

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OPDIVO 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 10 mg de nivolumab.

Un vial de 4 ml contiene 40 mg de nivolumab.

Un vial de 10 ml contiene 100 mg de nivolumab.

Un vial de 24 ml contiene 240 mg de nivolumab.

Nivolumab se produce en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Cada ml de este concentrado contiene 0,1 mmol (ó 2,5 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Líquido, de incoloro a amarillo pálido, de transparente a opalescente que puede contener algunas (pocas) partículas. La solución tiene un pH de aproximadamente 6,0 y una osmolalidad de aproximadamente 340 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Melanoma

OPDIVO en monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.

En comparación con nivolumab en monoterapia se ha establecido un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) para la combinación de nivolumab con ipilimumab, solamente en los pacientes con baja expresión de PD-L1 en el tumor (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos con melanoma con afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica que hayan sido sometidos a resección completa (ver sección 5.1).

Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM)

OPDIVO en monoterapia está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en adultos.

Carcinoma de Células Renales (CCR)

OPDIVO en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado después de tratamiento previo, en adultos.

OPDIVO en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado de riesgo intermedio/alto (ver sección 5.1).

Linfoma de Hodgkin clásico (LHc)

OPDIVO en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario después de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y de tratamiento con brentuximab vedotina.

Cáncer de Células Escamosas de Cabeza y Cuello (CCECC)

OPDIVO en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico que progresa durante o después de un tratamiento basado en platino (ver sección 5.1).

Carcinoma urotelial

OPDIVO en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial irreseccable localmente avanzado o metastásico después del fracaso a un tratamiento previo basado en platino.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Posología

OPDIVO en monoterapia

La dosis recomendada de OPDIVO es nivolumab 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas (ver sección 5.1) dependiendo de la indicación, tal y como se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis recomendada y tiempo de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en monoterapia

Indicación*	Dosis recomendada y tiempo de perfusión
Melanoma (avanzado o tratamiento adyuvante)	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos
Carcinoma de Células Renales	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos
Cáncer de Pulmón No Microcítico	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos
Linfoma de Hodgkin clásico	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos
Cáncer de Células Escamosas de Cabeza y Cuello	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos
Carcinoma Urotelial	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos

*Para las indicaciones en monoterapia de la sección 4.1.

Si los pacientes con melanoma o CCR necesitasen cambiar de la pauta posológica de 240 mg cada 2 semanas a 480 mg cada 4 semanas, la primera dosis de 480 mg podría administrarse dos semanas después de la última dosis de 240 mg. Al contrario, si los pacientes necesitasen cambiar de la pauta posológica con 480 mg cada 4 semanas a 240 mg cada 2 semanas, la primera dosis de 240 mg debería administrarse cuatro semanas después de la última dosis de 480 mg.

OPDIVO en combinación con ipilimumab

Melanoma

La dosis recomendada es 1 mg/kg de nivolumab en combinación con 3 mg/kg de ipilimumab, administrados por vía intravenosa cada 3 semanas para las 4 primeras dosis. Después se continúa con una segunda fase en la que se administra por vía intravenosa nivolumab en monoterapia, 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas, como se presenta en la Tabla 2. Para la fase de monoterapia, la primera dosis de nivolumab se debe administrar:

- 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se administra 240 mg cada 2 semanas; o
- 6 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se administra 480 mg cada 4 semanas.

Tabla 2: Dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en combinación con ipilimumab

	Fase de combinación, cada 3 semanas durante 4 ciclos de administración	Fase de monoterapia
Nivolumab	1 mg/kg durante 30 minutos	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos
Ipilimumab	3 mg/kg durante 90 minutos	-

Carcinoma de Células Renales

La dosis recomendada es 3 mg/kg de nivolumab en combinación con 1 mg/kg de ipilimumab, administrados por vía intravenosa cada 3 semanas para las 4 primeras dosis. Después se continúa con una segunda fase en la que se administra por vía intravenosa nivolumab en monoterapia, 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas, como se presenta en la Tabla 3. Para la fase de monoterapia, la primera dosis de nivolumab se debe administrar:

- 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se administra 240 mg cada 2 semanas; o
- 6 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se administra 480 mg cada 4 semanas.

Tabla 3: Dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en combinación con ipilimumab

	Fase de combinación, cada 3 semanas durante 4 ciclos de administración	Fase de monoterapia
Nivolumab	3 mg/kg durante 30 minutos	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos
Ipilimumab	1 mg/kg durante 30 minutos	-

Duración del tratamiento

El tratamiento con OPDIVO, ya sea en monoterapia o en combinación con ipilimumab, se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento.

Para el tratamiento adyuvante, la duración máxima del tratamiento con OPDIVO es de 12 meses.

Se han observado respuestas atípicas (p.ej., un aumento transitorio en el tamaño del tumor o lesiones pequeñas nuevas, en los primeros meses seguido por la reducción del tumor). Se recomienda continuar el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab en los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que dicha progresión se confirme.

No se recomienda ni escalada ni reducción de la dosis. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la dosificación de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual. Las directrices para la interrupción permanente o la suspensión de alguna dosis se describen en la Tabla 4. Las directrices detalladas para el manejo de las reacciones adversas inmuno-relacionadas se describen en la sección 4.4.

Tabla 4: Modificaciones del tratamiento recomendadas para OPDIVO u OPDIVO en combinación con ipilimumab

Reacción adversa inmuno-relacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmuno-relacionada	Neumonitis de Grado 2	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y mejoren las anomalías radiográficas y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado
	Neumonitis de Grado 3 ó 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Colitis inmuno-relacionada	Diarrea o colitis de Grado 2	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides, si fuese necesario, haya finalizado
	Diarrea o colitis de Grado 3 - OPDIVO en monoterapia	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides, haya finalizado
	- OPDIVO + ipilimumab ^a	Suspender de forma permanente el tratamiento
	Diarrea o colitis de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Hepatitis inmuno-relacionada	Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) de Grado 2 o bilirrubina total	Suspender la(s) dosis hasta que los valores de laboratorio disminuyan hasta el valor basal y el tratamiento con corticosteroides, si fuese necesario, haya finalizado
	Elevación de AST, ALT de Grado 3 ó 4 o bilirrubina total	Suspender de forma permanente el tratamiento
Nefritis inmuno-relacionada e insuficiencia renal	Elevación de creatinina de Grado 2 ó 3	Suspender la(s) dosis hasta que el valor de creatinina disminuya hasta el valor basal y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado
	Elevación de creatinina de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Endocrinopatías inmuno-relacionadas	Hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisitis sintomáticos de Grado 2 ó 3 Insuficiencia suprarrenal de Grado 2 Diabetes de Grado 3	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides (si fuese necesario para los síntomas de inflamación aguda) haya finalizado El tratamiento se debe continuar en presencia de tratamiento ^b hormonal de sustitución hasta que los síntomas desaparezcan
	Hipotiroidismo de Grado 4 Hipertiroidismo de Grado 4 Hipofisitis de Grado 4 Insuficiencia suprarrenal de Grado 3 ó 4 Diabetes de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Reacciones adversas cutáneas inmuno-relacionadas	Erupción de Grado 3	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado
	Erupción de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento

Tabla 4: Modificaciones del tratamiento recomendadas para OPDIVO u OPDIVO en combinación con ipilimumab

	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Suspender de forma permanente el tratamiento (ver sección 4.4)
Miocarditis inmuno-relacionada	Miocarditis de Grado 2	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado ^c
	Miocarditis de Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
	Grado 3 (la primera vez que ocurre)	Suspender la(s) dosis
Otras reacciones adversas inmuno-relacionadas	Grado 4 o Grado 3 recurrente; Grado 2 ó 3 persistente a pesar de la modificación del tratamiento; imposibilidad de reducir la dosis de corticosteroides hasta 10 mg de prednisona o equivalente por día	Suspender de forma permanente el tratamiento

Nota: los grados de toxicidad se determinan de acuerdo con los Criterios de terminología común para acontecimientos adversos del *National Cancer Institute*, versión 4.0 (NCI-CTCAE v4).

- ^a Durante la administración de la segunda fase del tratamiento (nivolumab en monoterapia) tras el tratamiento con la combinación, suspender de forma permanente el tratamiento si se produce diarrea o colitis de Grado 3.
- ^b La recomendación para el uso de tratamiento hormonal de sustitución se incluye en la sección 4.4.
- ^c No se conoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con nivolumab o con nivolumab en combinación con ipilimumab en pacientes que hayan experimentado miocarditis inmunorelacionada previamente.

OPDIVO u OPDIVO en combinación con ipilimumab se debe suspender de forma permanente en los siguientes casos:

- Reacciones adversas de Grado 4 o de Grado 3 recurrentes;
- Reacciones adversas de Grado 2 persistentes o de Grado 3 a pesar de su manejo.

Los pacientes en tratamiento con OPDIVO deben recibir la tarjeta de información para el paciente y deben ser informados sobre los riesgos de OPDIVO (ver también el prospecto de este medicamento).

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab, si se interrumpe la administración de uno de ellos, el otro también se debe interrumpir. Si se decide continuar el tratamiento después de haberse interrumpido, tanto el tratamiento de combinación como la monoterapia con OPDIVO deben continuarse en base a la evaluación individual de cada paciente.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OPDIVO en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (ver sección 5.2). Los datos de los pacientes con CCECC, tratamiento adyuvante del melanoma y primera línea para CCR de 75 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones sobre esta población (ver las secciones 4.8 y 5.1).

Insuficiencia renal

De acuerdo con los resultados de la farmacocinética (FC) poblacional, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2). Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población.

Insuficiencia hepática

De acuerdo con los resultados de la FC poblacional, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2). Los datos de pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en estas poblaciones. OPDIVO se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $> 1,5 \times$ hasta $3 \times$ el límite superior de normalidad [LSN] y cualquier valor de AST) o grave (bilirrubina total $> 3 \times$ LSN y cualquier valor de AST).

Forma de administración

OPDIVO se utiliza sólo por vía intravenosa. Se debe administrar en forma de perfusión intravenosa durante un periodo de tiempo de 30 ó 60 minutos dependiendo de la dosis (ver Tablas 1, 2 y 3). La perfusión se debe administrar a través de un filtro en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas, con un tamaño de poro de 0,2-1,2 μm .

OPDIVO no se debe administrar como inyección en bolo intravenoso.

La dosis total necesaria de OPDIVO se puede perfundir directamente como una solución de 10 mg/ml o se puede diluir con una solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%) (ver sección 6.6).

Cuando se administre el tratamiento en combinación con ipilimumab, OPDIVO se debe administrar en primer lugar seguido de ipilimumab en el mismo día. Utilizar bolsas de perfusión y filtros distintos para cada perfusión.

Para consultar las instrucciones sobre la preparación y manejo del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando se administre nivolumab en combinación con ipilimumab, consultar la Ficha Técnica de ipilimumab antes de iniciar el tratamiento. Se han producido reacciones adversas inmuno-relacionadas con mayor frecuencia cuando se utiliza nivolumab en combinación con ipilimumab que cuando se utiliza nivolumab en monoterapia. La mayoría de las reacciones adversas inmuno-relacionadas mejoran o se resuelven con un manejo adecuado, incluyendo la iniciación del tratamiento con corticosteroides y las modificaciones del tratamiento (ver sección 4.2).

También se han notificado reacciones adversas cardíacas y pulmonares, incluida embolia pulmonar, con el tratamiento de combinación. Los pacientes se deben vigilar de forma continuada para detectar reacciones adversas cardíacas y pulmonares, así como signos clínicos, síntomas y alteraciones de los valores de laboratorio que indican alteraciones de electrolitos y deshidratación, previa y periódicamente durante el tratamiento. Nivolumab en combinación con ipilimumab debe interrumpirse si se producen reacciones adversas cardíacas y pulmonares graves recurrentes o que sean potencialmente mortales (ver sección 4.2).

Los pacientes se deben vigilar de forma continuada (como mínimo hasta 5 meses después de la última dosis) ya que se puede producir una reacción adversa con nivolumab o con nivolumab en combinación con ipilimumab en cualquier momento durante o después de la suspensión del tratamiento.

Para sospechas de reacciones adversas inmuno-relacionadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar esta etiología o excluir otra causa. De acuerdo a la gravedad de las reacciones adversas, se debe suspender el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab y se deben administrar corticosteroides. Si se emplea inmunosupresión con corticosteroides para tratar una

reacción adversa, se debe iniciar una reducción progresiva de la dosis de al menos 1 mes de duración hasta que se observe mejoría. Una disminución rápida de la dosis puede provocar un empeoramiento o recurrencia de la reacción adversa. Se debe añadir tratamiento inmunosupresor no corticosteroideo si se observa un empeoramiento o no se produce una mejoría.

Nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab no se deben reanudar mientras el paciente esté recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides u otro tratamiento inmunosupresor. Se deben utilizar antibióticos profilácticos para prevenir la aparición de infecciones oportunistas en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

Nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender de forma permanente si se produce cualquier reacción adversa inmuno-relacionada grave, recurrente y ante cualquier reacción adversa inmuno-relacionada que pueda ser potencialmente mortal.

Neumonitis inmuno-relacionada

Se ha observado neumonitis grave o enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo casos mortales, con nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con ipilimumab (ver sección 4.8). Los pacientes se deben vigilar en cuanto a los signos y síntomas de neumonitis, tales como cambios radiográficos (p. ej., opacidades focales vitrales, en la base, infiltrados en parches), disnea e hipoxia. Se deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.

En el caso de neumonitis de Grado 3 ó 4, nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender de forma permanente y se debe iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona.

Para neumonitis de Grado 2 (sintomática), nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben interrumpir e iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 mg/kg/día de metilprednisolona. Una vez que se produzca la mejoría, nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab, se deben reanudar tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Si se produjese un empeoramiento o no se observase una mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, la dosis equivalente de corticosteroides debe aumentarse hasta 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona y suspender nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab de forma permanente.

Colitis inmuno-relacionada

Se ha observado diarrea o colitis grave asociada a nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con ipilimumab (ver sección 4.8). Los pacientes se deben vigilar en relación a su diarrea y a otros síntomas relacionados con la colitis, como dolor abdominal y presencia de moco o sangre en las heces. Se ha notificado infección/reactivación de la infección por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmuno-relacionada refractaria a corticosteroides. Se deben descartar etiologías infecciosas y otras relacionadas con la diarrea, por lo tanto se deben realizar pruebas de laboratorio adecuadas y otros exámenes adicionales. Si se confirma el diagnóstico de colitis inmuno-relacionada y refractaria a corticosteroides, se debe considerar la adición de un agente inmunosupresor alternativo al tratamiento con corticosteroides, o la sustitución del tratamiento con corticosteroides.

Para diarrea o colitis de Grado 4, se debe suspender permanentemente nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab, e iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona.

Nivolumab en monoterapia, se debe suspender en casos de diarrea o colitis de Grado 3, e iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona. Una vez que se observe una mejoría, reiniciar nivolumab en monoterapia tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Si se produjese un empeoramiento o no se observase una mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, se debe suspender nivolumab en monoterapia de forma permanente. La diarrea o colitis de Grado 3 observadas con nivolumab en combinación con ipilimumab requiere también la interrupción permanente del tratamiento y la iniciación de tratamiento con corticosteroides a dosis equivalentes de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona.

En el caso de diarrea o colitis de Grado 2, suspender nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab. Si persiste la diarrea o la colitis, se debe manejar con corticosteroides a una dosis equivalente de 0,5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona. Si se produce mejoría, reanudar el tratamiento con nivolumab, o nivolumab en combinación con ipilimumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides si fuese necesario. Si se produjese un empeoramiento o no se observase una mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, aumentar la dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona y suspender nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab de forma permanente.

Hepatitis inmuno-relacionada

Se ha observado hepatitis grave con nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con ipilimumab (ver sección 4.8). Los pacientes se deben vigilar para la detección de signos y síntomas de hepatitis, tales como elevaciones de transaminasas y bilirrubina total. Se deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.

En el caso de elevaciones de transaminasas o bilirrubina total de Grado 3 ó 4, nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender definitivamente e iniciar el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona.

En el caso de elevaciones de transaminasas o bilirrubina total de Grado 2, nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab, se deben suspender. Si las elevaciones en estos parámetros de laboratorio persisten, se deben manejar con corticosteroides a una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente. Una vez que se produzca la mejoría, se debe reiniciar nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, si fuesen necesarios. Si se produce un empeoramiento o no se observa una mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, aumentar la dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona y suspender nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab de forma permanente.

Nefritis inmuno-relacionada e insuficiencia renal

Se han observado nefritis grave e insuficiencia renal, con el tratamiento con nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con ipilimumab (ver sección 4.8). Los pacientes se deben vigilar para la detección de signos y síntomas de nefritis o insuficiencia renal. La mayoría de los pacientes presentan un aumento asintomático de la creatinina sérica. Se deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.

En el caso del aumento de la creatinina sérica de Grado 4, suspender permanentemente nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab e iniciar el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona.

En el caso del aumento de la creatinina sérica de Grado 2 ó 3, se deben suspender nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab e iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 0,5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona. Una vez que se produzca la mejoría, se debe reiniciar nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Si se produjese un empeoramiento o no se observase una mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, aumentar la dosis equivalente de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona y suspender nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab de forma permanente.

Endocrinopatías inmuno-relacionadas

Se han observado endocrinopatías graves, incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, (incluyendo insuficiencia corticosuprarrenal secundaria), hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo), diabetes mellitus y cetoacidosis diabética asociadas a nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con ipilimumab (ver sección 4.8).

Los pacientes se deben vigilar para la detección de signos y síntomas de endocrinopatías e hiperglucemias y para evaluar los cambios en la función tiroidea (al comienzo del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se ha indicado en base a su evaluación clínica). Los pacientes pueden presentar fatiga, cefalea, cambios en el estado mental, dolor abdominal, hábitos

intestinales inusuales e hipotensión o síntomas no específicos que pueden parecerse a otras causas como metástasis cerebrales u otra enfermedad subyacente. A menos que otra etiología alternativa se haya identificado, los signos y síntomas de endocrinopatías se deben considerar inmuno-relacionados.

Para hipotiroidismo sintomático, nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender e iniciar tratamiento de sustitución con hormona tiroidea si fuese necesario. Para hipertiroidismo sintomático, nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender e iniciar tratamiento con medicación antitiroidea si fuese necesario. También podría considerarse el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente entre 1 y 2 mg/kg/día de metilprednisolona, si se sospechase inflamación aguda del tiroides. Una vez que se produzca una mejoría, se debe reiniciar nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, si fuese necesario. La monitorización de la función tiroidea debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución hormonal adecuado. Nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender de forma permanente por hipertiroidismo o hipotiroidismo que puedan resultar potencialmente mortales.

Para insuficiencia suprarrenal sintomática de Grado 2, nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender e iniciar tratamiento fisiológico de sustitución con corticosteroides si fuese necesario. Nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender de forma permanente por insuficiencia suprarrenal grave (Grado 3) o por insuficiencia suprarrenal que pueda resultar potencialmente mortal (Grado 4). La monitorización de la función suprarrenal y los niveles hormonales debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución con corticosteroides adecuado.

Para hipofisitis sintomática de Grado 2 ó 3, nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender e iniciar tratamiento de sustitución hormonal si fuese necesario. También se podría considerar el tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente entre 1 y 2 mg/kg/día de metilprednisolona si se sospecha inflamación aguda de la glándula pituitaria. Una vez que se produzca una mejoría, se debe reiniciar nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, si fuese necesario. Nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender de forma permanente por hipofisitis que pueda resultar potencialmente mortal (Grado 4). La monitorización de la función de la hipófisis y de los niveles hormonales debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución hormonal adecuado.

Para diabetes sintomática nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender e iniciar tratamiento de sustitución con insulina si fuese necesario. La monitorización de la glucosa en sangre debe continuar para asegurar que se ha utilizado el tratamiento de sustitución de insulina adecuado. Nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender de forma permanente por diabetes que pueda resultar potencialmente mortal.

Reacciones adversas cutáneas inmuno-relacionadas

Se ha observado erupción grave con el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab y con menor frecuencia con nivolumab en monoterapia (ver sección 4.8). Nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender si se producen erupciones de Grado 3 y suspenderse definitivamente con erupciones de Grado 4. Las erupciones graves se deben manejar con dosis altas de corticosteroides equivalentes a dosis de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona.

Raramente, se han observado casos de SSJ y NET algunos de ellos con desenlace mortal. Si aparecen síntomas o signos de SSJ o NET, el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se debe interrumpir y el paciente se debe derivar a una unidad especializada para su evaluación y tratamiento. Si el paciente ha desarrollado SSJ o NET con el uso de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab, se recomienda la interrupción permanente del tratamiento (ver sección 4.2).

Se debe actuar con precaución, cuando se considere el uso de nivolumab en un paciente que haya experimentado previamente reacciones adversas cutáneas graves o que puedan resultar potencialmente mortales en un tratamiento previo con otros medicamentos anticancerígenos inmunoestimuladores.

Otras reacciones adversas inmuno-relacionadas

Las siguientes reacciones adversas inmuno-relacionadas se notificaron en menos del 1% de los pacientes tratados con nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con ipilimumab en ensayos clínicos con diversas dosis y tipos de tumores: pancreatitis, uveítis, desmielinización, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave, síndrome miasténico, meningitis aséptica, encefalitis, gastritis, sarcoidosis, duodenitis, miositis, miocarditis y rabdomiolisis. Tras la comercialización se han notificado casos del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada e hipoparatiroidismo (ver sección 4.8).

Para sospecha de reacciones adversas inmuno-relacionadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar su etiología y excluir otras causas. De acuerdo a la gravedad de las reacciones adversas, nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender e iniciar tratamiento con corticosteroides. Una vez que se produzca una mejoría, se deben reiniciar nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben interrumpir de forma permanente por cualquier reacción adversa grave inmuno-relacionada recurrente y por cualquier reacción adversa inmuno-relacionada que suponga una amenaza para la vida.

Se han notificado casos de miotoxicidad (miositis, miocarditis y rabdomiolisis), algunos de ellos con desenlace mortal, con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab. Si un paciente desarrolla signos y síntomas de miotoxicidad, se debe llevar a cabo una estrecha vigilancia y el paciente se debe derivar a un especialista para su evaluación y tratamiento sin retraso. Teniendo en cuenta la gravedad de la miotoxicidad, nivolumab, o nivolumab en combinación con ipilimumab, se deben suspender o interrumpir (ver sección 4.2) y se debe instaurar el tratamiento adecuado. El diagnóstico de miocarditis requiere un alto índice de sospecha. Se debe evaluar a los pacientes con síntomas cardíacos o cardio-pulmonares para detectar una posible miocarditis. Si se sospecha de miocarditis, se debe iniciar pronto el tratamiento con dosis altas de corticosteroides (prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o metilprednisolona de 1 a 2 mg/kg/día) y solicitar lo antes posible una consulta con cardiología para realizar las pruebas diagnósticas de acuerdo a las guías clínicas vigentes. Una vez establecido el diagnóstico de miocarditis, el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se debe detener o suspender de forma permanente (ver sección 4.2).

Tras la comercialización se ha notificado el rechazo de trasplantes de órganos sólidos en pacientes tratados con inhibidores de la PD-1. El tratamiento con nivolumab puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplantes de órganos sólidos. En estos pacientes se debe tener en cuenta el beneficio del tratamiento con nivolumab frente al riesgo de un posible rechazo del órgano.

Reacciones a la perfusión

Se han notificado reacciones graves a la perfusión en los ensayos clínicos de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab (ver sección 4.8). En caso de una reacción a la perfusión grave o que pueda resultar potencialmente mortal, nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben interrumpir y se debe administrar tratamiento médico adecuado. Los pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas pueden recibir nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab con una estrecha vigilancia y uso de premedicación de acuerdo a las guías locales de tratamiento profiláctico de las reacciones a la perfusión.

Precauciones específicas de la enfermedad

Melanoma avanzado

Se excluyeron de los ensayos clínicos pivotaes de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab, los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , metástasis cerebrales activas o metástasis leptomenígeas, enfermedad autoinmune y los pacientes que habían recibido inmunosupresores sistémicos antes de su entrada en un ensayo (ver las secciones 4.5 y 5.1). Los pacientes con melanoma ocular/uveal se excluyeron de los ensayos clínicos pivotaes de melanoma. Además, en el ensayo CA209037 se excluyeron pacientes que habían tenido una reacción adversa Grado 4 relacionada con el tratamiento anti-CTLA-4 (ver sección 5.1). Los pacientes con un estado funcional basal de 2, con metástasis leptomenígeas tratadas, melanoma ocular/uveal, enfermedad autoinmune y los pacientes que habían tenido una reacción adversa Grado 3-4 relacionada con un tratamiento anti-CTLA-4

previo, se incluyeron en el ensayo CA209172 (ver sección 5.1). Ante la ausencia de datos de pacientes que habían recibido inmunosupresores sistémicos antes de su entrada en el ensayo y de pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngeas activas, nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de valorar cuidadosamente el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

En comparación con nivolumab en monoterapia se ha establecido un aumento de la SLP para la combinación de nivolumab con ipilimumab, solamente en los pacientes con baja expresión de PD-L1 en el tumor. La mejora en SG fue similar entre nivolumab en combinación con ipilimumab y nivolumab en monoterapia en pacientes con alta expresión de PD-L1 en el tumor ($\text{PD-L1} \geq 1\%$). Antes de iniciar el tratamiento con la combinación, se aconseja a los prescriptores que evalúen cuidadosamente tanto a los pacientes individualmente como las características del tumor, teniendo en cuenta los beneficios observados y la toxicidad de la combinación con respecto a nivolumab en monoterapia (ver las secciones 4.8 y 5.1).

Uso de nivolumab en pacientes con melanoma, con enfermedad de rápida progresión

Los médicos prescriptores deben tener en cuenta la aparición retardada del efecto de nivolumab antes de iniciar el tratamiento en pacientes con enfermedad de rápida progresión (ver sección 5.1).

