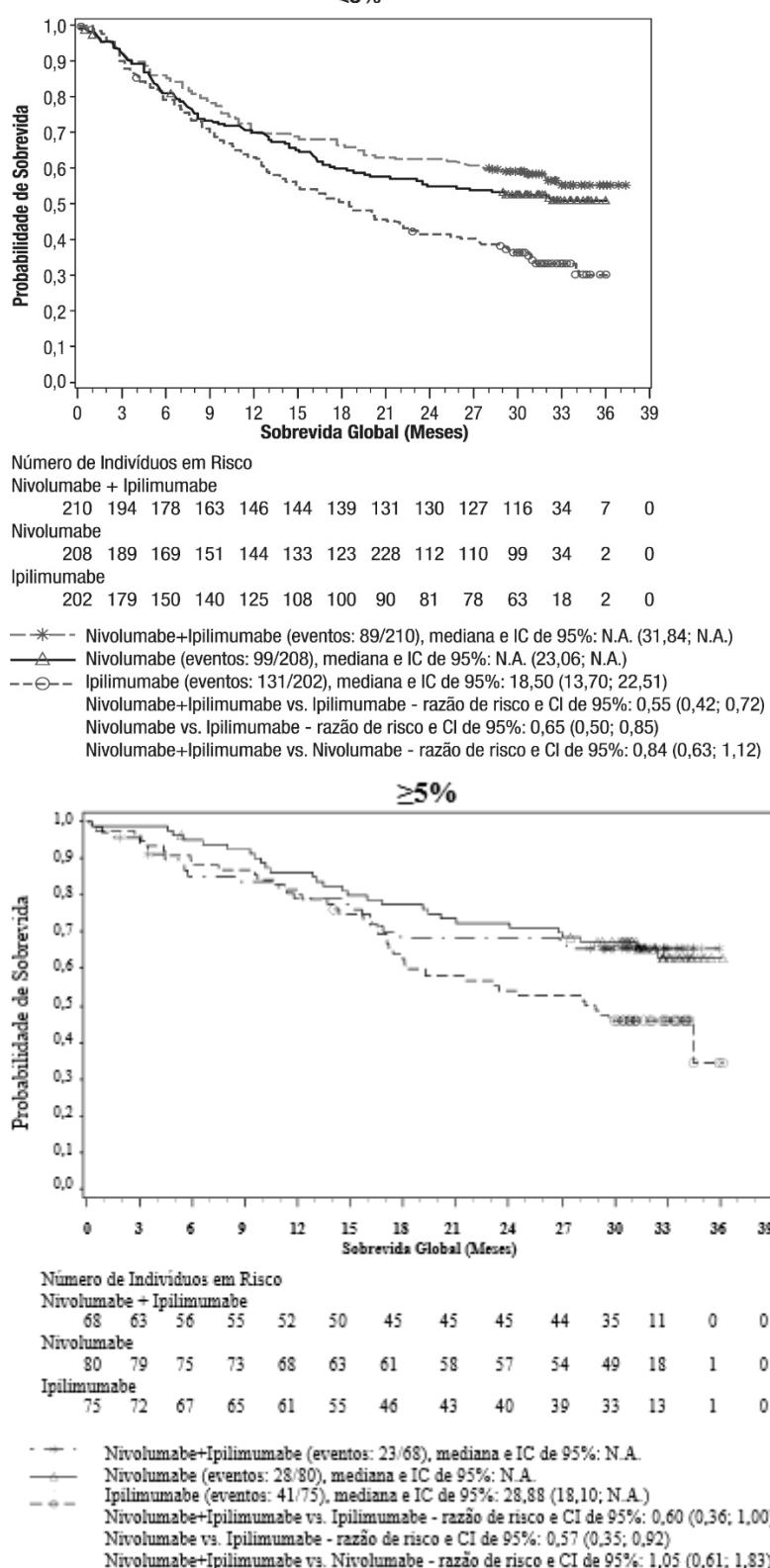
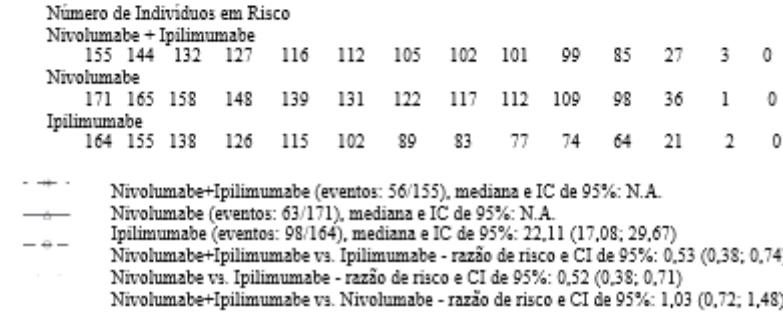
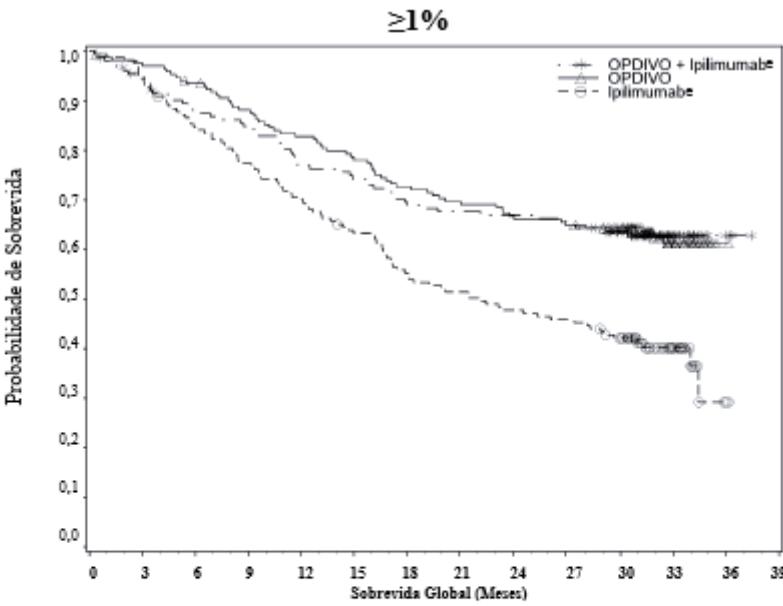
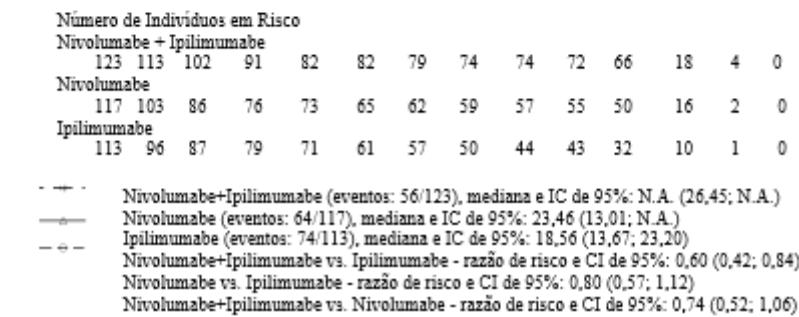
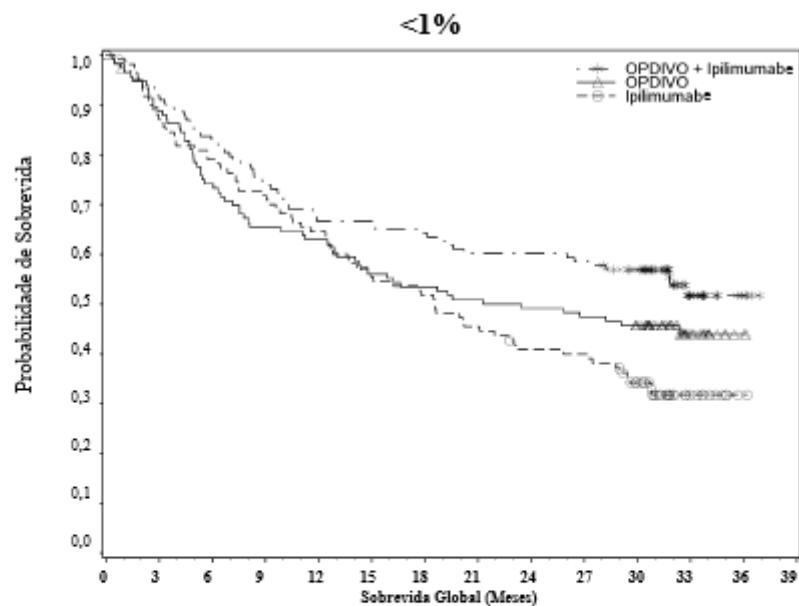


Figura 6: Sobrevida global de acordo com a expressão de PD-L1 tumoral (CA209-067)





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

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 (irressecável 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 ORR determinada pelo investigador em pacientes com melanoma irressecável 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 PFS em pacientes com melanoma BRAF tipo selvagem, ORR e PFS 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 OS 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)

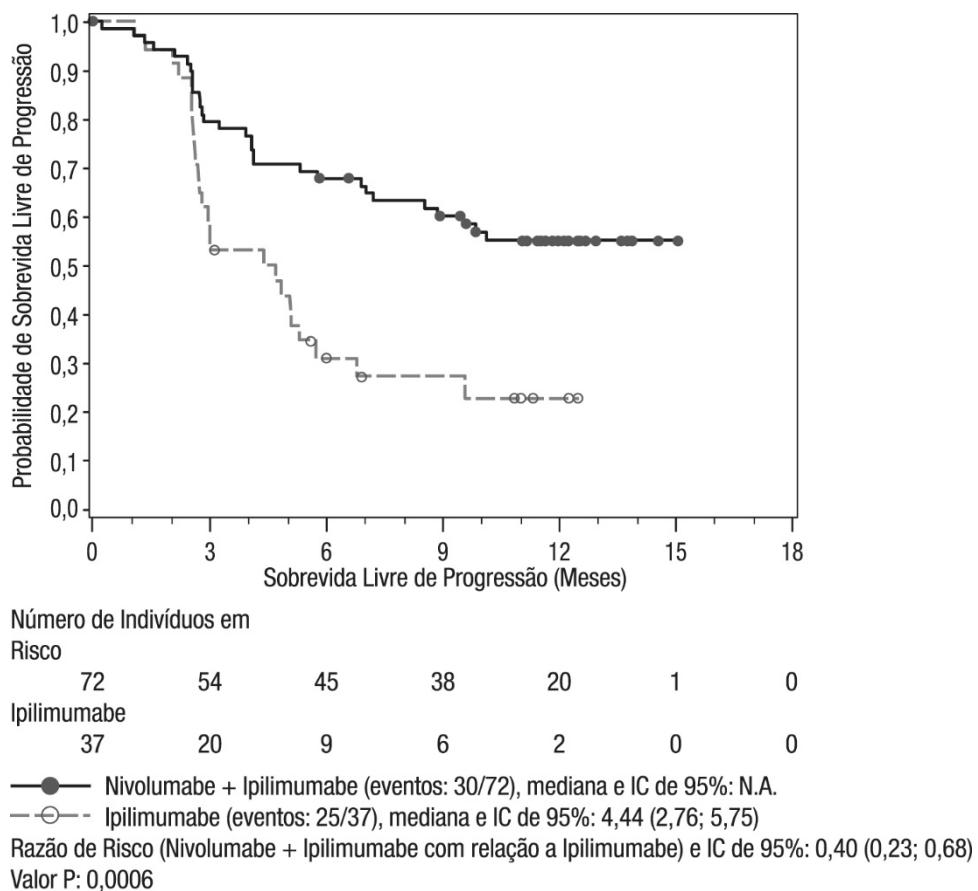
	Nivolumabe + ipilimumabe	Ipilimumabe
Desfecho	(n=72)	(n=37)
Taxa de resposta objetiva n (%) (IC de 95%)	44 (61%) (48,9; 72,4)	4 (11%) (3,0; 25,4)
Razão de probabilidade (IC de 95%)	12,96 (3,91; 54,49)	
Valor-p	< 0,0001	
Resposta completa (CR)	16 (22%)	0
Resposta parcial (PR)	28 (39%)	4 (11%)
Doença estável (SD)	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)
OS ^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)



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 ORR confirmada correspondeu a 71% (27/38) com 26% (10/38) obtendo uma resposta completa. O resultado de ORR 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, ORR foi de 52% (IC de

95%: 30,6; 73,2); 5 respostas completas e 7 respostas parciais. A PFS 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 (HR 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 (RFS). A RFS, 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 RFS são apresentados na Tabela 7 e na Figura 8 (toda a população randomizada).

