

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OPDIVO 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de nivolumab.

Un vial de 4 ml contiene 40 mg de nivolumab.

Un vial de 10 ml contiene 100 mg de nivolumab.

Un vial de 12 ml contiene 120 mg de nivolumab.

Un vial de 24 ml contiene 240 mg de nivolumab.

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

Excipiente con efecto conocido

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Melanoma

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

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

Tratamiento adyuvante del melanoma

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

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

OPDIVO en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutación sensibilizante de EGFR o la translocación ALK.

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

Mesotelioma pleural maligno (MPM)

OPDIVO en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable.

Cáncer de células renales (CCR)

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

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

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

Linfoma de Hodgkin clásico (LHc)

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

Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC)

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

Cáncer urotelial

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

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

OPDIVO en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (CUMI) con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, con alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del CUMI (ver sección 5.1).

Cáncer colorrectal (CRC) con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR, por sus siglas en inglés) o inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H, por sus siglas en inglés)

OPDIVO en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos o inestabilidad de microsatélites alta después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina (ver sección 5.1).

Cáncer de células escamosas de esófago (CCEE)

OPDIVO en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (ver sección 5.1).

OPDIVO en combinación con quimioterapia de combinación basada en fluoropirimidina y platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (ver sección 5.1).

OPDIVO en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico tras una quimioterapia previa de combinación basada en fluoropirimidina y platino.

Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica (CE o CUGE)

OPDIVO en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa (ver sección 5.1).

Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica (UGE) o de esófago

OPDIVO en combinación con quimioterapia de combinación basada en fluoropirimidina y platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago avanzado o metastásico HER2 negativo cuyos tumores expresan PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés) ≥ 5 .

4.2 Posología y forma de administración

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

Evaluación de PD-L1

Si se especifica en la indicación, la selección del paciente para el tratamiento con OPDIVO en función de la expresión de PD-L1 en el tumor se debe confirmar mediante un test validado (ver secciones 4.1, 4.4 y 5.1).

Posología

OPDIVO en monoterapia

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

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

Indicación*	Dosis recomendada y tiempo de perfusión
Melanoma (avanzado o tratamiento adyuvante) Cáncer de células renales Cáncer urotelial músculo invasivo (CUMI) (tratamiento adyuvante)	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos
Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica (tratamiento adyuvante)	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos durante las primeras 16 semanas, seguido de 480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos
Cáncer de pulmón no microcítico Linfoma de Hodgkin clásico Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello Cáncer urotelial Cáncer de células escamosas de esófago	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos

*Para las indicaciones en monoterapia de la sección 4.1.

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

OPDIVO en combinación con ipilimumab

Melanoma

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

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

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

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

Mesotelioma pleural maligno

La dosis recomendada es 360 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas en combinación con 1 mg/kg de ipilimumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas. Los pacientes continúan el tratamiento hasta 24 meses si no tienen progresión de la enfermedad.

Cáncer de células renales y cáncer colorrectal dMMR o MSI-H

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

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

Tabla 3: Dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en combinación con ipilimumab para CCR y CRC dMMR o MSI-H

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

Cáncer de células escamosas de esófago

La dosis recomendada es 3 mg/kg de nivolumab cada 2 semanas o 360 mg de nivolumab cada 3 semanas administrados por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con 1 mg/kg de ipilimumab administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas. Se recomienda el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.

OPDIVO en combinación con cabozantinib

Cáncer de células renales

La dosis recomendada es 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas de nivolumab administrados por vía intravenosa en combinación con 40 mg de cabozantinib administrados por vía oral todos los días.

Tabla 4: Dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en combinación con cabozantinib administrado por vía oral para CCR

	Fase de combinación
Nivolumab	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos
Cabozantinib	40 mg una vez al día

OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia

Cáncer de pulmón no microcítico

La dosis recomendada es 360 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas en combinación con 1 mg/kg de ipilimumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas, y quimioterapia basada en platino administrada cada 3 semanas. Después de completar 2 ciclos de quimioterapia, el tratamiento continúa con 360 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con 1 mg/kg de ipilimumab cada 6 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.

OPDIVO en combinación con quimioterapia

Cáncer de células escamosas de esófago

La dosis recomendada de nivolumab es 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas administrados por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino (ver sección 5.1). Se recomienda el tratamiento con nivolumab hasta la

progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago

La dosis recomendada es de 360 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrada cada 3 semanas o 240 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrada cada 2 semanas (ver sección 5.1). Se recomienda el tratamiento con nivolumab hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Duración del tratamiento

El tratamiento con OPDIVO, ya sea en monoterapia o en combinación con ipilimumab u otros agentes terapéuticos, se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento (y hasta la duración máxima del tratamiento si está especificado para una indicación).

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

Para OPDIVO en combinación con cabozantinib, OPDIVO se debe continuar hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad. Cabozantinib se debe continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Consultar el Resumen de las Características del Producto (Ficha Técnica) de cabozantinib.