Tratamiento adyuvante del melanoma

No hay datos del tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma con los siguientes factores de riesgo (ver las secciones 4.5 y 5.1)

- pacientes con enfermedad autoinmune previa y cualquier condición que requiera tratamiento sistémico con corticosteroides (≥ 10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores,
- pacientes con tratamiento previo del melanoma (excepto pacientes con cirugía, radioterapia adyuvante tras resección neuroquirúrgica de las lesiones del sistema nervioso central y adyuvancia previa con interferón finalizada ≥ 6 meses antes de la aleatorización),
- pacientes con tratamiento anterior con anticuerpos anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, o anti CTLA-4 (incluyendo ipilimumab o cualquier otro anticuerpo o medicamento dirigido específicamente a las vías de coestimulación o a los puntos de control de las células T),
- sujetos menores de 18 años.

Ante la ausencia de datos, nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de valorar cuidadosamente el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

Cáncer de Pulmón No Microcítico

Los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , con metástasis cerebrales activas o con enfermedad autoinmune o enfermedad intersticial pulmonar sintomática y los pacientes que habían recibido inmunosupresores sistémicos antes de su entrada en el ensayo (ver las secciones 4.5 y 5.1) se excluyeron de los ensayos clínicos pivotaes de CPNM. Los pacientes con un estado funcional basal de 2 se incluyeron en el ensayo CA209171 (ver sección 5.1). Ante la ausencia de datos de pacientes con enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar intersticial sintomática, metástasis cerebrales activas y pacientes que habían recibido inmunosupresores sistémicos antes de su entrada en el ensayo, nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de valorar cuidadosamente el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

Los médicos prescriptores deben tener en cuenta la aparición retardada del efecto de nivolumab antes de iniciar el tratamiento en pacientes con características de peor pronóstico y/o enfermedad agresiva. En CPNM no escamoso, se ha observado un mayor número de muertes durante los 3 primeros meses en el grupo de nivolumab comparado con el de docetaxel. Los factores asociados a muertes tempranas fueron factores de peor pronóstico y/o enfermedad más agresiva combinada con una baja o nula expresión de PD-L1 en el tumor (ver sección 5.1).

Carcinoma de Células Renales

Se excluyeron de los ensayos clínicos de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab los pacientes con antecedentes previos o actuales de metástasis cerebrales, enfermedad autoinmune activa, o situación clínica que requiriera inmunosupresión sistémica (ver las secciones 4.5 y 5.1). Ante la ausencia de datos, nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se debe utilizar con

precaución en estas poblaciones, después de valorar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

Linfoma de Hodgkin clásico

Se excluyeron de los ensayos clínicos de LHc pacientes con enfermedad autoinmune activa y enfermedad pulmonar intersticial sintomática (ver sección 5.1). Ante la ausencia de datos, nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de valorar detenidamente, de forma individual el potencial beneficio/riesgo.

Complicaciones del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) en Linfoma de Hodgkin clásico

Los resultados preliminares del seguimiento de los pacientes con LHc que han recibido un TPH alogénico después de una exposición previa a nivolumab mostraron un número de casos mayor de lo esperado de enfermedad del injerto contra el huésped aguda (EICH) y mortalidad relacionada con el trasplante (MRT). Se deben valorar detenidamente los beneficios potenciales de un TPH y el posible aumento del riesgo de complicaciones relacionadas con el trasplante, hasta que se disponga de nuevos datos (ver sección 4.8).

Se han notificado, en la experiencia posterior a la comercialización, casos de inicio rápido y graves de EICH, en los pacientes tratados con nivolumab después de un TPH alogénico, algunos de ellos con resultado mortal. El tratamiento con nivolumab puede aumentar el riesgo de EICH grave y de muerte en pacientes que tuvieron un TPH alogénico previo, principalmente en aquellos con antecedentes previos de EICH. En estos pacientes, se debe valorar el beneficio del tratamiento con nivolumab frente al posible riesgo (ver sección 4.8).

Cáncer de cabeza y Cuello

Los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , metástasis cerebrales activas o leptomeníneas, enfermedad autoinmune activa, condiciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica, o carcinoma nasofaríngeo o de glándulas salivares como lugares del tumor primario, se excluyeron del ensayo clínico de CCECC (ver las secciones 4.5 y 5.1). En ausencia de datos, nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de considerar de forma cuidadosa el beneficio/riesgo potencial para cada paciente individual.

Antes de iniciar el tratamiento, los médicos prescriptores deben tener en cuenta la aparición retardada del efecto de nivolumab en pacientes con características de peor pronóstico y/o enfermedad agresiva. En el cáncer de cabeza y cuello, se ha observado un mayor número de muertes durante los 3 primeros meses en el grupo de nivolumab comparado con el de docetaxel. Los factores asociados a muertes tempranas fueron el estado funcional (ECOG), la enfermedad de progresión rápida durante un tratamiento previo con platino y la alta carga tumoral.

Carcinoma urotelial

Se excluyeron de los ensayos clínicos de carcinoma urotelial los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , metástasis cerebrales activas o metástasis leptomeníneas, enfermedad autoinmune activa, o condiciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica (ver las secciones 4.5 y 5.1). En ausencia de datos, nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de considerar de forma cuidadosa el beneficio/riesgo potencial para cada paciente individual.

Pacientes con dietas bajas en sodio

Cada ml de este medicamento contiene 0,1 mmol (o 2,5 mg) de sodio. Lo que se debe tener en cuenta a la hora de tratar a pacientes con dietas pobres en sodio.

Tarjeta de Información para el Paciente

Todos los prescriptores de OPDIVO, deben estar familiarizados con la información dirigida al Profesional Sanitario y las Guías de Manejo. El prescriptor debe discutir el riesgo del tratamiento con OPDIVO con el paciente. Al paciente se le suministrará la Tarjeta de Información para el Paciente con cada prescripción.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano y por tanto no se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de nivolumab.

Otras formas de interacción

Inmunosupresión sistémica

Se debe evitar la utilización de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores, antes de comenzar tratamiento con nivolumab, debido a su interferencia potencial con la actividad farmacodinámica. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con nivolumab para tratar las reacciones adversas inmuno-relacionadas. Los resultados preliminares muestran que la inmunosupresión sistémica después del comienzo del tratamiento con nivolumab no parece excluir la respuesta de nivolumab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de nivolumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad embriofetal (ver sección 5.3). Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y nivolumab es una IgG4; por tanto, nivolumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. No se recomienda el uso de nivolumab durante el embarazo ni en las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio clínico supere el posible riesgo. Se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos al menos hasta los 5 meses siguientes a la última dosis de nivolumab.

Lactancia

Se desconoce si nivolumab se excreta en la leche materna. Puesto que muchos medicamentos, incluidos sus metabolitos, se excretan a través de la leche materna, no se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/lactantes. Se debe tomar una decisión acerca de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con nivolumab, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios que evalúen el efecto de nivolumab sobre la fertilidad. Por tanto, se desconoce el efecto de nivolumab sobre la fertilidad masculina y femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

De acuerdo con sus propiedades farmacodinámicas, es poco probable que nivolumab afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a las posibles reacciones adversas como fatiga (ver sección 4.8), se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar maquinaria hasta que estén seguros de que nivolumab no les afecta de forma negativa.

4.8 Reacciones adversas

Nivolumab en monoterapia (ver sección 4.2)

Resumen del perfil de seguridad

En los datos agrupados de nivolumab 3 mg/kg en monoterapia en los diferentes tumores (n = 2.578) con un seguimiento mínimo de 2,3 a 28 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron fatiga (30%), erupción (17%), prurito (13%), diarrea (13%) y náuseas (12%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 ó 2). En CPNM no se han identificado nuevas señales de seguridad, con un seguimiento mínimo de 63 meses.

Tratamiento adyuvante del melanoma

En un conjunto de datos de nivolumab 3 mg/kg en monoterapia para el tratamiento adyuvante del melanoma (n = 452), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron fatiga (46%), erupción (29%), diarrea (24%), prurito (23%), náuseas (15%), artralgia (13%), dolor musculoesquelético (11%), e hipotiroidismo (11%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 o 2).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los datos agrupados de los pacientes tratados con nivolumab en monoterapia (n = 2.578) se presentan en la Tabla 5. Estas reacciones se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles tras comercialización). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5: Reacciones adversas con nivolumab en monoterapia

	Nivolumab en monoterapia
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	infección del tracto respiratorio superior
Poco frecuentes	neumonía ^a , bronquitis
No conocida	meningitis aséptica ^h
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
Raras	linfadenitis histiocítica necrotizante (linfadenitis Kikuchi)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	neutropenia ^{a,b}
Poco frecuentes	eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	reacción relacionada con la perfusión ^c , hipersensibilidad ^c
Raras	reacción anafiláctica ^c
No conocida	rechazo de trasplantes de órganos sólidos ^h , sarcoidosis ^h
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	hipotiroidismo, hipertiroidismo
Poco frecuentes	insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipofisitis, tiroiditis, diabetes mellitus
Raras	cetoacidosis diabética
No conocida	hipoparatiroidismo ^h
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	apetito disminuido
Poco frecuentes	deshidratación, acidosis metabólica
No conocida	síndrome de lisis tumoral ⁱ
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	hepatitis ^c
Raras	colestasis
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	neuropatía periférica, cefalea, mareo
Poco frecuentes	polineuropatía, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente)
Raras	síndrome Guillain-Barré, desmielinización, síndrome miasténico, encefalitis ^{a,c}
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	uveítis, visión borrosa, ojo seco
No conocida	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^h
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	taquicardia, trastornos pericárdicos ^j
Raras	arritmia (incluyendo arritmia ventricular) ^d , fibrilación auricular, miocarditis ^{a,f}
Trastornos vasculares	
Frecuentes	hipertensión
Poco frecuentes	vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	neumonitis ^{a,c} , disnea ^a , tos
Poco frecuentes	derrame pleural
Raras	infiltración pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, náuseas

Frecuentes	colitis ^a , estomatitis, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, boca seca
Poco frecuentes	pancreatitis, gastritis
Raras	úlceras duodenales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	erupción ^e , prurito
Frecuentes	vitiligo, piel seca, eritema, alopecia
Poco frecuentes	eritema multiforme, psoriasis, rosácea, urticaria
Raras	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,f} , síndrome de Stevens-Johnson ^{a,f}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	dolor musculoesquelético ^g , artralgia
Poco frecuentes	polimialgia reumática, artritis
Raras	síndrome de Sjögren, miopatía, miositis (incluyendo polimiositis) ^{a,f} , rabdomiolisis ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	nefritis tubulointersticial, fallo renal (incluyendo daño renal agudo) ^{a,c}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga
Frecuentes	pirexia, edema (incluyendo edema periférico)
Poco frecuentes	dolor, dolor torácico
Exploraciones complementarias^b	
Muy frecuentes	elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa, hipocalcemia, elevación de la creatinina, hiperglucemia ^c , linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia ^k , hipercalcemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Frecuentes	elevación de la bilirubina total, hipoglucemia, hipermagnesemia, hipernatremia, peso disminuido

^a Se han notificado casos mortales en ensayos clínicos finalizados o en curso.

^b Las frecuencias de las exploraciones complementarias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento de los valores basales de laboratorio. Ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas; anomalías de laboratorio” a continuación.

^c Se han notificado casos potencialmente mortales en ensayos clínicos finalizados o en curso.

^d La frecuencia de acontecimientos adversos relacionados con trastornos cardíacos según el sistema de clasificación de órganos con independencia de la causalidad, fue más alta en el grupo de nivolumab que en el grupo de quimioterapia en la población con melanoma metastásico previamente tratada con CTLA4/Inhibidor BRAF. Las tasas de incidencia por 100 personas/años de exposición fue 9,3 vs 0; se notificaron acontecimientos adversos cardíacos graves en un 4,9% de pacientes en el grupo de nivolumab vs 0% en el grupo de tratamiento elegido por el investigador. La frecuencia de acontecimientos adversos cardíacos fue más baja en el grupo de nivolumab que en el grupo de dacarbacina en la población con melanoma metastásico sin tratamiento previo. Todos fueron considerados no relacionados con nivolumab por los investigadores excepto arritmia (fibrilación auricular, taquicardia, y arritmia ventricular).

^e Erupción es un término compuesto que incluye erupción maculopapulosa, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción folicular, erupción macular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción pustular, erupción papuloescamosa, erupción vesicular, erupción generalizada, erupción exfoliativa, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa y penfigoide.

^f Notificado también en ensayos fuera del conjunto de datos agrupados. La frecuencia se basa en la exposición durante todo el programa.

^g El dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, molestias musculoesqueléticas, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor en la columna vertebral.

^h Acontecimiento poscomercialización (ver también sección 4.4).

ⁱ Notificado en ensayos clínicos y después de la comercialización.

^j Trastornos pericárdicos es un término compuesto que incluye pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco y síndrome de Dressler.

^k Anemia es un término compuesto que incluye, entre otras causas, anemia hemolítica y anemia autoinmune

El perfil de seguridad global de nivolumab 3 mg/kg en el tratamiento adyuvante del melanoma (n = 452) fue consistente con el establecido en los diferentes tipos de tumores para nivolumab en monoterapia.

Nivolumab en combinación con ipilimumab (ver sección 4.2)

Resumen del perfil de seguridad

Cuando nivolumab se administre en combinación con ipilimumab, consulte la Ficha Técnica de ipilimumab antes del inicio del tratamiento. Para obtener información adicional sobre el perfil de seguridad de ipilimumab en monoterapia, por favor consulte la Ficha Técnica de ipilimumab.

Melanoma

En los datos agrupados de nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en melanoma (n = 448) con un seguimiento mínimo de 6 a 28 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron erupción (52%), fatiga (46%), diarrea (43%), prurito (36%), náuseas (26%), pirexia (19%), apetito disminuido (16%), hipotiroidismo (16%), colitis (15%), vómitos (14%), artralgia (13%), dolor abdominal (13%), cefalea (11%), y disnea (10%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 o 2).

Entre los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en el ensayo CA209067, en 154/313 (49%) aparecieron las primeras reacciones adversas de Grado 3 o 4 durante la fase de combinación inicial. Entre los 147 pacientes en este grupo que continuaron tratamiento con nivolumab en monoterapia, 47 (32%) experimentaron al menos una reacción adversa de Grado 3 o 4 durante la fase de monoterapia.

CCR

En los datos agrupados de nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR (n = 547) con un seguimiento mínimo de 17,5 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron fatiga (48%), erupción (34%), prurito (28%), diarrea (27%), náuseas (20%), hipotiroidismo (16%), dolor musculoesquelético (15%), artralgia (14%), apetito disminuido (14%), pirexia (14%), vómitos (11%), hipertiroidismo (11%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 o 2).

Entre los pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en el ensayo CA209214, en 169/547 (31%) aparecieron las primeras reacciones adversas de Grado 3 o 4 durante la fase de combinación inicial. Entre los 382 pacientes en este grupo que continuaron tratamiento con nivolumab en monoterapia, 144 (38%) experimentaron al menos una reacción adversa de Grado 3 o 4 durante la fase de monoterapia.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los datos agrupados de pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg (n = 448) y de pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg (n = 547) se presentan en la Tabla 6. Estas reacciones se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles de poscomercialización). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 6: Reacciones adversas con nivolumab en combinación con ipilimumab

	Nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg*	Nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg**
Infecciones e infestaciones		
Frecuentes	neumonía, infección del tracto respiratorio superior	neumonía, infección del tracto respiratorio superior, conjuntivitis
Poco frecuentes	bronquitis	bronquitis, meningitis aséptica
No conocida	meningitis aséptica ^h	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Frecuentes	eosinofilia	
Poco frecuentes		eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico		
Frecuentes	reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad	reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad
Poco frecuentes	sarcoidosis	
No conocida	rechazo de trasplantes de órganos sólidos ^h	
Trastornos endocrinos		
Muy frecuentes	hipotiroidismo	hipotiroidismo, hipertiroidismo
Frecuentes	insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipofisitis, hipertiroidismo, tiroiditis	insuficiencia suprarrenal ^c , hipofisitis ^c , tiroiditis, diabetes mellitus ^c
Poco frecuentes	cetoacidosis diabética ^c , diabetes mellitus ^c	cetoacidosis diabética ^c , hipopituitarismo
No conocida	hipoparatiroidismo ^h	hipoparatiroidismo ^h
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuentes	apetito disminuido	apetito disminuido
Frecuentes	deshidratación	deshidratación
Poco frecuentes		acidosis metabólica
No conocida	síndrome de lisis tumoral ⁱ	
Trastornos hepatobiliares		
Frecuentes	hepatitis ^c	hepatitis ^c

Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	cefalea	
Frecuentes	neuropatía periférica, mareo	cefalea, neuropatía periférica, mareo
Poco frecuentes	síndrome Guillain-Barré, polineuropatía, neuritis, parálisis del nervio peroneo, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), encefalitis ^c	polineuropatía, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), miastenia grave ^c
Trastornos oculares		
Frecuentes	uveítis, visión borrosa	visión borrosa
Poco frecuentes		uveítis
No conocida	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^h	
Trastornos cardíacos		
Frecuentes	taquicardia	taquicardia
Poco frecuentes	arritmia (incluyendo arritmia ventricular) ^{a,d} , fibrilación auricular, miocarditis ^{a,f}	arritmia (incluyendo arritmia ventricular), miocarditis ^c
No conocida	trastornos pericárdicos ^j	
Trastornos vasculares		
Frecuentes	hipertensión	hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes	disnea	
Frecuentes	neumonitis ^{a,c} , embolia pulmonar ^a , tos	neumonitis, disnea, derrame pleural, tos
Poco frecuentes	derrame pleural	
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	colitis ^a , diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal	diarrea, vómitos, náuseas
Frecuentes	estomatitis, pancreatitis, estreñimiento, boca seca	colitis, estomatitis, pancreatitis, dolor abdominal, estreñimiento, boca seca
Poco frecuentes	perforación intestinal ^a , gastritis, duodenitis	gastritis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	erupción ^e , prurito	erupción ^e , prurito
Frecuentes	vitiligo, piel seca, eritema, alopecia, urticaria	piel seca, eritema, urticaria
Poco frecuentes	psoriasis	síndrome de Stevens-Johnson, vitiligo, eritema multiforme, alopecia, psoriasis
Raras	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,f} , síndrome de Stevens-Johnson ^f	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes	artralgia	dolor musculoesquelético ^g , artralgia
Frecuentes	dolor musculoesquelético ^g	artritis, espasmos musculares, debilidad muscular
Poco frecuentes	espondiloartropatía, síndrome de Sjögren, artritis, miopatía, miositis (incluyendo polimiositis) ^{a,e} , rabdomiolisis ^{a,f}	polimialgia reumática, miositis (incluyendo polimiositis), rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes	fallo renal (incluyendo daño renal agudo) ^{a,c}	fallo renal (incluyendo daño renal agudo) ^c
Poco frecuentes	nefritis tubulointersticial	nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes	fatiga, pirexia	fatiga, pirexia

Frecuentes	edema (incluyendo edema periférico), dolor	edema (incluyendo edema periférico), dolor, dolor torácico, escalofríos
Poco frecuentes	dolor torácico	
Exploraciones complementarias^b		
Muy frecuentes	elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la bilirrubina total, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa, elevación de la creatinina, hiperglucemia ^c , hipoglucemia, linfopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia	elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la bilirrubina total, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa, elevación de la creatinina, hiperglucemia ^c , hipoglucemia, linfopenia, leucopenia, neutropenia ^c , trombocitopenia, anemia ^k , hipercalcemia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Frecuentes	hipercalcemia, hipermagnesemia, hipernatremia, peso disminuido	hipermagnesemia, hipernatremia, peso disminuido

* nivolumab en combinación con ipilimumab durante las 4 primeras dosis seguido de nivolumab en monoterapia en melanoma.

** nivolumab en combinación con ipilimumab durante las 4 primeras dosis seguido de nivolumab en monoterapia en CCR.

^a Se han notificado casos mortales en ensayos clínicos finalizados o en curso.

^b Las frecuencias de las exploraciones complementarias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento de los valores de laboratorio basales. Ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas; anomalías de laboratorio” a continuación.

^c Se han notificado casos potencialmente mortales en ensayos clínicos finalizados o en curso.

^d La frecuencia de acontecimientos adversos relacionados con trastornos cardíacos según el sistema de clasificación de órganos con independencia de la causalidad, fue más alta en el grupo de nivolumab que en el grupo de quimioterapia en la población con melanoma metastásico previamente tratada con CTLA4/Inhibidor BRAF. Las tasas de incidencia por 100 personas/años de exposición fue 9,3 vs 0; se notificaron acontecimientos cardíacos graves en un 4,9% de pacientes en el grupo de nivolumab vs 0% en el grupo de tratamiento elegido por el investigador. La frecuencia de acontecimientos adversos cardíacos fue más baja en el grupo de nivolumab que en el grupo de dacarbacina en la población con melanoma metastásico sin tratamiento previo. Todos fueron considerados no relacionados con nivolumab por los investigadores excepto arritmia (fibrilación auricular, taquicardia, y arritmia ventricular).

^e Erupción es un término compuesto que incluye erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción folicular, erupción macular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción pustular, erupción papuloescamosa, erupción vesicular, erupción generalizada, erupción exfoliativa, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa y penfigoide.

^f Notificado también en ensayos fuera del conjunto de datos agrupados. La frecuencia se basa en la exposición durante todo el programa.

^g El dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, molestias musculoesqueléticas, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor en la columna vertebral.

^h Acontecimiento poscomercialización (ver también sección 4.4).

ⁱ Notificado en ensayos clínicos y después de la comercialización.

^j Trastornos pericárdicos es un término compuesto que incluye pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco y síndrome de Dressler.

^k Anemia es un término compuesto que incluye, entre otras causas, anemia hemolítica y anemia autoinmune

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se asocia con reacciones adversas inmuno-relacionadas. Con tratamiento médico adecuado, las reacciones adversas inmuno-relacionadas se resolvieron en la mayoría de los casos. La interrupción permanente del tratamiento fue necesaria en una mayor proporción de pacientes que recibieron nivolumab en combinación con ipilimumab que en aquellos que recibieron nivolumab en monoterapia. La Tabla 7 indica el porcentaje de reacciones adversas inmuno-relacionadas que llevaron a la suspensión permanente del tratamiento por pauta de administración. Adicionalmente, para los pacientes que experimentaron un acontecimiento, la Tabla 7 indica el porcentaje de pacientes que requirieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg al día

de prednisona o equivalente) por pauta de administración. Las directrices de manejo para estas reacciones adversas se describen en la sección 4.4.

Tabla 7: Reacciones adversas inmuno-relacionadas que llevaron a la suspensión permanente o que requirieron dosis altas de corticosteroides por pauta de administración

	Nivolumab 3 mg/kg en monoterapia %	Nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg %	Nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg %
Reacción adversa inmuno-relacionada que llevó a la suspensión permanente			
Neumonitis	1,2	2,0	2,2
Colitis	0,8	16	4,0
Hepatitis	1,0	9	4,4
Nefritis e insuficiencia renal	0,3	1,1	1,3
Endocrinopatías	0,1	2,7	2,9
Cutáneas	0,3	0,9	1,5
Hipersensibilidad/Reacciones a la perfusión	0,2	0	0
Reacción adversa inmuno-relacionada que requirió dosis altas de corticosteroides^{a,b}			
Neumonitis	69	63	59
Colitis	15	46	26
Hepatitis	21	46	35
Nefritis e insuficiencia renal	27	17	27
Endocrinopatías	7	27	25
Cutáneas	4	7	7
Hipersensibilidad/Reacciones a la perfusión	20	6	9

^a al menos 40 mg al día de prednisona o equivalente

^b la frecuencia se basa en el número de pacientes que experimentaron la reacción adversa inmuno-relacionada

Neumonitis inmuno-relacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de neumonitis, incluida la enfermedad pulmonar intersticial e infiltración pulmonar, fue 3,4% (87/2.578). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 ó 2 en un 0,8% (21/2.578) y 1,7% (44/2.578) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en 0,7% (19/2.578) y <0,1% (1/2.578) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 5 en < 0,1% (2/2.578) de los pacientes en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 3,6 meses (rango: 0,2-19,6). La resolución se produjo en 63 pacientes (72,4%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 6,1 semanas (rango: 0,1⁺-96,7⁺); ⁺ indica una observación censurada.

En pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en melanoma, la incidencia de neumonitis incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, fue 7,8% (35/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 4,7% (21/448); 1,1% (5/448); y 0,2% (1/448) de pacientes, respectivamente. Uno de los casos de neumonitis de Grado 3 empeoró durante 11 días con desenlace mortal. La mediana del tiempo hasta su aparición fue 2,6 meses (rango: 0,7-12,6). La resolución se produjo en 33 pacientes (94,3%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 6,1 semanas (rango: 0,3-35,1).

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR, la incidencia de neumonitis incluida enfermedad pulmonar intersticial fue 6,2% (34/547). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en el 3,1% (17/547) y 1,1% (6/547) de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 4 o 5 en este estudio. La mediana del tiempo hasta su aparición fue

2,6 meses (rango: 0,25-20,6). La resolución se produjo en 31 pacientes (91,2%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 6,1 semanas (rango: 0,7-85,9⁺).

Colitis inmuno-relacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de diarrea, colitis o deposiciones frecuentes fue 13,1% (339/2.578). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 ó 2 en un 8,5% (220/2.578) y 3,0% (78/2.578) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 en 1,6% (41/2.578) de los pacientes. No se notificaron casos de Grado 4 ó 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 1,8 meses (rango: 0,0-26,6). La resolución se produjo en 296 pacientes (88,1%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,1 semanas (rango: 0,1-124,4⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en melanoma, la incidencia de diarrea o colitis fue 46,7% (209/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3, y Grado 4 en 13,6% (61/448), 15,8% (71/448) y 0,4% (2/448) de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5. La mediana del tiempo hasta su aparición fue 1,2 meses (rango: 0,0-22,6). La resolución se produjo en 186 pacientes (89,4%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 3,0 semanas (rango: 0,1-159,4⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR, la incidencia de diarrea o colitis fue 28,2% (154/547). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 10,4% (57/547) y 4,9% (27/547) de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 4 o 5. La mediana del tiempo hasta su aparición fue 1,2 meses (rango: 0,0-24,7). La resolución se produjo en 140 pacientes (91,5%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 2,4 semanas (rango: 0,1-103,1⁺).