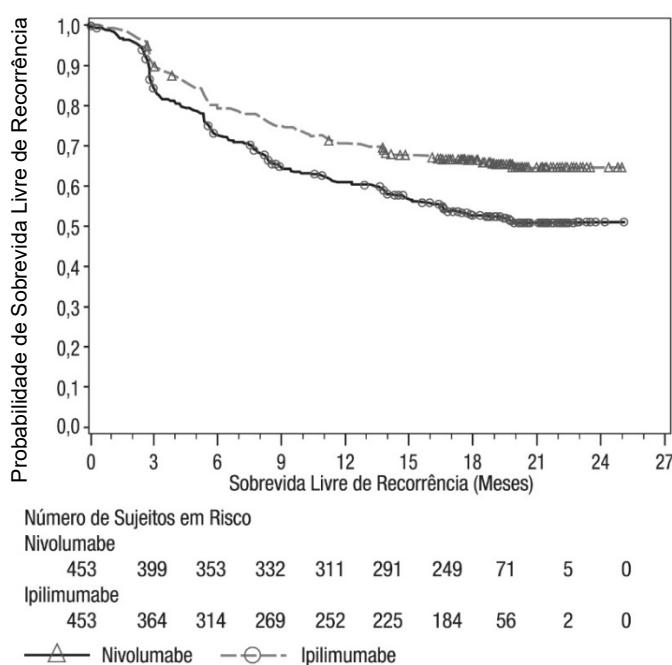
Tabela 7: Resultados de eficácia (CA209-238)

	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
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 RFS para pacientes randomizados para o braço nivolumabe em comparação ao braço ipilimumabe a 10 mg/kg. O benefício na RFS 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 e 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 (NSCLC)

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

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

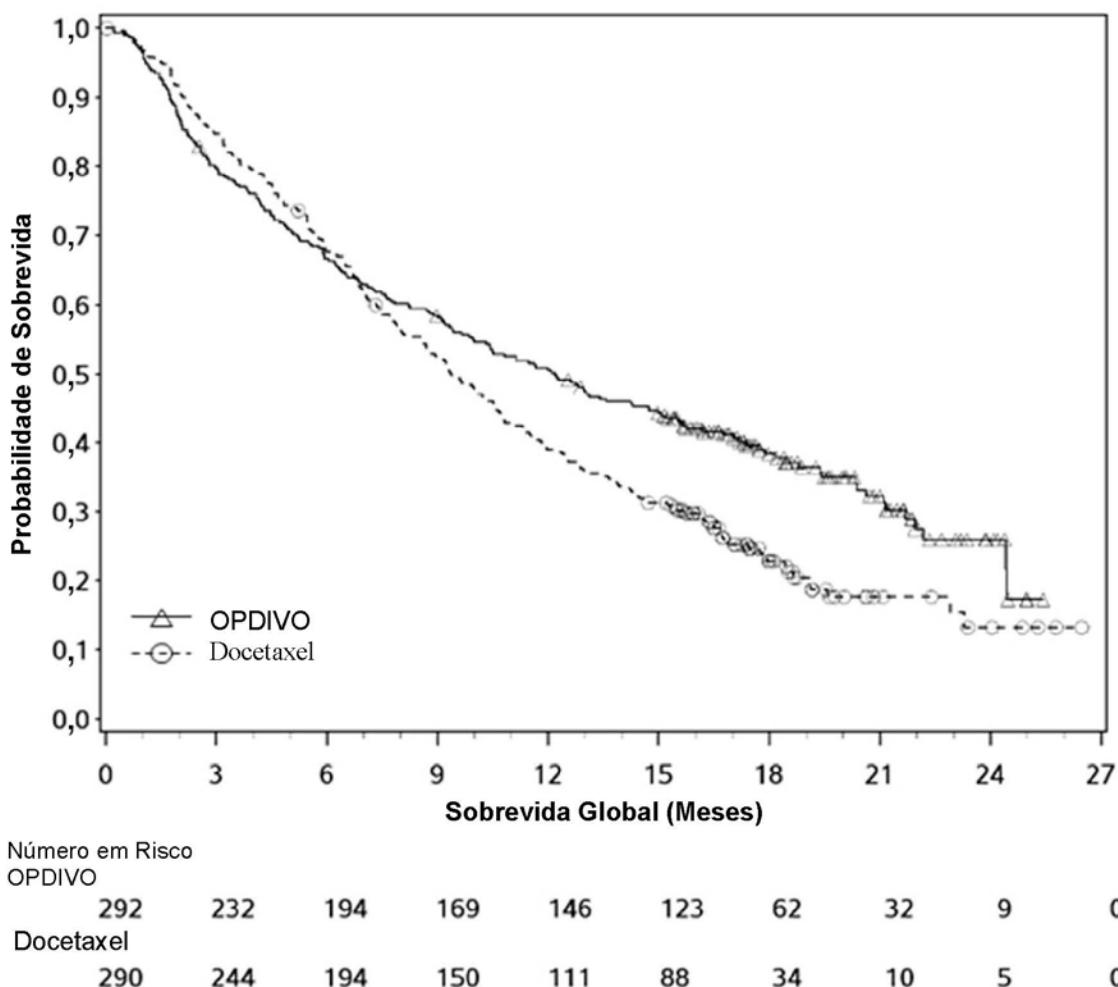
Um total de 582 pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber 3 mg/kg nivolumabe a cada 2 semanas ($n=292$) administrado por via intravenosa durante 60 minutos ou docetaxel 75 mg/ m^2 a cada 3 semanas ($n=290$). O tratamento era mantido enquanto fosse observado benefício clínico ou até que o tratamento não fosse mais tolerado. As primeiras avaliações tumorais foram conduzidas 9 semanas após a randomização e mantidas a cada 6 semanas a partir de então. O desfecho primário do estudo foi sobrevida global (OS). Os principais desfechos secundários de eficácia foram a sobrevida livre de progressão (PFS) e taxa de resposta objetiva (ORR) avaliadas pelo investigador. O estudo avaliou se a expressão do PD-L1 era um biomarcador preditivo de eficácia. Além disso, a melhora dos sintomas e o estado de saúde geral foram avaliados com o uso do índice da carga média dos sintomas na Escala de Sintomas do Câncer de Pulmão (LCSS) e a Escala Análoga Visual do questionário de qualidade de vida EQ-5D

(EQ-VAS), respectivamente.

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

As curvas de Kaplan-Meier para a sobrevida global são apresentadas na Figura 9.

Figura 9: Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida Global (OS) - CA209-057



O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global dos pacientes randomizados para nivolumabe em comparação com docetaxel na análise interina predefinida, quando 413 eventos foram observados (93% do número planejado de eventos para a análise final). Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 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 (CR)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Resposta parcial (PR)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Doença estável (DE)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
Duração mediana da resposta		
Meses (variação)	17,15 (1,8; 22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ ; 15,2 ⁺)
Tempo mediano até a resposta		
Meses (variação)	2,10 (1,2; 8,6)	2,61 (1,4; 6,3)
Sobrevida livre de progressão		
Eventos	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Razão de risco (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 ≥ 1% (53% vs. 55%), ≥ 5% (41% vs. 38%)

ou $\geq 10\%$ (37% vs. 35%). A expressão do PD-L1 tumoral foi determinada utilizando-se o ensaio pharmDx™ IHC 28-8 para PD-L1.

