

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ 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.

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).

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.

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 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 3 mg/kg de nivolumab administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

OPDIVO en combinación con ipilimumab

La dosis recomendada es 1 mg/kg de nivolumab, administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 3 semanas para las primeras 4 dosis en combinación con 3 mg/kg de ipilimumab administrados por vía intravenosa durante 90 minutos.

Después se continúa con una segunda fase en la que se administran 3 mg/kg de nivolumab por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas. La primera dosis de nivolumab en monoterapia se debe administrar 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab.

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. 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 en los paciente 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 1. Las directrices detalladas para el manejo de las reacciones adversas inmunorrelacionadas se describen en la sección 4.4.

Tabla 1: Modificaciones del tratamiento recomendadas para OPDIVO u OPDIVO en combinación con ipilimumab

Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunorrelacionada	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 Inmunorrelacionada	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	Suspender de forma permanente el tratamiento
	Diarrea o colitis de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Hepatitis inmunorrelacionada	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 inmunorrelacionada 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 inmunorrelacionadas	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 ^a 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 inmunorrelacionadas	Erupción cutánea de Grado 3	Suspender la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado
	Erupción cutánea de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento

Tabla 1: 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)
	Grado 3 (la primera vez que ocurre)	Suspender la(s) dosis
	Miocarditis Grado 3	Suspender de forma permanente el tratamiento
Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas	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 La recomendación para el uso de tratamiento hormonal de sustitución se incluye en la sección 4.4.

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 las secciones 5.1 y 5.2).

Los datos de los pacientes con CPNM y CCECC de 75 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones sobre esta población.

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 60 minutos. 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 hasta una concentración tan baja como 1 mg/ml 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%).

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 dilución 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 inmunorrelacionadas con mayor frecuencia cuando se utiliza nivolumab en combinación con ipilimumab que cuando se utiliza nivolumab en monoterapia. La mayoría de las reacciones adversas inmunorrelacionadas 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 embolismo 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, alteraciones de los valores de laboratorio que indican alteraciones de electrolitos, 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.

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 inmunorrelacionadas, 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 sin corticosteroides 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 inmunorrelacionada grave, recurrente y ante cualquier reacción adversa inmunorrelacionada que pueda ser potencialmente mortal.

Neumonitis inmunorrelacionada

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 inmunorrelacionada

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 deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.

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 inmunorrelacionada

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 inmunorrelacionada 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 inmunorrelacionadas

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 inmunorrelacionados.

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 inmunorrelacionadas

Se ha observado erupción cutánea 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 cutáneas de Grado 3 y suspenderse definitivamente con erupciones cutáneas de Grado 4. Las erupciones cutáneas 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 inmunorrelacionadas

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

Para sospecha de reacciones adversas inmunorrelacionadas, 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 inmunorrelacionada recurrente y por cualquier reacción adversa inmunorrelacionada que suponga una amenaza para la vida.

Raramente, 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.

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

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

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 (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).

Cáncer de Pulmón No Microcítico

Se excluyeron de los ensayos clínicos de CPNM los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , con metástasis cerebrales activas o con enfermedad autoinmune o enfermedad intersticial pulmonar sintomática, y pacientes que hubieran recibido inmunosupresores sistémicos antes de su entrada en el ensayo (ver las secciones 4.5 y 5.1). 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.

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 del ensayo pivotal de CCR 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 se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de valorar cuidadosamente 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. 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 Hodgkin clásico

Los resultados preliminares del seguimiento de los pacientes que han recibido un TPH alogénico después de una exposición previa a nivolumab mostraron un número de casos mayor de lo esperado de enfermedad de injerto contra huésped aguda (EICHa) y mortalidad relacionada con el trasplante (MRT). Se debe valorar detenidamente caso por caso 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).

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 inmunorrelacionadas. 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

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 cutánea (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 24 meses.

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 cutánea (52%), fatiga (46%), diarrea (43%), prurito (36%), náuseas (26%), pirexia (19%), disminución del apetito (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 ó 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 ó 4 durante la fase de combinación inicial. Entre los 147 pacientes en este grupo que continuaron tratamiento con nivolumab en monoterapia, 47 (32%) experimentaron como mínimo una reacción adversa de Grado 3 ó 4 durante la fase de monoterapia.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los datos agrupados de los pacientes tratados con nivolumab en monoterapia (n = 2.578) y de los pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (n = 448) se presentan en la Tabla 2. 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 (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ 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 2: Reacciones adversas

	Nivolumab en monoterapia	Nivolumab en combinación con ipilimumab
Infecciones e infestaciones		
Frecuentes	infección del tracto respiratorio superior	neumonía, infección del tracto respiratorio superior
Poco frecuentes	neumonía ^a , bronquitis	bronquitis
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}	
Frecuentes		eosinofilia
Poco frecuentes	eosinofilia	
Trastornos del sistema inmunológico		
Frecuentes	reacción relacionada con la perfusión ^c , hipersensibilidad ^c	reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad
Poco frecuentes		sarcoidosis
Raras	reacción anafiláctica ^c	
No conocida	rechazo de trasplantes de órganos sólidos	rechazo de trasplantes de órganos sólidos
Trastornos endocrinos		
Muy frecuentes		hipotiroidismo
Frecuentes	hipotiroidismo, hipertiroidismo	insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipofisitis, hipertiroidismo, tiroiditis
Poco frecuentes	insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipofisitis, tiroiditis, diabetes mellitus	cetoacidosis diabética ^c , diabetes mellitus ^c
Raras	cetoacidosis diabética	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Muy frecuentes		disminución del apetito
Frecuentes	disminución del apetito	deshidratación
Poco frecuentes	deshidratación, acidosis metabólica	
Trastornos hepato biliares		
Frecuentes		hepatitis ^c
Poco frecuentes	hepatitis ^c	
Raras	colestasis	
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes		cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica, cefalea, mareo	neuropatía periférica, mareo
Poco frecuentes	Polineuropatía, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente)	síndrome Guillain-Barré, polineuropatía, neuritis, parálisis del nervio peroneal, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), encefalitis ^c
Raras	síndrome Guillain-Barré, desmielinización, síndrome miasténico, encefalitis ^{a,c}	
Trastornos oculares		
Frecuentes		uveítis, visión borrosa
Poco frecuentes	uveítis, visión borrosa, ojo seco	
No conocida	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^h	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^h