Hepatitis inmuno-relacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de anormalidades en las pruebas de función hepática fue 6,7% (173/2.578). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 ó 2 en un 3,5% (91/2.578) y 1,2% (32/2.578) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en 1,6% (41/2.578) y 0,3% (9/2.578) de los pacientes respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 2,1 meses (rango: 0,0-27,6). La resolución se produjo en 132 pacientes (76,7%) con una mediana del tiempo hasta la resolución de 5,9 semanas (rango: 0,1-82,6⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en melanoma, la incidencia de anormalidades en las pruebas de función hepática fue 29,5% (132/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 6,7% (30/448), 15,4% (69/448) y 1,8% (8/448) de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5. La mediana del tiempo hasta su aparición fue 1,5 meses (rango: 0,0-30,1). La resolución se produjo en 124 pacientes (93,9%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 5,1 semanas (rango: 0,1-106,9).

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR, la incidencia de anormalidades en las pruebas de función hepática fue 18,5% (101/547). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 4,8% (26/547), 6,6% (36/547) y 1,6% (9/547) de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5. La mediana del tiempo hasta su aparición fue 2,0 meses (rango: 0,4-26,8). La resolución se produjo en 86 pacientes (85,1%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 6,1 semanas (rango: 0,1⁺-82,9⁺).

Nefritis inmuno-relacionada e insuficiencia renal

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue 2,8% (71/2.578). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 ó 2 en un 1,6% (41/2.578) y 0,7% (18/2.578) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en un 0,4% (11/2.578) y <0,1% (1/2.578) de los pacientes respectivamente. No se notificaron casos de nefritis o insuficiencia renal de Grado 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 2,3 meses (rango: 0,0-18,2). La resolución se produjo en 42 pacientes (61,8%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 12,1 semanas (rango: 0,3-79,1⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en melanoma, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue 5,1% (23/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 1,6% (7/448), 0,9% (4/448) y 0,7% (3/448) de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 2,6 meses (rango: 0,5-21,8). La resolución se produjo en 21 pacientes (91,3%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 2,1 semanas (rango: 0,1-125,1⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue 8,8% (48/547). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 4,4% (24/547), 0,7% (4/547) y 0,5% (3/547) de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 2,1 meses (rango: 0,0-16,1). La resolución se produjo en 37 pacientes (77,1%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 13,2 semanas (rango: 0,1⁺-106,0⁺).

Endocrinopatías inmuno-relacionadas

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de trastornos en la función tiroidea, incluyendo hipotiroidismo o hipertiroidismo, fue 9,6% (248/2.578). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 ó 2 en un 4,2% (107/2.578) y 5,4% (139/2.578) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 de alteraciones de la función tiroidea en < 0,1% (2/2.578) de los pacientes. Se notificaron hipofisitis (1 caso de Grado 1, 2 casos de Grado 2, 5 casos de Grado 3 y 1 caso de Grado 4), hipopituitarismo (4 casos de Grado 2 y 1 caso de Grado 3), insuficiencia suprarrenal (incluyendo insuficiencia adrenocortical secundaria) (1 caso de Grado 1, 9 casos de Grado 2 y 5 casos de Grado 3), diabetes mellitus (incluyendo diabetes mellitus tipo I) (3 casos de Grado 2 y 1 caso de Grado 3) y cetoacidosis diabética (2 casos de Grado 3). No se notificaron casos de Grado 5 en estos ensayos. La mediana hasta la aparición de estas endocrinopatías fue de 2,8 meses (rango: 0,3-29,1). La resolución se produjo en 117 pacientes (42,9%). El tiempo hasta la resolución varió de 0,4 hasta 144,1⁺ semanas.

En pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en melanoma, la incidencia de trastornos tiroideos fue 25,2% (113/448). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 de trastornos tiroideos en 14,5% (65/448) y 1,3% (6/448) de los pacientes, respectivamente. Hipofisitis de Grado 2 y Grado 3 (incluyendo hipofisitis linfocítica) se produjo en 5,8% (26/448) y 2,0% (9/448) de los pacientes respectivamente. Se produjo hipopituitarismo de Grado 2 y Grado 3 en el 0,4% (2/448) y 0,7% (3/448) de los pacientes respectivamente. Se produjo insuficiencia suprarrenal de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 (incluyendo insuficiencia adrenocortical secundaria) en 1,6% (7/448), 1,3% (6/448) y 0,2% (1/448) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de diabetes mellitus de Grado 1, Grado 2, Grado 3 y Grado 4 y cetoacidosis diabética de Grado 4 en 0,2% (1/448) de los pacientes. No se notificaron endocrinopatías de Grado 5. La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue 1,9 meses (rango: 0,0-28,1). La resolución se produjo en 64 pacientes (45,4%). El tiempo hasta la resolución varió de 0,4 hasta 155,4⁺ semanas.

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR, la incidencia de trastornos tiroideos fue 27,2% (149/547). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 de trastornos tiroideos en 15,7% (86/547) y 1,3% (7/547) de los pacientes, respectivamente. Se produjo hipofisitis en 4,0% (22/547) de los pacientes. Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 0,5% (3/547), 2,4% (13/547) y 0,4% (2/547) de los pacientes, respectivamente. Se produjo hipopituitarismo de Grado 2 en el 0,4% (2/547) de los pacientes. Se produjo insuficiencia suprarrenal (incluida insuficiencia adrenocortical secundaria) de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 2,9% (16/547), 2,2% (12/547) y 0,4% (2/547) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de diabetes mellitus, que incluyen diabetes mellitus tipo 1 (3 casos de Grado 2, 2 casos de Grado 3 y 3 casos de Grado 4) y cetoacidosis diabética (1 caso de Grado 4). No se notificaron endocrinopatías de Grado 5. La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue 1,9 meses (rango: 0,0-22,3). La resolución se produjo en 76 pacientes (42,7%). El tiempo hasta la resolución varió de 0,4 hasta 130,3⁺ semanas.

Reacciones adversas cutáneas inmuno-relacionadas

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de erupción fue 26,4% (680/2.578). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 en un 20,1% (518/2.578) de los pacientes. Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 5,1% (131/2.578) y 1,2% (31/2.578) de

los pacientes respectivamente. No se notificó ningún caso de Grado 4 ó 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 1,4 meses (rango: 0,0-27,9). La resolución se produjo en 428 pacientes (63,8%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 17,1 semanas (rango: 0,1-150,0⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en melanoma, la incidencia de erupción fue 65,0% (291/448). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 20,3% (91/448) y 7,6% (34/448) de los pacientes respectivamente. No se notificaron casos de Grado 4 ó 5. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 0,5 meses (rango: 0,0-19,4). La resolución se produjo en 191 pacientes (65,9%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 11,4 semanas (rango: 0,1-150,1⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR, la incidencia de erupción fue 48,8% (267/547). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 13,7% (75/547) y 3,7% (20/547) de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 4 o 5. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 0,9 meses (rango: 0,0-17,9). La resolución se produjo en 192 pacientes (72,2%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 11,6 semanas (rango: 0,1-126,7⁺).

Raramente, se han observado casos de SSJ y NET, algunos de ellos mortales (ver secciones 4.2 y 4.4).

Reacciones a la perfusión

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue 4,7% (121/2.578), incluyendo 6 casos de Grado 3 y 2 casos de Grado 4.

En pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg, la incidencia de reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue 3,8% (17/448); todos los casos fueron de Grado 1 ó 2 de gravedad. Se notificaron casos de Grado 2 en 2,2% (10/448) de los pacientes. No se notificaron casos de Grado 3-5.

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg, la incidencia de reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue 4,0% (22/547); todos los casos fueron de Grado 1 o 2 de gravedad. Se notificaron casos de Grado 2 en 2,4% (13/547) de los pacientes. No se notificaron casos de Grado 3-5.

Complicaciones del TPH alógeno en Linfoma de Hodgkin clásico

Se han notificado casos de EICH de inicio rápido con el uso de nivolumab antes y después de TPH alógeno (ver sección 4.4).

En 49 pacientes evaluados que habían tenido un TPH alógeno después de interrumpir nivolumab en monoterapia en los dos ensayos de LHc, se notificó EICH aguda Grado 3 ó 4 en 13/49 pacientes (26,55%). Se notificó EICH hiperaguda, definida como EICH aguda ocurrida dentro de los 14 días después de la perfusión de los progenitores hematopoyéticos, en tres pacientes (6%). Se notificó síndrome febril que requirió esteroides, sin causa infecciosa identificada, en seis pacientes (12%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, de los que tres pacientes respondieron a los esteroides. Un paciente tuvo enfermedad veno-oclusiva hepática, que murió de EICH y fallo multiorgánico. Nueve de 49 pacientes (18,4%) murieron por complicaciones del TPH alógeno tras nivolumab. Los 49 pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 5,6 meses después del TPH alógeno (rango: 0-19 meses).

Anomalías de laboratorio

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, el porcentaje de pacientes que experimentó un cambio desde el momento basal hasta una anomalía de laboratorio de Grado 3 ó 4 fue el siguiente: 5,2% para anemia (todas de Grado 3), 1,0% para trombocitopenia, 1,0% para leucopenia, 10,0% para linfopenia, 1,1% para neutropenia, 2,1% para el aumento de la fosfatasa alcalina, 2,7% para el aumento de la AST, 2,2% para el aumento de la ALT, 1,2% para el aumento de la bilirrubina total, 0,9% para el aumento de la creatinina, 3,8% para hiperglucemia, 1,0% para hipoglucemia, 3,5% para el aumento de la amilasa, 7,9% para el aumento de la lipasa, 6,4% para hiponatremia, 1,8% para hiperpotasemia, 1,5% para hipopotasemia, 1,2% para hipercalcemia,

0,7% para hipermagnesemia, 0,5% para hipomagnesemia, 0,7% para hipocalcemia y 0,1% para hipernatremia.

En pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en melanoma, la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento desde el nivel basal hasta anomalías de laboratorio de Grado 3 ó 4 fue la siguiente: 2,8% para anemia (todas de Grado 3), 1,2% para trombocitopenia, 0,5% para leucopenia, 6,7% para linfopenia, 0,7% para neutropenia, 4,3% para elevación de la fosfatasa alcalina, 12,4% para elevaciones de la AST, 15,3% para elevaciones de la ALT, 1,2% para elevaciones de la bilirrubina total, 2,4% para elevaciones de la creatinina, 5,3% para hiperglucemia, 8,7% para elevaciones de la amilasa, 19,5% para elevaciones de la lipasa, 1,2% para hipocalcemia, 0,2% para cada una de hipernatremia e hipercalcemia, 0,5% para la hiperpotasemia, 0,3% para hipermagnesemia, 4,8% para hipopotasemia y 9,5% para hiponatremia.

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR, la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento desde el nivel basal hasta anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 fue la siguiente: 3,0% para anemia (todas de Grado 3), 0,7% para trombocitopenia, 0,6% para leucopenia, 5,1% para linfopenia, 1,1% para neutropenia, 2,0% para elevación de la fosfatasa alcalina, 4,8% para elevaciones de la AST, 6,5% para elevaciones de la ALT, 1,1% para elevaciones de la bilirrubina total, 2,1% para elevaciones de la creatinina, 7,2% para hiperglucemia, 1,8% para hipoglucemia, 12,2% para elevaciones de la amilasa, 20,1% para elevaciones de la lipasa, 0,4% para hipocalcemia, 1,3% para hipercalcemia, 2,4% para hiperpotasemia, 1,1% para hipermagnesemia, 0,4% para hipomagnesemia, 1,9% para hipopotasemia y 9,9% para hiponatremia.

Inmunogenicidad

De los 2.022 pacientes que se trataron con nivolumab 3 mg/kg, cada 2 semanas, en monoterapia y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-medicamento, 231 pacientes (11,4%) fueron positivos al tratamiento por anticuerpos emergentes anti-medicamento y quince pacientes (0,7%) tuvieron anticuerpos neutralizantes.

De los pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, la incidencia de anticuerpos anti-nivolumab fue 26,0% con nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas y 37,8% con nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. La incidencia de anticuerpos neutralizantes frente a nivolumab fue 0,5% con nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas y 4,6% con nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. De los pacientes evaluables para la presencia de anticuerpos anti-ipilimumab, la incidencia de anticuerpos anti-ipilimumab varió de 6,3 a 8,4% y los anticuerpos neutralizantes frente a ipilimumab varió de 0 a 0,3%.

Aunque el aclaramiento de nivolumab aumentó en un 20% cuando estaban presentes anticuerpos anti-nivolumab, la presencia de anticuerpos no se asoció a una pérdida de eficacia o alteración del perfil de toxicidad en presencia de anticuerpos anti-nivolumab de acuerdo a los análisis farmacocinéticos y de respuesta a la exposición de ambos, monoterapia y combinación.

Pacientes de edad avanzada

No se han notificado diferencias en la seguridad entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes (< 65 años). Los datos de CCECC y tratamiento adyuvante del melanoma de los pacientes de 75 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población (ver sección 5.1). Los datos de LHc de los pacientes de 65 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población (ver sección 5.1).

Insuficiencia hepática o renal

En el ensayo de CPNM de histología no escamosa (CA209057), el perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal o hepática basales fue comparable al de la población general. Estos resultados deben ser interpretados con precaución debido al pequeño tamaño de la muestra dentro de los subgrupos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se notificaron casos de sobredosis en los ensayos clínicos. En caso de sobredosis, los pacientes se deben vigilar estrechamente para signos y síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar tratamiento sintomático adecuado de forma inmediata.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.

Código ATC: L01XC17.

Mecanismo de acción

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos-T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos, podría ser expresado por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2. En modelos singénicos de ratón, el bloqueo de la actividad de PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor.

La combinación de nivolumab (anti-PD-1) e ipilimumab (anti-CTLA-4) produjo una mejora en la respuesta antitumoral en melanoma metastásico. En modelos de tumores singénicos murinos, el doble bloqueo de PD-1 y CTLA-4 dio como resultado una actividad antitumoral sinérgica.

Eficacia clínica y seguridad

Según los modelos que describen la relación dosis/exposición, con la eficacia y seguridad, no hay diferencias clínicamente significativas en la eficacia ni en la seguridad entre la dosis de nivolumab 240 mg cada 2 semanas o nivolumab 3 mg / kg cada 2 semanas. Además, de acuerdo con estas relaciones, no hubo diferencias clínicamente significativas entre la dosis de nivolumab de 480 mg cada 4 semanas o nivolumab 3 mg / kg cada 2 semanas en las indicaciones de tratamiento adyuvante del melanoma, melanoma avanzado y CCR avanzado.

Melanoma

Tratamiento del melanoma avanzado

Ensayo de fase 3 aleatorizado frente a dacarbacina (CA209066)

La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) se evaluaron en un ensayo de fase 3, aleatorizado y doble ciego (CA209066). El ensayo incluyó pacientes adultos con melanoma previamente no tratados (con 18 años o mayores), Estadio III o IV confirmado, BRAF no mutado y un estado funcional de acuerdo a la escala ECOG de 0 ó 1. Se excluyeron del ensayo los pacientes con enfermedad autoinmune activa, melanoma ocular, o metástasis cerebrales o leptomeningeas activas.

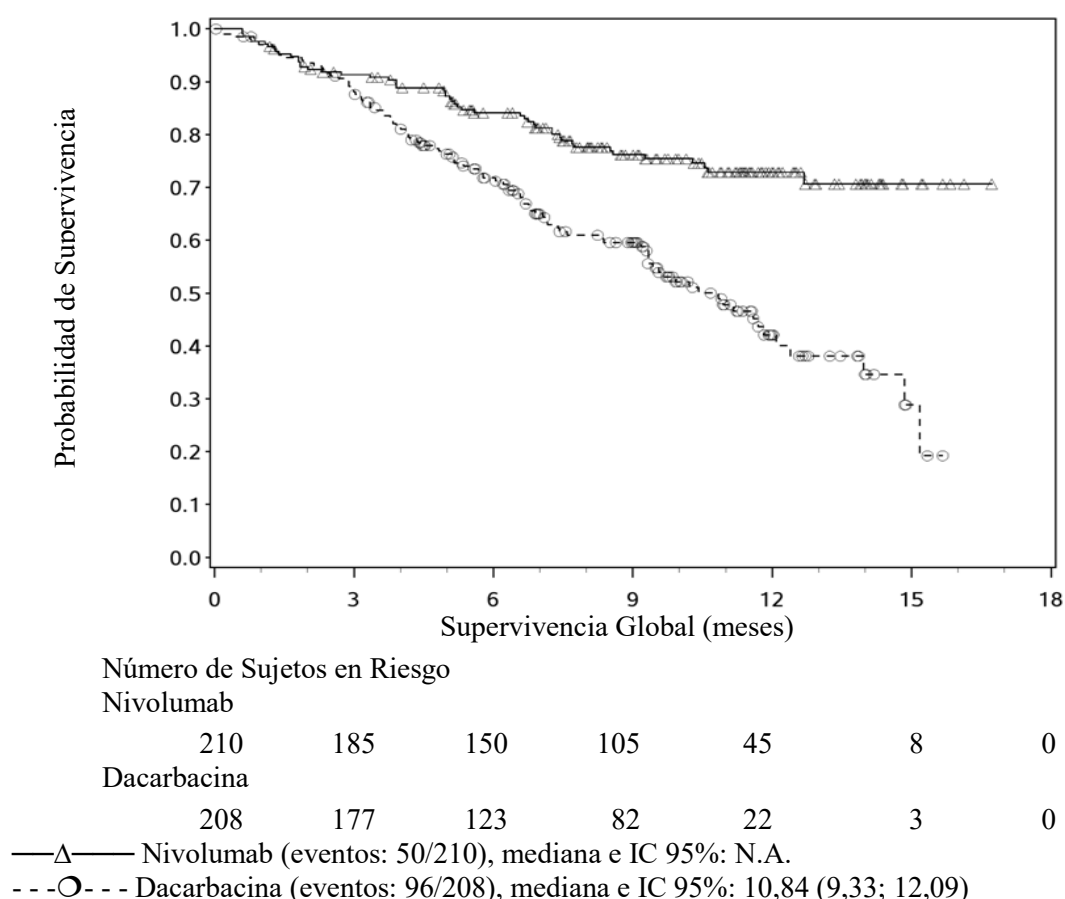
Un total de 418 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir nivolumab (n = 210), administrado por vía intravenosa durante 60 minutos a una concentración de 3 mg/kg cada 2 semanas

o dacarbacina (n = 208) a una concentración de 1000 mg/m² cada 3 semanas. La aleatorización se estratificó por expresión de PD-L1 en el tumor y estadio M (M0/M1a/M1b frente a M1c). El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta tolerabilidad inaceptable. El tratamiento después de la progresión de la enfermedad se permitió para pacientes que habían obtenido beneficio clínico y no habían sufrido efectos adversos importantes relacionados con el medicamento del ensayo de acuerdo al criterio del investigador. Las evaluaciones del tumor según los "Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos" (RECIST), versión 1.1, se realizaron 9 semanas después de la aleatorización y se siguieron efectuando cada 6 semanas durante el primer año y posteriormente cada 12 semanas. La variable principal de eficacia fue SG. Las variables secundarias de eficacia evaluadas por el investigador fueron SLP y Tasa de Respuesta Objetiva (TRO).

Las características basales de los pacientes fueron similares en los dos grupos de pacientes. La mediana de edad fue de 65 años (rango: 18-87). El 59% de los pacientes fueron varones y el 99,5% de raza blanca. La mayoría de pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 (64%) o 1 (34%). El sesenta y uno por ciento de los pacientes presentaban un estadio M1c de la enfermedad en el momento de incorporarse al ensayo. El setenta y cuatro por ciento de los pacientes tenía melanoma cutáneo y el 11% melanoma mucoso; el 35% de los pacientes presentaban melanoma con expresión de PD-L1 positiva ($\geq 5\%$ de expresión del tumor en células de membrana). Dieciséis por ciento de pacientes habían recibido tratamiento adyuvante previo; el tratamiento adyuvante más común fue interferón (9%). El cuatro por ciento de los pacientes tenía historia de metástasis cerebrales y el 37% de los pacientes tenían un nivel de LDH basal superior al LSN en el momento de incorporarse al ensayo.

Las curvas Kaplan-Meier para la SG se muestran en la Figura 1.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209066)



El beneficio en SG observado fue consistente con el demostrado a través de los subgrupos de pacientes incluyendo estado funcional ECOG, estadio M, historia de metástasis cerebrales y nivel de LDH basal. Se observó beneficio en la supervivencia independientemente de que los pacientes se hubiesen clasificado como PD-L1 positivo o PD-L1 negativo, (la expresión de PD-L1 en la membrana del tumor, estará por encima del límite de 5% o 10%).

Los datos disponibles muestran que la aparición del efecto de nivolumab se retrasa de modo que el beneficio de nivolumab frente a la quimioterapia puede tardar 2-3 meses.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Resultados de eficacia (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dacarbacina (n = 208)
Supervivencia global		
Eventos	50 (23,8%)	96 (46,2%)
Hazard ratio		0,42
IC 99,79%		(0,25; 0,73)
IC 95%		(0,30; 0,60)
valor-p		< 0,0001
Mediana (IC 95%)	No alcanzada	10,8 (9,33; 12,09)
Tasa (IC 95%)		
A 6 meses	84,1 (78,3; 88,5)	71,8 (64,9; 77,6)
A 12 meses	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)
Supervivencia libre de progresión		
Eventos	108 (51,4%)	163 (78,4%)
Hazard ratio		0,43
IC 95%		(0,34; 0,56)
valor-p		< 0,0001
Mediana (IC 95%)	5,1 (3,48; 10,81)	2,2 (2,10; 2,40)
Tasa (IC 95%)		
A 6 meses	48,0 (40,8; 54,9)	18,5 (13,1; 24,6)
A 12 meses	41,8 (34,0; 49,3)	NA
Respuesta objetiva		
(IC 95%)	84 (40,0%)	29 (13,9%)
	(33,3; 47,0)	(9,5; 19,4)
Odds ratio (IC 95%)		4,06 (2,52; 6,54)
valor-p		< 0,0001
Respuesta completa (RC)	16 (7,6%)	2 (1,0%)
Respuesta parcial (RP)	68 (32,4%)	27 (13,0%)
Enfermedad estable (EE)	35 (16,7%)	46 (22,1%)
Mediana de la duración de la respuesta		
Meses (rango)	No alcanzado (0 ⁺ -12,5 ⁺)	6,0 (1,1-10,0 ⁺)
Mediana del tiempo hasta respuesta		
Meses (rango)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

"+" indica una observación censurada

Ensayo de fase 3 aleatorizado frente a quimioterapia (CA209037)

La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) se evaluó en un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto (CA209037). El ensayo incluyó pacientes adultos que habían progresado antes o después a ipilimumab y aquellos que presentan la mutación BRAF V600 positiva y también habían progresado durante o después de otro tratamiento con un inhibidor de BRAF. Se excluyeron del ensayo los pacientes con enfermedad autoinmune activa, melanoma ocular, metástasis cerebrales activas o leptomenígeas o historia conocida de reacciones adversas relacionadas con ipilimumab de grado elevado (Grado 4 según los CTCAE v4.0), salvo en el caso de náuseas, fatiga, reacciones a la perfusión o endocrinopatías que se habían resuelto.

Un total de 405 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab (n = 272) administrado por vía intravenosa durante 60 minutos con una concentración de 3 mg/kg cada 2 semanas o quimioterapia (n = 133) que consistía en la elección del investigador o dacarbacina (1000 mg/m² cada 3 semanas) o carboplatino (AUC 6 cada 3 semanas) y paclitaxel (175 mg/m² cada 3 semanas). La aleatorización se estratificó por estado mutacional BRAF, expresión de PD-L1 en el tumor y la mejor respuesta previa a ipilimumab.

Las variables principales de la eficacia fueron TRO confirmada, en los primeros 120 pacientes tratados con nivolumab, medida por un comité independiente de revisión radiológica (IRRC) utilizando (RECIST, versión 1.1) y la comparación de la SG entre nivolumab y la quimioterapia. Las variables adicionales incluyeron la duración y el tiempo de la respuesta.

La mediana de la edad fue 60 años (rango: 23-88). Sesenta y cuatro por ciento de los pacientes fueron varones y el 98% de raza blanca. El estado funcional ECOG fue de 0 para el 61% de los pacientes y de 1 para el 39% de los pacientes. La mayoría (75%) de los pacientes presentaba un estadio M1c de la enfermedad en el momento de incorporarse al ensayo. El setenta y tres por ciento de los pacientes tenía melanoma cutáneo y el 10% melanoma mucoso. El número de tratamientos sistémicos previos que habían recibido fue 1 para un 27% de los pacientes, 2 para un 51% de los pacientes y > 2 para un 21% de los pacientes. Un veintidós por ciento de los pacientes que tenían tumor presentaban la mutación BRAF positiva y un 50% de los pacientes que tenían tumor fueron considerados PD-L1 positivo. El sesenta y cuatro por ciento de los pacientes no tuvieron beneficio clínico previo (RC/RP o EE) con ipilimumab. Las características basales fueron similares para ambos grupos de tratamiento excepto para la proporción de pacientes con antecedentes de metástasis cerebrales (19% y 13% en el grupo de nivolumab y en el grupo de quimioterapia respectivamente) y pacientes con un nivel de LDH basal superior al LSN (51% y 35%, respectivamente).

En el momento del análisis final de TRO, los resultados obtenidos de 120 pacientes tratados con nivolumab y 47 tratados con quimioterapia, durante un mínimo de 6 meses de seguimiento fueron analizados. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Mejor respuesta global, tiempo y duración de la respuesta (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	quimioterapia (n = 47)
Respuesta objetiva confirmada (ROC) (IC 95%)	38 (31,7%) (23,5; 40,8)	5 (10,6%) (3,5; 23,1)
Respuesta completa (RC)	4 (3,3%)	0
Respuesta parcial (RP)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Enfermedad estable (EE)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
Mediana de la Duración de la Respuesta Meses (rango)	No alcanzada	3,6 (No disponible)
Mediana del Tiempo hasta la Respuesta Meses (rango)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

Los datos disponibles muestran que la aparición del efecto de nivolumab se retrasa de modo que el beneficio de nivolumab frente a la quimioterapia puede tardar 2-3 meses.