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

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

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

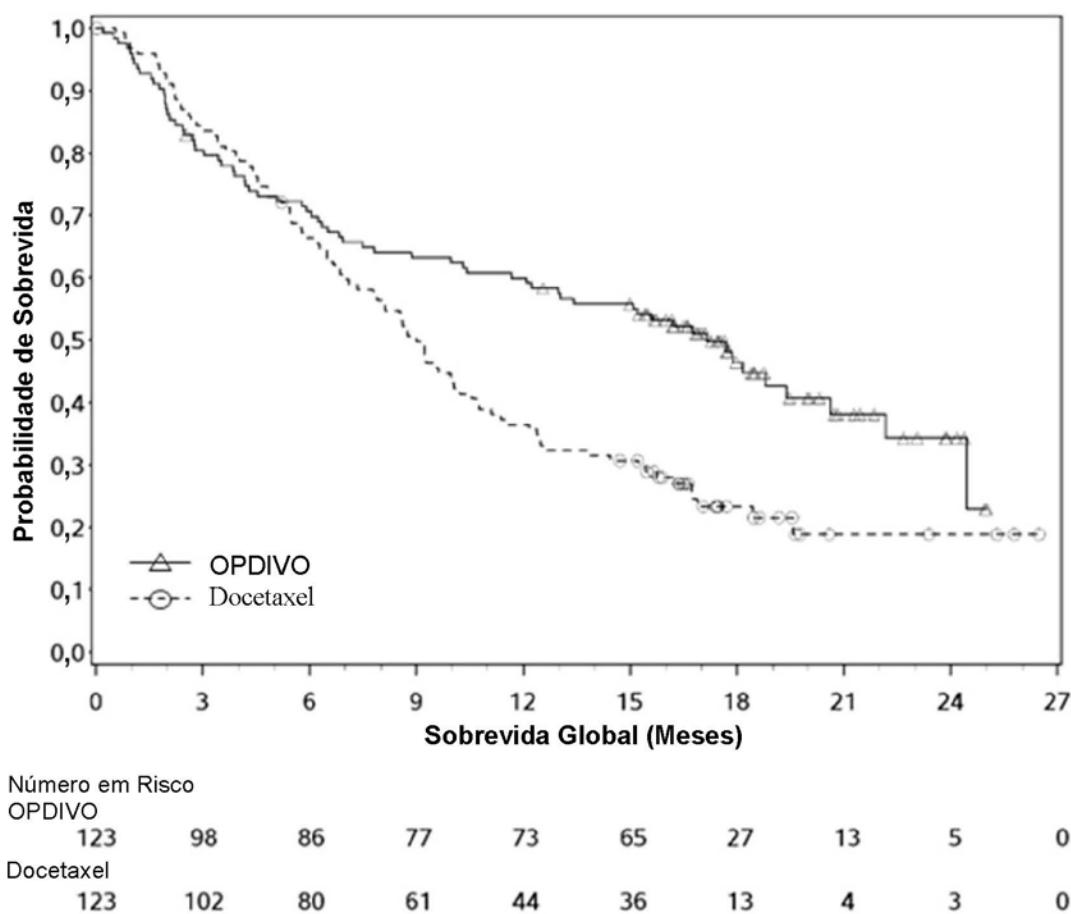
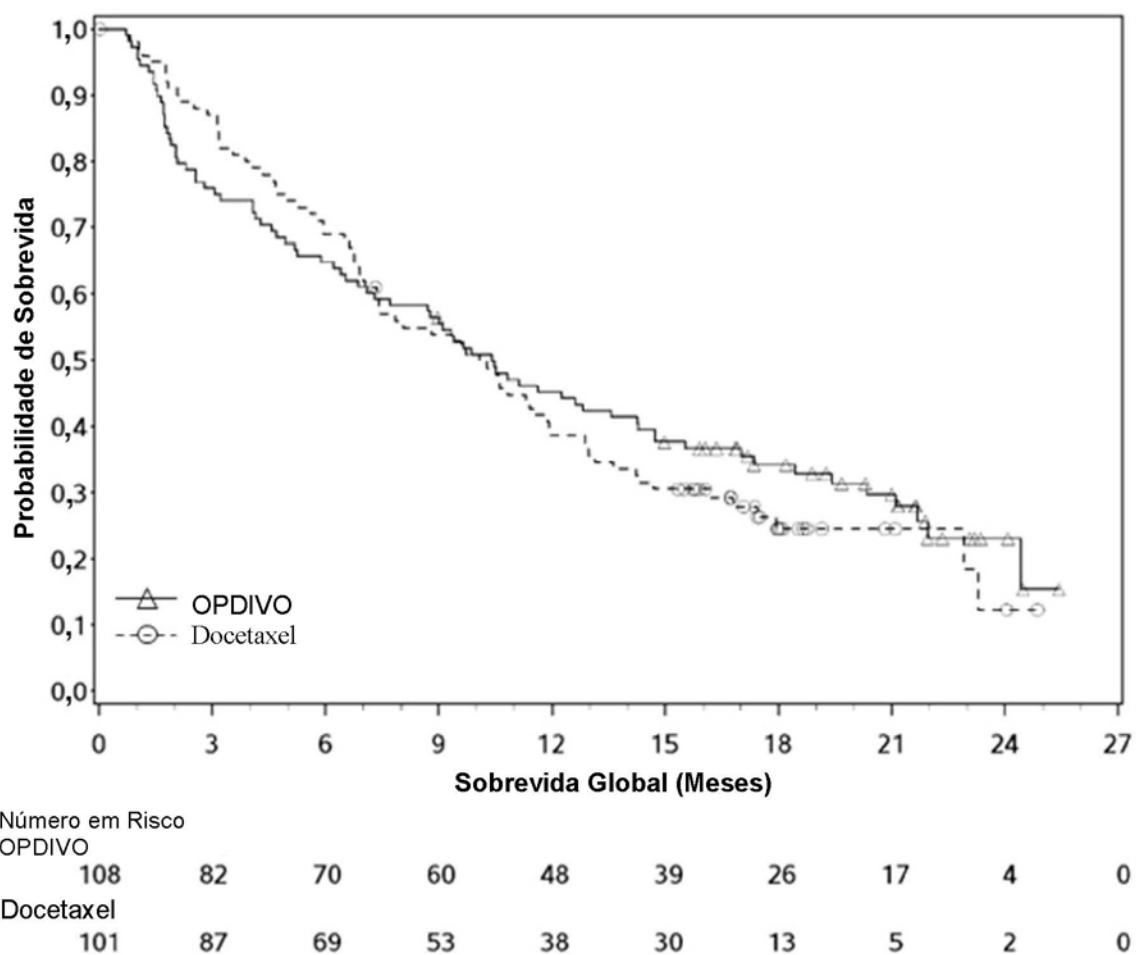
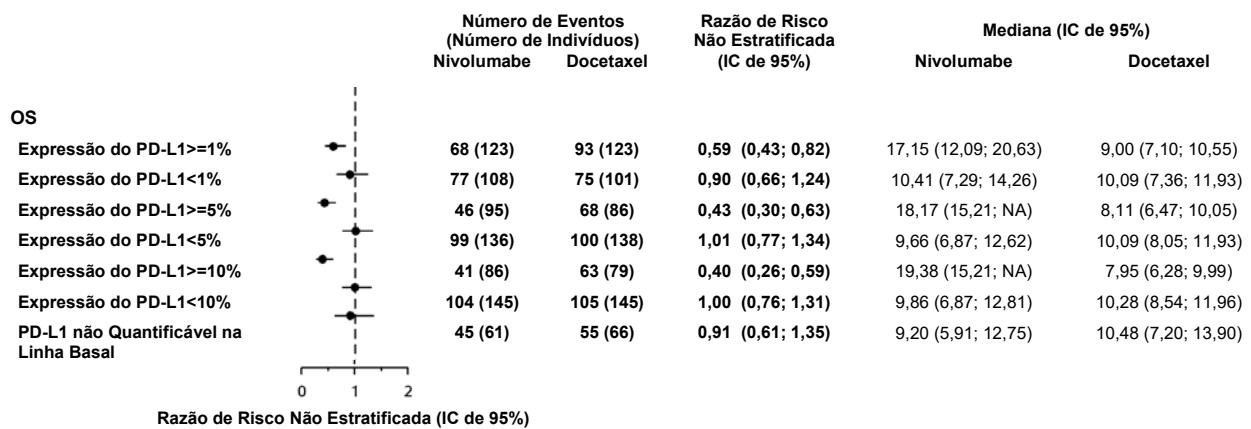


Figura 11: Sobrevida Global: Pacientes com Expressão do PD-L1 < 1% - CA209-057**Figura 12: Gráfico de Meta-Análise para a OS com base na Expressão do PD-L1 - CA209-057**

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 NSCLC escamoso (CA209-017)

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

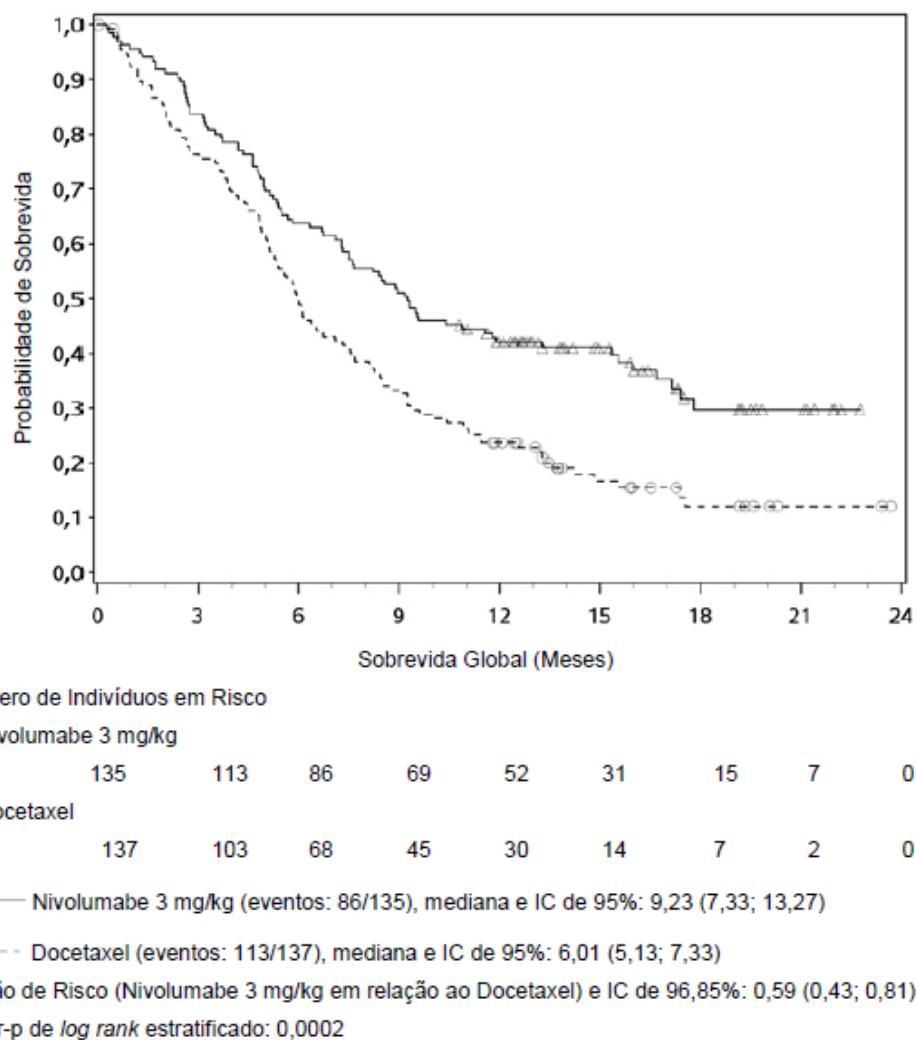
Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber 3 mg/kg de nivolumabe a cada 2 semanas administrado por via intravenosa durante 60 minutos ou docetaxel 75 mg/m² a cada 3 semanas. O tratamento era mantido enquanto fosse observado benefício clínico ou até que o tratamento não fosse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

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

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

Nivolumabe demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global (OS) em comparação ao docetaxel, com uma razão de risco de 0,59 (IC de 96,85%: 0,43; 0,81; $p=0,0002$). A OS mediana correspondeu a 9,2 meses (IC de 95%: 7,3; 13,3) para nivolumabe e 6,0 meses (IC de 95%: 5,1; 7,3) para docetaxel. A taxa estimada de sobrevida de 1 ano foi de 42% (IC de 95%: 33,7; 50,3) para nivolumabe e de 24% (IC de 95%: 16,9; 31,1) para docetaxel. Os resultados da sobrevida global são apresentados na Figura 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 (OS) - CA209-017