Trastornos cardíacos		
Frecuentes		taquicardia
Poco frecuentes	taquicardia	arritmia (incluyendo arritmia ventricular) ^{a,d} , fibrilación auricular, miocarditis ^{a,f}
Raras	arritmia (incluyendo arritmia ventricular) ^d , fibrilación auricular, miocarditis ^{a,f}	
Trastornos vasculares		
Frecuentes	hipertensión	hipertensión
Raras	vasculitis	
Trastornos respiratorios. torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes		disnea
Frecuentes	neumonitis ^{a,c} , disnea ^a , tos	neumonitis ^{a,c} , embolismo pulmonar ^a , tos
Poco frecuentes	derrame pleural	derrame pleural
Raras	infiltración pulmonar	
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	diarrea, náuseas	colitis ^a , diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Frecuentes	colitis ^a , estomatitis, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, sequedad bucal	estomatitis, pancreatitis, estreñimiento, sequedad bucal
Poco frecuentes	pancreatitis, gastritis	perforación intestinal ^a , gastritis, duodenitis
Raras	úlcera duodenal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	erupción cutánea ^e , prurito	erupción cutánea ^e , prurito
Frecuentes	vitíligo, piel seca, eritema, alopecia	vitíligo, piel seca, eritema, alopecia, urticaria
Poco frecuentes	eritema multiforme, psoriasis, rosácea, urticaria	psoriasis
Raras	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,f} , síndrome de Stevens-Johnson ^{a,f}	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,f} , síndrome de Stevens-Johnson ^{a,f}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes		artralgia
Frecuentes	dolor musculoesquelético ^g , artralgia	dolor musculoesquelético ^g
Poco frecuentes	polimialgia reumática, artritis	espondiloartropatía, síndrome de Sjögren, artritis, miopatía, miositis (incluyendo polimiositis) ^{a,f} , rabdomiolisis ^{a,f}
Raras	síndrome de Sjögren, miopatía, miositis (incluyendo polimiositis) ^{a,f} , rabdomiolisis ^{a,f}	
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes		fallo renal (incluyendo daño renal agudo) ^{a,c}
Poco frecuentes	nefritis tubulointersticial, fallo renal (incluyendo daño renal agudo) ^{a,c}	nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Muy frecuentes	fatiga	fatiga, pirexia
Frecuentes	pirexia, edema (incluyendo edema periférico)	edema (incluyendo edema periférico), dolor
Poco frecuentes	dolor, dolor torácico	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, hipercalcemia, 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, trombocitopenia, anemia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Frecuentes	elevación de la bilirrubina total, hipoglucemia, hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso	hipercalcemia, hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso

- ^a Los casos mortales se han notificado en ensayos 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 las reacciones adversas seleccionadas; anomalías de laboratorio” a continuación.
- ^c Los casos potencialmente mortales se han notificado en ensayos 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. El porcentaje de las tasas de incidencia personas/años en exposición fue 9,3 % vs 0%; se notificaron acontecimientos adversos 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 cutánea 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)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se asocia con reacciones adversas inmunorrelacionadas. Con tratamiento médico adecuado, las reacciones adversas inmunorrelacionadas 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 para colitis inmunorrelacionada (16% y 0,8% respectivamente), hepatitis inmunorrelacionada (9% y 1%) y endocrinopatías inmunorrelacionadas (2,7% y 0,1%). Entre los pacientes que experimentaron un acontecimiento, requirieron en mayor proporción dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente) los pacientes que recibieron el régimen de la combinación, que los pacientes que recibieron nivolumab en monoterapia para el manejo de la colitis inmunorrelacionada (46% y 15% respectivamente), hepatitis inmunorrelacionada (46% y 21%), endocrinopatías inmunorelacionadas (27% y 7% respectivamente) y reacciones adversas cutáneas inmunorelacionadas (7% y 4% respectivamente). Las directrices de manejo para estas reacciones adversas se describen en la sección 4.4.

Neumonitis inmunorrelacionada

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 en combinación con ipilimumab, la incidencia de neumonitis incluyendo infiltración pulmonar, 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).

Colitis inmunorrelacionada

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 en combinación con ipilimumab, 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⁺).

Hepatitis inmunorrelacionada

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 en combinación con ipilimumab, 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).

Nefritis inmunorrelacionada 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 en combinación con ipilimumab, 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⁺).

Endocrinopatías inmunorrelacionadas

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 en combinación con ipilimumab, 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.

Reacciones adversas cutáneas inmunorrelacionadas

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de erupción cutánea 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 en combinación con ipilimumab, la incidencia de erupción cutánea 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⁺).

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 en combinación con ipilimumab, 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.

Complicaciones del TPH alogénico en Linfoma Hodgkin clásico

En 40 pacientes evaluados que habían tenido un TPH alogénico después de interrumpir nivolumab en monoterapia en los dos ensayos de LHc, se notificó EICH aguda Grado 3 ó 4 en 7/40 pacientes (17,5%). Se notificó EICH hiperaguda, definida como EICH aguda ocurrida dentro de los 14 días después de la perfusión de los progenitores hematopoyéticos, en dos pacientes (5%). Se notificó síndrome febril que requirió esteroides, sin causa infecciosa identificada, en seis pacientes (15%)

dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, de los que cinco pacientes respondieron a los esteroides. Un paciente tuvo enfermedad veno-oclusiva hepática, que murió de EICH y fallo multiorgánico. Seis de 40 pacientes (15%) murieron por complicaciones del TPH alogénico tras nivolumab. Los 40 pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 2,9 meses después del TPH alogénico (rango: 0-22 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 en combinación con ipilimumab, 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.

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 394 pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, 149 pacientes (37,8%) fueron positivos al tratamiento por anticuerpos emergentes anti-nivolumab y 18 pacientes (4,6%) tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Aunque el aclaramiento de nivolumab aumentó en un 24% 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 CPNM y CCECC 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 del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

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

Melanoma

Ensayo de fase 3 aleatorizado frente a dacarbacina (CA209066)