Análisis actualizado (24 meses de seguimiento)

Entre todos los pacientes aleatorizados, la TRO fue 27,2% (IC 95%: 22,0; 32,9) en el grupo de nivolumab y 9,8% (IC 95%: 5,3; 16,1) en el grupo de quimioterapia. La mediana de las duraciones de respuesta fue 31,9 meses (rango: 1,4⁺-31,9) y 12,8 meses (rango: 1,3⁺-13,6⁺), respectivamente. El HR de SLP para nivolumab frente a quimioterapia fue 1,03 (IC 95%: 0,78; 1,36). La TRO y la SLP fueron evaluadas por un IRRC mediante RECIST versión 1.1.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre nivolumab y quimioterapia en el análisis final de SG. El análisis primario de SG no fue ajustado para considerar los tratamientos posteriores, con 54 (40,6%) pacientes en el brazo de quimioterapia tratados posteriormente con un anti-PD1. La

SG puede estar influenciada por suspensión, desequilibrio de los tratamientos posteriores y diferencias en los factores basales. En el brazo de nivolumab había más pacientes con factores pronósticos pobres (LDH elevada y metástasis cerebrales) que en el brazo de quimioterapia.

Eficacia por estado BRAF: Se observaron respuestas objetivas a nivolumab (de acuerdo a la definición de las variables principales) en pacientes con melanoma con o sin mutación BRAF positiva. Las TROs en el subgrupo BRAF mutación positiva fueron 17% (IC 95%: 8,4; 29,0) para nivolumab y 11% (IC 95%: 2,4; 29,2) para quimioterapia y en el subgrupo BRAF no mutado fueron 30% (IC 95%: 24,0; 36,7) y 9% (IC 95%: 4,6; 16,7), respectivamente.

Los HRs de SLP para nivolumab frente a quimioterapia fueron 1,58 (IC 95%: 0,87; 2,87) para los pacientes con mutación BRAF positiva y 0,82 (IC 95%: 0,60; 1,12) para los pacientes BRAF no mutado. Los HRs de SG para nivolumab frente a quimioterapia fueron 1,32 (IC 95%: 0,75; 2,32) para los pacientes con mutación BRAF positiva y 0,83 (IC 95%: 0,62; 1,11) para los pacientes BRAF no mutado.

Eficacia por expresión de PD-L1 en el tumor: Se observaron respuestas objetivas a nivolumab independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor. Sin embargo, el papel de este biomarcador (expresión de PD-L1 en el tumor) no ha sido completamente aclarado.

En pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor $\geq 1\%$, la TRO fue 33,5% para nivolumab (n=179; IC 95%: 26,7; 40,9) y 13,5% para quimioterapia (n=74; IC 95%: 6,7; 23,5). En pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor $< 1\%$, la TRO evaluada por un IRRC fue 13,0% (n=69; IC 95%: 6,1; 23,3) y 12,0% (n=25; IC 95%: 2,5; 31,2), respectivamente.

Los HRs de SLP para nivolumab frente a quimioterapia fueron 0,76 (IC 95%: 0,54; 1,07) en pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor $\geq 1\%$ y 1,92 (IC 95%: 1,05; 3,5) en pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor $< 1\%$.

Los HRs de SG para nivolumab frente a quimioterapia fueron 0,69 (IC 95%: 0,49; 0,96) en pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor $\geq 1\%$ y 1,52 (IC 95%: 0,89; 2,57) en pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor $< 1\%$.

Estos análisis de subgrupos deben ser interpretados con precaución debido al pequeño tamaño de los subgrupos y a la falta de diferencia estadísticamente significativa en SG en toda la población aleatorizada.

Ensayo de fase 1 abierto, con escalada de la dosis (MDX1106-03)

La seguridad y tolerabilidad de nivolumab se investigaron en un ensayo de fase 1, abierto, de escalada de la dosis en varios tipos de tumor, incluido el melanoma maligno. De los 306 pacientes previamente tratados, reclutados en el ensayo, 107 tenían melanoma y recibieron nivolumab a dosis de 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg, durante un máximo de 2 años. En esta población, la respuesta objetiva se notificó en 33 pacientes (31%), con una mediana de la duración de la respuesta de 22,9 meses (IC 95%: 17,0; NR). La mediana de la SLP fue 3,7 meses (IC 95%: 1,9; 9,3). La mediana de la SG fue 17,3 meses (IC 95%: 12,5; 37,8) y las tasas estimadas de la SG fueron 42% (IC 95%: 32; 51) a 3 años, 35% (IC 95%: 26; 44) a 4 años y 34% (IC 95%: 25; 43) a 5 años (seguimiento mínimo de 45 meses).

Ensayo de fase 2, de un solo brazo (CA209172)

El ensayo CA209172 fue un ensayo abierto, de un solo brazo de nivolumab en monoterapia en pacientes con melanoma en estadio III (irresecable) o estadio IV metastásico después de un tratamiento previo que incluyera un anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4. La seguridad fue la variable principal y la eficacia fue la variable secundaria. De los 1.008 pacientes tratados, 103 (10%) tenían melanoma ocular/uveal, 66 (7%) tenían un estado funcional ECOG de 2, 165 (16%) tenían metástasis en el SNC asintomáticas tratadas y sin tratar, el 13 (1,3%) tenían metástasis leptomeníngicas tratadas, el 25 (2%) tenían enfermedad autoinmune y el 84 (8%) tenían acontecimientos adversos Grado 3-4 inmuno-relacionados con un tratamiento previo anti-CTLA-4. No se identificaron nuevas señales de seguridad en todos los pacientes tratados y el perfil de seguridad global de nivolumab fue similar en

todos los subgrupos. Los resultados de eficacia basados en las tasas de respuesta evaluadas por el investigador en la semana 12 se presentan en la Tabla 10 a continuación.

Tabla 10: Tasa de respuesta en la semana 12 – todos los pacientes con respuestas evaluables y por subgrupo (CA209172)

	Total	Melanoma ocular/ uveal	Estado funcional ECOG 2	Metástasis SNC	Enfermedad autoimmune	AAir Grado 3-4 con Anti- CTLA-4
N	161/588	4/61	4/20	20/73	3/16	13/46
(%) ^a	(27,4)	(6,6)	(20,0)	(27,4)	(18,8)	(28,3)

^a Las respuestas se evaluaron por RECIST 1.1 para 588/1.008 (58,3%) de pacientes que continuaron en tratamiento hasta la semana 12 y a los que se les realizó un escáner de seguimiento en la semana 12.

Ensayo de fase 3 aleatorizado de nivolumab en combinación con ipilimumab o nivolumab en monoterapia frente a ipilimumab en monoterapia (CA209067)

La seguridad y eficacia de nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg o nivolumab 3 mg/kg frente a ipilimumab 3 mg/kg en monoterapia para el tratamiento de melanoma avanzado (irresecable o metastásico) se evaluaron en un ensayo de fase 3, aleatorizado y doble ciego (CA209067). Se evaluaron las diferencias descriptivamente entre los dos grupos que contienen nivolumab. El ensayo incluyó pacientes adultos con melanoma irresecable confirmado en Estadio III o Estadio IV. El estado funcional ECOG de los pacientes fue de 0 ó 1. Fueron elegibles los pacientes que no habían recibido tratamiento anticanceroso sistémico previo para melanoma irresecable o metastásico. Se permitió el tratamiento adyuvante o neoadyuvante si se completaba al menos 6 semanas antes de la aleatorización. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa, melanoma ocular/uveal, o metástasis cerebral o leptomeningea activas fueron excluidos de este ensayo.

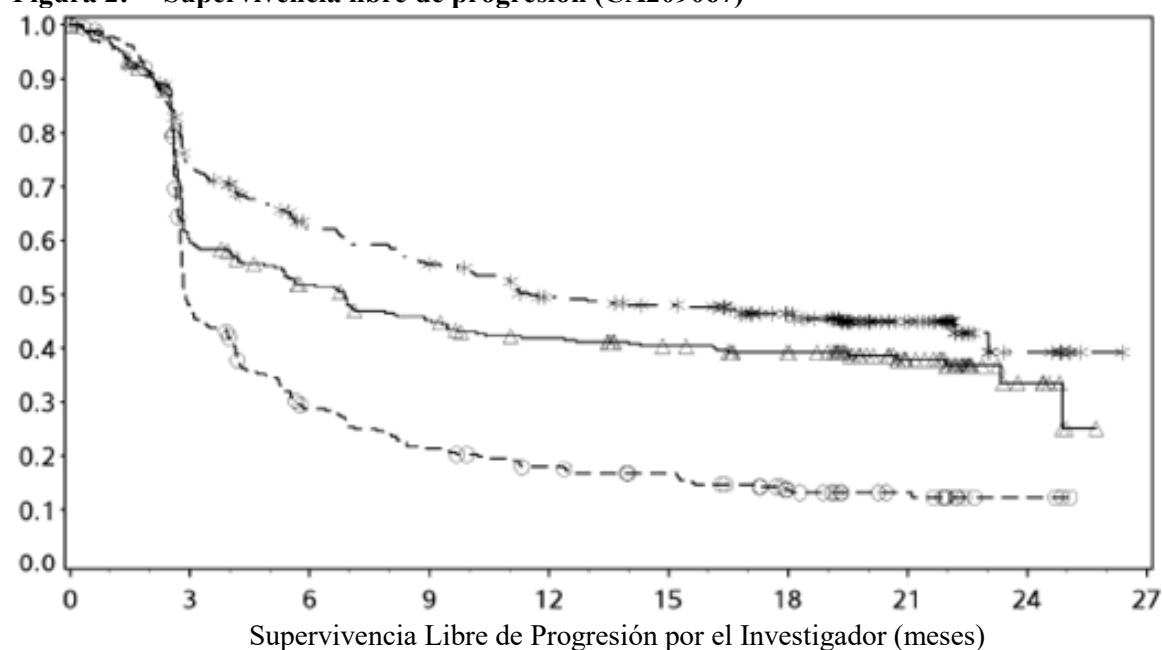
Un total de 945 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab en combinación con ipilimumab (n = 314), nivolumab en monoterapia (n = 316), o ipilimumab en monoterapia (n = 315). Los pacientes en el brazo de combinación recibieron nivolumab 1 mg/kg durante 60 minutos e ipilimumab 3 mg/kg durante 90 minutos administrados de forma intravenosa cada 3 semanas durante las primeras 4 dosis, seguido de nivolumab 3 mg/kg en monoterapia cada 2 semanas. Los pacientes en el brazo de nivolumab en monoterapia recibieron nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas. Los pacientes en el brazo comparador recibieron ipilimumab 3 mg/kg y placebo de nivolumab administrados de forma intravenosa cada 3 semanas, durante 4 dosis seguido de placebo cada 2 semanas. La aleatorización se estratificó según la expresión de PD-L1 ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ de expresión en la membrana celular del tumor), el estado BRAF y el estadio M según el sistema de clasificación del *American Joint Committee on Cancer (AJCC por sus siglas en inglés)*. El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fue tolerado. Las evaluaciones del tumor se realizaron 12 semanas después de la aleatorización y se siguieron efectuando cada 6 semanas durante el primer año y cada 12 semanas posteriormente. Los objetivos medidos fueron la supervivencia libre de progresión y la SG. La TRO y la duración de la respuesta también se evaluaron.

Las características basales de los pacientes fueron similares en los tres grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 61 años (rango: 18 a 90 años), el 65% de los pacientes fueron varones y el 97% eran de raza blanca. El nivel basal del estado funcional ECOG fue 0 (73%) o 1 (27%). La mayoría de los pacientes tenían un Estadio IV de la enfermedad según el AJCC (93%); un 58% tenían la enfermedad en estadio M1c en el momento de incorporarse al ensayo. El veintidós por ciento de los pacientes había recibido tratamiento adyuvante previo. El treinta y dos por ciento de los pacientes tenía melanoma con mutación BRAF positiva; el 26,5% de los pacientes tenía $\geq 5\%$ de expresión de PD-L1 en la membrana celular del tumor. El cuatro por ciento de los pacientes tenía historia de metástasis cerebral y el 36% de los pacientes tenía un nivel de LDH basal superior al LSN en el momento de incorporarse al ensayo. Entre los pacientes con expresión de PD-L1 cuantificable en el tumor, la distribución de pacientes fue similar en los tres grupos de tratamiento. La expresión de PD-L1 en el tumor se determinó usando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Los resultados de SLP (con un seguimiento mínimo de 18 meses) se muestran en la Figura 2 (toda la población aleatorizada), Figura 3 (cut off del 5% de PD-L1 en el tumor) y Figura 4 (cut off del 1% de PD-L1 en el tumor).

Probabilidad de Supervivencia Libre de Progresión

Figura 2: Supervivencia libre de progresión (CA209067)



Número de Sujetos en Riesgo

Nivolumab + Ipilimumab

314	219	174	156	133	126	103	48	8	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	---	---

Nivolumab

316	177	148	127	114	104	94	46	8	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	---	---

Ipilimumab

315	137	78	58	46	40	25	15	3	0
-----	-----	----	----	----	----	----	----	---	---

---*--- Nivolumab+ipilimumab (eventos: 161/314), mediana e IC 95%: 11,50 (8,90; 22,18).

Tasa de SLP a los 12 meses e IC 95%: 49% (44; 55)

—Δ— Nivolumab (eventos: 183/316), mediana e IC 95%: 6,87 (4,34; 9,46).

Tasa de SLP a los 12 meses e IC 95%: 42% (36; 47)

---○--- Ipilimumab (eventos: 245/315), mediana e IC 95%: 2,89 (2,79; 3,42).

Tasa de SLP a los 12 meses e IC 95%: 18% (14; 23)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab (análisis primario) - HR (IC 99,5%): 0,42 (0,32; 0,56); valor-p: <0,0001

Nivolumab vs ipilimumab (análisis primario) - HR (IC 99,5%): 0,55 (0,42; 0,73); valor-p: <0,0001

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab (análisis descriptivo) - HR (IC 95%): 0,76 (0,62; 0,95)

Figura 3: Supervivencia libre de progresión según la expresión de PD-L1: cut off del 5% (CA209067)

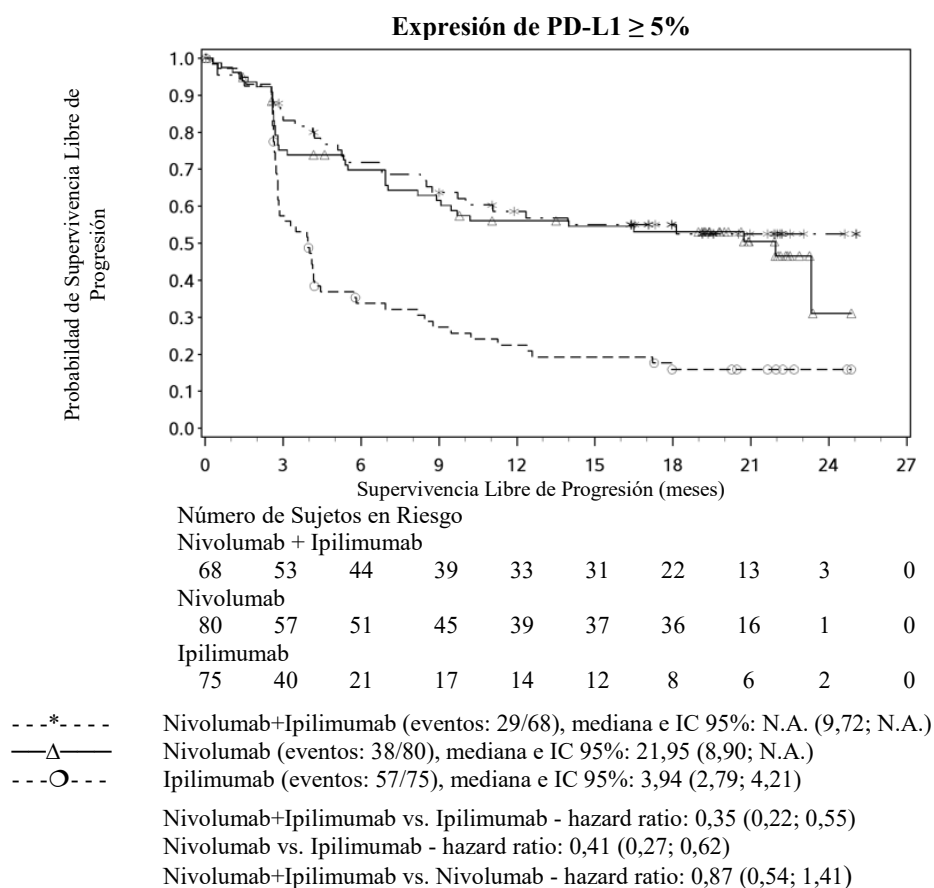
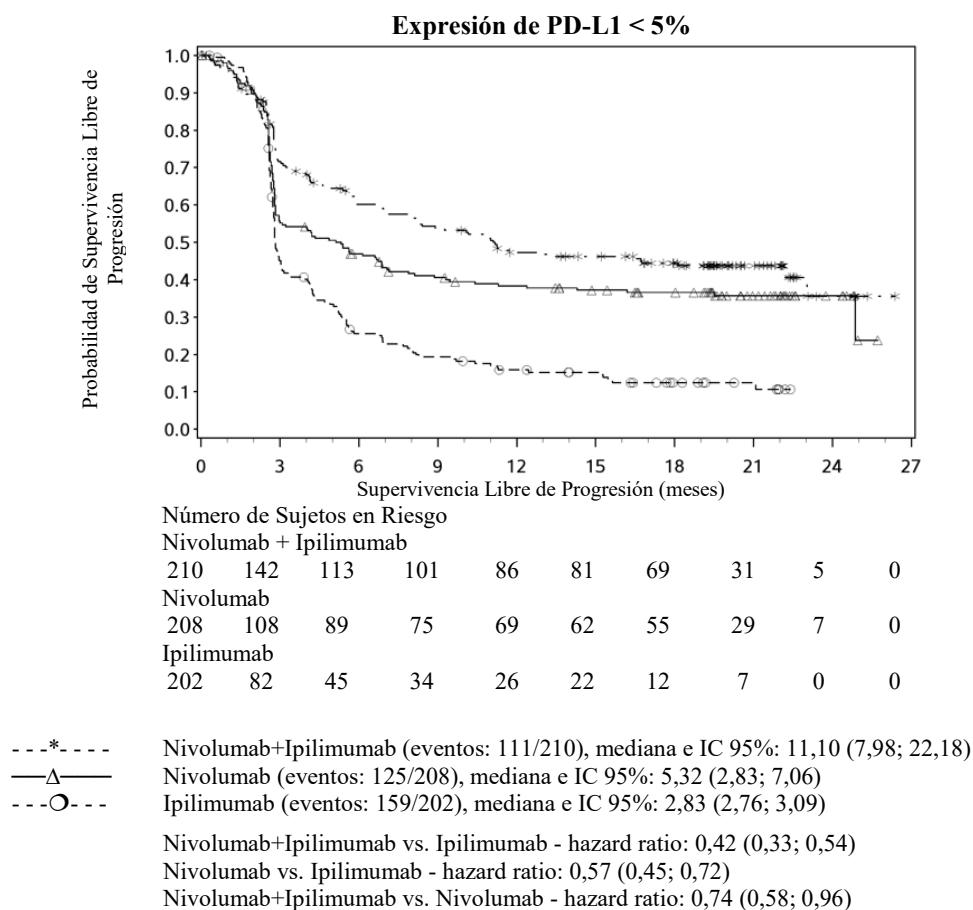
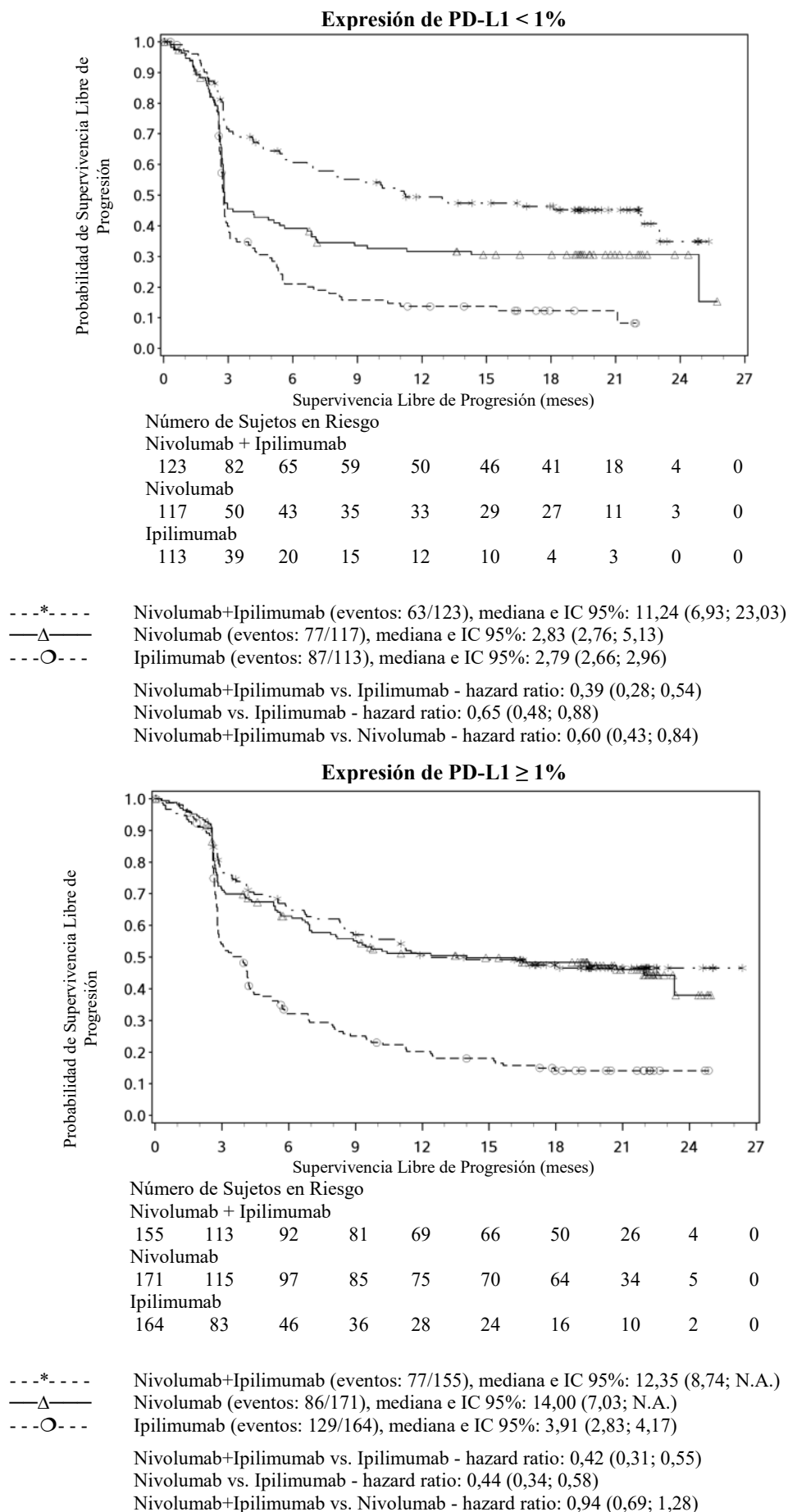


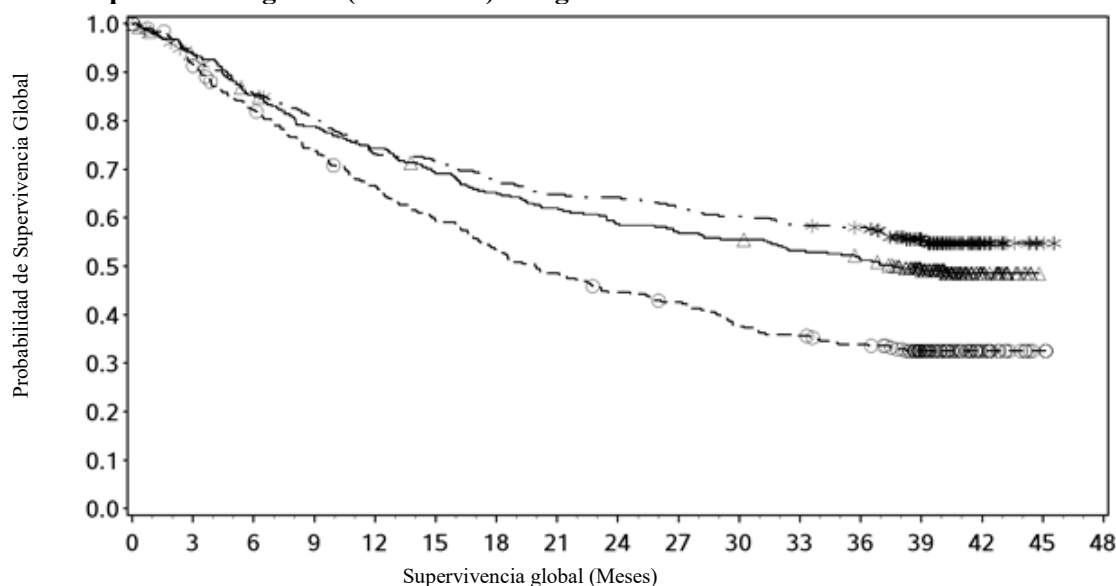
Figura 4: Supervivencia libre de progresión según la expresión de PD-L1: cut off del 1% (CA209067)



El análisis final de SG se realizó cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 28 meses. Los resultados de SG en un análisis adicional realizado con un seguimiento mínimo de 36 meses muestran resultados consistentes con el análisis original. Los resultados de este análisis de seguimiento de SG se muestran en la Figura 5 (todos los pacientes aleatorizados), Figura 6 (cut off del 1% de PD-L1 en el tumor) y Tabla 11 (cut off del 5% de PD-L1 en el tumor).