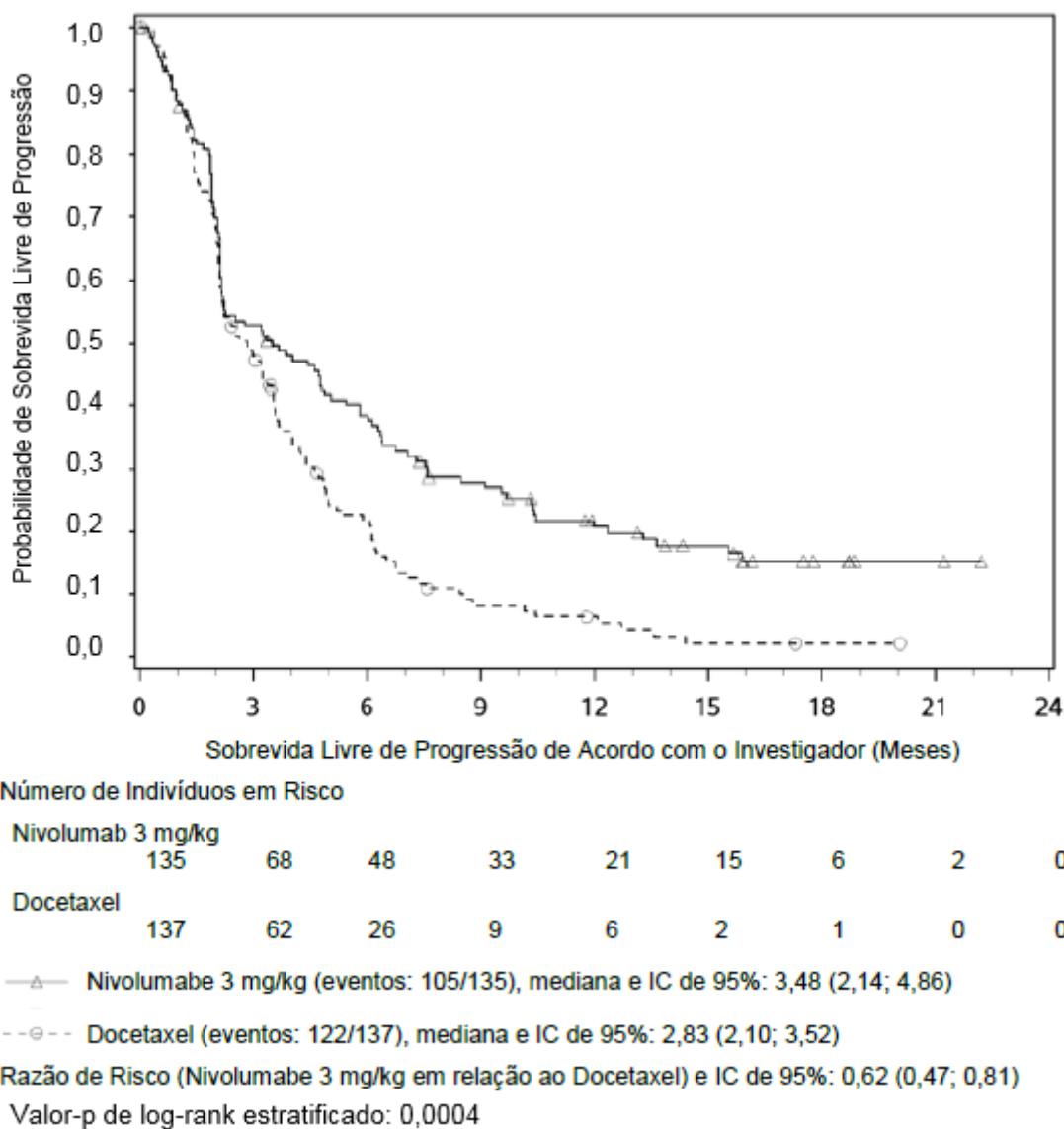
A taxa de resposta objetiva (ORR) avaliada pelo investigador foi significativamente maior no grupo de nivolumabe do que no grupo de docetaxel (Razão de Probabilidades: 2,64 [IC de 95%: 1,27; 5,49]; p=0,0083). Taxas de resposta, tempo até a resposta e duração da resposta são apresentados na Tabela 9.

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

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

^{“+”} indica uma observação censurada.

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

Figura 14: Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão (PFS) 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 NSCLC escamoso avançado ou metastático foram avaliadas em um estudo de fase 2, de braço único, multinacional e multicêntrico (CA209-063). Todos os pacientes apresentaram progressão após receberem uma terapia dupla à base de platina e, pelo menos, um regime de tratamento sistêmico adicional. Os pacientes foram incluídos independentemente do seu *status* de PD-L1. O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ativa, doença pulmonar intersticial sintomática ou metástases cerebrais não tratadas. Pacientes com metástases cerebrais tratadas eram elegíveis caso retornassem neurologicamente à linha basal, no mínimo, 2 semanas antes da inclusão, e sem corticosteroides ou em uma dose estável ou decrescente de < 10 mg diários de prednisona ou equivalente.

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

Um total de 117 pacientes receberam tratamento com nivolumabe. A idade mediana dos pacientes foi de 65 anos (faixa: 37 - 87) com 50% ≥ 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%) (8,7; 22,2)
(IC de 95%)	
Resposta Completa (RC)	0
Resposta Parcial (RP)	17 (14,5%)
Doença Estável (DE) ^a	30 (25,6%)
Duração Mediana da Resposta	
Meses (variação)	Não atingida (1,9 ⁺ - 11,5 ⁺)
Tempo mediano até a resposta	
Meses (variação)	3,25 (1,7 - 8,8)
PFS mediana (IC de 95%)	1,87 meses (1,77; 3,15)
Taxa de PFS em 12 meses (IC de 95%)	20,0% (12,7; 28,5)
OS Mediana (IC de 95%)	8,21 meses (6,05; 10,91)
Taxa de OS em 12 meses (IC de 95%)	40,8% (31,6; 49,7)

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

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

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

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

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

Carcinoma de Células Renais (RCC)

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

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

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

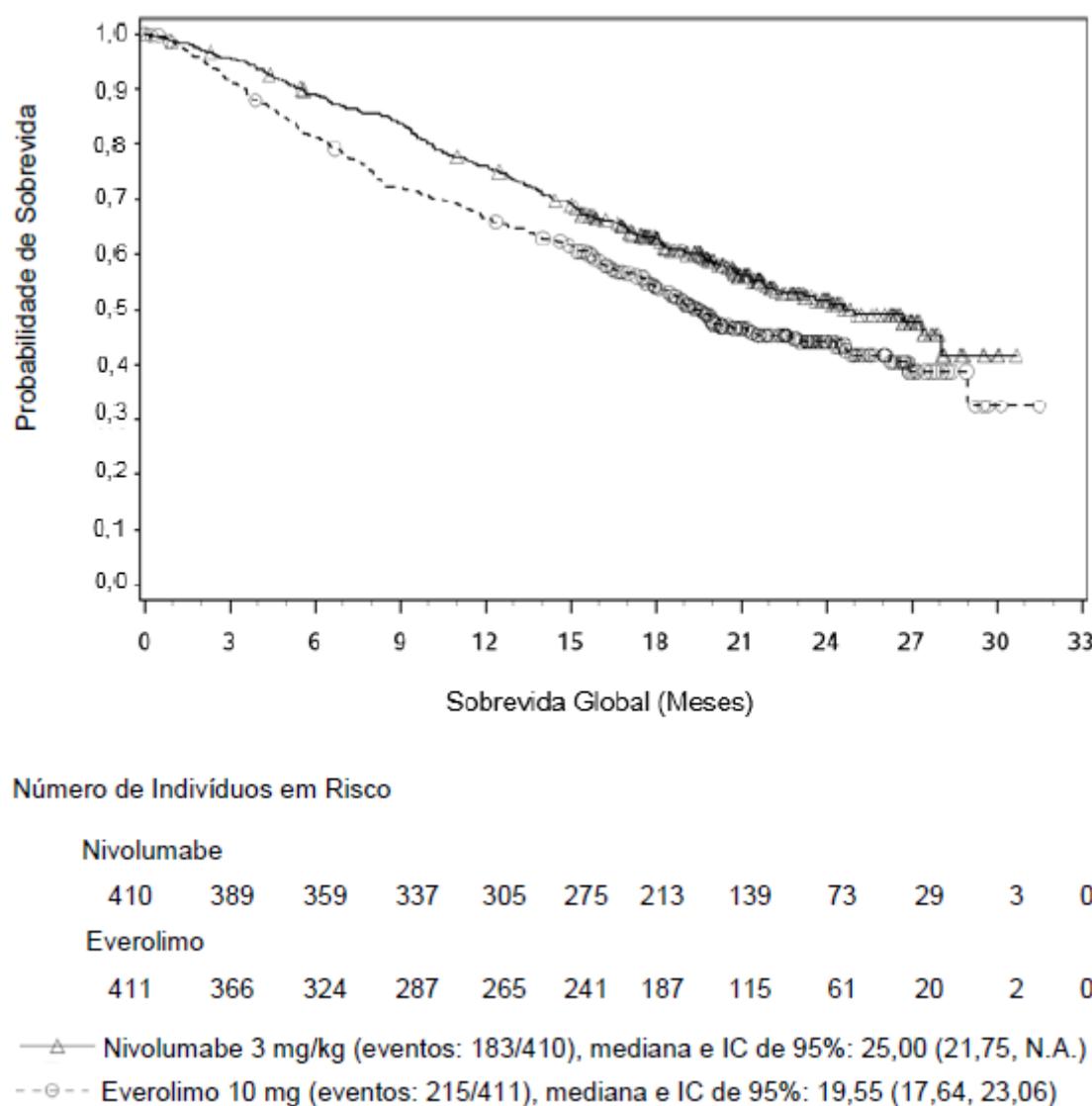
As características da linha basal foram em geral equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana foi de 62 anos (variação: 18 - 88) com 40% com ≥ 65 anos de idade e 9% com ≥ 75 anos de idade. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (75%) e caucasiana (88%), todos os grupos de risco do *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) foram representados, e 34% e 66% dos pacientes apresentaram uma KPS na linha basal de 70 a 80% e de 90 a 100%, respectivamente. A maioria dos pacientes (72%) foi tratada com uma terapia antiangiogênica prévia. A duração mediana do tempo desde o diagnóstico inicial até a randomização foi de 2,6 anos no grupo de nivolumabe e no grupo de everolimo. A duração mediana do tratamento foi de 5,5 meses (variação: 0 - 29,6⁺

meses) em pacientes tratados com nivolumabe e de 3,7 meses (variação: 6 dias - 25,7⁺ meses) em pacientes tratados com everolimo.

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

As curvas de Kaplan-Meier para OS são apresentadas na Figura 15.

Figura 15: Curvas de Kaplan-Meier da OS (CA209-025)



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

(Tabela 11 e Figura 15). O benefício na OS foi observado independentemente do nível de expressão de PD-L1. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11: Resultados de eficácia (CA209-025)

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

^{“+”} indica uma observação censurada.

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

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

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 RCC 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.

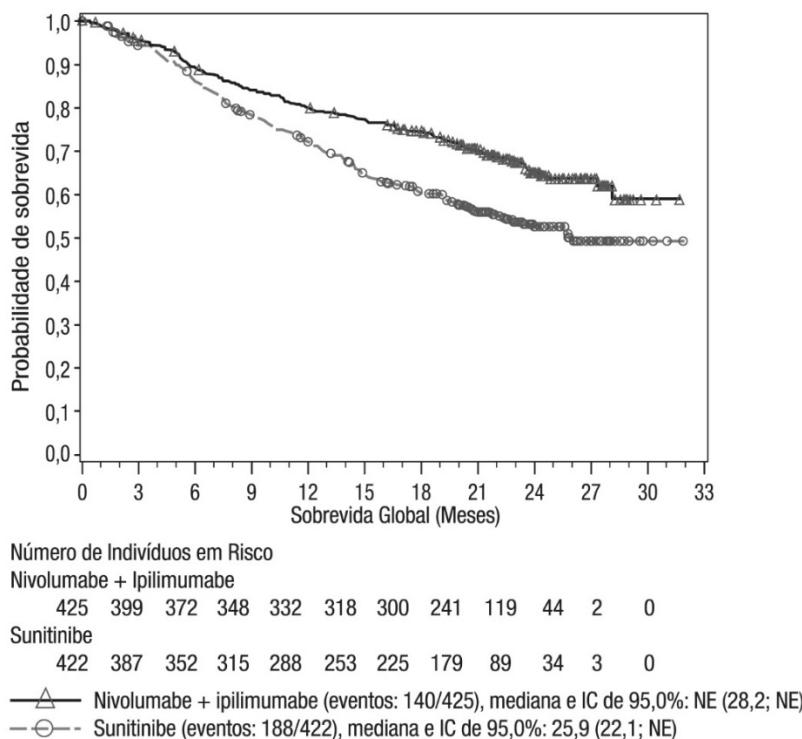
No total, 1096 pacientes foram randomizados no estudo, dos quais 847 pacientes apresentavam RCC de risco intermediário/desfavorável e receberam nivolumabe 3 mg/kg (n=425) administrado por via intravenosa durante 60 minutos em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg administrado por via intravenosa durante 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 OS, ORR e PFS, 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% \geq 65 anos de idade e 8% \geq 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 OS em pacientes de risco intermediário/desfavorável são apresentadas na Figura 16.