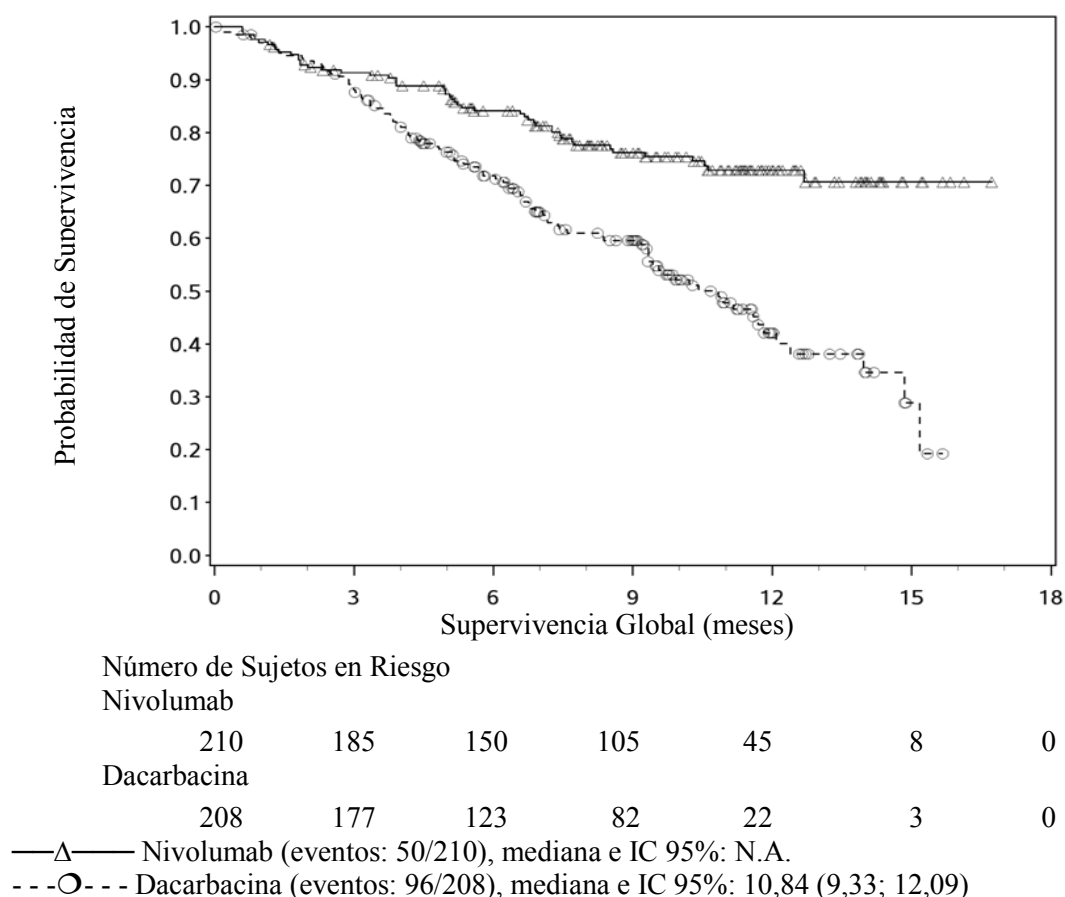
La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) se evaluaron en un ensayo de fase 3, aleatorizado y doble ciego (CA209066). El ensayo incluyó pacientes adultos con melanoma previamente no tratados (con 18 años o mayores), Estadio III 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 3.

Tabla 3: 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%)
Odds ratio (IC 95%)	(33,3; 47,0)	(9,5; 19,4)
valor-p	4,06 (2,52; 6,54)	< 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 leptomeníngicas 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 4.

Tabla 4: 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 I abierto, con escalada de la dosis (MDX1106-03)

La seguridad y tolerabilidad de nivolumab se investigaron en un ensayo de fase I, 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 3 aleatorizado de nivolumab en combinación con ipilimumab o nivolumab en monoterapia frente a ipilimumab en monoterapia (CA209067)

La seguridad y eficacia de nivolumab en combinación con ipilimumab o nivolumab frente a ipilimumab 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.

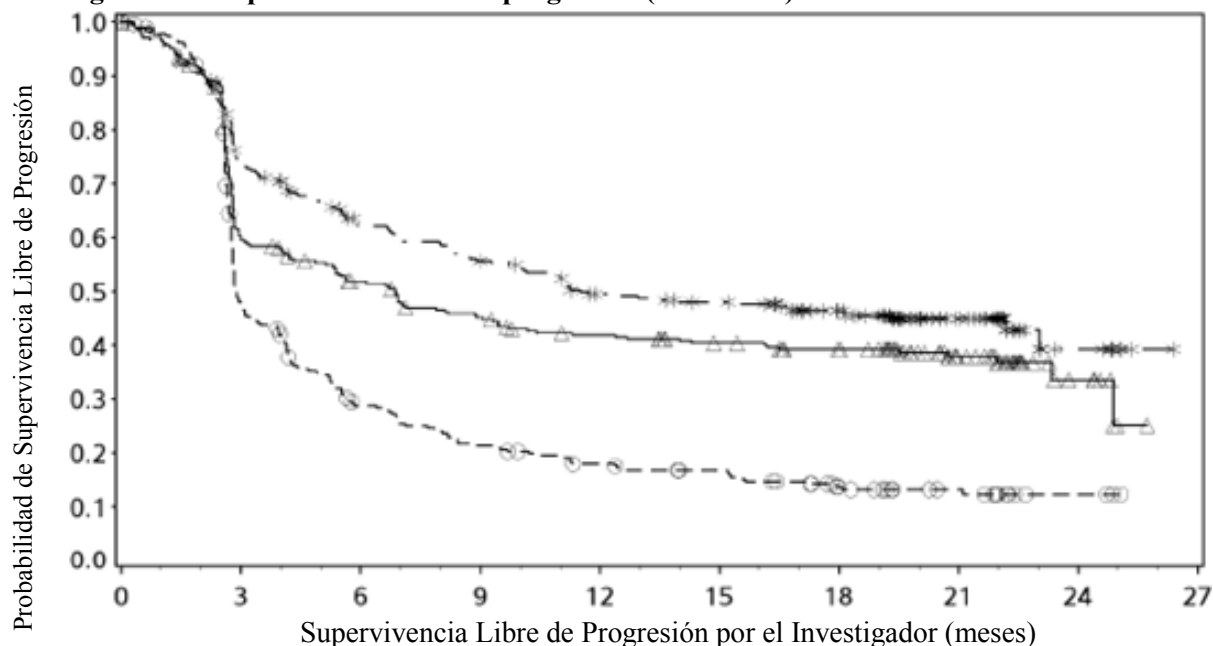
Un total de 945 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab en combinación con ipilimumab (n = 314), nivolumab en monoterapia (n = 316), o ipilimumab en monoterapia (n = 315). Los pacientes en el brazo de combinación recibieron nivolumab 1 mg/kg durante 60 minutos e ipilimumab 3 mg/kg durante 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).