El análisis de SG no se ajustó para tener en cuenta los tratamientos subsecuentes recibidos. El 31,8%, 44,3% y el 62,2% de los pacientes en los brazos de la combinación, nivolumab en monoterapia e ipilimumab, respectivamente, recibieron tratamiento sistémico subsecuente. El 14,6%, 29,1% y 44,1% de los pacientes en los brazos de la combinación, nivolumab en monoterapia e ipilimumab, respectivamente, recibieron inmunoterapia subsecuente (incluyendo tratamiento anti-PD1, anticuerpo anti-CTLA-4 u otra inmunoterapia).

Figura 5 Supervivencia global (CA209067) – Seguimiento mínimo de 36 meses



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + Ipilimumab

314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	186	180	177	131	27	3	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	---	---

Nivolumab

316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	171	163	156	120	28	0	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	---	---

Ipilimumab

315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	113	107	100	68	20	2	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	---	---

---*--- Nivolumab+ipilimumab (eventos: 139/314), mediana e IC 95%: N.A. (38,18; N.A.)
Tasa de SG e IC 95% a los 12 meses: 73% (68; 78), 24 meses: 64% (59; 69) y 36 meses: 58% (52; 63)
—Δ— Nivolumab (eventos: 158/316), mediana e IC 95%: 37,59 meses (29,08; N.A.)
Tasa de SG e IC 95% a los 12 meses: 74% (69; 79), 24 meses: 59% (53; 64) y 36 meses: 52% (46; 57)
---○--- Ipilimumab (eventos: 206/315), mediana e IC 95%: 19,94 meses (16,85; 24,61)
Tasa de SG e IC 95% a los 12 meses: 67% (61; 72), 24 meses: 45% (39; 50) y 36 meses: 34% (29; 39)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab (análisis primario) - HR (IC 95%): 0,55 (0,45; 0,69); valor-p: <0,0001

Nivolumab vs ipilimumab (análisis primario) - HR (IC 95%): 0,65 (0,53; 0,80); valor-p: <0,0001

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab (análisis descriptivo) - HR (IC 95%): 0,85 (0,68; 1,07)

Figura 6: Supervivencia global según la expresión de PD-L1: cut off del 1% (CA209067) - Seguimiento mínimo de 36 meses

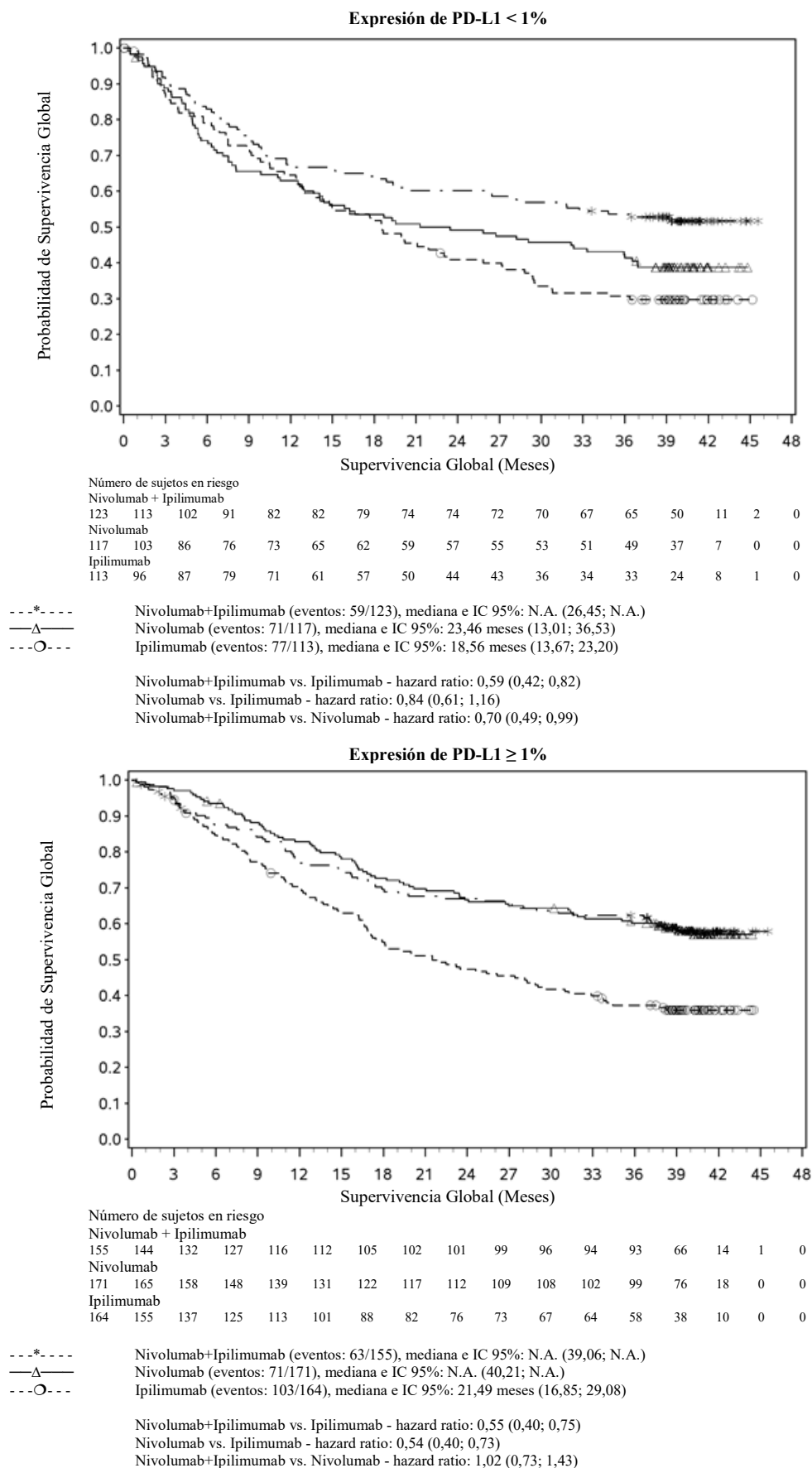


Tabla 11: Resumen de supervivencia global según la expresión de PD-L1: cut off del 5% - CA209067 – Seguimiento mínimo de 36 meses

Expresión de PD-L1 en el tumor	n	nivolumab + ipilimumab Mediana de SG (IC 95%)	n	ipilimumab Mediana de SG (IC 95%)	Hazard Ratio (IC 95%)
<5%	210	NR (32,72; NR)	202	18,40 (13,70; 22,51)	0,56 (0,43; 0,72)
≥5%	68	NR (39,06; NR)	75	28,88 (18,10; NR)	0,59 (0,36; 0,97)
		nivolumab Mediana de SG (IC 95%)		ipilimumab Mediana de SG (IC 95%)	Hazard Ratio (IC 95%)
<5%	208	35,94 (23,06; NR)	202	18,40 (13,70; 22,51)	0,68 (0,53; 0,87)
≥5%	80	NR (35,75; NR)	75	28,88 (18,10; NR)	0,60 (0,38; 0,95)
		nivolumab + ipilimumab Mediana de SG (IC 95%)		nivolumab Mediana de SG (IC 95%)	Hazard Ratio (IC 95%)
<5%	210	NR (32,72; NR)	208	35,94 (23,06; NR)	0,82 (0,62; 1,08)
≥5%	68	NR (39,06; NR)	80	NR (35,75; NR)	0,99 (0,59; 1,67)

NR = no alcanzado

El seguimiento mínimo para el análisis de TRO fue 28 meses. Las respuestas se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12: Respuesta objetiva (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Respuesta objetiva	185 (59%)	141 (45%)	60 (19%)
(IC 95%)	(53,3; 64,4)	(39,1; 50,3)	(14,9; 23,8)
Odds ratio (vs. ipilimumab)	6,50	3,54	
(IC 99,5%)	(3,81; 11,08)	(2,10; 5,95)	
Respuesta completa (RC)	54 (17%)	47 (15%)	14 (4%)
Respuesta parcial (RP)	131 (42%)	94 (30%)	46 (15%)
Enfermedad estable (EE)	36 (12%)	31 (10%)	67 (21%)
Duración de la respuesta			
Mediana (rango), meses	No alcanzado (0 ⁺ - 33,3 ⁺)	31,1 (0 ⁺ - 32,3 ⁺)	18,2 (0 ⁺ - 31,5 ⁺)
Proporción ≥12 meses en duración	64%	70%	53%
Proporción ≥24 meses en duración	50%	49%	32%
TRO (IC 95%) según expresión de PD-L1 en el tumor			
<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 una observación censurada

Ambos brazos que contienen nivolumab demostraron beneficio significativo en SLP y SG y una mayor TRO comparado con ipilimumab solo. Los resultados observados de SLP a los 18 meses de seguimiento y resultados de TRO y SG a los 28 meses de seguimiento fueron consistentemente demostrados en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo el nivel basal del estado funcional ECOG, estado BRAF, estadio M, edad, historia de metástasis cerebral y LDH en el nivel basal. Esta observación se mantuvo con los resultados de SG con un seguimiento mínimo de 36 meses.

Entre los 128 pacientes que interrumpieron nivolumab en combinación con ipilimumab debido a una reacción adversa después de 18 meses de seguimiento, la mediana de SLP fue de 16,7 meses (IC 95%: 10,2; NA). Entre los 131 pacientes que interrumpieron la combinación debido a una reacción adversa después de 28 meses de seguimiento, la TRO fue de 71% (93/131) con 20% (26/131) alcanzando una respuesta completa y no se alcanzó la mediana de SG.

Ambos brazos que contienen nivolumab demostraron mayores tasas de respuesta objetiva que ipilimumab, independientemente de los niveles de expresión de PD-L1. Las TRO fueron mayores para la combinación de nivolumab e ipilimumab con respecto a nivolumab en monoterapia en todos los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor (Tabla 11) después de 28 meses de seguimiento, con una mejor respuesta global de respuesta completa que se correlaciona con una tasa de supervivencia mejorada.

Después de 28 meses de seguimiento la mediana de la duración de la respuesta para pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor $\geq 5\%$ no se alcanzó (rango: 0⁺-31,6⁺) en el brazo de la combinación, no se alcanzó (rango: 2,8-30,6⁺) en el brazo de nivolumab en monoterapia y no se alcanzó (rango: 1,4-30,6⁺) en el brazo de ipilimumab. Cuando la expresión de PD-L1 en el tumor fue $< 5\%$, la mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó (rango: 0⁺-33,3⁺) en el brazo de la combinación, no se alcanzó (rango: 0⁺-32,3⁺) en el brazo de nivolumab en monoterapia y de 18,2 meses (rango: 0,0⁺-31,5⁺) en el brazo de ipilimumab en monoterapia.

No se puede establecer un límite claro de la expresión de PD-L1 a la hora de considerar los objetivos relevantes de respuesta tumoral, SLP y SG. Los resultados de un análisis exploratorio multivariante identificaron características tanto del paciente como del tumor (estado funcional ECOG, estadio M, LDH en estado basal, estado de la mutación BRAF, estado PD-L1 y género) que podrían contribuir al resultado de supervivencia.

Eficacia según el estado BRAF: después de 18 meses de seguimiento, los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva y BRAF wild-type aleatorizados a nivolumab en combinación con ipilimumab tuvieron una mediana de SLP de 15,5 meses (IC 95%: 8,0; NA) y 11,3 meses (IC 95%: 8,3; 22,2), mientras que aquellos en el grupo de nivolumab en monoterapia tuvieron una mediana de SLP de 5,6 meses (IC 95%: 2,8; 9,3) y 7,1 meses (IC 95%: 4,9; 14,3), respectivamente. Después de 28 meses de seguimiento, los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva y BRAF wild-type aleatorizados a nivolumab en combinación con ipilimumab tuvieron una TRO de 67,6% (IC 95%: 57,7; 76,6; n = 102) y 54,7% (IC 95%: 47,8; 61,5; n = 212), mientras que los pacientes en el grupo de nivolumab en monoterapia tuvieron una TRO de 36,7% (IC 95%: 27,2; 47,1; n = 98) y 48,2% (IC 95%: 41,4; 55,0; n = 218), respectivamente. Después de 28 meses de seguimiento, no se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los grupos con nivolumab independientemente del estado BRAF. Los HRs de SG para nivolumab en combinación con ipilimumab vs. nivolumab en monoterapia fueron 0,71 (IC 95%: 0,45; 1,13) para los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva y 0,97 (IC 95%: 0,74; 1,28) para los pacientes BRAF wild-type.

Ensayo de fase 2 aleatorizado de nivolumab en combinación con ipilimumab e ipilimumab (CA209069)

El ensayo CA209069 fue un ensayo de Fase 2, aleatorizado, doble ciego que comparó la combinación de nivolumab e ipilimumab con ipilimumab solo, en 142 pacientes con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) con criterios de inclusión similares al ensayo CA209067 y el análisis primario en pacientes con melanoma BRAF wild-type (77% de los pacientes). La TRO evaluada por el investigador fue de 61% (IC 95%: 48,9; 72,4) en el brazo de combinación (n = 72) *versus* 11% (IC 95%: 3,0; 25,4) en el brazo de ipilimumab (n = 37). Las tasas de SG estimadas a los 2 y 3 años fueron del 68% (IC 95%: 56; 78) y del 61% (IC 95%: 49; 71) respectivamente para la

combinación (n = 73) y del 53% (IC 95%: 36; 68) y del 44% (IC 95%: 28; 60) respectivamente para ipilimumab (n = 37).

Tratamiento adyuvante del melanoma

Ensayo de fase 3 aleatorizado de nivolumab frente a ipilimumab 10 mg/kg (CA209238)

La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg como agente único para el tratamiento de pacientes con melanoma completamente resecado se evaluó en un ensayo de fase 3, aleatorizado y doble ciego (CA209238). El ensayo incluyó pacientes adultos, con un estado funcional ECOG de 0 o 1, con estadio IIIB/C o estadio IV de acuerdo a la 7ª edición del AJCC (American Joint Committee on Cancer), con melanoma histológicamente confirmado y completamente resecado por cirugía. De acuerdo a la 8ª edición del AJCC, corresponde a pacientes con afectación de los ganglios linfáticos o metástasis. Se incluyeron pacientes independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del ensayo los pacientes con enfermedad autoinmune previa y cualquier condición que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (≥ 10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores, así como pacientes con tratamiento previo del melanoma (excepto pacientes con cirugía, radioterapia adyuvante tras resección neuroquirúrgica de las lesiones del sistema nervioso central y adyuvancia previa con interferón finalizada ≥ 6 meses antes de la aleatorización), tratamiento anterior con anticuerpos anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, o anti CTLA-4 (incluyendo ipilimumab o cualquier otro anticuerpo o medicamento dirigido específicamente a las vías de coestimulación o a los puntos de control de las células T).

Se aleatorizaron un total de 906 pacientes para recibir nivolumab 3 mg/kg (n = 453) administrados cada 2 semanas o ipilimumab 10 mg/kg (n = 453) administrados cada 3 semanas por un total de 4 dosis, y después cada 12 semanas comenzando en la semana 24 hasta 1 año. La aleatorización se estratificó por expresión de PD-L1 en el tumor ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ /indeterminado) y el estadio de la enfermedad de acuerdo al sistema de estadificación del AJCC. Se realizaron evaluaciones del tumor cada 12 semanas durante los primeros 2 años y después cada 6 meses. La variable principal fue la supervivencia libre de recurrencia (SLR). La SLR, evaluada por el investigador, se definió como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (local, regional o metástasis a distancia), un nuevo melanoma primario o muerte debida a cualquier causa, lo que ocurriera primero.

Las características basales estaban generalmente balanceadas entre los dos grupos. La mediana de edad era de 55 años (rango: 18-86), el 58% era hombres y el 95% eran blancos. El estado funcional ECOG a nivel basal era de 0 (90%) o 1 (10%). La mayoría de los pacientes tenían un estadio III de la enfermedad de acuerdo al AJCC (81%) y el 19% tenían estadio IV de la enfermedad. El 48% de los pacientes tenían afectación macroscópica de los ganglios linfáticos y el 32% ulceración del tumor. El 42% de los pacientes tenían mutación BRAF V600 positiva, el 45% eran BRAF no mutado y para el 13% se desconocía el estado BRAF. En cuanto a la expresión de PD-L1 en el tumor, el 34% de los pacientes tenían expresión de PD-L1 $\geq 5\%$ y el 62% tenían $< 5\%$ determinada por el test del ensayo clínico. Entre los pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor cuantificable, la distribución de los pacientes estaba balanceada en los diferentes grupos de tratamiento. La expresión de PD-L1 en el tumor se determinó utilizando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

El seguimiento mínimo fue de aproximadamente 24 meses. La SG no era madura en el momento de este análisis. Los resultados de SLR se muestran en la Tabla 13 y en la Figura 7 (toda la población aleatorizada).

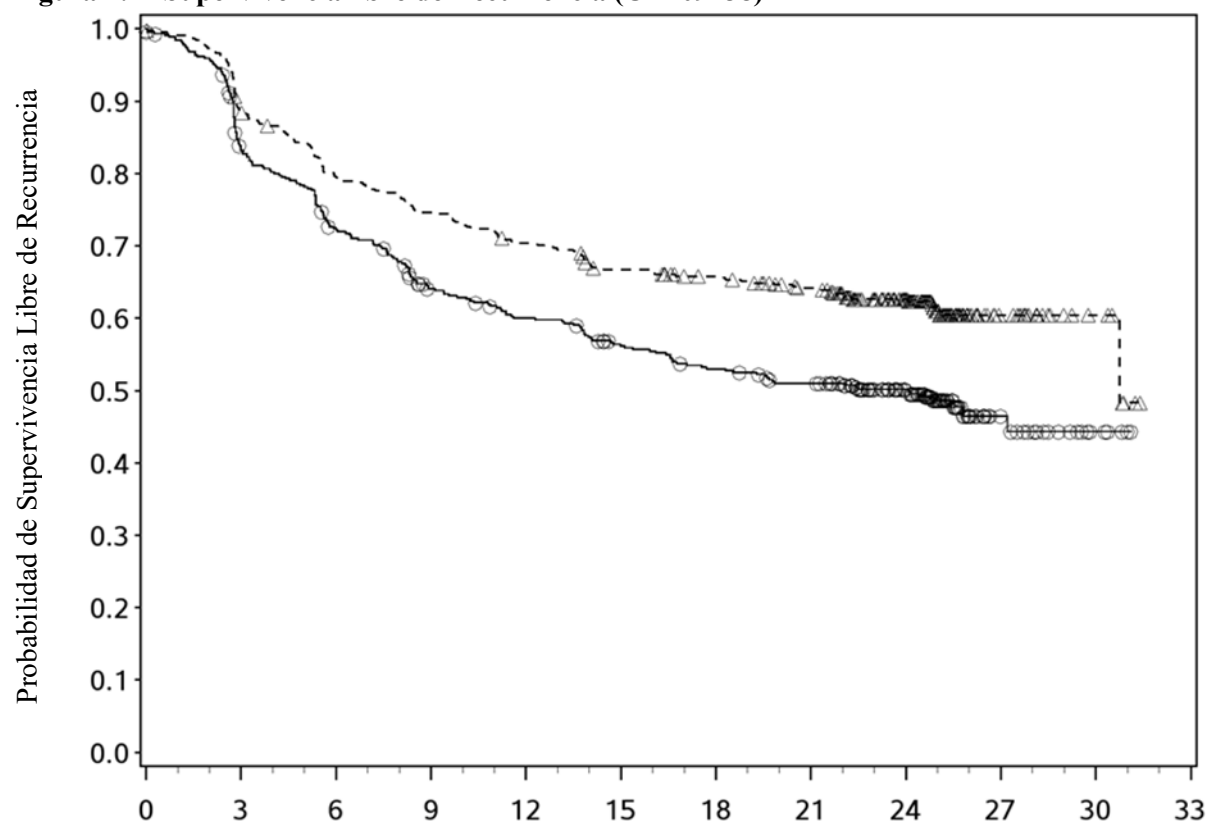
Tabla 13: Resultados de eficacia (CA209238)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Supervivencia libre de Recurrencia		
Eventos	171 (37,7%)	221 (48,8%)
Hazard ratio ^a		0,66
IC 95%		(0,54; 0,81)
valor p		p<0,0001
Mediana (IC 95%) meses	No disponible ^b	24,08 (16,56; NA)
Tasa (IC 95%) a 12 meses	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
Tasa (IC 95%) a 18 meses	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)
Tasa (IC 95%) a 24 meses	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)

^a Derivado de un modelo de riesgo proporcional estratificado.

^b No disponible ya que la mediana es inestable debido al bajo número de pacientes y la censura con 24 meses de seguimiento

Figura 7: Supervivencia libre de Recurrencia (CA209238)



Supervivencia Libre de Recurrencia (Meses)

Número de Sujetos en Riesgo

Nivolumab

453 394 353 331 311 291 280 264 205 28 7 0

Ipilimumab

453 363 314 270 251 230 216 204 149 23 5 0

- - - Δ - - - Nivolumab —○— Ipilimumab

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLR en los pacientes aleatorizados al brazo de nivolumab comparado con el brazo de ipilimumab 10 mg/kg. El beneficio en SLR fue consistente en los diferentes subgrupos, incluyendo expresión de PD-L1 en el tumor, estado BRAF y estadio de la enfermedad.

La calidad de vida con nivolumab se mantuvo estable y cercana a los valores basales durante el tratamiento, según escalas validadas y fiables como la escala QLQ-C30 de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y el índice de utilidad y la escala visual analógica (VAS) del instrumento EQ-5D.

Cáncer de Pulmón No Microcítico

CPNM de histología escamosa

Ensayo de fase 3 aleatorizado frente a docetaxel (CA209017)

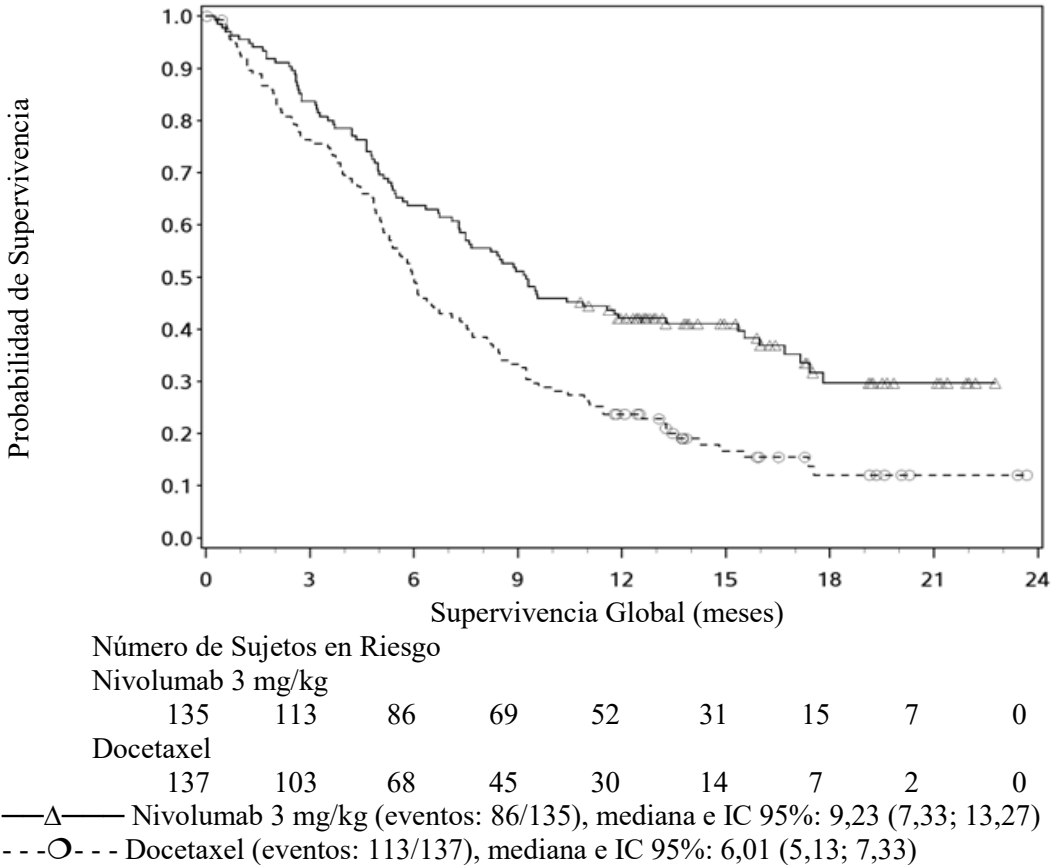
La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del CPNM de histología escamosa avanzado se evaluaron en un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto (CA209017). El ensayo incluyó pacientes (con 18 años de edad o mayores) que habían experimentado una progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia basado en un doblete de platino y un estado funcional ECOG de 0 a 1. Los pacientes se incluyeron con independencia de la expresión de PD-L1 en el tumor. Los pacientes con enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar intersticial sintomática, o metástasis cerebrales activas se excluyeron de este ensayo. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas fueron elegibles si neurológicamente habían vuelto al valor basal como mínimo 2 semanas antes del reclutamiento y si habían terminado el tratamiento con corticosteroides o si recibían tratamiento con una dosis estable o descendiendo a una dosis equivalente a < 10 mg diarios de prednisona.

Un total de 272 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab 3 mg/kg; (n = 135) administrado de forma intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas o docetaxel (n = 137) 75 mg/m² cada 3 semanas. El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fue tolerado. Las evaluaciones del tumor según los RECIST, versión 1.1, se realizaron 9 semanas después de la aleatorización y se siguieron efectuando cada 6 semanas posteriormente. La variable principal de eficacia fue la SG y las variables secundarias de eficacia evaluadas por el investigador fueron la TRO y la SLP. Además, la mejoría en los síntomas y el estatus de salud global se evaluaron utilizando la media de la Escala de Síntomas de Cáncer de Pulmón (ESCP) el índice de carga sintomática media y el EQ-5D la escala visual análoga (EQ-VAS), respectivamente.

Las características basales de los pacientes fueron similares en los dos grupos de pacientes. La mediana de edad fue 63 años (rango: 39-85) con 44% ≥65 años de edad y 11% ≥75 años de edad. La mayoría de los pacientes fueron de raza blanca (93%) y varones (76%). El treinta y uno por ciento tenían enfermedad progresiva notificada como respuesta mejor a su régimen de tratamiento previo más reciente y un 45% recibió nivolumab dentro de los 3 meses después de completar su régimen de tratamiento previo más reciente. El nivel basal del estado funcional ECOG fue 0 (24%) o 1 (76%).