Figura 16: Curvas de Kaplan-Meier da OS em pacientes de risco intermediário/desfavorável (CA209-214)



Para pacientes com risco intermediário ou alto, o estudo demonstrou OS e ORR superiores e uma melhora na PFS (não estatisticamente significativa) para os pacientes randomizados para nivolumabe + ipilimumabe em comparação com sunitinibe (Tabela 12 e Figura 16). O benefício da OS foi observado independentemente do nível de expressão tumoral do PD-L1.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12: 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)		
(IC de 95%)	177 (41,6%)	112 (26,5%)
Diferença em ORR (IC de 95%) ^d	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
Valor-p ^{e,f}	16,0 (9,8, 22,2) < 0,0001	
Resposta completa (RC)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Resposta parcial (RP)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Doença estável (SD)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
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 ($p < 0,0001$). 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 ($p < 0,0001$). 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.

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

O CA209-039 é um estudo de fase 1b, aberto, multicêntrico, com doses escalonadas de nivolumabe em malignidades hematológicas recidivantes/refratárias, incluindo 23 pacientes com LHC tratados com nivolumabe 3 mg/kg em monoterapia; dos quais 15 pacientes receberam tratamento anterior com brentuximabe vedotina como terapia de resgate após TACT, de forma semelhante à Coorte B do estudo CA209-205. As primeiras avaliações tumorais foram conduzidas 4 semanas após o início do tratamento e continuaram posteriormente até a progressão da doença ou descontinuação do tratamento. As avaliações de eficácia incluíram ORR avaliada pelo investigador, e retrospectivamente avaliada por um IRRC além da duração da resposta.

Os dados dos 80 pacientes da Coorte B do CA209-205 e dos 15 pacientes do CA209-039 que receberam tratamento anterior com brentuximabe vedotina após o TACT foram integrados. As características de linha basal foram semelhantes entre os dois estudos (consulte a Tabela 12 abaixo).

Tabela 13: Características de linha basal de pacientes na Coorte B do CA209-205 e do CA209-039

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

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

A eficácia de ambos os estudos foi avaliada pelo mesmo IRRC. Os resultados são apresentados na Tabela 14.

Tabela 14: Resultados de eficácia em pacientes com linfoma de Hodgkin clássico recidivante/refratário

Número (n)	Coorte B do CA209-205 ^a e CA209-039 (n=95)	Coorte B do CA209-205 ^a (n=80)	CA209-039 (n=15)
Resposta Objetiva, n (%) ; (IC de 95%)	63 (66%); (56; 76)	54 (68%); (56; 78)	9 (60%); (32; 84)
Remissão Completa (CR), n (%)	10 (11%); (5; 19)	10 (13%); (6; 22)	0 (0%); (0; 22)
Remissão Parcial (PR), 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 Mediana 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 CR e PR.

NE=não estimável.

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

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

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

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

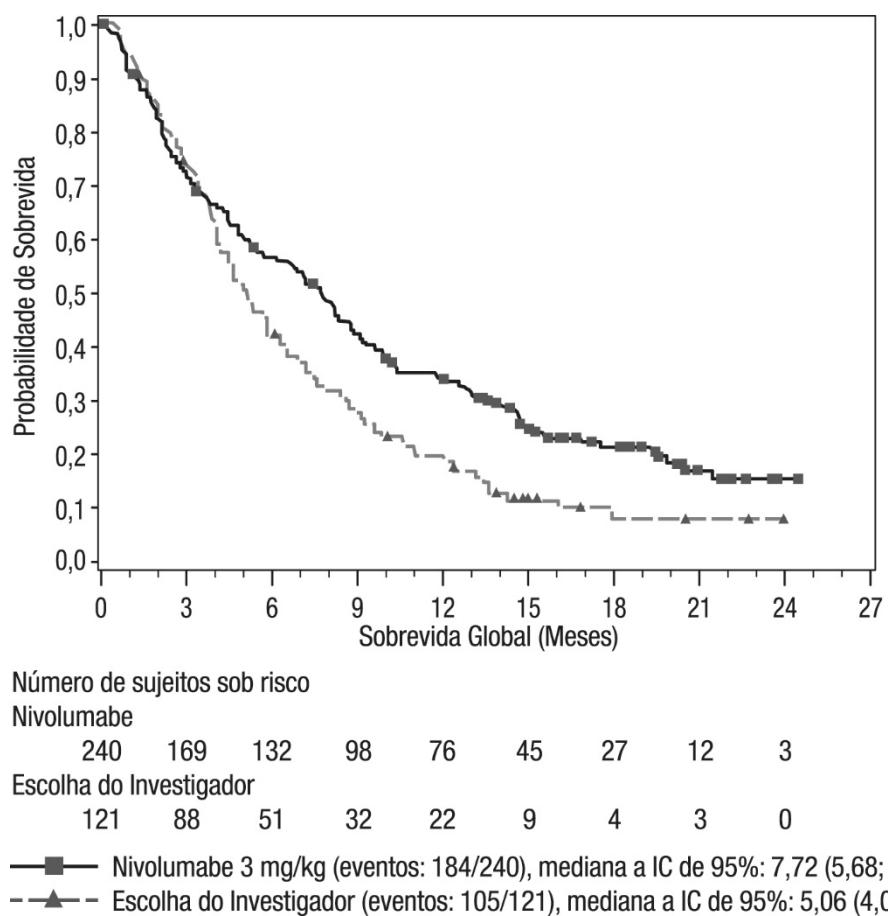
A segurança e a eficácia de nivolumabe 3 mg/kg em monoterapia para o tratamento de SCCHN metastático ou recorrente foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado, aberto (CA209-141). O estudo incluiu pacientes (18 anos ou mais) que apresentaram progressão da doença durante ou após um regime anterior 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 OS. As principais medidas de resultado secundário de eficácia foram PFS e ORR 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% \geq 65 anos de idade e 5% \geq 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 OS são apresentadas na Figura 17.

Figura 17: Curvas de Kaplan-Meier de OS (CA209-141)



Com um acompanhamento mínimo de 11,4 meses, o estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS para pacientes randomizados para nivolumabe em comparação com a escolha do investigador. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15: 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 (CR)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Resposta parcial (PR)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Doença estável (SD)	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 ⁺)

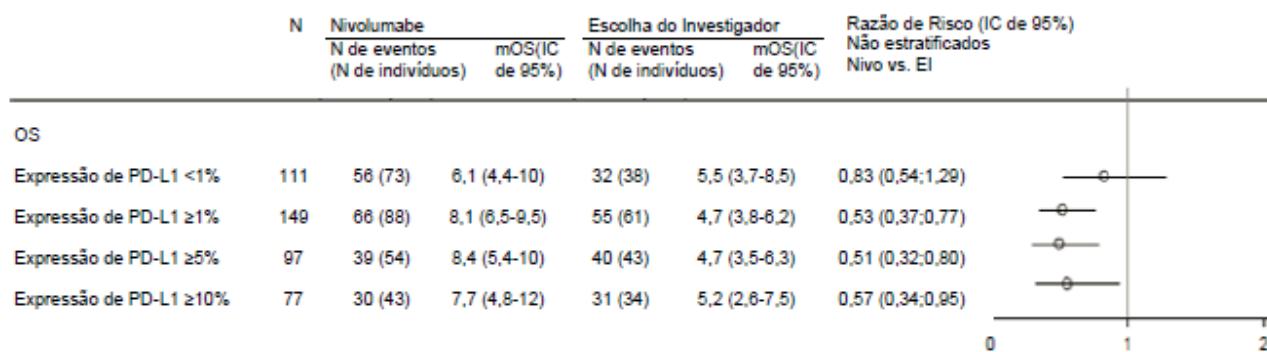
^a Derivada de um modelo de riscos proporcional estratificado.

^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 CRs e sete pacientes com PRs 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 OS foi consistente para os níveis de expressão tumoral de PD-L1 de ≥ 1%, ≥ 5% ou ≥ 10% (vide a Figura 18).

Figura 18: OS 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 OS 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.

Carcinoma Urotelial (UC)

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 ORR determinada por IRRC. Outros desfechos de eficácia incluíam duração da resposta e OS.

A idade mediana foi de 66 anos (faixa: 38 - 90) com 55% ≥ 65 anos de idade e 14% ≥ 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 16: Resultados de eficácia (CA209-275)

	Nivolumabe (n=265)
Resposta objetiva confirmada	52 (19,6%)
(IC de 95%)	(15,0; 24,9)
Resposta completa (CR)	6 (2,3%)
Resposta parcial (PR)	46 (17,4%)
Doença estável (SD)	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 ORR 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 OS mediana foi de 9,7 meses (IC de 95%: 7,26; 16,16) e as taxas estimadas de OS foram de 69,2% (IC: 57,7; 78,2) aos 6 meses e 45,6% (IC: 34,2; 56,3) aos 12 meses.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

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

A combinação de OPDIVO (anti-PD-1) e YERVOY (anti-CTLA-4) mediou resultados de inibição por meio da melhora da função das células T, o que foi maior do que os efeitos de qualquer um dos anticorpos isoladamente, e resultou na melhoria da resposta antitumoral no melanoma metastático. Em modelos de camundongos singênicos, o duplo bloqueio da atividade de PD-1 e CTLA-4 resultou em atividade antitumoral sinérgica.

Imunogenicidade

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

Dos pacientes que foram tratados com nivolumabe em combinação com ipilimumabe e avaliados quanto à presença de anticorpos anti-nivolumabe, a incidência de anticorpos anti-nivolumabe foi de 26,0% para o tratamento com nivolumabe 3 mg/kg e ipilimumabe 1 mg/kg a cada 3 semanas e 37,8% com nivolumabe 1 mg/kg e ipilimumabe 3 mg/kg a cada 3 semanas. A incidência de anticorpos neutralizantes contra nivolumabe foi de 0,5% com nivolumabe 3 mg/kg e ipilimumabe 1 mg/kg a cada 3 semanas e 4,6% com nivolumabe 1 mg/kg e ipilimumabe 3 mg/kg a cada 3 semanas.

Dos pacientes que foram avaliados quanto à presença de anticorpos anti-ipilimumabe, a incidência de anticorpos anti-ipilimumabe variou de 6,3% a 8,4% e de anticorpos neutralizantes contra ipilimumabe variou de 0 a 0,3%.

Apesar do *clearance* de nivolumabe ter aumentado em 20% quando anticorpos anti-nivolumabe estavam presentes, não houve evidência de perda de eficácia ou de perfil de toxicidade alterado na presença de anticorpos de nivolumabe com base na análise de farmacocinética e de resposta à exposição para a administração como monoterapia e como combinação.

Propriedades farmacocinéticas

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

A concentração geométrica média no estado estacionário, a concentração máxima no estado estacionário e a concentração média do tempo em estado estacionário após 3 mg/kg a cada 2 semanas de nivolumabe foram 57, 116 e 75,3 µg/mL, respectivamente.

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

A via metabólica de nivolumabe não foi caracterizada. Sendo um anticorpo monoclonal totalmente humano de IgG4, espera-se que nivolumabe seja degradado em peptídeos pequenos e aminoácidos por meio de vias catabólicas da mesma forma que IgG endógena.

Nivolumabe em combinação com ipilimumabe: Quando nivolumabe 1 mg/kg foi administrado em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg, o CL de nivolumabe aumentou 29%, e o CL de ipilimumabe não foi alterado. Quando nivolumabe 3 mg/kg foi administrado em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg, análises de sensibilidade constataram que o CL de nivolumabe foi maior em indivíduos com maior LDH na linha basal (até 44%) e menor albumina na linha basal (< 20%), e maior (~20%) na presença de ADA para nivolumabe.