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

No se recomienda ni escalada ni reducción de la dosis para OPDIVO en monoterapia o en combinación con otros agentes terapéuticos. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual. Las directrices para la interrupción permanente del tratamiento o la suspensión de la administración de alguna dosis se describen en la Tabla 5. Las directrices detalladas para el manejo de las reacciones adversas inmunorelacionadas se describen en la sección 4.4. Cuando nivolumab se administre en combinación con otros agentes terapéuticos, consultar la Ficha Técnica de los otros agentes terapéuticos de la combinación con respecto a la dosificación.

Tabla 5:**Modificaciones del tratamiento recomendadas para OPDIVO u OPDIVO en combinación**

Reacción adversa inmuno-relacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmuno-relacionada	Neumonitis de Grado 2	Detener la administración hasta que los síntomas se resuelvan y mejoren las anomalías radiográficas y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado
	Neumonitis de Grado 3 ó 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Colitis inmuno-relacionada	Diarrea o colitis de Grado 2	Detener la administración 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	Detener la administración hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides, si fuese necesario, haya finalizado
	- OPDIVO + ipilimumab ^a	Suspender de forma permanente el tratamiento
Hepatitis inmuno-relacionada	Diarrea o colitis de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
	Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) de Grado 2 o bilirrubina total	Detener la administración hasta que los valores de laboratorio disminuyan hasta el valor basal y el tratamiento con corticosteroides, si fuese necesario, haya finalizado
NOTA: para los pacientes con CCR tratados con OPDIVO en combinación con cabozantinib con elevación de las enzimas hepáticas, ver las pautas de dosificación a continuación de esta tabla.	Elevación de AST, ALT de Grado 3 ó 4 o bilirrubina total	Suspender de forma permanente el tratamiento
Nefritis inmuno-relacionada e insuficiencia renal	Elevación de creatinina de Grado 2 ó 3	Detener la administración hasta que el valor de creatinina disminuya hasta el valor basal y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado
	Elevación de creatinina de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Endocrinopatías inmuno-relacionadas	Hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisitis sintomáticos de Grado 2 ó 3	Detener la administración hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides (si fuese necesario para los síntomas de inflamación aguda) haya finalizado
	Insuficiencia suprarrenal de Grado 2	
	Diabetes de Grado 3	Se debe continuar el tratamiento en presencia de tratamiento ^b hormonal de sustitución hasta que los síntomas desaparezcan
	Hipotiroidismo de Grado 4	
	Hipertiroidismo de Grado 4	
	Hipofisitis de Grado 4	
	Insuficiencia suprarrenal de Grado 3 ó 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
	Diabetes de Grado 4	

Tabla 5:**Modificaciones del tratamiento recomendadas para OPDIVO u OPDIVO en combinación**

Reacciones adversas cutáneas inmuno-relacionadas	Erupción de Grado 3 Erupción de Grado 4 Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Detener la administración hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado Suspender de forma permanente el tratamiento Suspender de forma permanente el tratamiento (ver sección 4.4)
Miocarditis inmuno-relacionada	Miocarditis de Grado 2 Miocarditis de Grado 3 o 4	Detener la administración hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado ^c Suspender de forma permanente el tratamiento
Otras reacciones adversas inmuno-relacionadas	Grado 3 (la primera vez que ocurre) 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	Detener la administración Suspender de forma permanente el tratamiento

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

^a Durante la administración de la segunda fase del tratamiento (nivolumab en monoterapia) tras el tratamiento con la combinación, suspender de forma permanente el tratamiento si se produce diarrea o colitis de Grado 3.

^b La recomendación para el uso de tratamiento hormonal de sustitución se incluye en la sección 4.4.

^c No se conoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con nivolumab o con nivolumab en combinación con ipilimumab en pacientes que hayan experimentado miocarditis inmunorelacionada previamente.

El tratamiento con OPDIVO en monoterapia o en combinación con otros agentes terapéuticos 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.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con quimioterapia, consulte la ficha técnica de los otros agentes terapéuticos de la combinación con respecto a la dosificación. Si se interrumpe algún agente, se puede continuar con el resto de tratamientos. Si se reanuda la dosificación después de un retraso, se podría reanudar el tratamiento de combinación, la monoterapia con OPDIVO o la quimioterapia sola, basándose en la evaluación del paciente de forma individual.