Las curvas de Kaplan-Meier para la SG se muestran en la Figura 8.

Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209017)



El beneficio en SG observado fue consistente con el demostrado a través de los subgrupos de pacientes. Se observó beneficio en la supervivencia independientemente de que los pacientes se hubiesen clasificado como PD-L1 positivo o PD-L1 negativo, (la expresión de PD-L1 en la membrana del tumor, estará por encima del límite de 1%, 5% o 10%). Sin embargo, el papel de este biomarcador, (expresión de PD-L1 en el tumor) no se ha aclarado completamente. El beneficio en SG permanece demostrado, de forma consistente, a través de todos los subgrupos, con un seguimiento mínimo de 62,6 meses.

El ensayo CA209017 incluyó un número limitado de pacientes ≥ 75 años de edad (11 en el grupo de nivolumab y 18 en el grupo de docetaxel). Nivolumab demostró numéricamente menos efecto sobre la SG (HR = 1,85; IC 95%: 0,76; 4,51), SLP (HR = 1,76; IC 95%: 0,77; 4,05) y TRO (9,1% vs. 16,7%). Debido al pequeño tamaño de muestra, no pueden sacarse conclusiones definitivas de estos datos.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14: Resultados de eficacia (CA209017)

		nivolumab (n = 135)		docetaxel (n = 137)
Análisis principal				
Seguimiento mínimo: 10,6 meses				
Supervivencia global				
Eventos		86 (63,7%)		113 (82,5%)
Hazard ratio			0,59	
IC 96,85%			(0,43; 0,81)	
valor-p			0,0002	
Mediana (IC 95%)				
meses		9,23 (7,33; 13,27)		6,01 (5,13; 7,33)
Tasa (IC 95%) a		42,1 (33,7; 50,3)		23,7 (16,9; 31,1)
12 meses				
Respuesta objetiva confirmada	27	(20,0%)		12 (8,8%)
(IC 95%)		(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Odds ratio (IC 95%)			2,64 (1,27; 5,49)	
valor-p			0,0083	
Respuesta completa (RC)	1	(0,7%)		0
Respuesta parcial (RP)	26	(19,3%)		12 (8,8%)
Enfermedad estable (EE)	39	(28,9%)		47 (34,3%)
Mediana de la duración de la respuesta				
Meses (rango)	No alcanza	(2,9-20,5 ⁺)		8,4 (1,4 ⁺ -15,2 ⁺)
Mediana del tiempo hasta respuesta				
Meses (rango)	2,2	(1,6-11,8)		2,1 (1,8-9,5)
Supervivencia libre de progresión				
Eventos		105 (77,8%)		122 (89,1%)
Hazard ratio			0,62	
IC 95%			(0,47; 0,81)	
valor-p			< 0,0004	
Mediana (IC 95%)				
(meses)		3,48 (2,14; 4,86)		2,83 (2,10; 3,52)
Tasa (IC 95%) a		20,8 (14,0; 28,4)		6,4 (2,9; 11,8)
12 meses				
Análisis actualizado				
Seguimiento mínimo: 24,2 meses				

Supervivencia global^a			
Eventos	110 (81,4%)		128 (93,4%)
Hazard ratio		0,62	
IC 95%		(0,47; 0,80)	
Tasa (IC 95%) a 24 meses	22,9 (16,2; 30,3)		8 (4,3; 13,3)
Respuesta objetiva confirmada	20,0%		8,8%
(IC 95%)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Mediana de la duración de respuesta			
Meses (rango)	25,2 (2,9-30,4)		8,4 (1,4 ⁺ -18,0 ⁺)
Supervivencia libre de progresión			
Tasa (IC 95%) a 24 meses	15,6 (9,7; 22,7)	Todos los pacientes que habían progresado fueron censurados o perdidos para el seguimiento	

Análisis actualizado			
Seguimiento mínimo: 62,6 meses			
Supervivencia global^a			
Eventos	118 (87,4%)		133 (97,1%)
Hazard ratio		0,62	
IC 95%		(0,48; 0,79)	
Tasa (IC 95%) a 60 meses	12,3 (7,4; 18,5)		3,6 (1,4; 7,8)
Respuesta objetiva confirmada	20,0%		8,8%
(IC 95%)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Mediana de la duración de la respuesta			
Meses (rango)	25,2 (2,9-70,6 ⁺)		7,5 (0,0 ⁺ -18,0 ⁺)
Supervivencia libre de progression			
Tasa (IC 95%) a 60 meses	9,4 (4,8; 15,8)	Todos los pacientes que habían progresado fueron censurados, o perdidos para el seguimiento	

^a Seis pacientes (4%) aleatorizados al brazo de docetaxel cruzaron en cualquier momento para recibir

tratamiento con nivolumab

“+” Indica una observación censurada

La mejora de la tasa que relaciona síntomas y enfermedad, medida por ESCP, fue similar entre el grupo de nivolumab (18,5%) y el grupo de docetaxel (21,2%). La media de EQ-VAS aumentó en el tiempo para ambos grupos de tratamiento, indicando un mejor estatus de salud global para los pacientes que permanecen en tratamiento.

Ensayo de brazo único de fase 2 (CA209063)

El ensayo CA209063 fue un ensayo de un solo brazo, abierto, realizado en 117 pacientes con CPNM de histología escamosa, localmente avanzado o metastásico después de dos o más líneas de tratamiento; aunque se aplicaron criterios de inclusión similares a los del ensayo CA209017.

Nivolumab 3 mg/kg demostró una TRO de 14,5% (IC 95%: 8,7; 22,2%), una mediana de SG de 8,21 meses (IC 95%: 6,05; 10,9) y una mediana de SLP de 1,87 meses (IC 95%: 1,77; 3,15). La SLP se midió por RECIST, versión 1.1. La tasa estimada de supervivencia a 1 año fue 41%.

Ensayo de fase 2 de un solo brazo (CA209171)

El ensayo CA209171 fue un ensayo abierto, de un solo brazo de nivolumab en monoterapia en pacientes con CPNM avanzado o metastásico de histología escamosa previamente tratado. La seguridad fue la variable principal y la eficacia fue la variable secundaria. De los 811 pacientes

tratados, 103 (13%) tenían un estado funcional ECOG de 2, 686 (85%) tenían < 75 años y 125 (15%) tenían ≥ 75 años. No se identificaron nuevas señales de seguridad en todos los pacientes tratados y el perfil de seguridad global de nivolumab fue similar en todos los subgrupos. Los resultados de eficacia basados en las TRO evaluadas por el investigador se presentan en la Tabla 15 a continuación.

Tabla 15: TRO basada en los pacientes con respuesta evaluable – total y por subgrupos (CA209171)

Resultados	Total	Estado funcional ECOG 2	< 75 años	≥ 75 años
N respondedores/ N evaluables ^a (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
IC 95% ^b	(7,7; 12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

^a incluye respuestas confirmadas y no confirmadas, los escáneres fueron obligatorios solo en las semanas 8/9 y la semana 52.

^b el intervalo de confianza RC+RP, se basa en el método Clopper y Pearson.

CPNM de histología no escamosa

Ensayo de fase 3 aleatorizado frente a docetaxel (CA209057)

La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del CPNM de histología no escamosa avanzado o metastásico se evaluaron en un ensayo fase 3, aleatorizado y abierto (CA209057). El ensayo incluyó pacientes (con 18 años o mayores) que habían experimentado una progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento de quimioterapia basado en un doblete de platino, que podría estar incluido en el tratamiento de mantenimiento y que tuvieran un estado funcional ECOG de 0 ó 1. Se permitió una línea adicional de tratamiento con ITK para los pacientes con mutación conocida de EGFR o translocación de ALK. Los pacientes se incluyeron con independencia de la expresión de PD-L1 en el tumor. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa, enfermedad pulmonar intersticial sintomática, o metástasis cerebrales activas se excluyeron de este ensayo. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas fueron elegibles si neurológicamente habían recuperado su valor basal como mínimo 2 semanas antes del reclutamiento y si habían terminado el tratamiento con corticosteroides o si recibían tratamiento con una dosis estable o en pauta descendente a una dosis equivalente a < 10 mg diarios de prednisona.

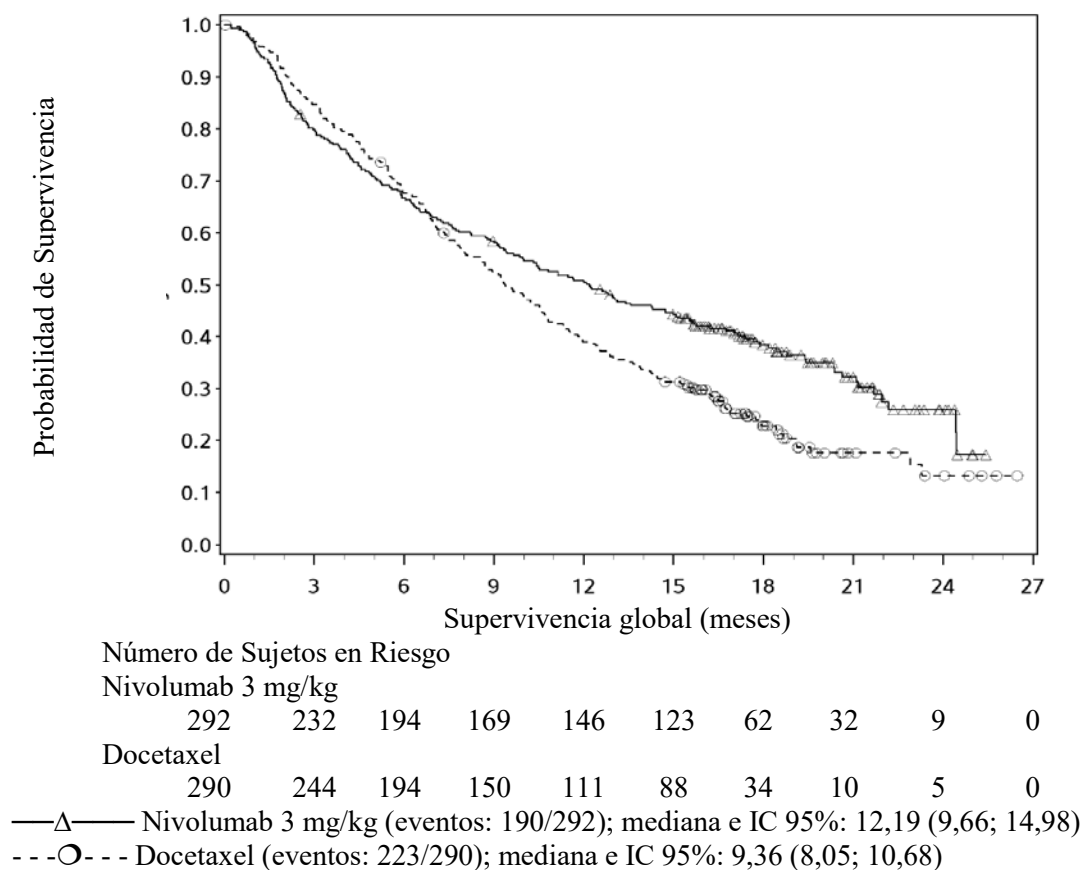
Un total de 582 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab 3 mg/kg administrado de forma intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n = 292) o docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas (n = 290). El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fue tolerado. Las evaluaciones del tumor se realizaron según los criterios RECIST, versión 1.1. La variable principal de eficacia fue la SG. Las variables secundarias de eficacia evaluadas por el investigador fueron la TRO y la SLP. Se realizaron análisis adicionales de subgrupos preespecificados para evaluar la eficacia de la expresión de PD-L1 en el tumor a niveles predefinidos de 1%, 5% y 10%. La evaluación de acuerdo a intervalos discretos de expresión de PD-L1 no fueron incluidos en los análisis preespecificados debido al pequeño tamaño de la muestra dentro de los intervalos.

Antes del ensayo y antes de la aleatorización, se recogieron muestras de forma sistemática de tejido tumoral con el fin de realizar análisis de eficacia planificados con anterioridad según la expresión de PD-L1 en el tumor. La expresión de PD-L1 en el tumor se midió usando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

La mediana de edad fue 62 años (rango: 21 a 85) con un 34% ≥65 años y un 7% ≥75 años. La mayoría de los pacientes fueron de raza blanca (92%) y varones (55%). El nivel basal del estado funcional ECOG fue 0 (31%) o 1 (69%). Setenta y nueve por ciento de los pacientes eran exfumadores/fumadores.

Las curvas de Kaplan-Meier para la SG se muestran en la Figura 9.

Figura 9: Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209057)



El ensayo demostró aumento estadísticamente significativo en la SG en los pacientes aleatorizados en el brazo de nivolumab comparado con el de docetaxel en el análisis intermedio preespecificado cuando se observaron 413 eventos (93% de los eventos planificados para el análisis final). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16: Resultados de eficacia (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Análisis intermedio preespecificado Seguimiento mínimo: 13,2 meses		
Análisis intermedio preespecificado		
Supervivencia global		
Eventos	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Hazard ratio ^a (IC 95,92%)		0,73 (0,59; 0,89)
valor-p ^b		0,0015
Mediana (IC 95%) meses	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Tasa (IC 95%) a los 12 meses	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)
Respuesta objetiva confirmada (IC 95%)	56 (19,2%) (14,8; 24,2)	36 (12,4%) (8,8; 16,8)
Odds ratio (IC 95%)		1,68 (1,07; 2,64)
valor-p		0,0246
Respuesta completa (RC)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Respuesta parcial (RP)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Enfermedad estable (EE)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
Mediana de la duración de la respuesta		
Meses (rango)	17,15 (1,8-22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ -15,2 ⁺)
Mediana del tiempo de la respuesta		
Meses (rango)	2,10 (1,2-8,6)	2,61 (1,4-6,3)
Supervivencia libre de progresión		
Eventos	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Hazard ratio		0,92
IC 95%		(0,77; 1,11)
valor-p		0,3932
Mediana (IC 95%) (meses)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Tasa (IC 95%) a los 12 meses	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)
Análisis actualizado Seguimiento mínimo: 24,2 meses		
Supervivencia Global^c		
Eventos	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Hazard ratio ^a (IC 95%)		0,75 (0,63; 0,91)
Tasa (IC 95%) a 24 meses	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
Respuesta objetiva confirmada (IC 95%)	19,2% (14,8; 24,2)	12,4% (8,8; 16,8)
Mediana de la duración de la respuesta		
Meses (rango)	17,2 (1,8-33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ -16,8)
Supervivencia libre de progresión		
Tasa (IC 95%) a 24 meses	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)
Análisis actualizado Seguimiento mínimo: 62,7 meses		
Supervivencia global^d		
Eventos	250 (85,6%)	279 (96,2%)
Hazard ratio ^a (IC 95%)		0,70 (0,58; 0,83)
Tasa (IC 95%) a 60 meses	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)

Respuesta objetiva confirmada (IC 95%)	19,5% (15,1; 24,5)	12,4% (8,8; 16,8)
Mediana de la duración de la respuesta Meses (rango)	17,2 (1,8-70,4 ⁺)	5,6 (0,0 ⁺ -33,4)
Supervivencia libre de progresión Tasa (IC 95%) a 60 meses	7,5 (4,5; 11,4)	Todos los pacientes que habían progresado fueron censurados, o perdidos para el seguimiento

^a Derivado de un modelo de riesgo proporcional estratificado.

^b Valor-p se obtiene a partir de una prueba de log-rank estratificada por tratamiento de mantenimiento previo y la línea del tratamiento; el correspondiente nivel O'Brien-Fleming de significación que limita la eficacia es 0,0408.

^c Dieciséis pacientes (6%) aleatorizados al brazo de docetaxel cruzaron en cualquier momento para recibir tratamiento con nivolumab

^d Diecisiete pacientes (6%) aleatorizados al brazo de docetaxel cruzaron en cualquier momento para recibir tratamiento con nivolumab

“+” Indica una observación censurada.

Se midió la expresión cuantificable de PD-L1 en el tumor en el 79% de los pacientes del grupo de nivolumab y en el 77% de los pacientes del grupo de docetaxel. Los niveles de la expresión de PD-L1 en el tumor fueron equilibrados entre los dos grupos de tratamiento (nivolumab vs. docetaxel) en cada nivel de expresión de PD-L1 tumoral predefinido, en $\geq 1\%$ (53% vs. 55%), $\geq 5\%$ (41% vs. 38%) o $\geq 10\%$ (37% vs. 35%).

Los pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor según todos los niveles de expresión predefinidos en el grupo de nivolumab demostraron una mayor probabilidad de aumento de la supervivencia en comparación con docetaxel, mientras que la supervivencia fue similar a la de docetaxel en pacientes con baja o ninguna expresión de PD-L1 en el tumor. Respecto a la TRO, el aumento de la expresión de PD-L1 se asoció con una mayor TRO. En comparación con la población general, la mediana de la duración de la respuesta fue superior con nivolumab vs. docetaxel en pacientes sin expresión de PD-L1 (18,3 meses vs. 5,6 meses) y en pacientes con expresión de PD-L1 (16,0 meses vs. 5,6 meses).

La Tabla 17 resume los resultados de TRO y SG según la expresión de PD-L1 en el tumor.

Tabla 17: TRO y SG según la expresión de PD-L1 en el tumor (CA209057)

Expresión de PD-L1	nivolumab	docetaxel	
TRO según la expresión de PD-L1 en el tumor			
Seguimiento mínimo: 13,2 meses			
			Odds Ratio (IC 95%)
<1%	10/108 (9,3%) IC 95%: 4,5; 16,4	15/101 (14,9%) IC 95%: 8,6; 23,3	0,59 (0,22; 1,48)
$\geq 1\%$	38/123 (30,9%) IC 95%: 22,9; 39,9	15/123 (12,2%) IC 95%: 7,0; 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
$\geq 1\%$ a <10% ^a	6/37 (16,2%) IC 95%: 6,2; 32,0	5/44 (11,4%) IC 95%: 3,8; 24,6	1,51 (0,35; 6,85)
$\geq 10\%$ a <50% ^a	5/20 (25,0%) IC 95%: 8,7; 49,1	7/33 (21,2%) IC 95%: 9,0; 38,9	1,24 (0,26; 5,48)
$\geq 50\%$ ^a	27/66 (40,9%) IC 95%: 29,0; 53,7	3/46 (6,5%) IC 95%: 1,4; 17,9	9,92 (2,68; 54,09)
SG según la expresión de PD-L1 en el tumor			
Seguimiento mínimo: 13,2 meses			

Expresión de PD-L1	nivolumab	docetaxel	
TRO según la expresión de PD-L1 en el tumor			
Seguimiento mínimo: 13,2 meses			
			Odds Ratio (IC 95%)
	Número de eventos (número de pacientes)		Hazard Ratio no estratificado (IC 95%)
<1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
≥1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
≥1% a <10% ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
≥10% a <50% ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30; 1,23)
≥50% ^a	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20; 0,53)
Análisis actualizado			
Seguimiento mínimo: 24,2 meses			
<1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
≥1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)
Análisis actualizado			
Seguimiento mínimo: 62,7 meses			
< 1%	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66; 1,16)
≥1%	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42; 0,73)

^a Los resultados del análisis post-hoc deben ser interpretados con precaución debido al pequeño tamaño de la muestra de los subgrupos y a que en el momento del análisis, el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx no estaba validado analíticamente para los niveles de expresión del 10% o 50%

Una mayor proporción de pacientes fallecieron dentro de los 3 primeros meses en el brazo de nivolumab (59/292; 20,2%) en comparación con el grupo de docetaxel (44/290; 15,2%). Los resultados de un análisis multivariante indicaron que los pacientes tratados con nivolumab con características de peor pronóstico y/o enfermedad agresiva cuando se combinó con baja (p. ej. < 50%) o ninguna expresión de PD-L1 en el tumor pueden estar en mayor riesgo de muerte dentro de los primeros 3 meses de tratamiento.

En los análisis de subgrupos, no se muestra beneficio en la supervivencia en comparación con docetaxel para los pacientes que nunca habían sido fumadores o cuyos tumores aportaban mutaciones activadoras del EGFR; sin embargo, debido al pequeño número de pacientes, no se pueden extraer conclusiones definitivas de estos datos.

Carcinoma de Células Renales

Ensayo de fase 3 aleatorizado de nivolumab en monoterapia frente a everolimus (CA209025)

La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del CCR avanzado con componente de células claras se evaluaron en un ensayo de Fase 3, aleatorizado y abierto (CA209025). El ensayo incluyó pacientes (con 18 años o mayores) que habían experimentado una progresión de la enfermedad durante o después de 1 ó 2 regímenes de tratamiento antiangiogénico y no más de 3 tratamientos sistémicos previos. Los pacientes tenían que tener una puntuación de ≥70% del *Karnofsky Performance Score* (KPS). Este ensayo incluyó pacientes independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor. Pacientes con antecedentes o presencia de metástasis cerebrales, tratados previamente con un inhibidor de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR, por sus siglas en inglés, *mammalian Target of Rapamycin*), cualquier enfermedad autoinmune activa, o condición médica que requiriera tratamiento sistémico de inmunosupresión fueron excluidos del ensayo.

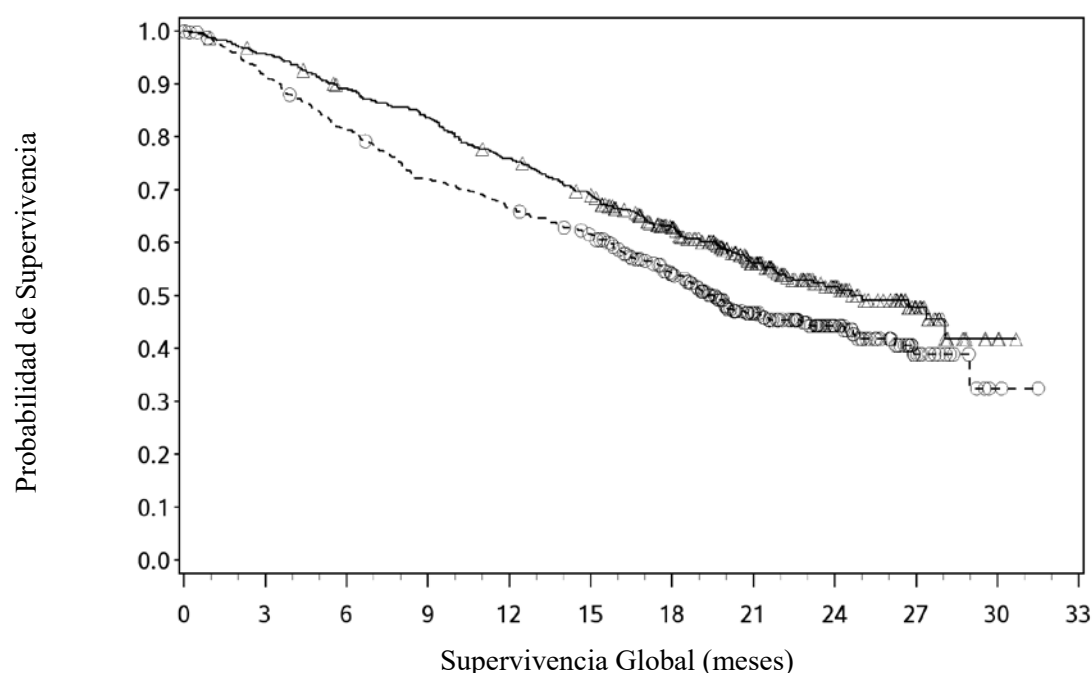
Un total de 821 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab (n = 410) administrado por vía intravenosa durante 60 minutos con una concentración de 3 mg/kg cada 2 semanas o everolimus (n = 411) 10 mg al día, administrado por vía oral. El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fuera tolerado. Las primeras evaluaciones del tumor se realizaron 8 semanas después de la aleatorización y se siguieron efectuando cada 8 semanas durante el primer año y después cada 12 semanas hasta alcanzar progresión o suspensión del tratamiento, lo que ocurriera más tarde. Las evaluaciones del tumor se continuaron después de la suspensión de tratamiento en pacientes que lo habían suspendido por razones que no fueran progresión. El tratamiento más allá de la progresión, establecida por el investigador según criterios RECIST, versión 1.1, se permitió si el paciente presentaba beneficio clínico y toleraba el medicamento del ensayo según lo determinado por el investigador. La variable principal de eficacia fue la SG y las variables secundarias de eficacia evaluadas por el investigador fueron TRO y SLP.

Las características basales fueron generalmente similares para ambos grupos. La mediana de edad fue 62 años (rango: 18-88) con 40% ≥ 65 años y 9% ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes eran varones (75%) y de raza blanca (88%), estaban representados todos los grupos de riesgo del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)*, y el 34% y 66% de los pacientes tenían puntuación del estado funcional basal de KPS de 70 a 80% y de 90 a 100%, respectivamente. La mayoría de los pacientes (72%) fueron tratados después de un régimen de tratamiento antiangiogénico. La mediana de duración de tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la aleatorización fue de 2,6 años en ambos grupos, el de nivolumab y el de everolimus. La mediana de duración de tratamiento fue de 5,5 meses (rango: 0-29,6⁺ meses) en pacientes tratados con nivolumab y fue de 3,7 meses (rango: 6 días-25,7⁺ meses) en pacientes tratados con everolimus.

El tratamiento con Nivolumab se continuó después de la progresión en un 44% de los pacientes.

Las curvas Kaplan-Meier para la SG se muestran en la Figura 10.