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)

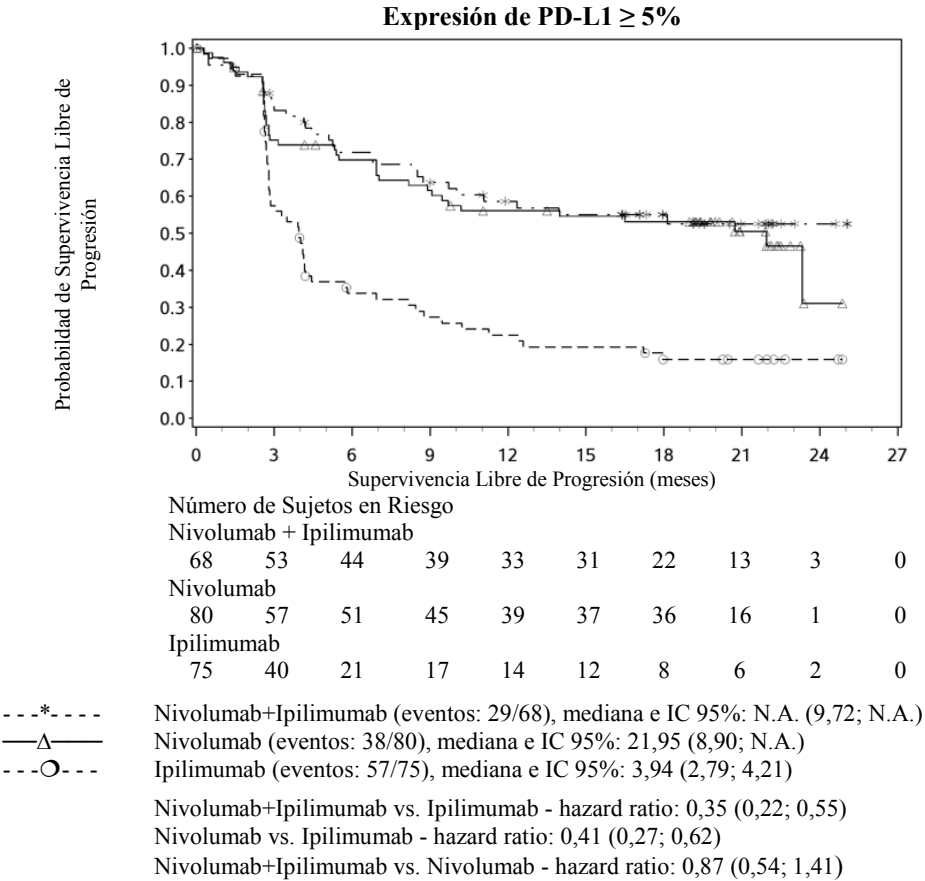
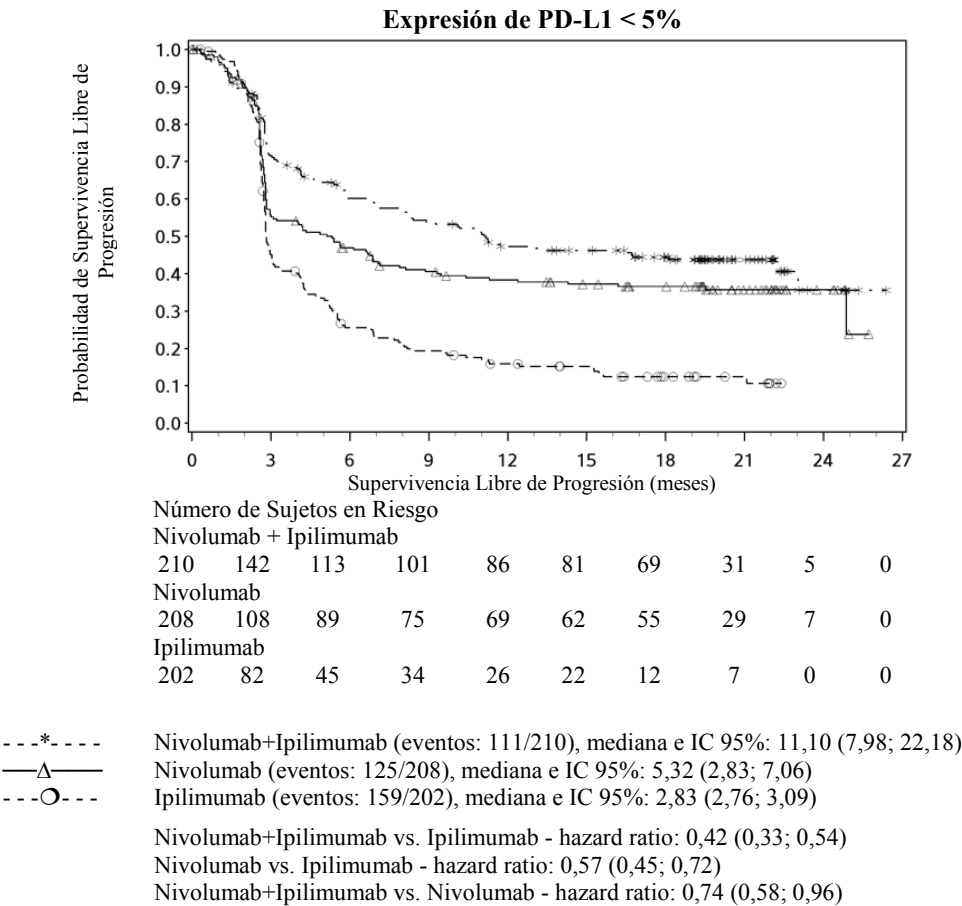
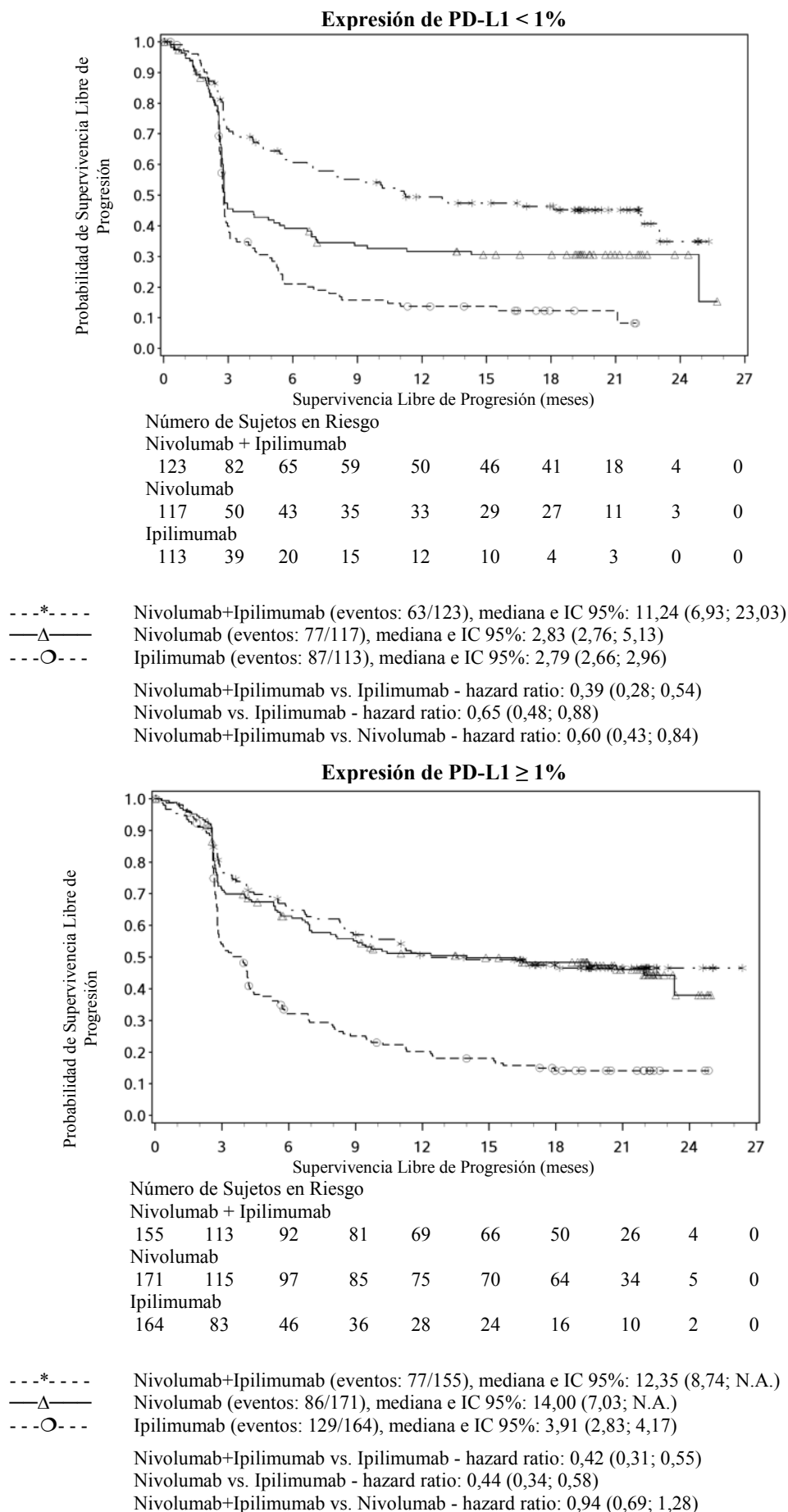