OPDIVO en combinación con cabozantinib en CCR

Cuando OPDIVO se utiliza en combinación con cabozantinib, las modificaciones del tratamiento indicadas arriba en la Tabla 5 también aplican al componente OPDIVO. Además, para las elevaciones de las enzimas hepáticas, en pacientes con CCR tratados con OPDIVO en combinación con cabozantinib:

- Si ALT o AST > 3 veces el LSN pero \leq 10 veces el LSN sin bilirrubina total simultánea \geq 2 veces el LSN, tanto OPDIVO como cabozantinib se deben suspender hasta que estas reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1. Se puede considerar el tratamiento con corticosteroides. Se puede considerar reanudar un solo medicamento o reanudar ambos medicamentos después de la recuperación. Si se reanuda con cabozantinib, consultar la Ficha Técnica de cabozantinib.
- Si ALT o AST > 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con bilirrubina total simultánea \geq 2 veces el LSN, tanto OPDIVO como cabozantinib se deben discontinuar permanentemente y se puede considerar el tratamiento con corticosteroides.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OPDIVO en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles de OPDIVO en monoterapia o en combinación con ipilimumab se describen en las secciones 4.8 y 5.1, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (\geq 65 años) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Forma de administración

OPDIVO se utiliza sólo por vía intravenosa. Se debe administrar en forma de perfusión intravenosa durante un periodo de tiempo de 30 ó 60 minutos dependiendo de la dosis (ver Tablas 1, 2, 3 y 4). 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 μ m.

OPDIVO no se debe administrar como inyección en bolo intravenoso.

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

Cuando se administre el tratamiento en combinación con ipilimumab y/o quimioterapia, OPDIVO se debe administrar en primer lugar seguido de ipilimumab (si aplica) y después la quimioterapia, en el mismo día. Utilizar bolsas de perfusión y filtros distintos para cada perfusión.

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Evaluación del estado de PD-L1

Cuando se evalúe el estado de PD-L1 en el tumor, es importante que se utilice una metodología correctamente validada y robusta.

Reacciones adversas inmuno-relacionadas

Cuando se administre nivolumab en combinación, consultar la Ficha Técnica de los otros agentes del tratamiento de combinación antes de iniciar el tratamiento. Se han producido reacciones adversas inmuno-relacionadas con mayor frecuencia cuando se utiliza nivolumab en combinación con ipilimumab que cuando se utiliza nivolumab en monoterapia. Las reacciones adversas inmuno-relacionadas se han producido a frecuencias similares cuando OPDIVO se administró en combinación con cabozantinib en relación con nivolumab en monoterapia. Por lo tanto, las siguientes pautas para las reacciones adversas inmuno-relacionadas se aplican al componente de la combinación OPDIVO, excepto cuando se indique específicamente. La mayoría de las reacciones adversas inmuno-relacionadas mejoran o se resuelven con un manejo adecuado, incluyendo la iniciación del tratamiento con corticosteroides y las modificaciones del tratamiento (ver sección 4.2).

Se pueden producir reacciones adversas inmuno-relacionadas que afectan a más de un sistema del organismo simultáneamente.

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

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

Para sospechas de reacciones adversas inmuno-relacionadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar esta etiología o excluir otra causa. De acuerdo a la gravedad de las reacciones adversas, se debe suspender el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab y se deben administrar corticosteroides. Si se emplea inmunosupresión con corticosteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una reducción progresiva de la dosis de al menos 1 mes de duración hasta que se observe mejoría. Una disminución rápida de la dosis puede provocar un empeoramiento o recurrencia de la reacción adversa. Se debe añadir tratamiento inmunosupresor no corticosteroideo si se observa un empeoramiento o no se produce una mejoría.

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

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

Neumonitis inmuno-relacionada

Se ha observado neumonitis grave o enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo casos mortales, con nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con ipilimumab (ver sección 4.8). Los pacientes se deben vigilar en cuanto a los signos y síntomas de neumonitis, tales como cambios

radiográficos (p. ej., opacidades focales vitrales, en la base, infiltrados en parches), disnea e hipoxia. Se deben descartar etiologías infecciosas o relacionadas con la enfermedad.

En el caso de neumonitis de Grado 3 ó 4, el tratamiento con 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), se debe detener la administración de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab e iniciar tratamiento con corticosteroides a una dosis equivalente de 1 mg/kg/día de metilprednisolona. Una vez que se produzca la mejoría, se debe reanudar el tratamiento con 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, la dosis equivalente de corticosteroides debe aumentarse hasta 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona y suspender de forma permanente el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab.

Colitis inmuno-relacionada

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

Para diarrea o colitis de Grado 4, se debe suspender permanentemente el tratamiento con 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.

El tratamiento con 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 el tratamiento con 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 de forma permanente el tratamiento con 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, detener la administración de 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 de forma permanente el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab.

Hepatitis inmuno-relacionada

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

En el caso de elevaciones de transaminasas o bilirrubina total de Grado 3 ó 4, el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se debe suspender de forma permanente 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, se debe detener la administración de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab. 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 de forma permanente el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab.

Nefritis inmuno-relacionada e insuficiencia renal

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

En el caso del aumento de la creatinina sérica de Grado 4, suspender de forma permanente el tratamiento con 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, detener la administración de 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 el tratamiento con 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 de forma permanente el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab.