Quando administrado em combinação com ipilimumabe, o CL de nivolumabe aumentou 20% na presença de anticorpos anti-nivolumabe e o CL de ipilimumabe não foi alterado na presença de

anticorpos anti-ipilimumabe.

Populações especiais

Uma análise da farmacocinética populacional não sugeriu qualquer diferença no *clearance* de nivolumabe com base na idade, sexo, raça, tipo de tumor sólido, tamanho do tumor e comprometimento hepático. Embora o status da capacidade funcional pelo ECOG, taxa de filtração gromerular (GFR) basal, albumina e peso corporal tenham um efeito sobre o *clearance* de nivolumabe, o efeito não foi clinicamente signifitativo. O *clearance* de nivolumabe em pacientes com LHC foi aproximadamente 32% menor em relação a pacientes com NSCLC. O *clearance* basal de nivolumabe em pacientes com melanoma adjuvante foi aproximadamente 40% mais baixo e o *clearance* no estado de equilíbrio aproximadamente 20% mais baixo em relação ao melanoma avançado. Com os dados de segurança disponíveis, estas diminuições no *clearance* não foram clinicamente significativas.

Comprometimento renal

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

*Definições

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

Comprometimento hepático

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

*Critérios de disfunção hepática do Instituto Nacional do Câncer.

- *Normal: bilirrubina total e AST ≤ LSN;*
- *Leve: bilirrubina total > 1,0 a 1,5 LSN ou AST > LSN;*
- *Moderada: bilirrubina total > 1,5 x a 3 x LSN e qualquer AST;*
- *Grave: bilirrubina total > 3 x LSN e qualquer AST.*

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando OPDIVO (nivolumabe) é administrado em combinação com YERVOY (ipilimumabe), deve-se verificar a informação de ipilimumabe antes do início do tratamento. Os dois agentes estão associados com reações adversas imunorrelacionadas (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Nos estudos clínicos, reações adversas imunorrelacionadas ocorreram em maior frequência quando nivolumabe foi administrado em combinação com ipilimumabe comparado com nivolumabe em monoterapia. A maioria das reações adversas imunorrelacionadas melhoraram ou foram resolvidas com uma gestão adequada, incluindo a administração de corticosteroides e modificação no tratamento.

Quando há a suspeita de uma reação adversa relacionada ao sistema imunológico, etiologia alternativa deve ser descartada e deve-se considerar o uso de terapia imunossupressora.

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

Aumento da mortalidade em pacientes com mieloma múltiplo [indicação não aprovada] quando um anticorpo anti PD-1 é adicionado a um análogo da talidomida e dexametasona

Em estudos clínicos randomizados com pacientes com mieloma múltiplo, a adição de um anticorpo anti PD-1, incluindo nivolumabe, a um análogo da talidomida mais dexametasona, uso para o qual nenhum anticorpo anti PD-1 é indicado, resultou em aumento da mortalidade. O tratamento de pacientes com mieloma múltiplo com um anticorpo anti PD-1 em combinação com análogo da talidomida mais dexametasona não é recomendado fora de ensaios clínicos controlados.

Pneumonite imunorrelacionada

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

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

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

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

Colite imunorrelacionada

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

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

descartadas. A infecção /reativação do citomegalovírus (CMV) tem sido relatada em pacientes com colite imunorrelacionada refratária a corticosteroide. A investigação de infecções intestinais (incluindo CMV, outras etiologias virais, culturas, Clostridium difficile, óvulos e parasitas) deve ser realizada mediante presença de diarreia ou colite para excluir etiologias infecciosas ou outras etiologias.

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

Para diarreia de Grau 3 observada com nivolumabe em combinação com ipilimumabe também deve ser descontinuado permanentemente e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.

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

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

A adição de um agente imunossupressor alternativo à terapia com corticosterooides ou a substituição da terapia com corticosterooides, deve ser considerada em pacientes com colite imunorrelacionada refratária a corticosterooides, se outras causas forem excluídas (incluindo infecção / reativação do CMV avaliada com PCR viral na biópsia e outras etiologias virais, bacterianas e parasitárias).

Hepatite imunorrelacionada

Hepatite grave foi observada com nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

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

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

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

Nefrite ou disfunção renal imunorrelacionada

Nefrite grave e disfunção renal foram observadas com nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

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

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

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

mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente, e o nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente.

Endocrinopatias imunorrelacionadas

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

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

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

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

Para hipofisite sintomática Grau 2 ou 3, nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso e reposição de hormônio deve ser iniciada, conforme a

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

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

Reações adversas cutâneas imunorrelacionadas

Erupção cutânea severa foi observada com nivolumabe. A frequência de erupção cutânea é maior quando nivolumabe é administrado em combinação com ipilimumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso para erupção cutânea Grau 3 e descontinuado para erupção cutânea Grau 4. Erupção cutânea severa deve ser manejada com altas doses de corticosteroide a uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.

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

Outras reações adversas imunorrelacionadas

Outras reações adversas imunorrelacionadas clinicamente significativas foram observadas. Durante os estudos clínicos de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe, investigando diferentes doses e tipos de tumores, as seguintes reações adversas imunorrelacionadas foram relatadas em menos de 1% dos pacientes: pancreatite, uveíte, desmielinização, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo abducente e facial), síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave, síndrome miastênica, meningite asséptica, encefalite, gastrite, sarcoidose, duodenite, miosite, miocardite e rabdomiólise. Casos de Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

foram reportados durante o uso após aprovação de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS – Experiência Pós-comercialização**).

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

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

Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados com inibidores de PD-1/PD-L1. O tratamento com nivolumabe pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com nivolumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.

O aparecimento rápido e grave de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), em alguns casos com desfecho fatal, foram relatados no cenário de pós-comercialização em pacientes que receberam transplante autólogo de células-tronco (TACT) prévio e posteriormente receberam inibidores de PD-1/PD-L1 (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS – Experiência Pós-comercialização**).

Complicações de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) após tratamento com inibidores de PD-1/PD-L1

Os inibidores de PD-1/PD-L1, incluindo o nivolumabe, administrados previamente ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), podem estar associados a um risco aumentado de complicações relacionadas ao transplante, incluindo DECH. Casos fatais foram relatados em estudos clínicos. Os pacientes devem ser monitorados de perto para evidências precoces de complicações relacionadas ao transplante.

Reações infusionais

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

Populações especiais

Melanoma metastático, NSCLC, RCC, LHC, SCCHN

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

- *Melanoma*: pacientes com melanoma ocular/uveal.
- *NSCLC*: pacientes com doença pulmonar intersticial sintomática.
- *RCC*: pacientes com qualquer história ou recorrência de metástase cerebral.
- *LHC*: pacientes com doença pulmonar intersticial sintomática.
- *SCCHN*: pacientes com capacidade funcional basal ≥ 2; pacientes com carcinoma de nasofaringe ou glândula salivar como sítio primário do tumor; e metástases cerebrais não tratadas.
- *UC*: pacientes com metástases cerebrais ou leptominígeas.

Terapia Adjuvante de Melanoma ressecado

Pacientes com doença autoimune prévia e 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 principal em melanoma adjuvante. Na ausência de dados, nivolumabe deve ser usado com cuidado nessas populações após consideração cuidadosa do benefício/risco potencial de forma individual.

Carcinogênese, mutagênese e prejuízo à fertilidade

Nenhum estudo foi realizado para avaliar o potencial de nivolumabe para carcinogenicidade ou

genotoxicidade. Estudos de fertilidade não foram realizados com nivolumabe. Em doses repetidas de 1 mês e 3 meses em estudos de toxicologia em macacos, não houveram efeitos notáveis nos órgãos reprodutores masculinos e femininos, entretanto, a maioria dos animais não era sexualmente maduro.

Gravidez

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

Categoria de Risco na Gravidez: C

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

Lactação

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Outras formas de interação

Imunossupressão sistêmica

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

7. PRECAUÇÕES DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

Validade: 24 meses após a data de fabricação.

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

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

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

Propriedades organolépticas e físicas

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO

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

Posologia

OPDIVO (nivolumabe) como monoterapia (melanoma, NSCLC, RCC, LHC, SCCHN e UC)

A dose recomendada de OPDIVO é de 3 mg/kg, administrada por via intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas.

OPDIVO (nivolumabe) em combinação com YERVOY (ipilimumabe)

Melanoma

Fase combinação: a dose recomendada de nivolumabe durante a fase de combinação é de 1 mg/kg administrado como uma infusão intravenosa durante 60 minutos a cada 3 semanas para as primeiras 4 doses em combinação com ipilimumabe intravenoso 3 mg/kg, seguido pela fase de agente único.

Fase agente único: a dose recomendada de nivolumabe durante a fase de agente único é 3 mg/kg administrado como uma infusão intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas.

Quando administrado em combinação com ipilimumabe, o nivolumabe deve ser fornecido primeiro, acompanhado pelo ipilimumabe no mesmo dia.

Carcinoma de células renais

A dose recomendada de nivolumabe é de 3 mg/kg administrado como uma infusão intravenosa durante 60 minutos a cada 3 semanas para as primeiras 4 doses em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg, administrado com uma infusão intravenosa por 30 minutos.

Esta fase é seguida por uma segunda fase na qual 3 mg/kg de nivolumabe são administrados como uma infusão intravenosa por 60 minutos a cada duas semanas. A primeira dose de nivolumabe como monoterapia deve ser administrada após três semanas da administração da última dose da combinação de nivolumabe e ipilimumabe.

O tratamento deve continuar enquanto um benefício clínico for observado ou até que o tratamento não seja mais tolerado pelo paciente.

A duração máxima do tratamento com OPDIVO como monoterapia para melanoma adjuvante é de 12 meses.

Foram observadas respostas atípicas (isto é, um aumento transitório inicial no tamanho do tumor ou pequenas novas lesões nos primeiros meses, seguido por diminuição do tamanho do tumor). É recomendado continuar o tratamento com nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe para pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença até que a progressão da doença seja confirmada.

Modificações do Tratamento

O escalonamento ou a redução da dose não são recomendados. O atraso ou a descontinuação da dose poderão ser exigidos com base na segurança e tolerabilidade individuais. As orientações para descontinuação permanente ou suspensão das doses estão descritas na Tabela 17. As orientações detalhadas para o tratamento de reações adversas imunorrelacionadas estão descritas na seção 5.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Tabela 17: Recomendações de modificações do tratamento para OPDIVO ou OPDIVO em combinação com YERVOY

Reação adversa imunorrelacionada	Gravidade	Modificações do Tratamento
Pneumonite imunorrelacionada	Pneumonite Grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
	Pneumonite Grau 3 ou 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Colite imunorrelacionada	Diarreia ou colite Grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído.
	Diarreia ou colite Grau 3 - nivolumabe monoterapia	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
Hepatite imunorrelacionada	Nivolumabe + ipilimumabe	Descontinuar o tratamento permanentemente.
	Diarreia ou colite Grau 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Pacientes com AST/ALT/bilirrubina basais normais	Elevações Grau 2 em aminotransferases (AST e/ou ALT) ou bilirrubina total	Suspender a(s) dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído.