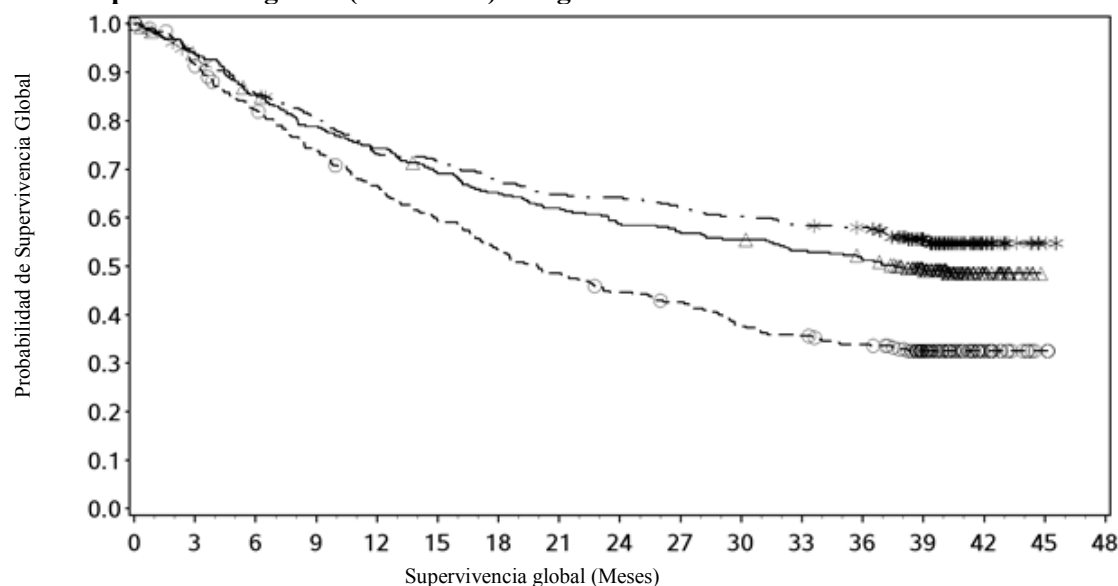
Figura 4: Supervivencia libre de progresión según la expresión de PD-L1: cut off del 1% (CA209067)



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 5 (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)