Endocrinopatías inmuno-relacionadas

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

Los pacientes se deben vigilar para la detección de signos y síntomas de endocrinopatías e hiperglucemias y para evaluar los cambios en la función tiroidea (al comienzo del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se ha indicado en base a su evaluación clínica). Los pacientes pueden presentar fatiga, cefalea, cambios en el estado mental, dolor abdominal, hábitos intestinales inusuales e hipotensión o síntomas no específicos que pueden parecerse a otras causas como metástasis cerebrales u otra enfermedad subyacente. A menos que otra etiología alternativa se haya identificado, los signos y síntomas de endocrinopatías se deben considerar inmuno-relacionados.

Para hipotiroidismo sintomático, el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se debe suspender e iniciar tratamiento de sustitución con hormona tiroidea si fuese necesario. Para hipertiroidismo sintomático, el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se debe 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 el tratamiento con 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. El tratamiento con nivolumab o nivolumab

en combinación con ipilimumab se deben suspender de forma permanente por hipertiroidismo o hipotiroidismo que puedan resultar potencialmente mortales.

En insuficiencia suprarrenal sintomática de Grado 2, se debe detener la administración de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab 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, detener la administración de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab 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 el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides, si fuese necesario. El tratamiento con 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 detener la administración de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab 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. El tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben suspender de forma permanente por diabetes que pueda resultar potencialmente mortal.

Reacciones adversas cutáneas inmuno-relacionadas

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

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

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

Otras reacciones adversas inmuno-relacionadas

Las siguientes reacciones adversas inmuno-relacionadas se notificaron en menos del 1% de los pacientes tratados con nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con ipilimumab en ensayos clínicos con diversas dosis y tipos de tumores: pancreatitis, uveítis, desmielinización, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave, síndrome miasténico, meningitis aséptica, encefalitis, gastritis, sarcoidosis, duodenitis, miositis, miocarditis y rabdomiolisis. Tras la comercialización se han notificado casos del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, hipoparatiroidismo y cistitis no infecciosa (ver secciones: 4.2 y 4.8).

Para sospecha de reacciones adversas inmuno-relacionadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar su etiología y excluir otras causas. De acuerdo a la gravedad de las reacciones

adversas, detener la administración de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab 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. El tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se deben interrumpir de forma permanente por cualquier reacción adversa grave inmuno-relacionada recurrente y por cualquier reacción adversa inmuno-relacionada que suponga una amenaza para la vida.

Se han notificado casos de miotoxicidad (miositis, miocarditis y rhabdomiolisis), 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, el tratamiento de nivolumab, o nivolumab en combinación con ipilimumab, se debe detener o suspender de forma permanente (ver sección 4.2) e instaurar el tratamiento adecuado.

El diagnóstico de miocarditis requiere un alto índice de sospecha. Se debe evaluar a los pacientes con síntomas cardíacos o cardio-pulmonares para detectar una posible miocarditis. Si se sospecha de miocarditis, se debe iniciar pronto el tratamiento con dosis altas de corticoesteroides (prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o metilprednisolona de 1 a 2 mg/kg/día) y solicitar lo antes posible una consulta con cardiología para realizar las pruebas diagnósticas de acuerdo a las guías clínicas vigentes. Una vez establecido el diagnóstico de miocarditis, el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se debe detener o suspender de forma permanente (ver sección 4.2).

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

Se ha observado linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) con nivolumab en monoterapia y nivolumab en combinación con ipilimumab. Se debe tener precaución al administrar nivolumab en monoterapia o en combinación con ipilimumab. Si se confirma la LHH, se debe interrumpir la administración de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab y se debe iniciar el tratamiento para la LHH.

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, el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se debe suspender de forma permanente y administrar tratamiento médico adecuado. Los pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas pueden recibir nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab con una estrecha vigilancia y uso de premedicación de acuerdo a las guías locales de tratamiento profiláctico de las reacciones a la perfusión.

Precauciones específicas de la enfermedad

Melanoma avanzado

Se excluyeron de los ensayos clínicos pivotales de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab, los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , metástasis cerebrales activas o metástasis leptomenígeas, enfermedad autoinmune y los pacientes que habían recibido inmunosupresores sistémicos antes de su entrada en un ensayo (ver las secciones 4.5 y 5.1). Los pacientes con melanoma ocular/uveal se excluyeron de los ensayos clínicos pivotales de melanoma. Además, en el ensayo CA209037 se excluyeron pacientes que habían tenido una reacción adversa Grado 4 relacionada con el tratamiento anti-CTLA-4 (ver sección 5.1). Los pacientes con un estado funcional basal de 2, con metástasis leptomenígeas tratadas, melanoma ocular/uveal, enfermedad autoinmune y los pacientes que habían tenido una reacción adversa Grado 3-4 relacionada con un tratamiento anti-CTLA-4 previo, se incluyeron en el ensayo CA209172 (ver sección 5.1). Ante la ausencia de datos de pacientes que habían recibido inmunosupresores sistémicos antes de su entrada en el ensayo y de pacientes con metástasis cerebrales o leptomenígeas activas, nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de valorar cuidadosamente el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