Figura 10: Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209025)



Número de Sujetos en Riesgo

Nivolumab

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

Everolimus

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

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

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

El ensayo demostró mejora estadísticamente significativa en la SG en los pacientes aleatorizados en el brazo de nivolumab comparado con el de everolimus en el análisis intermedio preespecificado cuando se observaron 398 eventos (70% de los eventos planificados para el análisis final) (Tabla 16 y Figura 10). Se observó beneficio en la SG independientemente del nivel de expresión de PD-L1 en el tumor.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18: Resultados de eficacia (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Supervivencia global		
Eventos	183 (45%)	215 (52%)
Hazard ratio		0,73
IC 98,52%		(0,57; 0,93)
valor-p		0,0018
Mediana (IC 95%)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6; 23,1)
Tasa (IC 95%)		
A los 6 meses	89,2 (85,7; 91,8)	81,2 (77,0; 84,7)
A los 12 meses	76,0 (71,5; 79,9)	66,7 (61,8; 71,0)
Respuesta objetiva	103 (25,1%)	22 (5,4%)
(IC 95%)	(21,0; 29,6)	(3,4; 8,0)
Odds ratio (IC 95%)		5,98 (3,68; 9,72)
valor-p		< 0,0001
Respuesta completa (RC)	4 (1,0%)	2 (0,5%)
Respuesta parcial (RP)	99 (24,1%)	20 (4,9%)
Enfermedad estable (EE)	141 (34,4%)	227 (55,2%)
Mediana de la duración de la respuesta		
Meses (rango)	11,99 (0,0-27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ -22,2 ⁺)
Mediana del tiempo hasta respuesta		
Meses (rango)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)
Supervivencia libre de progresión		
Eventos	318 (77,6%)	322 (78,3%)
Hazard ratio		0,88
IC 95%		(0,75; 1,03)
valor-p		0,1135
Mediana (IC 95%)	4,6 (3,71; 5,39)	4,4 (3,71; 5,52)

“+” indica una observación censurada.

NE = no estimable

La mediana de tiempo hasta la aparición de respuesta objetiva fue de 3,5 meses (rango: 1,4-24,8 meses) tras empezar un tratamiento de nivolumab. Cuarenta y nueve (47,6%) de los pacientes que respondieron se mantenían en respuesta en el momento del análisis del ensayo con un rango de duración de entre 0,0 y 27,6⁺ meses.

La supervivencia global podría estar acompañada de una mejora en el tiempo de los síntomas relacionados con la enfermedad y la calidad de vida no específica de la enfermedad tal y como se evaluó usando las escalas validadas de la *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS)* y el *EuroQoL EQ-5D*. Aparentemente, la mejoría significativa de los síntomas (MID = 2 puntos de cambio en la puntuación FKSI-DRS; p<0,001) y el tiempo hasta dicha mejoría (HR = 1,66 (1,33; 2,08), p<0,001) fueron significativamente mejores para los pacientes en el brazo de nivolumab. Aunque ambos brazos del ensayo recibieron terapia activa, los

datos de calidad de vida se deben interpretar en el contexto de un ensayo abierto y por tanto se deben tomar con precaución.

Ensayo de fase 3b/4 de seguridad (CA209374)

En el ensayo CA209374, un ensayo abierto de fase 3b/4 de seguridad de nivolumab en monoterapia (240 mg cada 2 semanas) para el tratamiento de pacientes con CCR avanzado o metastásico (n = 142), que incluye 44 pacientes con histología de células no claras, se dispone de datos adicionales de seguridad y eficacia descriptiva.

En sujetos con histología de células no claras, con un seguimiento mínimo de aproximadamente 16,7 meses, la TRO y la mediana de la duración de la respuesta fueron 13,6% y 10,2 meses, respectivamente. Se observó actividad clínica con independencia del estado de expresión de PD-L1 en el tumor.

Ensayo de fase 3 aleatorizado de nivolumab en combinación con ipilimumab frente a sunitinib (CA209214)

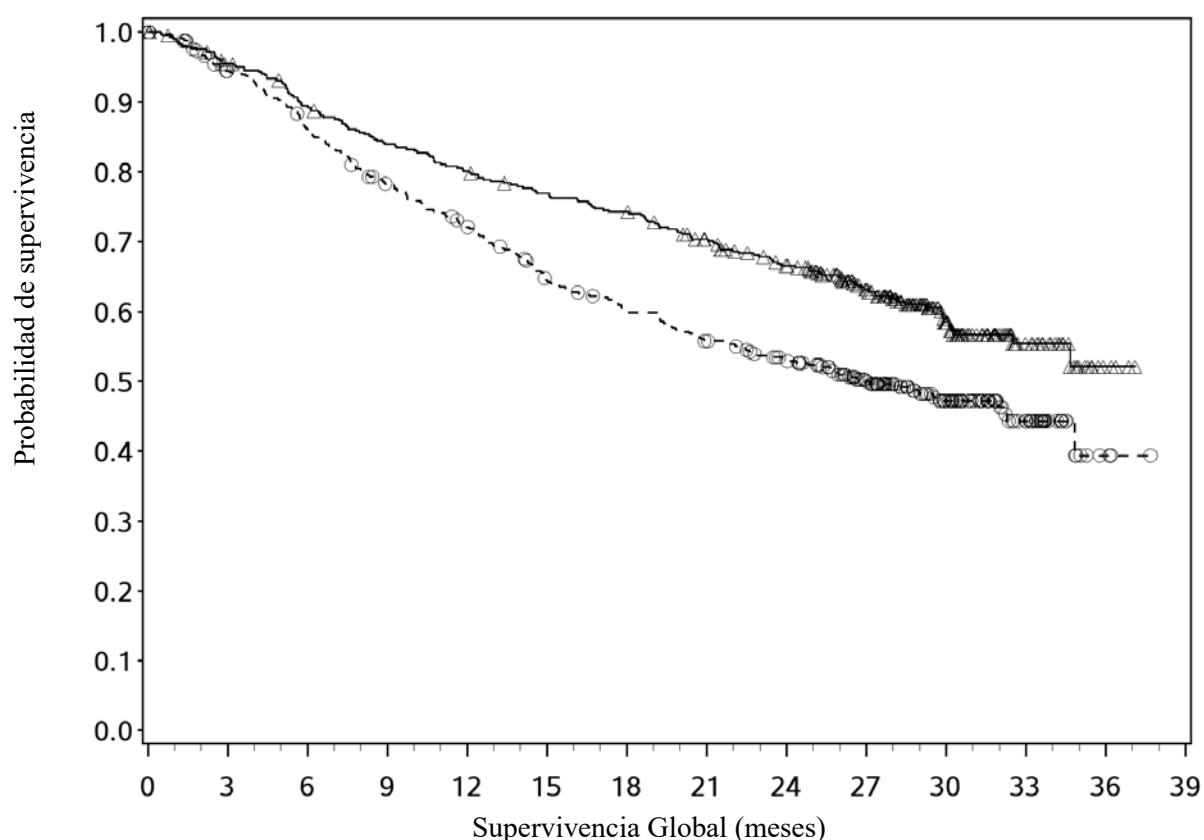
La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg para el tratamiento del CCR avanzado/metastásico se evaluó en un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto (CA209214). El estudio incluyó pacientes (18 años o mayores) con carcinoma de células renales con un componente de células claras avanzado o metastásico, no tratado previamente. La población evaluada para la eficacia primaria incluyó pacientes de riesgo intermedio/alto con al menos 1 o más de 6 factores de riesgo pronósticos de acuerdo al criterio del consorcio internacional sobre bases de datos del carcinoma de células renales metastásico (IMDC, por sus siglas en inglés) (menos de un año desde el momento del diagnóstico inicial de carcinoma de células renales hasta la aleatorización, puntuación de <80% del Karnofsky Performance Score (KPS), hemoglobina menor del límite inferior normal, calcio corregido mayor de 10 mg/dl, recuento de plaquetas mayor del límite superior normal y recuento absoluto de neutrófilos mayor del límite superior normal). Este ensayo incluyó pacientes con independencia de su expresión de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del estudio los pacientes con puntuación Karnofsky de <70% y pacientes con algún antecedente o presencia de metástasis cerebrales, enfermedad autoinmune activa, o condiciones médicas que requirieran tratamiento sistémico de inmunosupresión. Los pacientes se estratificaron por la puntuación pronóstica IMDC y la región.

Se aleatorizaron en el ensayo un total de 1.096 pacientes, de los cuales 847 pacientes tenían CCR de riesgo intermedio/alto y recibieron nivolumab 3 mg/kg (n = 425) administrado por vía intravenosa durante 60 minutos en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas durante 4 dosis seguido de nivolumab 3 mg/kg en monoterapia cada 2 semanas, o sunitinib (n = 422) 50 mg al día por vía oral durante un periodo de 4 semanas seguido de un periodo de 2 semanas de descanso cada ciclo. El tratamiento continuó mientras se observara beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fuera tolerado. Las primeras evaluaciones del tumor se realizaron 12 semanas después de la aleatorización y continuaron cada 6 semanas durante el primer año y después cada 12 semanas hasta progresión o suspensión del tratamiento, lo que ocurriera más tarde. El tratamiento más allá de la progresión, establecida por el investigador según criterios RECIST, versión 1.1, se permitió si el paciente presentaba beneficio clínico y toleraba el medicamento del ensayo según lo determinado por el investigador. Las medidas principales de los resultados de eficacia fueron SG, TRO y SLP determinadas por un comité de revisión central independiente y ciego (BICR, por sus siglas en inglés) en pacientes de riesgo intermedio/alto.

En general, las características basales estaban equilibradas entre los dos grupos. La mediana de edad era de 61 años (rango: 21-85) con 38% ≥ 65 años y 8% ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes eran hombres (73%) y blancos (87%), y el 31% y 69% de los pacientes tenían un KPS basal de 70 a 80% y de 90 a 100%, respectivamente. La mediana de la duración del tiempo entre el diagnóstico inicial y la aleatorización fue de 0,4 años tanto en el grupo de nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg como en el de sunitinib. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7,9 meses (rango: 1 día - 21,4⁺ meses) en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab y de 7,8 meses (rango: 1 día - 20,2⁺ meses) en los pacientes tratados con sunitinib. El tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab continuó más allá de la progresión en el 29% de los pacientes.

Las curvas de Kaplan-Meier para SG (con un seguimiento mínimo de 24 meses) en pacientes de riesgo intermedio/alto se muestran en la Figura 11.

Figura 11: Curvas de Kaplan-Meier para SG en pacientes de riesgo intermedio/alto (CA209214)



Número de Sujetos en Riesgo

Nivolumab + Ipilimumab

425 399 372 348 332 317 306 282 257 201 102 33 4 0

Sunitinib

422 387 352 316 288 253 233 216 196 147 87 36 3 0

—△— Nivolumab + ipilimumab (eventos: 166/425), mediana e IC del 95,0%: NA (32,49; NA)

--○-- Sunitinib (eventos: 209/422), mediana e IC del 95,0%: 26,97 (22,08; 34,83)

En los pacientes de riesgo intermedio/alto, se observó beneficio en SG en el grupo de nivolumab en combinación con ipilimumab frente a sunitinib con independencia de la expresión de PD-L1 en el tumor. La mediana de SG para los pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor no se alcanzó con nivolumab en combinación con ipilimumab y fue de 19,61 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,52; IC del 95%: 0,34; 0,78). Para los pacientes con expresión de PD-L1 $< 1\%$ en el tumor, la mediana de SG fue de 34,7 meses con nivolumab en combinación con ipilimumab y de 32,2 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,70; IC del 95%: 0,54; 0,92).

En el ensayo CA209214 también se aleatorizaron 249 pacientes de riesgo favorable de acuerdo a los criterios IMDC a nivolumab en combinación con ipilimumab (n = 125) o a sunitinib (n = 124). Estos pacientes no fueron evaluados como parte de la población para la eficacia primaria. La SG en los pacientes de riesgo favorable que recibieron nivolumab en combinación con ipilimumab comparado con sunitinib tuvo un hazard ratio de 1,13 (IC del 95%: 0,64; 1,99; p = 0,6710).

No hay datos sobre el uso de nivolumab en combinación con ipilimumab en pacientes con histología sólo de células no claras en primera línea de CCR.

Los resultados de eficacia para los pacientes de riesgo intermedio/alto del análisis primario (seguimiento mínimo de 17,5 meses) se muestran en la Tabla 19.

Tabla 19: Resultados de eficacia en pacientes de riesgo intermedio/alto (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Supervivencia global		
Eventos	140 (33%)	188 (45%)
Hazard ratio ^a	0,63	
IC 99,8%	(0,44; 0,89)	
valor-p ^{b, c}	< 0,0001	
Mediana (IC 95%)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Tasa (IC 95%)		
A los 6 meses	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
A los 12 meses	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
Supervivencia libre de progresión		
Eventos	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Hazard ratio ^a	0,82	
IC 99,1%	(0,64; 1,05)	
valor-p ^{b, h}	0,0331	
Mediana (IC 95%)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Respuesta objetiva confirmada (BICR)	177 (41,6%)	112 (26,5%)
(IC 95%)	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
Diferencia en TRO (IC 95%) ^d	16,0 (9,8; 22,2)	
valor-p ^{e, f}	< 0,0001	
Respuesta completa (RC)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Respuesta parcial (RP)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Enfermedad estable (EE)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
Mediana de la duración de la respuesta^g		
Meses (rango)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Mediana del tiempo hasta la respuesta		
Meses (rango)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)

^a Basado en un modelo de riesgo proporcional estratificado.

^b Basado en una prueba de rangos logarítmicos estratificada.

^c El valor-p se compara con un alfa de 0,002 para conseguir significación estadística.

^d Diferencia ajustada por estrato.

^e Basado en el método DerSimonian-Laird estratificado.

^f El valor-p se compara con un alfa de 0,001 para conseguir significación estadística.

^g Calculada utilizando el método de Kaplan-Meier.

^h El valor-p se compara con un alfa de 0,009 para conseguir significación estadística.

“+” indica una observación censurada.

NE = no estimable

Se realizó un análisis actualizado de SG cuando todos los pacientes tenían un seguimiento mínimo de 24 meses (ver Figura 11). En el momento de este análisis, el hazard ratio fue 0,66 (IC del 99,8% 0,48-0,91) con 166/425 eventos en el grupo de la combinación y 209/422 eventos en el grupo de sunitinib. A los 18 meses, la tasa de SG fue 74,3 (IC del 95% 69,8-78,2) para nivolumab en combinación con ipilimumab y 59,9 (IC del 95% 54,9-64,5) para sunitinib. A los 24 meses, la tasa de SG fue 66,5 (IC del 95% 61,8-70,9) para nivolumab en combinación con ipilimumab y 52,9 (IC del 95% 47,9-57,7) para sunitinib.

Los pacientes ≥ 75 años representaron el 8% de todos los pacientes de riesgo intermedio/alto en el ensayo CA209214 y la combinación de nivolumab con ipilimumab mostró un efecto numéricamente menor sobre la SG (HR 0,97, IC del 95%: 0,48; 1,95) en este subgrupo frente a la población general.

Debido al pequeño tamaño de este subgrupo, no se pueden extraer conclusiones definitivas de estos datos.

Linfoma de Hodgkin clásico

La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg como agente único para el tratamiento de LHc en recaída o refractario después de TAPH se evaluó en dos ensayos multicéntricos, abiertos, de brazo único (CA209205 y CA209039).

CA209205 es un ensayo Fase 2 en marcha, abierto, multi-cohorte, de brazo único de nivolumab en LHc. Incluyó 243 pacientes que habían recibido TAPH; la Cohorte A incluyó 63 pacientes (26%) que no habían recibido tratamiento previo con brentuximab vedotina; la cohorte B incluyó 80 pacientes (33%) que habían recibido brentuximab vedotina después de TAPH; y la Cohorte C incluyó 100 pacientes (41%) que habían recibido brentuximab vedotina antes y/o después de TAPH, de los cuales 33 pacientes (14%) recibieron brentuximab vedotina antes de TAPH. Todos los pacientes recibieron nivolumab 3 mg/kg en monoterapia por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas. La primera evaluación del tumor se realizó 9 semanas después de empezar el tratamiento y continuó a partir de entonces hasta progresión de la enfermedad o suspensión del tratamiento. La medida de la variable primaria de eficacia fue la TRO evaluada por un IRRC. Las medidas adicionales de eficacia incluyeron duración de la respuesta, Supervivencia libre de progresión y Supervivencia Global.

CA209039 es un ensayo Fase 1b, abierto, multicéntrico, de escalada de dosis y dosis múltiple de nivolumab en neoplasias hematológicas en recaída o refractarias, que incluyó 23 pacientes con LHc tratados con nivolumab 3 mg/kg en monoterapia; entre ellos, 15 pacientes habían recibido tratamiento con brentuximab vedotina previamente como terapia de rescate después de un TAPH, similar a la Cohorte B del ensayo CA209205. La primera evaluación del tumor se realizó 4 semanas después de empezar el tratamiento y continuó a partir de entonces hasta progresión de la enfermedad o suspensión del tratamiento. Las evaluaciones de eficacia incluyeron la evaluación de la TRO por el investigador, retrospectivamente evaluado por un IRRC y la duración de la respuesta.

Se han integrado los datos de los 80 pacientes de la Cohorte B del ensayo CA209205 y de los 15 pacientes del ensayo CA209039 que recibieron tratamiento con brentuximab vedotina después de un TAPH. También se presentan los datos de 100 pacientes de la Cohorte C del ensayo CA209205 que recibieron brentuximab antes y/o después de TAPH. Las características basales fueron similares en los dos ensayos y cohortes (ver Tabla 20 a continuación).

Tabla 20: Características basales de los pacientes de las Cohortes B y C del CA209205 y del ensayo CA209039

	CA209205 Cohorte B y CA209039 (n = 95)	CA209205 Cohorte B^a (n = 80)	CA209039 (n = 15)	CA209205 Cohorte C^b (n = 100)
Mediana de edad, años (rango)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)	32,0 (19–69)
Género	61 (64%) H 34 (36%) M	51 (64%) H 29 (36%) M	10 (67%) H 5 (33%) M	56 (56%) H 44 (44%) M
Estado ECOG				
0	49 (52%)	42 (52,5%)	7 (47%)	50 (50%)
1	46 (48%)	38 (47,5%)	8 (53%)	50 (50%)
≥5 líneas de tratamiento sistémico previas	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)	30 (30%)
Radioterapia previa				
TAPH previo				
1	87 (92%)	74 (92,5%)	13 (87%)	100 (100%)
≥2	8 (8%)	6 (7,5%)	2 (13%)	0 (0%)
Años desde el trasplante más reciente hasta la primera dosis del tratamiento del ensayo, mediana (mín-máx)	3,5 (0,2–19,0)	3,4 (0,2–19,0)	5,6 (0,5–15,0)	1,7 (0,2–17,0)

^a 18/80 (22,5%) de los pacientes en la Cohorte B del ensayo CA209205 presentaron Síntomas-B en el momento basal.

^b 25/100 (25%) de los pacientes en la Cohorte C del ensayo CA209205 presentaron Síntomas-B en el momento basal.

La eficacia de ambos ensayos se evaluó por el mismo IRRC. Los resultados se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21: Resultados de eficacia en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en recaída/refractario

	CA209205 Cohorte B ^a y CA209039	CA209205 Cohorte B ^a	CA209039
Número (n)/ Seguimiento mínimo (meses)	(n = 95/12,0)	(n = 80/12,0)	(n = 15/12,0)
Tasa de Respuesta Objetiva; n (%); (IC 95%)	63 (66%); (56, 76)	54 (68%); (56, 78)	9 (60%); (32, 84)
Remisión Completa (RC); n (%); (IC 95%)	6 (6%); (2, 13)	6 (8%); (3, 16)	0 (0%); (0, 22)
Remisión Parcial (RP); n (%); (IC 95%)	57 (60%); (49, 70)	48 (60%); (48, 71)	9 (60%); (32, 84)
Enfermedad estable, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Duración de la respuesta (meses)^b			
Mediana (IC 95%)	13,1 (9,5; NE)	13,1 (8,7; NE)	12,0 (1,8; NE)
Rango	0,0+-23,1+	0,0+-14,2+	1,8-23,1+
Mediana del tiempo hasta respuesta			
Meses (rango)	2,0 (0,7-11,1)	2,1 (1,6-11,1)	0,8 (0,7-4,1)
Mediana de la duración del seguimiento			
Meses (rango)	15,8 (1,9-27,6)	15,4 (1,9-18,5)	21,9 (11,2-27,6)
Supervivencia Libre de Progresión			
Tasa (IC 95%) a los 12 meses	57 (45; 68)	55 (41; 66)	69 (37; 88)

“+” representa una observación censurada.

^a El seguimiento estaba en marcha en el momento de la presentación de los datos

^b Datos inestables debido a la limitación de la duración de la respuesta de la Cohorte B a causa de la censura.

NE = no-estimado

En la Tabla 22 se presentan datos de mayor duración de seguimiento para la cohorte B (mínimo 20,5 meses) y datos de eficacia para la Cohorte C del ensayo CA209205.

Tabla 22: Resultados de eficacia actualizados en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractarios de mayor duración de seguimiento del ensayo CA209205

	CA209205 Cohorte B ^a	CA209205 Cohorte C ^a
Número (n)/ seguimiento mínimo (meses)	(n = 80/20,5)	(n = 100/13,7) ^b
Respuesta Objetiva, n (%); (95% IC)	54 (68%); (56, 78)	73 (73%); (63, 81)
Remisión completa (RC), n (%); (95% IC)	10 (13%); (6, 22)	12 (12%); (6, 20)
Remisión parcial (RP), n (%); (95% IC)	44 (55%); (44, 66)	61 (61%); (51, 71)
Enfermedad estable, n (%)	17 (21)	15 (15%)
Duración de la respuesta en todos los respondedores (meses)^c		
Mediana (95% IC)	15,9 (7,8, 20,3)	14,5 (9,5, 16,6)
Rango	0,0 ⁺ -21,0 ⁺	(0,0 ⁺ -16,8 ⁺)
Duración de la respuesta en RC (meses)		
Mediana (95% IC)	20,3 (3,8, NE)	14,5 (8,2, NE)
Rango	1,6 ⁺ -21,0 ⁺	(0,0 ⁺ -16,5 ⁺)
Duración de la respuesta en RP (meses)		
Mediana (95% IC)	10,6 (6,8, 18,0)	13,2 (9,4, 16,6)
Rango	0,0 ⁺ -20,7 ⁺	(0,0 ⁺ -16,8 ⁺)
Mediana del tiempo hasta respuesta		
Meses (rango)	2,2 (1,6-9,1)	2,1 (0,8, 8,6)
Mediana de duración del seguimiento		
Meses (rango)	22,7 (1,9-27,2)	16,2 (1,4, 20,4)
Supervivencia libre de progresión		
Tasa (95% IC) a 12 meses	51 (38, 62)	49 (37, 60)
Tasa (95% IC) a 18 meses	47 (35, 59)	—
Supervivencia global		
Mediana	No alcanzada	No alcanzada
Tasa (95% IC) a 12 meses	95 (87, 98)	90 (82, 94)
Tasa (95% IC) a 18 meses	91 (82, 96)	—

“+” representa una observación censurada.

^a El seguimiento estaba en marcha en el momento de la presentación de los datos

^b Los pacientes de la Cohorte C (n = 33) que habían recibido brentuximab vedotina antes del TAPH presentaron una Tasa de Respuesta Objetiva del 70% (95% IC: 51, 84), RC del 15% (95% IC: 5, 32), RP del 55% (95% IC: 36, 72). La mediana de duración de la respuesta fue de 13,2 meses (95% IC: 8,2, NE)

^c Determinada para los sujetos con RC o RP

NE = no estimado

El 22% (53/243) de los pacientes del ensayo CA209205 presentaban síntomas-B al inicio. El tratamiento con nivolumab dio lugar a una rápida resolución de los síntomas-B en el 88,7% (47/53) de los pacientes, con una mediana de tiempo hasta la resolución de 1,9 meses.

En un análisis post-hoc de los 80 pacientes de la Cohorte B del ensayo CA209205, se encontró que 37 no habían tenido respuesta al tratamiento previo con brentuximab vedotina. Entre estos 37 pacientes, el tratamiento con nivolumab obtuvo una TRO de 59,5% (22/37). La mediana de la duración de la respuesta es 13,14 meses (13,14; N.A.) para los 22 respondedores a nivolumab que no habían logrado alcanzar respuesta previa al tratamiento con brentuximab vedotina.

Cáncer de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg en monoterapia para el tratamiento del CCECC metastásico o recurrente se evaluó en un ensayo abierto de fase 3 y aleatorizado (CA209141). El ensayo incluyó pacientes (18 años de edad o mayores), con CCECC recurrente o metastásico histológicamente confirmado (cavidad oral, faringe, laringe), de estadio III/IV y que no eran candidatos a tratamiento local con intención curativa (cirugía o radioterapia con o sin quimioterapia) y

que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses tras recibir una pauta de tratamiento basado en platino y tuvieron un estado funcional, ECOG, de 0 ó 1. La pauta de tratamiento previo basado en platino, se pudo administrar en adyuvancia, neoadyuvancia, en el tumor primario, recurrente o metastásico. Los pacientes se reclutaron de forma independiente de la expresión de PD-L1 en el tumor o de la expresión del virus del papiloma humano (VPH). Se excluyeron del ensayo, los pacientes con enfermedad autoinmune activa, condiciones médicas que requieran inmunosupresión, carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe, carcinoma de células escamosas con tumor primario de origen desconocido, de glándulas salivares o de histologías no escamosas (p.ej, melanoma de mucosas), o con metástasis cerebrales activas o leptomeníngeas. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas fueron elegibles si neurológicamente habían vuelto al nivel basal, como mínimo 2 semanas antes del reclutamiento y o habían abandonado el tratamiento con corticosteroides, o habían estabilizado o disminuido su dosis a < 10 mg diarios de prednisona o equivalente.