---O---

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

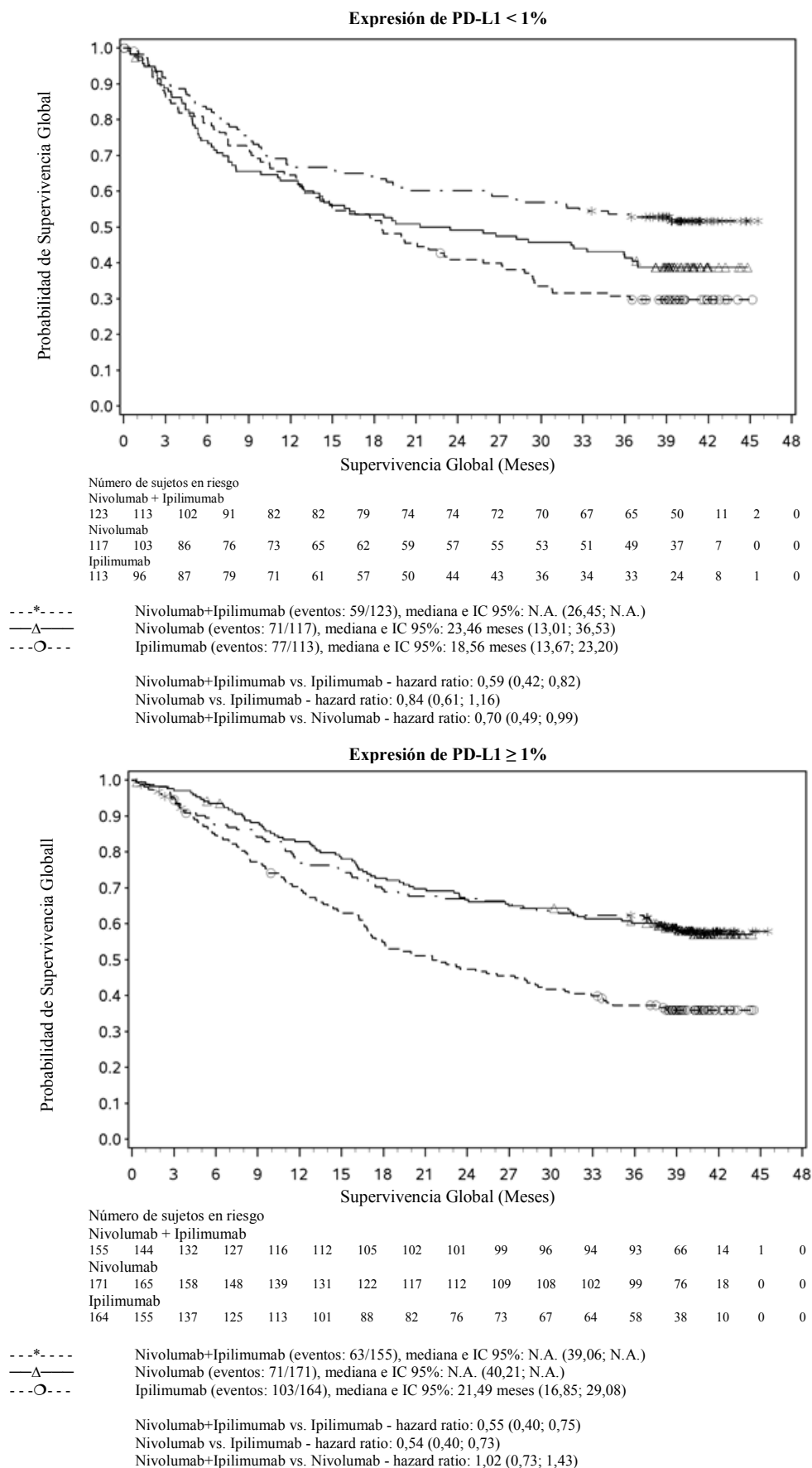


Tabla 5: Resumen de supervivencia global según la expresión de PD-L1: cut off del 5% - CA209067 – Seguimiento mínimo de 36 meses

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 6.

Tabla 6: 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 6) 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).

Cáncer de Pulmón No Microcítico

CPNM de histología escamosa

Ensayo de fase 3 aleatorizado frente a docetaxel (CA209017)

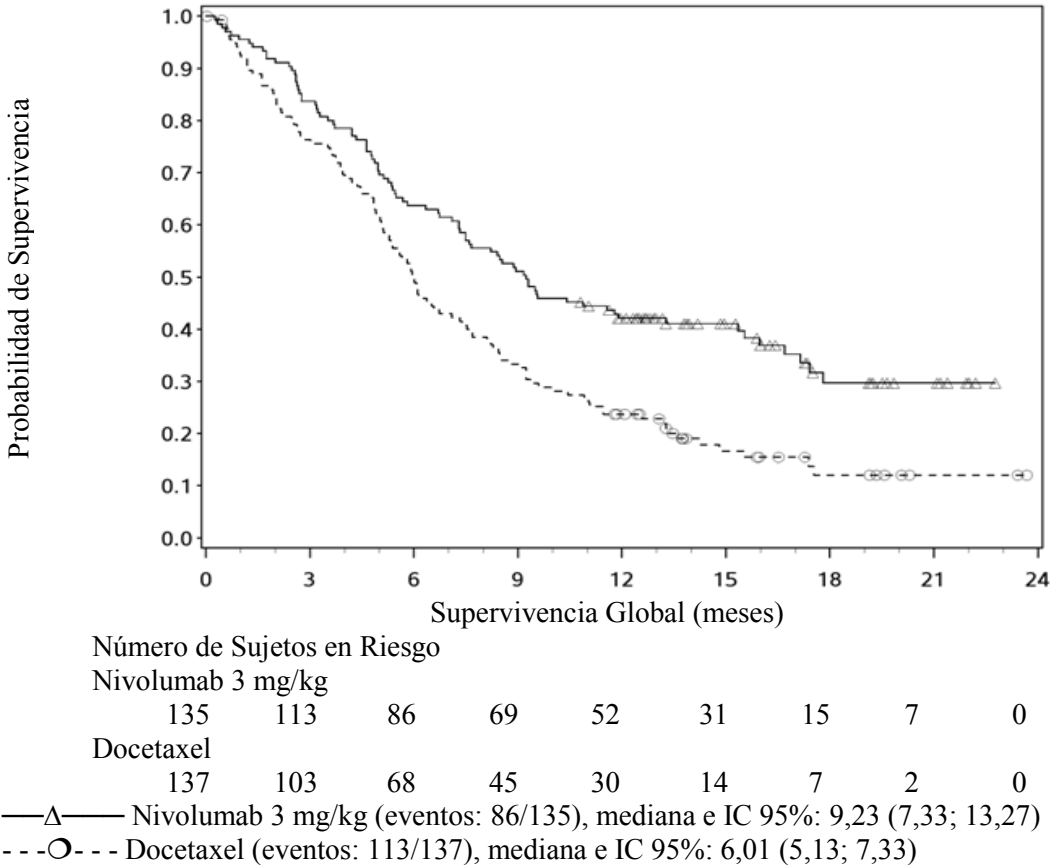
La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del CPNM de histología escamosa avanzado se evaluaron en un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto (CA209017). El ensayo incluyó pacientes (con 18 años de edad o mayores) que habían experimentado una progresión de la enfermedad durante 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 7.

Figura 7: 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 24,2 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 7.

Tabla 7: 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%)		9,23 (7,33; 13,27)		6,01 (5,13; 7,33)
meses				
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%)		3,48 (2,14; 4,86)		2,83 (2,10; 3,52)
(meses)				
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
^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 tasa de respuesta global 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%.