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

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

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

Tratamiento adyuvante del melanoma

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

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

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

Cáncer de pulmón no micocítico

Tratamiento de primera línea del CPNM

Los pacientes con una enfermedad autoinmune activa, enfermedad pulmonar intersticial sintomática, condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica, metástasis cerebrales activas (no tratadas), que hubieran recibido tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada, o que tuvieran mutaciones sensibilizantes de EGFR o translocación ALK se excluyeron del ensayo pivotal para el tratamiento en primera línea del CPNM (ver secciones 4.5 y 5.1). Los datos disponibles en la población de edad avanzada (≥ 75 años) son limitados (ver sección 5.1). En estos pacientes, nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia se debe utilizar con precaución después de valorar cuidadosamente el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

Cáncer de pulmón no microcítico después de quimioterapia previa

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

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

Mesotelioma pleural maligno

Los pacientes con mesotelioma con origen en peritoneo, pericardio, testículos, o túnica vaginal, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad autoinmune activa, situación clínica que requiera inmunosupresión sistémica, y metástasis cerebrales (a menos que hayan sido resecadas quirúrgicamente o tratadas con radioterapia estereotáctica y sin evolución dentro de los 3 meses previos a su inclusión en el ensayo) se excluyeron del ensayo pivotal en el tratamiento de primera línea del MPM (ver secciones 4.5 y 5.1). Ante la ausencia de datos, nivolumab en combinación con ipilimumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de valorar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

Cáncer de células renales

Nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab

Se excluyeron de los ensayos clínicos de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab los pacientes con cualquier antecedente de metástasis cerebrales concurrentes, enfermedad autoinmune activa, o situación clínica que requiriera inmunosupresión sistémica (ver las secciones 4.5 y 5.1). Ante la ausencia de datos, nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de valorar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

Nivolumab en combinación con cabozantinib

Se excluyeron de los ensayos clínicos de nivolumab en combinación con cabozantinib los pacientes con metástasis cerebrales activas, enfermedad autoinmune o condición médica que requiriera inmunosupresión sistémica (ver secciones 4.5 y 5.1). Ante la ausencia de datos, nivolumab en combinación con cabozantinib se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de valorar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

Cuando nivolumab se administra con cabozantinib, se han notificado frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST de Grados 3 y 4 en relación con la monoterapia con nivolumab en pacientes con CCR avanzado (ver sección 4.8). Se deben monitorizar las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Se deben seguir las pautas de manejo clínico de ambos medicamentos (ver sección 4.2 y consultar la Ficha Técnica de cabozantinib).

Linfoma de Hodgkin clásico

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

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

Se han observado casos de enfermedad del injerto contra el huésped aguda (EICH) y mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) del seguimiento de los pacientes con LHC que han recibido un TPH alogénico después de una exposición previa a nivolumab. Se deben valorar detenidamente caso a caso los beneficios potenciales de un TPH y el posible aumento del riesgo de complicaciones relacionadas con el trasplante (ver sección 4.8).

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

Cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , metástasis cerebrales activas o leptomeníngreas, 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.

Cáncer urotelial

Tratamiento del carcinoma urotelial avanzado

Se excluyeron de los ensayos clínicos de carcinoma urotelial los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , metástasis cerebrales activas o metástasis leptomenígeas, enfermedad autoinmune activa, o condiciones médicas que requerían 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.

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

Se excluyeron del ensayo clínico del tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 (excepto los pacientes con un estado funcional basal de 2 que no habían recibido quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino y no se consideraban elegibles para quimioterapia adyuvante con cisplatino), evidencia de enfermedad después de la cirugía, enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica (ver 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.

Cáncer colorrectal dMMR o MSI-H

Se excluyeron de los ensayos clínicos de CRC metastásico dMMR o MSI-H, los pacientes con estado funcional basal ≥ 2 , metástasis cerebrales activas o metástasis leptomenígeas, enfermedad autoinmune activa, o condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica (ver secciones 4.5 y 5.1). En ausencia de datos, nivolumab en combinación con ipilimumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de considerar de forma cuidadosa el beneficio/riesgo potencial para cada paciente individual.

Cáncer de células escamosas de esófago

Tratamiento de primera línea del CCEE

Se excluyeron del ensayo clínico en CCEE los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , cualquier antecedente de metástasis cerebrales concurrentes, enfermedad autoinmune activa, condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica o con alto riesgo de sangrado o fistula debido a la aparente invasión tumoral de los órganos adyacentes al tumor esofágico (ver secciones 4.5 y 5.1). En ausencia de datos, nivolumab en combinación ipilimumab o quimioterapia se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de considerar de forma cuidadosa el beneficio/riesgo potencial para cada paciente individual.

En el ensayo de primera línea del CCEE, se observó un mayor número de muertes dentro de los 4 meses con nivolumab en combinación con ipilimumab en comparación con la quimioterapia. Los profesionales sanitarios deben considerar el inicio tardío del efecto de nivolumab en combinación con ipilimumab antes de iniciar el tratamiento en pacientes con peor pronóstico y/o enfermedad agresiva (ver sección 5.1).