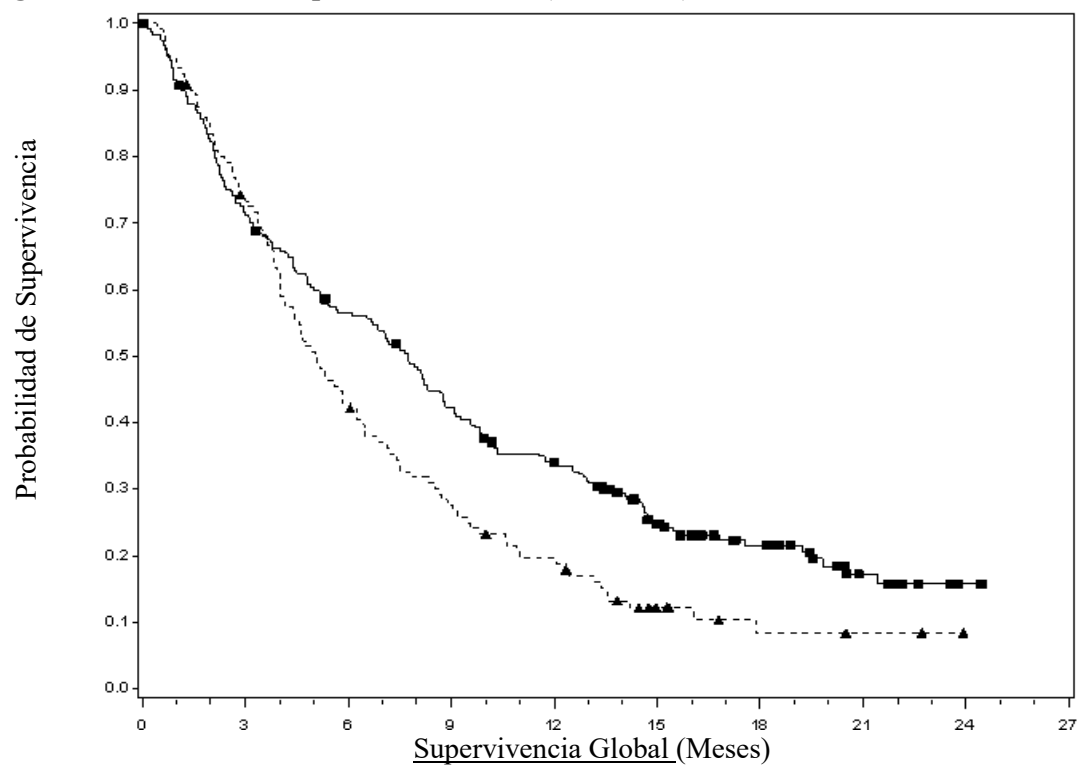
Un total de 361 pacientes fueron aleatorizados para recibir o nivolumab 3 mg/kg (n = 240) administrados por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas o el tratamiento de elección del investigador cetuximab (n = 15), 400 mg/m² dosis de carga seguido por 250 mg/m² semanales o metotrexato (n = 52) 40 a 60 mg/m² semanales, o docetaxel (n = 54) 30 a 40 mg/m² semanales. Los pacientes se estratificaron en función de si habían recibido o no cetuximab. El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que no se toleró el tratamiento. Las evaluaciones del tumor se realizaron de acuerdo a los criterios RECIST versión 1,1, 9 semanas después de la aleatorización y continuaron cada 6 semanas. Se permitió el tratamiento después de la evaluación inicial del investigador de acuerdo a los criterios RECIST versión 1,1 como progresión en pacientes que recibían nivolumab, si el paciente tenía beneficio clínico y se toleraba el medicamento del ensayo de acuerdo a la decisión del investigador. La variable principal de eficacia fue SG. Las variables secundarias de eficacia, fueron SLP y TRO evaluados por el investigador. Se realizaron análisis de subgrupos pre-especificados para evaluar la eficacia por expresión de PD-L1 en el tumor a niveles predefinidos de 1%, 5% y 10%.

Se recogieron de forma sistemática muestras de tejido tumoral, antes del tratamiento para realizar los análisis de eficacia previamente planificados de acuerdo a la expresión de PD-L1 en el tumor. La expresión de PD-L1 en el tumor, se determinó utilizando el test de PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Las características basales estaban en general equilibradas entre los dos grupos. La mediana de edad fue 60 años (rango: 28-83) con un 31% ≥ 65 años y un 5% ≥ 75 años, el 83% fueron varones y un 83% fueron blancos. El estado funcional ECOG en el nivel basal fue 0 (20%) o 1 (78%), un 77% eran fumadores y exfumadores, un 90% tenía enfermedad en el estadio IV, un 66% tenía dos o más lesiones, el 45%, 34% y 20% recibieron 1, 2, o 3 o más líneas de tratamiento sistémico previas, respectivamente, y un 25% eran VPH-16 positivos.

Con un seguimiento mínimo de 11,4 meses, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG para los pacientes aleatorizados al grupo de nivolumab comparado con el grupo de tratamiento de elección del investigador. Las curvas Kaplan-Meier para SG se muestran en la Figura 12. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 23.

Figura 12: Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209141)



Número de Sujetos en riesgo

Nivolumab

240 169 132 98 76 45 27 12 3

Elección del investigador

121 88 51 32 22 9 4 3 0

—■— Nivolumab 3 mg/kg (eventos: 184/240), mediana e IC 95%: 7,72 (5,68; 8,77)

--▲-- Elección del investigador (eventos: 105/121), mediana e IC 95%: 5,06 (4,04; 6,24)

Tabla 23: Resultados de eficacia (CA209141)

	nivolumab (n = 240)	investigator's choice (n = 121)
Supervivencia Global		
Eventos	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Hazard ratio ^a		0,71
(IC 95%)		(0,55; 0,90)
p-value ^b		0,0048
Mediana (IC 95%) (meses)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Tasa (IC 95%) a 6 meses	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Tasa (IC 95%) a 12 meses	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Tasa (IC 95%) a 18 meses	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)
Supervivencia libre de Progresión		
Eventos	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Hazard ratio		0,87
IC 95%		(0,69; 1,11)
p-value		0,2597
Mediana (IC 95%) (meses)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Tasa (IC 95%) a 6 meses	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Tasa (IC 95%) a 12 meses	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)
Respuesta objetiva confirmada^c		
(IC 95%)	32 (13,3%) (9,3; 18,3)	7 (5,8%) (2,4; 11,6)
Odds ratio (IC 95%)		2,49 (1,07; 5,82)
Respuesta completa (RC)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Respuesta parcial (RP)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Enfermedad estable (EE)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
Mediana de tiempo hasta la respuesta		
Meses (rango)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
Mediana de la duración de la respuesta		
Meses (rango)	9,7 (2,8-20,3+)	4,0 (1,5+-8,5+)

^a Derivado de un modelo de riesgo proporcional estratificado.

^b Valor-p se obtiene a partir de una prueba de rangos logarítmicos estratificada por cetuximab previo; el correspondiente nivel de significación O'Brien-Fleming que limita la eficacia es 0,0227.

^c En el grupo de nivolumab hubo dos pacientes con RCs y siete pacientes con RPs que tenían una expresión tumoral de PD-L1 < 1%.

La expresión cuantificable de PD-L1 en el tumor se determinó en un 67% de pacientes en el grupo de nivolumab y 82% de pacientes en el grupo de elección del investigador. Los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor estaban equilibrados entre los dos grupos de tratamiento (nivolumab vs. elección del investigador) a cada nivel de expresión predefinido de PD-L1 en el tumor de $\geq 1\%$ (55% vs. 62%), $\geq 5\%$ (34% vs. 43%), o $\geq 10\%$ (27% vs. 34%).

Los pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor en todos los niveles de expresión predefinidos en el grupo de nivolumab demostraron una mayor probabilidad de mejorar la supervivencia, comparado con el grupo de elección del investigador. La magnitud del beneficio de SG fue consistente para los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor de $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ o $\geq 10\%$ (ver Tabla 24).

Tabla 24: SG por expresión de PD-L1 en el tumor (CA209141)

Expresión de PD-L1	Nivolumab	Elección del investigador	
SG por expresión de PD-L1 en el tumor			
	Número de eventos (número de pacientes)		Hazard Ratio no estratificado (IC 95%)
< 1%	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54; 1,29)
≥ 1%	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37; 0,77)
≥ 5%	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32; 0,80)
≥ 10%	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34; 0,95)

En un análisis exploratorio post-hoc utilizando un ensayo no validado, para determinar tanto la expresión de PD-L1 en las células tumorales y como la expresión de PD-L1 en las células inmunitarias asociadas al tumor (TAIC, por sus siglas en inglés) se analizaron en relación a la magnitud del efecto del tratamiento de nivolumab comparado con la elección del investigador. Este análisis demostró que no solo la expresión de PD-L1 en el tumor, sino también la expresión de PD-L1 en las TAIC parecía estar asociada con el beneficio de nivolumab frente a la elección del investigador (ver Tabla 25). No se pueden sacar conclusiones definitivas de estos datos, debido al pequeño número de pacientes en los subgrupos y a la naturaleza exploratoria del análisis.

Tabla 25: Eficacia por expresión de PD-L1 en el tumor y en las TAIC (CA209141)

	Mediana SG ^a (meses)		Mediana SLP ^a (meses)		TRO (%)	
	HR ^b (IC 95%)		HR ^b (IC 95%)		(IC 95%) ^c	
	nivolumab	elección del investigador	nivolumab	elección del investigador	nivolumab	elección del investigador
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC abundante^d (61 nivolumab, 47 elección del investigador)	9,10 0,43 (0,28; 0,67)	4,60	3,19 0,48 (0,31; 0,75)	1,97	19,7 (10,6; 31,8)	0 (0; 7,5)
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC rara^d (27 nivolumab, 14 elección del investigador)	6,67 0,89 (0,44; 1,80)	4,93	1,99 0,93 (0,46; 1,88)	2,04	11,1 (2,4; 29,2)	7,1 (0,2; 33,9)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC abundante^d (43 nivolumab, 25 elección del investigador)	11,73 0,67 (0,38; 1,18)	6,51	2,10 0,96 (0,55; 1,67)	2,73	18,6 (8,4; 33,4)	12,0 (2,5; 31,2)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC rara^d (27 nivolumab, 10 elección del investigador)	3,71 1,09 (0,50; 2,36)	4,85	1,84 1,91 (0,84; 4,36)	2,12	3,7 (< 0,1; 19,0)	10,0 (0,3; 44,5)

^a SG y SLP se estimaron utilizando el método Kaplan-Meier.

^b El Hazard ratio en cada subgrupo derivado de un modelo de riesgo proporcional de Cox con tratamiento como la única covariable.

^c El intervalo de confianza para TRO se calculó utilizando el método de Clopper-Pearson.

^d El nivel de expresión de PD-L1+ TAIC en el microambiente tumoral se evaluó cualitativamente y se caracterizó como “numeroso”, “intermedio” y “raro” en base a las evaluaciones de los patólogos. Los grupos “numeroso” e “intermedio” se combinaron para definir grupo “abundante”.

Los pacientes evaluados por el investigador como cáncer orofaríngeo primario se analizaron para el VPH (determinación de p16 por inmunohistoquímica [IHC]). El beneficio de SG se observó con

independencia del estado del VPH (VPH-positivo: HR = 0,63; IC 95%: 0,38; 1,04, VPH-negativo: HR = 0,64; IC 95% : 0,40; 1,03, y VPH-desconocido HR = 0,78; IC 95%: 0,55; 1,10).

Los resultados notificados por el paciente (PROs, por su siglas en inglés) fueron evaluados utilizando la escala EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 y el nivel-3 EQ-5D. Durante 15 semanas de seguimiento, los pacientes tratados con nivolumab mostraron PROs, estables mientras que aquellos asignados al grupo tratamiento de elección del investigador mostraron descensos significativos en su funcionalidad (p.ej., escala física, escala social) y estado de salud, así como un incremento de la sintomatología (p.ej., fatiga, disnea, pérdida del apetito, dolor, problemas sensoriales, problemas de contacto social). Los datos de PRO se deben interpretar en el contexto de un ensayo con diseño abierto y por lo tanto tomarse con cautela.

Carcinoma urotelial

Estudio abierto fase 2 (CA209275)

Se evaluó la seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg como un agente único para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en un ensayo fase 2, multicéntrico, abierto, con un único brazo (CA209275).

El estudio incluyó pacientes (18 años de edad o mayores) que tuvieron progresión de la enfermedad durante o tras quimioterapia basada en platino para enfermedad avanzada o metastásica, o que tuvieron progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino. Los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1 y fueron incluidos independientemente de su estado de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del ensayo los pacientes con metástasis cerebrales activas o metástasis leptomeníngeas, enfermedad autoinmune activa, o condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica. Se excluyeron los pacientes que habían recibido más de 2 líneas anteriores de quimioterapia con metástasis hepáticas.

Un total de 270 pacientes que recibieron nivolumab 3 mg/kg administrados de forma intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas con un seguimiento mínimo de 8,3 meses fueron evaluados para la eficacia. El tratamiento continuó mientras se observara beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fuera tolerado. Las primeras evaluaciones tumorales se realizaron 8 semanas después del inicio del tratamiento y continuaron cada 8 semanas hasta las 48 semanas, luego se realizaron cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad o suspensión del tratamiento, lo que ocurriera más tarde. Las evaluaciones tumorales continuaron después de la suspensión del tratamiento en los pacientes que suspendieron el tratamiento por motivos diferentes a la progresión. Se permitió el tratamiento tras la progresión inicial definida por RECIST versión 1.1 evaluada por el investigador si el paciente presentaba un beneficio clínico, no presentaba progresión rápida de la enfermedad y toleraba el tratamiento del estudio a criterio del evaluador. La variable principal de eficacia fue la TRO determinada por un BICR. Las variables adicionales de eficacia incluyeron la duración de la respuesta, SLP y SG.

La mediana de edad fue de 66 años (rango: 38 a 90) con un 55% ≥ 65 años y un 14% ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes eran blancos (86%) y hombres (78%). El estado funcional basal ECOG era 0 (54%) o 1 (46%).

Tabla 26: Resultados de eficacia (CA209275)^a

	nivolumab (n = 270)
Respuesta objetiva confirmada (IC 95%)	54 (20,0%) (15,4; 25,3)
Respuesta completa (RC)	8 (3,0%)
Respuesta parcial (RP)	46 (17,0%)
Enfermedad estable (EE)	60 (22,2%)
Mediana de duración de la respuesta^b Meses (rango)	10,4 (1,9 ⁺ -12,0 ⁺)
Mediana de tiempo hasta la respuesta Meses (rango)	1,9 (1,6-7,2)
Supervivencia libre de progresión Eventos (%)	216 (80%)
Mediana (IC 95%) meses	2,0 (1,9; 2,6)
Tasa (IC 95%) a 6 meses	26,1 (20,9; 31,5)
Supervivencia global^c Eventos (%)	154 (57%)
Mediana (IC 95%) meses	8,6 (6,05; 11,27)
Tasa (IC 95%) a 12 meses	41,0 (34,8; 47,1)

	Nivel de expresión de PD-L1 en el tumor	
	< 1%	≥ 1%
Respuesta objetiva confirmada (IC 95%)		
	16% (10,3; 22,7) n=146	25% (17,7; 33,6) n=124
Mediana de duración de la respuesta Meses (rango)	10,4 (3,7; 12,0 ⁺)	No alcanzada (1,9 ⁺ ; 12,0 ⁺)
Supervivencia libre de progresión Mediana (IC 95%) meses	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Tasa (IC 95%) a 6 meses	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)
Supervivencia global Mediana (IC 95%) meses	5,9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NE)
Tasa (IC 95%) a 12 meses	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

“+” indica una observación censurada.

^a mediana de seguimiento de 11,5 meses.

^b dato inestable debido a la duración de la respuesta limitada.

^c incluyó 4 muertes relacionadas con el fármaco: 1 neumonitis, 1 fallo respiratorio agudo, 1 fallo respiratorio y 1 fallo cardiovascular.

NE: no estimable

Los resultados de un análisis exploratorio post-hoc indican que en los pacientes con baja (p. ej. <1%) o nula expresión de PD-L1 en el tumor, otras características del paciente (p. ej. metástasis hepáticas, metástasis viscerales, hemoglobina basal <10g/dl y estado funcional ECOG = 1) pueden contribuir al resultado clínico.

Estudio abierto fase 1/2 (CA209032)

CA209032 fue un estudio fase 1/2 abierto de múltiples cohortes que incluyó una cohorte de 78 pacientes (incluidos 18 sujetos que recibieron tratamiento cruzado planeado con la combinación de nivolumab 3 mg/kg más ipilimumab 1 mg/kg) con criterios de inclusión similares al estudio CA209275 tratados con nivolumab 3 mg/kg en monoterapia para carcinoma urotelial. Con un seguimiento mínimo de 9 meses, la TRO confirmada evaluada por el investigador fue 24,4% (IC 95%: 15,3; 35,4). La mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó (rango: 4,4-16,6⁺ meses). La mediana de la SG fue 9,7 meses (IC 95%: 7,26; 16,16) y las tasas estimadas de SG fueron 69,2% (IC: 57,7; 78,2) a 6 meses y 45,6% (IC: 34,2; 56,3) a 12 meses.

Seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada

No se han notificado diferencias generales en la seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes (< 65 años). Los datos de CCECC y tratamiento adyuvante del melanoma de los pacientes de 75 años o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población. Los datos de LHc de los pacientes de 65 años o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con nivolumab en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de tumores sólidos malignos, neoplasias malignas de tejido linfóide y neoplasias malignas del sistema nervioso central (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (FC) de nivolumab es lineal en el intervalo de dosis de 0,1 a 10 mg/kg. Las medias geométricas del aclaramiento (CL), la semivida terminal de nivolumab y la exposición media en el estado estable a 3mg/kg cada 2 semanas fueron 7,9 ml/h y 25,0 días, y 86,6 µg/ml respectivamente, de acuerdo con un análisis FC poblacional.

El CL de nivolumab en pacientes con LHc fue aproximadamente un 32% más bajo en comparación con CPNM. El CL basal de nivolumab en pacientes en tratamiento adyuvante del melanoma fue aproximadamente un 40% más bajo y el CL en el estado estacionario aproximadamente un 20% más bajo en relación a melanoma avanzado. Con los datos de seguridad disponibles, estos descensos en el CL no fueron clínicamente significativos.

No se ha caracterizado la ruta metabólica de nivolumab. Nivolumab se espera que se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que las IgG endógenas.

OPDIVO en combinación con ipilimumab: cuando nivolumab 1 mg/kg se administró en combinación con ipilimumab 3 mg/kg, el CL de nivolumab aumentó en un 29% y el CL de ipilimumab aumentó en un 9%, lo que no se consideró clínicamente significativo. Cuando nivolumab 3 mg/kg se administró en combinación con ipilimumab 1 mg/kg, el CL de nivolumab aumentó en un 1% y el CL de ipilimumab disminuyó en un 1,5%, lo que no se consideró clínicamente significativo.

Cuando se administró en combinación con ipilimumab, el CL de nivolumab aumentó en un 20% en presencia de anticuerpos anti-nivolumab y el CL de ipilimumab aumentó en un 5,7% en presencia de anticuerpos anti-ipilimumab. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

Poblaciones especiales

Un análisis FC poblacional sugirió que no había diferencias en el CL de nivolumab en función de la edad, el sexo, la raza, el tipo de tumor sólido, el tamaño del tumor y la insuficiencia hepática. Aunque el estado ECOG, la tasa de filtración glomerular (TFG) basal, la albúmina, el peso corporal y la insuficiencia hepática leve, tuvieron un efecto sobre el CL de nivolumab, el efecto no fue clínicamente significativo.

Insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal sobre el CL de nivolumab se evaluó en pacientes con insuficiencia renal leve (TFG < 90 y ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), moderada (TFG < 60 y ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) o grave (TFG < 30 y ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) en comparación con los pacientes con una función renal normal (TFG ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n = 342) en análisis FC poblacionales. No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el CL de nivolumab entre pacientes con insuficiencias renales leves o moderadas y pacientes con una función renal normal. Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática sobre el CL de nivolumab se evaluó en pacientes con insuficiencia renal leve (bilirrubina total de $1,0 \times$ a $1,5 \times$ LSN o AST > LSN según la definición de los criterios del *National Cancer Institute* para la insuficiencia hepática; n = 92) comparado con los pacientes con una función hepática normal (bilirrubina total y AST \leq LSN; n = 804) en los análisis FC poblacionales. No se encontraron diferencias clínicamente relevantes en el CL de nivolumab entre pacientes con insuficiencia hepática leve y con una función hepática normal. Nivolumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > de $1,5 \times$ a $3 \times$ LSN y cualquier valor de AST) o grave (bilirrubina total > $3 \times$ LSN y cualquier valor de AST) (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El bloqueo de la señalización PD-L1 se ha demostrado en modelos murinos de embarazos que interrumpe la tolerancia al feto e incrementa la pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal se evaluaron en monas que recibieron nivolumab dos veces a la semana desde el inicio de la organogénesis en el primer trimestre hasta el parto, a niveles de exposición 8 ó 35 veces superiores a los observados a la dosis clínica de 3 mg/kg de nivolumab (de acuerdo al AUC). Hubo un aumento dosis-dependiente en pérdidas de fetos y un incremento de la mortalidad neonatal, al inicio del tercer trimestre.

La progenie restante de las hembras tratadas con nivolumab sobrevivió a la terminación programada, sin signos clínicos, alteraciones respecto al desarrollo normal, efectos en el peso de los órganos o cambios patológicos macroscópicos o microscópicos asociados al tratamiento. Los resultados de los índices de crecimiento, así como de los parámetros teratogénicos, neuroconductuales, inmunológicos y de patología clínica a lo largo de un periodo postnatal de 6 meses fueron comparables a los del grupo control. Sin embargo, de acuerdo a este mecanismo de acción, la exposición del feto a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar alteraciones inmuno-relacionadas o alteraciones de la respuesta inmunitaria normal y se han notificado alteraciones inmuno-relacionadas en ratones knockout PD-1.

No se han realizado estudios de fertilidad con nivolumab.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato sódico dihidratado
Cloruro sódico
Manitol (E421)
Ácido pentético (ácido dietilentriaminopentaacético)
Polisorbato 80
Hidróxido sódico (para el ajuste del pH)
Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros. OPDIVO no se debe perfundir simultáneamente a través de la misma vía intravenosa con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años

Una vez abierto

Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto, el medicamento se debe perfundir o diluir y perfundir inmediatamente.

Tras la preparación de la perfusión

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, se ha demostrado la estabilidad física y química de OPDIVO durante 24 horas entre 2°C y 8°C, protegido de la luz y un máximo de 8 horas a 20°C-25°C y expuesta a la luz ambiental; (este periodo máximo de 8 horas del total de 24 horas se debe incluir en el periodo de administración del producto).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

El vial sin abrir puede almacenarse a temperatura ambiente no superior a 25°C sin proteger de la luz hasta 48 horas.

Para las condiciones de conservación tras la preparación de la perfusión, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

4 ml de concentrado estéril en un vial de 10 ml (vidrio de Tipo I) con un tapón (caucho de butilo revestido) y un sello de tipo flip-off de color azul oscuro (aluminio). Envase con 1 vial.

10 ml de concentrado estéril en un vial de 10 ml (vidrio de Tipo I) con un tapón (caucho de butilo revestido) y un sello de tipo flip-off de color gris (aluminio). Envase con 1 vial.

24 ml de concentrado estéril en un vial de 25 ml (vidrio de Tipo I) con un tapón (caucho de butilo revestido) y un sello de tipo flip-off de color rojo mate (aluminio). Envase con 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La preparación la debe realizar personal formado de acuerdo con la normas de buenas prácticas, especialmente en lo que respecta a la asepsia.

Preparación y administración

Cálculo de la dosis

Puede ser necesario más de un vial de OPDIVO de concentrado de OPDIVO para suministrar la dosis total al paciente.

Nivolumab en monoterapia:

La dosis prescrita para el paciente es 240 mg o 480 mg independientemente del peso corporal dependiendo de la indicación (ver sección 4.2)

Nivolumab en combinación con ipilimumab:

La dosis prescrita para el paciente se administra en mg/kg. De acuerdo con esta dosis prescrita, calcular la dosis total a administrar.

- La dosis total de nivolumab en mg = el peso del paciente en kg \times la dosis prescrita en mg/kg.
- El volumen de OPDIVO concentrado para preparar la dosis (ml) = la dosis total en mg, dividida entre 10 (la concentración del concentrado de OPDIVO es 10 mg/ml).

Preparación de la perfusión

Hay que garantizar una manipulación aséptica al preparar la perfusión.

OPDIVO se puede utilizar para administración intravenosa:

- sin dilución, después de transferir a un recipiente para perfusión utilizando una jeringa estéril adecuada; o
- tras su dilución de acuerdo a las siguientes instrucciones:
 - la concentración final de la perfusión debe oscilar entre 1 y 10 mg/ml.
 - el volumen total de perfusión no debe superar 160 ml. Para pacientes cuyo peso sea menor de 40 kg, el volumen total de la perfusión no superará los 4 ml, por kg de peso del paciente.

El concentrado de OPDIVO se puede diluir con:

- solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%); o
- solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%).

PASO 1

- Inspeccionar el concentrado de OPDIVO para la detección de partículas o cambios de color. No agitar el vial. El concentrado de OPDIVO es un líquido de transparente a opalescente, de incoloro a amarillo pálido. Deseche el vial si la solución está turbia, descolorida o si contiene otras partículas que no sean unas pocas de translúcidas a blancas.
- Extraer el volumen necesario de concentrado de OPDIVO empleando una jeringa estéril adecuada.

PASO 2

- Transferir el concentrado a un frasco de vidrio estéril evacuado o envase para solución IV (PVC o poliolefina).
- Si procede, diluir con el volumen preciso de solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%). Para facilitar la preparación, el concentrado se puede pasar directamente a una bolsa pre-cargada que contiene el volumen adecuado de una solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%).
- Mezclar suavemente la perfusión por rotación manual. No agitar.

Administración

La perfusión de OPDIVO no se debe administrar en forma de inyección en bolo intravenoso.

Administrar la perfusión de OPDIVO por vía intravenosa durante un periodo de tiempo de 30 ó 60 minutos, dependiendo de la dosis.

La perfusión de OPDIVO no se debe perfundir simultáneamente a través de la misma vía intravenosa con otros medicamentos. Usar una vía de perfusión aparte para la perfusión.

Usar un equipo de perfusión y un filtro en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 μ m a 1,2 μ m).

La perfusión de OPDIVO es compatible con contenedores de PVC y poliolefina, frascos de vidrio, equipos de perfusión de PVC y filtro en línea con membranas de poliétersulfona con tamaños de poro de 0,2 μ m a 1,2 μ m.

Tras la administración de la dosis, de nivolumab purgar la vía con una solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%).

Eliminación

No almacenar la solución para perfusión no utilizada para su reutilización. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1014/001
EU/1/15/1014/002
EU/1/15/1014/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19/junio/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

20/01/2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>