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 primaria 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

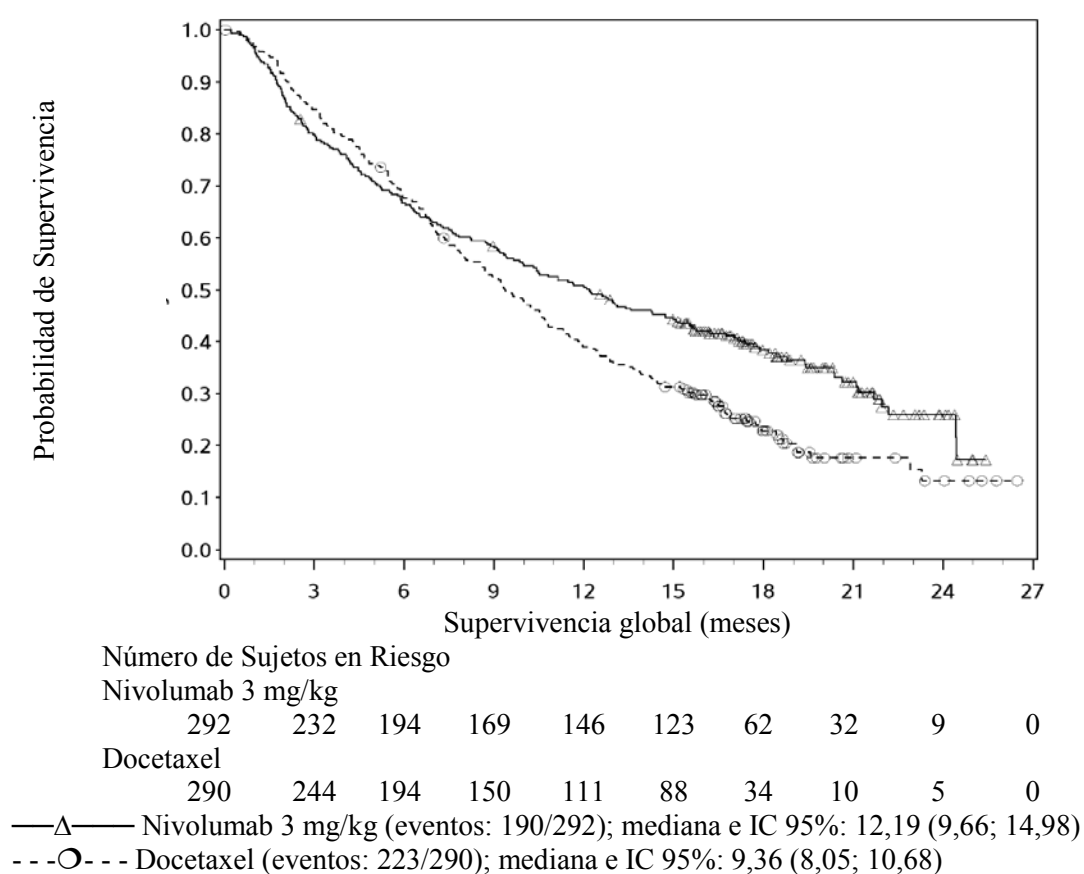
para evaluar la eficacia de la expresión de PD-L1 en el tumor a niveles predefinidos de 1%, 5% y 10%. La evaluación de acuerdo a intervalos discretos de expresión de PD-L1 no fueron incluidos en los análisis preespecificados debido al pequeño tamaño de la muestra dentro de los intervalos.

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 8.

Figura 8: 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 8.

Tabla 8: 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)
^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	Dieciseis 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 9 resume los resultados de TRO y SG según la expresión de PD-L1 en el tumor.

Tabla 9: 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			
	Número de eventos (número de pacientes)		Hazard Ratio no estratificado (IC 95%)
<1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
$\geq 1\%$	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
$\geq 1\%$ a <10% ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
$\geq 10\%$ a <50% ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30; 1,23)
$\geq 50\%$ ^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)
$\geq 1\%$	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)

^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

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 $\geq 70\%$ 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.

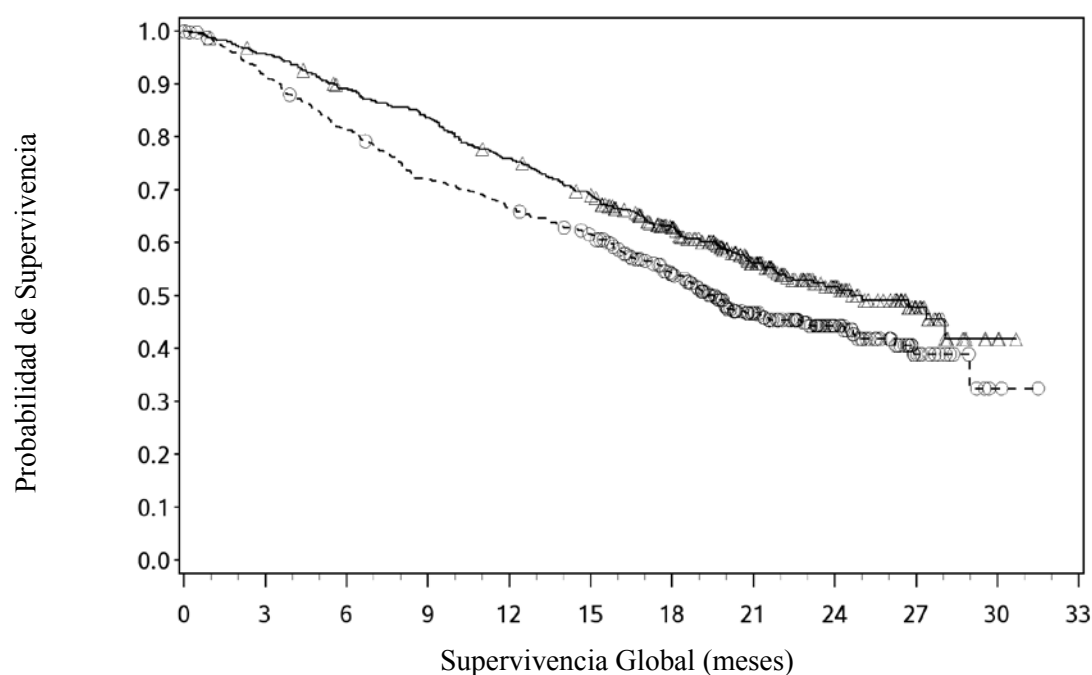
Un total de 821 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab (n = 410) administrado por vía intravenosa durante 60 minutos con una concentración de 3 mg/kg cada 2 semanas o everolimus (n = 411) 10 mg al día, administrado por vía oral. El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico 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 9.

Figura 9: 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 10 y Figura 9). 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 10.

Tabla 10: 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.

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 y tratamiento con brentuximab vedotina se evaluó en dos ensayos multicéntricos, abiertos, de brazo único (CA209205 y CA209039).