Tabela 17: Recomendações de modificações do tratamento para OPDIVO ou OPDIVO em combinação com YERVOY

	Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total Grau 3 ou 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Nefrite e disfunção renal imunorrelacionadas	Elevação de creatinina Grau 2 ou 3	Suspender a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
	Elevação de creatinina Grau 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
	Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite sintomáticos Grau 2 ou 3 Insuficiência adrenal Grau 2 Diabetes Grau 3	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído.
Endocrinopatias imunorrelacionadas	Hipotireoidismo Grau 4 Hipertireoidismo Grau 4 Hipofisite Grau 4 Insuficiência adrenal Grau 3 ou 4 Diabetes Grau 4	O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente.
	Erupção cutânea Grau 3	Descontinuar o tratamento permanentemente.
	Suspeita de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou necrólise epidérmica tóxica (TEN)	Suspender a(s) dose(s).
Erupção cutânea imunorrelacionada	Erupção cutânea Grau 4 SJS/TEN confirmada	Descontinuar o tratamento permanentemente.
	Grau 3 (primeira ocorrência)	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos ou melhorados e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
	Miocardite Grau 3	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Outras reações adversas imunorrelacionadas	Grau 4 ou Grau 3 recorrente; Grau 2 ou 3 persistente apesar da modificação do tratamento; impossibilidade de reduzir a dose de corticosteroide para 10 mg ao dia de prednisona ou equivalente	Descontinuar o tratamento permanentemente.

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

- a Para a administração de nivolumabe em monoterapia após o tratamento de combinação, descontinuar permanentemente o tratamento em caso de diarreia ou colite de Grau 3.
- b A recomendação para o uso de terapia de reposição hormonal encontra-se na seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser permanentemente descontinuado para:

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

Quando nivolumabe é administrado em combinação com ipilimumabe, se um dos agentes for suspenso, o outro agente deve ser suspenso também.

Populações especiais

População Pediátrica

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

Idosos

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

Comprometimento renal

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

Comprometimento hepático

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

Método de administração

OPDIVO (nivolumabe) é somente para uso intravenoso. Deve ser administrado como uma infusão intravenosa ao longo de um período de 60 minutos. A infusão deve ser administrada por meio de

um filtro estéril, não pirogênico, de baixa ligação proteica e em linha, com um tamanho de poro de 0,2 - 1,2 µm.

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

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

Preparo e Administração

Cálculo da dose

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

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

Preparo da infusão

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

OPDIVO (nivolumabe) pode ser usado para administração intravenosa:

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

ETAPA 1

- Inspecione o OPDIVO concentrado quanto a materiais particulados ou descoloração. Não agite o frasco. O OPDIVO concentrado é um líquido límpido a opalescente, incolor a amarelo-pálido.

Descarte o frasco se a solução estiver turva, descolorida, ou contenha material particulado além de algumas partículas translúcidas a esbranquiçadas.

- Retire o volume necessário de OPDIVO concentrado usando uma seringa estéril apropriada.

ETAPA 2

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

Administração

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

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

A infusão de OPDIVO (nivolumabe) é compatível com:

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

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

Quando administrado em combinação com ipilimumabe, nivolumabe deve ser fornecido primeiro, seguido do ipilimumabe no mesmo dia. Devem ser usadas bolsas de infusão separadas e filtros para cada infusão.

Descarte

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Nivolumabe em monoterapia

Resumo do perfil de segurança

No conjunto de dados agrupados de OPDIVO 3 mg/kg em monoterapia nos tipos de tumores (n=2950), as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram fadiga (28%), erupção cutânea (16%), prurido (13%), diarreia (12%) e náusea (11%).

Na base de dados de nivolumabe a 3 mg/kg como monoterapia para o tratamento adjuvante de melanoma (n=452), as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram fadiga (46%), erupção cutânea (29%), diarreia (24%), prurido (23%), náusea (15%), artralgia (13%), dor musculoesquelética (11%) e hipotireoidismo (11%). A maioria das reações adversas foi leve a moderada (Grau 1 ou 2).

As reações adversas relatadas no conjunto de dados agrupado para pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia (n=2950) estão apresentados na Tabela 18. Tais reações são apresentadas por classe de sistema orgânico e por frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecido (não é possível estimar a frequencia com dados disponíveis de pós-comercialização).

Tabela 18: Reações Adversas em estudos clínicos - Nivolumabe em monoterapia

Nivolumabe monoterapia	
Infecções e infestações	
Comum	infecção do trato respiratório superior
Incomum	pneumonia ^a , bronquite
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos)	
Rara	linfadenite histiocítica necrosante (linfadenite de Kikuchi)

Distúrbios do sistema linfático e do sangue	
Muito comum	neutropenia ^h
Incomum	eosinofilia
Distúrbios do sistema imunológico	
Comum	reação relacionada à infusão ^b , hipersensibilidade ^b
Rara	reação anafilática ^b
Distúrbios endócrinos	
Comum	hipotireoidismo, hipertireoidismo
Incomum	insuficiência adrenal, hipopituitarismo, hipofisite, diabetes mellitus, cetoacidose diabética, tireoidite
Distúrbios de metabolismo e de nutrição	
Comum	diminuição do apetite
Incomum	desidratação, acidose metabólica
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum	neuropatia periférica, dor de cabeça, tontura
Incomum	polineuropatia, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo abducente e facial)
Rara	síndrome de Guillain-Barré, desmielinização, síndrome miastônica, encefalite ^{a,b}
Distúrbios oculares	
Incomum	uveíte, visão embaçada, olho seco
Desconhecido	Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^g
Distúrbios cardíacos	
Incomum	taquicardia
Rara	arritmia (incluindo arritmia ventricular), miocardite ^{a,c, e} , fibrilação atrial
Distúrbios vasculares	
Comum	hipertensão
Rara	vasculite
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Comum	pneumonite ^{a,b} , dispnéia ^a , tosse
Incomum	derrame pleural
Rara	infiltração pulmonar
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum	diarreia, náusea
Comum	colite ^a , estomatite, vômito, dor abdominal, constipação, boca seca

Incomum	pancreatite, gastrite
Rara	úlcera duodenal
Distúrbios hepatobiliares	
Incomum	hepatite ^b
Rara	colestase
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Muito comum	erupção cutânea ^d , prurido
Comum	vitiligo, pele seca, eritema, alopecia
Incomum	eritema multiforme, psoriase, rosácea, urticária
Rara	necrólise epidérmica tóxica ^{a,e} , Síndrome de Stevens-Johnson ^{a, e}
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Comum	dor musculoesquelética ^f , artralgia
Incomum	polimialgia reumática, artrite
Rara	miopatia, miosite (incluindo polimiosite) ^{a, e} , rabdomiólise ^{a, e} , síndrome de Sjogren
Distúrbios renais e urinários	
Incomum	nefrite túbulo-intersticial, insuficiência renal (incluindo dano renal agudo) ^{a,b}
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Muito comum	fadiga
Comum	pirexia, edema (incluindo edema periférico)
Incomum	dor, dor torácica
Investigações	
Comum	redução de peso

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

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

^c A frequência de eventos adversos na classe de sistemas de órgãos de distúrbios cardíacos, independentemente da causalidade, foi maior no grupo de nivolumabe do que no grupo de quimioterapia na população com melanoma metastático pós-inibidor de CTLA4/BRAF. As taxas de incidência por 100 pessoas-ano de exposição foram de 9,3 vs. 0; eventos cardíacos sérios foram relatados por 4,9% dos pacientes no grupo de nivolumabe vs. 0 no grupo de escolha do investigador. A frequência de eventos adversos cardíacos foi menor no grupo de nivolumabe do que no grupo de dacarbazina na população com melanoma metastático sem tratamento prévio. Todos foram considerados como não relacionados ao nivolumabe pelos investigadores, com exceção de arritmia (fibrilação atrial, taquicardia e arritmia ventricular).

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

^e Relatado também em estudos fora do conjunto de dados agrupados. A frequência é fundamentada na exposição em todo o programa.

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

^g Evento de pós-comercialização (consulte também as seções: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS - Experiência Pós-comercialização)

^h A frequência reflete a proporção de pacientes que apresentaram piora em relação aos valores basais em exames laboratoriais.

O perfil de segurança geral do nivolumabe 3 mg/kg em pacientes com carcinoma urotelial (n=348) foi consistente com o perfil estabelecido para nivolumabe em monoterapia para os diferentes tipos de tumores.

O perfil de segurança global de nivolumabe a 3 mg/kg para o tratamento de melanoma adjuvante (n=452) foi consistente com o estabelecido em tipos de tumor para monoterapia com nivolumabe.

Nivolumabe em combinação com ipilimumabe

Resumo do perfil de segurança

Melanoma

No conjunto de dados agrupados de nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg (n=448) em melanoma, as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram erupção cutânea (52%), fadiga (46%), diarreia (43%), prurido (36%), náusea (26%), pirexia (19%), apetite reduzido (16%), hipotireoidismo (16%), colite (15%), vômitos (14%), artralgia (13%), dor abdominal (13%), dor de cabeça (11%) e dispneia (10%). A maior parte dessas reações adversas foram de grau leve a moderado (Graus 1 ou 2).

Entre os pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg no CA209-067, 154 (49%) tiveram o primeiro aparecimento das reações adversas Grau 3 ou 4 durante a fase inicial de combinação. Entre os 147 pacientes deste grupo que continuaram o tratamento na fase de agente único, 47 (32%) apresentaram ao menos uma reação adversa Grau 3 ou 4 durante a fase de agente único.

RCC

No conjunto de dados de nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em RCC (n=547), com um mínimo de 17,5 meses de acompanhamento, as reações adversas mais frequentes foram fadiga (48%), erupção cutânea (34%), prurido (28%), diarreia (27%), náusea (20%), hipotireoidismo (16%), dor musculoesquelética (15%), artralgia (14%), apetite reduzido (14%), pirexia (14%), vômitos (11%), hipertireoidismo (11%). A maior parte das reações adversas foi de grau leve a moderado (Grau 1 ou 2).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg no CA209-214, 169/547 (31%) tiveram o primeiro aparecimento de reações adversas de Grau 3 ou 4 durante a fase inicial de combinação. Entre os 382 pacientes neste grupo que continuaram o tratamento na fase de agente único, 144 (38%) apresentaram ao menos um reação adversa de Grau 3 ou Grau 4 na fase de agente único.

Resumo tabulado das reações adversas

As reações adversas relatadas no conjunto de dados agrupado para pacientes tratados com nivolumabe em combinação com ipilimumabe (n = 448 para melanoma; n = 547 para RCC) são apresentadas na Tabela 19. Tais reações são apresentadas por classe de sistema orgânico e por frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecido (não é possível estimar a frequencia com dados disponíveis de pós-comercialização).