Tratamiento del CCEE tras una quimioterapia de primera línea previa

La mayoría de los datos clínicos disponibles en el carcinoma de células escamosas de esófago se encuentran en pacientes de origen asiático (ver sección 5.1).

Se excluyeron del ensayo clínico en CCEE los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , metástasis cerebrales sintomáticas o que requerían tratamiento, invasión tumoral aparente en órganos adyacentes

al esófago (p. ej., aorta o tracto respiratorio), enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica (ver secciones 4.5 y 5.1). En ausencia de datos, nivolumab debe utilizarse con precaución en estas poblaciones después de considerar cuidadosamente el beneficio/riesgo potencial de forma individual.

Los médicos deben tener en cuenta la aparición retardada del efecto de nivolumab antes de iniciar el tratamiento en pacientes con CCEE. Se observó un mayor número de muertes dentro de los 2,5 meses posteriores a la aleatorización con nivolumab comparado con la quimioterapia. No se pudieron identificar factores específicos asociados con las muertes tempranas (ver sección 5.1).

Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica

Se excluyeron del ensayo clínico de cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , que no recibieron quimiorradioterapia simultánea (QRT) previa a la cirugía, con enfermedad resecable en estadio IV, con enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica (ver secciones 4.5 y 5.1). En ausencia de datos, nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de considerar cuidadosamente el beneficio/riesgo potencial de forma individual.

Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago

Se excluyeron del ensayo clínico en adenocarcinoma gástrico, UGE o de esófago los pacientes con un estado funcional basal ECOG ≥ 2 , metástasis del sistema nervioso central no tratadas, enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada o condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica (ver secciones 4.5 y 5.1). En ausencia de datos, nivolumab en combinación con quimioterapia se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de considerar cuidadosamente el beneficio/riesgo potencial de forma individual.

Se excluyeron del ensayo CA209649 los pacientes con un estado positivo para HER2 conocido. Los pacientes con estado indeterminado fueron admitidos en el ensayo y representaron el 40,3% de los pacientes (ver sección 5.1).

Pacientes con dietas bajas en sodio

Cada ml de este medicamento contiene 0,1 mmol (o 2,5 mg) de sodio. Este medicamento contiene 10 mg de sodio por cada vial de 4 ml, 25 mg de sodio por cada vial de 10 ml, 30 mg de sodio por cada vial de 12 ml o 60 mg de sodio por cada vial de 24 ml, que es equivalente a 0,5%, 1,25%, 1,5% ó 3% respectivamente de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Tarjeta de información para el paciente

Todos los prescriptores de OPDIVO, deben estar familiarizados con la información dirigida al profesional sanitario y las guías de manejo. El prescriptor debe discutir el riesgo del tratamiento con OPDIVO con el paciente. Al paciente se le suministrará la tarjeta de información para el paciente con cada prescripción.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Otras formas de interacción

Inmunosupresión sistémica

Se debe evitar la utilización de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores, antes de comenzar tratamiento con nivolumab, debido a su interferencia potencial con la actividad farmacodinámica. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con nivolumab para tratar las reacciones adversas inmuno-

relacionadas. Los resultados preliminares muestran que la inmunosupresión sistémica después del comienzo del tratamiento con nivolumab no parece excluir la respuesta de nivolumab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos del 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

El tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab puede tener una influencia pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a las posibles reacciones adversas como fatiga (ver sección 4.8), se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar maquinaria hasta que estén seguros de que nivolumab no les afecta de forma negativa.

4.8 Reacciones adversas

Nivolumab en monoterapia (ver sección 4.2)

Resumen del perfil de seguridad

En el conjunto de datos agrupados de nivolumab en monoterapia en los diferentes tumores (n = 4 122) con un seguimiento mínimo de 2,3 a 28 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron fatiga (45%), dolor musculoesquelético (31%), diarrea (26%), tos (24%), erupción (24%), náuseas (23%), prurito (19%), disminución del apetito (18%), estreñimiento (17%), disnea (17%), dolor abdominal (16%), infección del tracto respiratorio superior (16%), artralgia (14%), pirexia (14%), vómitos (14%), cefalea (13%) y edema (10%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 ó 2). En CPNM no se han identificado nuevas señales de seguridad, con un seguimiento mínimo de 63 meses.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en el conjunto de datos agrupados de los pacientes tratados con nivolumab en monoterapia (n = 4 122) se presentan en la Tabla 6. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles tras comercialización). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 6: Reacciones adversas con nivolumab en monoterapia