CA209205 es un ensayo en marcha Fase 2, abierto, multi-cohorte, de brazo único de nivolumab en LHc. La cohorte B incluyó 80 pacientes que recibieron nivolumab 3 mg/kg en monoterapia administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, después de un TAPH y tratamiento con brentuximab vedotina. 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.

CA209039 fue 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. Las características basales fueron similares en los dos ensayos (ver Tabla 11 a continuación).

Tabla 11: Características basales de los pacientes de la Cohorte B del CA209205 y CA209039

	CA209205 Cohorte B y CA209039 (n = 95)	CA209205 Cohorte B ^a (n = 80)	CA209039 (n = 15)
Mediana de edad, años (rango)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)
Género	61 (64%)H / 34 (36%)M	51 (64%)H / 29 (36%)M	10 (67%)H / 5 (33%)M
Estado ECOG			
0	49 (52%)	42 (52,5%)	7 (47%)
1	46 (48%)	38 (47,5%)	8 (53%)
≥5 líneas de tratamiento sistémico previas	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)
TAPH previo			
1	87 (92%)	74 (92,5%)	13 (87%)
≥2	8 (8%)	6 (7,5%)	2 (13%)
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)

^a 18/80 (25%) de los pacientes en la Cohorte B 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 12.

Tabla 12: Resultados de eficacia en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en recaída/refractario

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

^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.

Nueve pacientes recibieron trasplante (6 en CA209205 y 3 en CA209039) como tratamiento posterior.

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.

El 25% (18/80) de los pacientes de la Cohorte B del ensayo CA209205 presentaban síntomas-B al inicio. El tratamiento con nivolumab dio lugar a una rápida resolución de los síntomas-B en el 88,9% (16/18) de los pacientes, con una mediana de tiempo hasta la resolución de 1,9 meses.

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) 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 leptomenígeas. 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

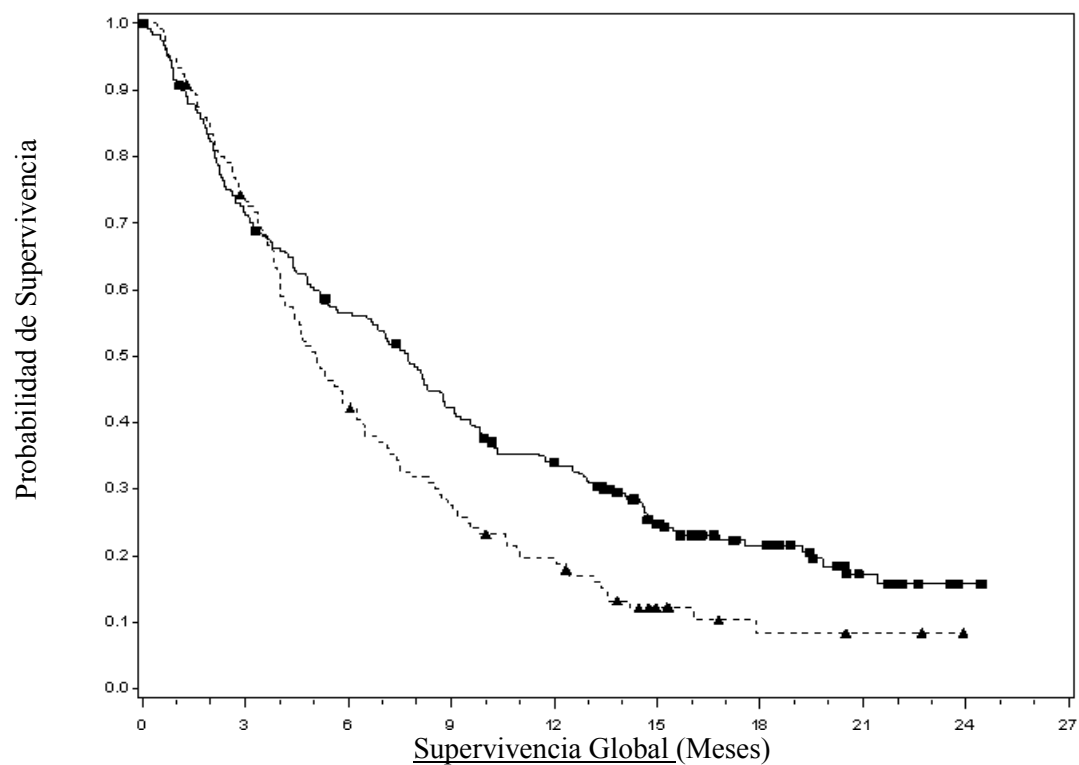
mientras se observó beneficio clínico o hasta que no se toleró el tratamiento. Las evaluaciones del tumor se realizaron de acuerdo a los criterios RECIST versión 1,1, 9 semanas después de la aleatorización y continuaron cada 6 semanas. Se permitió el tratamiento después de la evaluación inicial del investigador 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% $\geq$ 65 años y un 5% $\geq$ 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 10. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 13.

Figura 10: Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209141)



Número of 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 13: 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 14).

Tabla 14: 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 15). 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 15: 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 cancer 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 leptomeningeas, 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 comité revisor central independiente y ciego (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 16: 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 CPNM y CCECC 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 se vio incrementado con el aumento del peso corporal. La dosificación normalizada en función del peso corporal generó una concentración mínima aproximadamente uniforme en el estado estacionario a lo largo de un amplio rango de pesos (34-162 kg).

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.

Nivolumab 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%. No hubo efecto de nivolumab sobre el CL de ipilimumab.

Cuando se administró en combinación, el CL de nivolumab aumentó en un 24% en presencia de anticuerpos anti-nivolumab. No hubo efecto de los anticuerpos anti-ipilimumab sobre el CL de ipilimumab.

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. El CL de nivolumab en pacientes con LHc fue aproximadamente un 32% más bajo en comparación con CPNM. Con los datos de seguridad disponibles, esta disminución en el CL no fue clínicamente significativa.

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 inmunorrelacionadas o alteraciones de la respuesta inmunitaria normal y se han notificado alteraciones inmunorrelacionadas 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

2 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.

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.

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

La dosis prescrita para el paciente se administra en mg/kg. De acuerdo con esta dosis prescrita, calcular la dosis total a administrar. Puede ser necesario más de un vial de OPDIVO concentrado para suministrar la dosis total del paciente.

- La dosis total de nivolumab en mg = el peso del paciente en kg × 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 a concentraciones tan bajas como 1 mg/ml. La concentración final de la perfusión debe oscilar entre 1 y 10 mg/ml. 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 60 minutos.

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 µm a 1,2 µm).

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 µm a 1,2 µm.

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
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1014/001-002

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

19/10/2017

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