Tabela 19: Reações Adversas em estudos clínicos - Nivolumabe em combinação com ipilimumabe

	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 RCC**
Infecções e infestações		
Comum	pneumonia, infecção do trato respiratório superior	pneumonia, infecção do trato respiratório superior
Incomum	bronquite	bronquite, meningite asséptica
Distúrbios do sistema linfático e do sangue		
Comum	eosinofilia	
Incomum		eosinofilia
Distúrbios do sistema imunológico		
Comum	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade
Incomum	sarcoidose	
Distúrbios endócrinos		
Muito comum	hipotiroidismo	hipotireoidismo, hipertireoidismo
Comum	insuficiência adrenal, hipopituitarismo, hipertiroidismo, hiperglycemia	insuficiência adrenal ^b , hipofisite ^b , tireoidite, diabetes mellitus ^b

Incomum	cetoacidose diabética ^b , diabetes mellitus ^b	cetoacidose diabética ^b , hipopituitarismo
Distúrbios de metabolismo e de nutrição		
Muito comum	diminuição do apetite	diminuição de apetite
Comum	desidratação	desidratação
Incomum		acidose metabólica
Distúrbios hepatobiliares		
Comum	hepatite ^b	hepatite ^b
Distúrbios do sistema nervoso		
Muito comum	Dor de cabeça	
Comum	neuropatia periférica, tontura	cefaleia, neuropatia periférica, tontura
Incomum	síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia, neurite, paralisia do nervo peroneal, neuropatia autoimune (incluindo facial e paralisia do nervo abducente), encefalite ^b	polineuropatia, neuropatia autoimune (incluindo paresia do nervo facial e do nervo abducente), miastenia grave ^b
Distúrbios oculares		
Comum	visão turva, uveíte	visão turva
Incomum		uveíte
Desconhecido	Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^g	
Distúrbios cardíacos		
Comum	taquicardia	taquicardia
Incomum	arritmia (incluindo arritmia ventricular) ^{a,c} , fibrilação atrial, miocardite ^{a,e}	arritmia (incluindo arritmia ventricular), miocardite ^b
Distúrbios vasculares		
Comum	hipertensão	hipertensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		
Muito comum	dispneia	
Comum	pneumonite ^{a,b} , embolia pulmonar ^a , tosse	pneumonite, dispneia, derrame pleural, tosse
Incomum	derrame pleural	
Distúrbios gastrintestinais		

Muito comum	colite ^a , diarreia, vômito, náusea, dor abdominal	diarreia, vômito, náusea
Comum	estomatite, pancreatite, constipação, boca seca	colite, estomatite, pancreatite, dor abdominal, constipação, boca seca
Incomum	perfuração intestinal ^a , gastrite, duodenite	gastrite
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		
Muito comum	erupção cutânea ^d , prurido	erupção cutânea ^d , prurido
Comum	vitiligo, pele seca, eritema, alopecia, urticária	pele seca, eritema, urticária
Incomum	psoríase	síndrome de Stevens-Johnson, vitiligo, eritema multiforme, alopecia, psoríase
Rara	necrólise epidérmica tóxica ^{a,e} Síndrome de Stevens-Johnson ^e	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Muito comum	artralgia	dor musculoesquelética ^f , artralgia
Comum	dor musculoesquelética ^f	artrite, espasmos musculares, fraqueza muscular
Incomum	espondiloartropatia, Síndrome de Siogren, artrite, miopatia, miosite (incluindo polimiosite) ^{a,e} , rabdomiólise ^{a,e}	polimialgia reumática, miosite (incluindo polimiosite), rabdomiólise
Distúrbios renais e urinários		
Comum	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda) ^{a,b}	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda) ^b
Incomum	nefrite túbulo-intersticial	nefrite túbulo-intersticial
Distúrbios gerais e condições do local de administração		
Muito comum	fadiga, pirexia	fadiga, pirexia
Comum	edema (incluindo edema periférico), dor	edema (incluindo edema periférico), dor, dor torácica, calafrios
Incomum	dor torácica	
Investigações		
Comum	redução de peso	redução de peso

- * nivolumabe em combinação com ipilimumabe nas 4 primeiras doses, seguidos por nivolumabe em monoterapia em melanoma.
- ** nivolumabe em combinação com ipilimumabe nas 4 primeiras doses, seguidos por nivolumabe em monoterapia em RCC.
- a Casos fatais foram relatados em estudos clínicos concluídos ou em andamento.
- b Casos de ameaça à vida foram relatados em estudos clínicos concluídos ou em andamento.
- c A frequência de eventos adversos na classe de sistemas de órgãos de distúrbios cardíacos, independentemente da causalidade, foi maior no grupo de nivolumabe do que no grupo de quimioterapia na população com melanoma metastático pós-inibidor de CTLA4/BRAF. As taxas de incidência por 100 pessoas-ano de exposição foram de 9,3 vs. 0; eventos cardíacos sérios foram relatados por 4,9% dos pacientes no grupo de nivolumabe vs. 0 no grupo de escolha do investigador. A frequência de eventos adversos cardíacos foi menor no grupo de nivolumabe do que no grupo de dacarbazina na população com melanoma metastático sem tratamento prévio. Todos foram considerados como não relacionados ao nivolumabe pelos investigadores, com exceção de arritmia (fibrilação atrial, taquicardia e arritmia ventricular).
- d Erupção cutânea é um termo composto, que inclui erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção prurítica, erupção folicular, erupção macular, erupção morbiliforme, erupção papular, erupção pustular, erupção papuloescamosa, erupção vesicular, erupção generalizada, erupção esfoliativa, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa, dermatite psoriasiforme, erupção medicamentosa e penfigoide.
- e Relatado também em estudos fora do conjunto de dados agrupados. A frequência é fundamentada na exposição em todo o programa.
- f Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor nos ossos, dor torácica musculoesquelética, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades e dor vertebral.
- g Evento pós-comercialização (consulte também as seções: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS - Experiência Pós-comercialização).

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 3,3% (96/2950). A maioria dos casos foram Grau 1 ou 2 em severidade reportados em 0,9% (26/2950) e 1,6% (46/2950) dos pacientes, respectivamente. Casos Grau 3 e 4 foram reportados em 0,7% (21/2950) e < 0,1% (1/2950) dos pacientes, respectivamente. Casos Grau 5 foram reportados por < 0,1% (2/2950) 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 3,6 meses (variação: 0,2 - 19,6). Trinta e cinco pacientes (1,2%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Sessenta 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 - 17,6) por uma duração mediana de 3,4 semanas (variação: 0,1 - 13,1). A resolução ocorreu em 67 pacientes (70%), com um tempo mediano até a resolução de 6,1 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 um pacientes (0,7%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Cinquenta 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 319 pacientes (87%), 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 6,5% (193/2950). A maioria dos casos foi Grau 1 ou 2 em severidade reportados em 3,4% (101/2950) e 1,2% (35/2950) dos pacientes, respectivamente. Casos Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 1,6% (48/2950) e 0,3% (9/2950) 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). Vinte e oito pacientes (0,9%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Trinta e oito 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 2,7 semanas (variação: 0,1 - 22,1). A resolução ocorreu em 146 pacientes (76%), com um tempo mediano até a resolução de 16,1 semanas (variação: 0,1 - 82,6⁺).

Nefrite ou disfunção renal imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de nefrite e disfunção renal foi de 2,4% (72/2950). A maioria dos casos foram Grau 1 ou 2 em severidade reportados em 1,4% (41/2950) e 0,6% (19/2950) dos pacientes, respectivamente. Casos Grau 3 e 4 foram reportados em 0,4% (11/2950) e < 0,1% (1/2950) 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. Dezenove pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 0,8 mg/kg (variação: 0,5 - 3,6) por uma duração mediana de 2,9 semanas (variação: 0,1 - 67,0). A resolução ocorreu em 42 pacientes (62%), com um tempo mediano até a resolução de 12,1 semanas (variação: 0,3 - 79,1⁺).

Endocrinopatias imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de distúrbios da tireoide incluindo hipotireoidismo ou hipertireoidismo foi de 9,0% (265/2950). A maioria dos casos foi Grau 1 ou 2 em severidade reportados em 4,0% (117/2950) e 4,9% (145/2950) dos pacientes, respectivamente. Distúrbios da tireoide Grau 3 foram relatados em 0,1% (3/2950) dos pacientes. Hipofisite (1 Grau 1, 2 Grau 2, 5 Grau 3 e 1 Grau 4), hipopituitarismo (4 Grau 2 e 2 Grau 3), insuficiência adrenal incluindo insuficiência adrenocortical secundária (1 Grau 1, 9 Grau 2 e 5 Grau 3), diabetes mellitus (6 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 2,8 meses (variação: 0,3 - 29,1). Três pacientes (0,1%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Dezenove pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 0,8 mg/kg (variação: 0,4 - 2,2) por uma duração mediana de 2,7 semanas (variação: 0,1 - 51,1). A resolução ocorreu em 123 pacientes (42%). Tempo até a resolução variando de 0,4 a 144 semanas.

Reações adversas cutâneas relacionadas ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de erupção cutânea foi de

25,1% (741/2950). A maioria dos casos foram Grau 1 em severidade relatados em 19,2% (567/2950) dos pacientes. Casos Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 4,7% (140/2950) e 1,2% (34/2950) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso Grau 4 ou 5 foi relatado.

O tempo mediano até a manifestação foi de 1,4 meses (variação: 1 dia - 27,9 meses). Onze pacientes (0,4%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Vinte e nove 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 2,0 semanas (variação: 0,1 - 122,6). A resolução ocorreu em 465 pacientes (64%), com um tempo mediano até a resolução 17,0 semanas (variação: 0,1 - 150,0⁺).

Reações Infusionais

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de hipersensibilidade/reações à infusão, incluindo reação anafilática, foi de 4,2% (125/2950), 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

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).**Error! Bookmark not defined.**

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em RCC, 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,
OPDIVO_VPS_v01_06122018

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⁺).

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 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em RCC, 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⁺).

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 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em RCC, 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⁺).

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 RCC, 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⁺).

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 melittus 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 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em RCC, 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.

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 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em RCC, 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: 1 dia - 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⁺).

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 RCC, 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.

Experiência pós-comercialização

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

Distúrbios oculares: síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

Sistema imune: rejeição de transplante de órgãos sólidos; doença do enxerto contra hospedeiro

Anormalidades laboratoriais

Um resumo de anormalidades laboratoriais que pioraram em relação à linha basal com nivolumabe em monoterapia e nivolumabe em combinação com ipilimumabe é apresentado nas Tabelas 20 e 21.

Tabela 20: Anormalidades laboratoriais - Nivolumabe em monoterapia

Teste	Nivolumabe monoterapia		
	N^a	Graus 1 - 4	Graus 3 - 4
Anemia ^b	2881	1093 (37,9)	185 (6,4)
Trombocitopenia	2879	405 (14,1)	29 (1,0)
Leucopenia	2885	425 (14,7)	25 (0,9)
Linfopenia	2865	1179 (41,2)	280 (9,8)
Neutropenia	2867	336 (11,7)	27 (0,9)
Fosfatase alcalina elevada	2856	806 (28,2)	95 (3,3)
AST elevada	2860	849 (29,7)	106 (3,7)
ALT elevada	2868	647 (22,6)	75 (2,6)
Bilirrubina total elevada	2865	294 (10,3)	60 (2,1)
Creatinina elevada	2875	852 (29,6)	28 (1,0)
Amilase total elevada	1094	179 (16,4)	38 (3,5)
Lipase total elevada	1212	265 (21,9)	96 (7,9)
Hipercalcemia	2781	280 (10,1)	28 (1,0)
Hipocalcemia	2781	523 (18,8)	18 (0,6)
Hipercalemia	2819	562 (19,9)	53 (1,9)
Hipocalolemia	2819	316 (11,2)	48 (1,7)
Hipermagnesemia	2255	111 (4,9)	15 (0,7)
Hipomagnesemia	2255	364 (16,1)	10 (0,4)
Hipernatremia	2821	141 (5,0)	4 (0,1)
Hiponatremia	2821	874 (31,0)	194 (6,9)
Hiperglicemia ^c	322	132 (41,0)	12 (3,7)
Hipoglicemia	319	26 (8,2)	3 (0,9)

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 21: 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 RCC		
	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.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo sistema da Anvisa para notificação de reações inesperadas a medicamentos e vacinas – VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSAGEM

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

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

11. REFERÊNCIAS

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

8. Larkin J, Chiarion-Silni 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

Reg. MS – 1.0180.0408

Responsável Técnico:

Dra. Elizabeth M. Oliveira

CRF-SP nº 12.529

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Road 686 Km 2,3 Bo. Tierras Nuevas

Manati - Porto Rico - EUA

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.

Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07

Venda sob prescrição médica
Restrito a hospitais

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/03/2019.



OPDIVO_VPS_v01_06122018