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

Frecuentes	colitis ^a , estomatitis, boca seca
Poco frecuentes	pancreatitis, gastritis
Raras	úlcera duodenal
Trastornos hepatobiliarios	
Poco frecuentes	hepatitis ^c , colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	erupción ^d , prurito
Frecuentes	vitílico, piel seca, eritema, alopecia, urticaria
Poco frecuentes	psoriasis, rosácea, eritema multiforme
Raras	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,e} , síndrome de Stevens-Johnson ^a
No conocida	liquen escleroso ^h , otros trastornos del liquen
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético ^f , artralgia
Frecuentes	artritis
Poco frecuentes	polimialgia reumática
Raras	síndrome de Sjögren, miopatía, miositis (incluyendo polimiositis) ^a , rabdomiolisis ^{a,e}
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	fallo renal (incluyendo daño renal agudo) ^{a,c}
Raras	nefritis tubulointersticial, cistitis no infecciosa ^h
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, pirexia, edema ^m
Frecuentes	dolor, dolor torácico
Exploraciones complementarias^b	
Muy frecuentes	linfopenia, hiperglucemia ^c , anemia ^k , elevación de la AST, hiponatremia, hipoalbuminemia, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la creatinina, elevación de la ALT, elevación de la lipasa, hiperpotasemia, elevación de la amilasa, hipocalcemia, leucopenia, hipomagnesemia, neutropenia ^{a,b} , trombocitopenia, hipopotasemia, hipoglucemia, hipercalcemia
Frecuentes	elevación de la bilirrubina total, hipernatremia, hipermagnesemia, disminución de peso

Las frecuencias de reacciones adversas presentadas en la Tabla 6 pueden no ser completamente atribuibles a nivolumab solo, sino que pueden contener contribuciones de la enfermedad subyacente

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

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

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

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

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

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

^g Acontecimiento poscomercialización (ver también sección 4.4).

^h Notificados en ensayos clínicos y después de la comercialización.

ⁱ Trastornos pericárdicos es un término compuesto que incluye pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardiaco y síndrome de Dressler.

^j Anemia es un término compuesto que incluye, entre otras causas, anemia hemolítica y anemia autoinmune, disminución de hemoglobina, anemia por deficiencia de hierro y disminución del recuento de glóbulos rojos.

- ^k Incluye insuficiencia suprarrenal, insuficiencia adrenocortical aguda e insuficiencia corticosuprarrenal secundaria.
- ^l Incluye encefalitis y encefalitis límbica.
- ^m Edema es un término compuesto que incluye edema generalizado, edema periférico, hinchazón periférica e hinchazón.

Nivolumab en combinación con ipilimumab (ver sección 4.2)

Resumen del perfil de seguridad

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

Melanoma

En el conjunto de datos agrupados de nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en melanoma (n = 448) con un seguimiento mínimo de 6 a 28 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron erupción (52%), fatiga (46%), diarrea (43%), prurito (36%), náuseas (26%), pirexia (19%), 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 o 2).

Entre los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en el ensayo CA209067, en 154/313 (49%) aparecieron las primeras reacciones adversas de Grado 3 o 4 durante la fase de combinación inicial. Entre los 147 pacientes en este grupo que continuaron tratamiento con nivolumab en monoterapia, 47 (32%) experimentaron al menos una reacción adversa de Grado 3 o 4 durante la fase de monoterapia. No se identificaron nuevas señales de seguridad con un seguimiento mínimo de 60 meses del ensayo CA209067.

CCR y CRC dMMR o MSI-H

En el conjunto de datos agrupados de nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en los distintos tipos de tumores (n = 666) con un seguimiento mínimo de 17,5 a 27,6 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron fatiga (58%), diarrea (41%), dolor musculoesquelético (39%) erupción (38%), prurito (35%), náuseas (30%), tos (29%), pirexia (29%), dolor abdominal (22%), artralgia (22%), disminución del apetito (22%), infección del tracto respiratorio superior (21%), vómitos (21%), cefalea (19%), disnea (19%), hipotiroidismo (18%), estreñimiento (18%), edema (incluyendo edema periférico) (16%), mareo (14%), hipertiroidismo (12%), piel seca (11%), hipertensión (10%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 o 2).

Entre los pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg, 194/666 (29%) aparecieron las primeras reacciones adversas de Grado 3 o 4 durante la fase de combinación inicial. Entre los 474 pacientes en este grupo que continuaron tratamiento con nivolumab en monoterapia, 168 (35%) experimentaron al menos una reacción adversa de Grado 3 o 4 durante la fase de monoterapia.

No se identificaron nuevas señales de seguridad con un seguimiento mínimo de 60 meses del ensayo CA209214 en CCR.

CCEE y MPM

En el conjunto de datos agrupados de nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en los distintos tipos de tumores (n = 622), con un seguimiento mínimo de 20 a 22,1 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron fatiga (32%), erupción (31%), diarrea (27%), náuseas (23%), pirexia (21%), disminución del apetito (20%), estreñimiento (20%), dolor musculoesquelético (19%), prurito (19%), hipotiroidismo (14%) y neumonía (11%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 o 2). La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-5 fue del 62% para nivolumab en combinación con ipilimumab y del 52% para la quimioterapia sola, con un 1,0% de reacciones adversas mortales atribuidas a nivolumab más ipilimumab incluyendo neumonitis. La mediana de duración del tratamiento fue de 3,79 meses (IC del

95%: 3,52; 4,60) para nivolumab en combinación con ipilimumab y de 3,48 meses (IC del 95%: 3,45; 3,48) para la quimioterapia.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en el conjunto de datos agrupados de pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en melanoma (n = 448), para pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H (n = 666) y para pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCEE y MPM (n = 622) se presentan en la Tabla 7. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles de poscomercialización). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 7: Reacciones adversas con nivolumab en combinación con ipilimumab

	Nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en melanoma	Nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H	Nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCEE y MPM
Infecciones e infestaciones			
Muy frecuentes		infección del tracto respiratorio superior	neumonía ^c
Frecuentes	neumonía, infección del tracto respiratorio superior	neumonía, bronquitis, conjuntivitis	infección del tracto respiratorio superior
Poco frecuentes	bronquitis	meningitis aséptica	
No conocida	meningitis aséptica ^g		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Frecuentes	eosinofilia		
Poco frecuentes		eosinofilia	
No conocida	linfohistiocitosis hemofagocítica	linfohistiocitosis hemofagocítica	
Trastornos del sistema inmunológico			
Frecuentes	reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad	reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad	reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad
Poco frecuentes	sarcoidosis	sarcoidosis	
No conocida	rechazo de trasplantes de órganos sólidos ^g		
Trastornos endocrinos			
Muy frecuentes	hipotiroidismo	hipotiroidismo, hipertiroidismo	hipotiroidismo
Frecuentes	insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipofisitis, hipertiroidismo, tiroiditis	insuficiencia suprarrenal ^c , hipofisitis ^c , tiroiditis, diabetes mellitus ^c	hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal ^c , hipopituitarismo, hipofisitis, diabetes mellitus, tiroiditis
Poco frecuentes	cetoacidosis diabética ^c , diabetes mellitus ^c	cetoacidosis diabética ^c , hipopituitarismo	
No conocida	hipoparatiroidismo ^g	hipoparatiroidismo ^g	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes	disminución del apetito	disminución del apetito	disminución del apetito
Frecuentes	deshidratación	deshidratación	
Poco frecuentes		acidosis metabólica	
No conocida	síndrome de lisis tumoral ^h		
Trastornos del sistema nervioso			
Muy frecuentes	cefalea	cefalea, mareo	
Frecuentes	neuropatía periférica, mareo	neuropatía periférica,	

Poco frecuentes	síndrome Guillain-Barré, polineuropatía, neuritis, parálisis del nervio peroneo, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), encefalitis ^c	polineuropatía, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), miastenia grave ^c , encefalitis	encefalitis
Trastornos oculares			
Frecuentes	uveítis, visión borrosa	visión borrosa	
Poco frecuentes		uveítis	uveítis
No conocida	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^g		
Trastornos cardíacos			
Frecuentes	taquicardia	taquicardia	
Poco frecuentes	arritmia (incluyendo arritmia ventricular) ^a , fibrilación auricular, miocarditis ^{a,e}	arritmia (incluyendo arritmia ventricular), miocarditis ^c	miocarditis
No conocida	trastornos pericárdicos ⁱ		
Trastornos vasculares			
Muy frecuentes		hipertensión	
Frecuentes	hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Muy frecuentes	disnea	disnea, tos	
Frecuentes	neumonitis ^{a,c} , embolia pulmonar ^a , tos	neumonitis, derrame pleural,	neumonitis ^{a,c}
Poco frecuentes	derrame pleural		
Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes	colitis ^a , diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal	diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento	diarrea, náuseas, estreñimiento
Frecuentes	estomatitis, pancreatitis, estreñimiento, boca seca	colitis, estomatitis, pancreatitis, boca seca, gastritis	colitis, pancreatitis
Poco frecuentes	perforación intestinal ^a , gastritis, duodenitis		
Trastornos hepatobiliares			
Frecuentes	hepatitis ^c	hepatitis ^c	hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy frecuentes	erupción ^{e,d} , prurito	erupción ^{e,d} , prurito, piel seca	erupción ^{e,d} , prurito
Frecuentes	vitílico, piel seca, eritema, alopecia, urticaria	eritema, alopecia, urticaria	
Poco frecuentes	psoriasis	síndrome de Stevens-Johnson, vitílico, eritema multiforme, psoriasis	
Raras	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,e} , síndrome de Stevens-Johnson ^e		
No conocida	liquen escleroso, otros trastornos del liquen	liquen escleroso, otros trastornos del liquen	liquen escleroso, otros trastornos del liquen
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Muy frecuentes	artralgia	dolor musculoesquelético ^f , artralgia	dolor musculoesquelético ^f
Frecuentes	dolor musculoesquelético ^f	artritis, espasmos musculares, debilidad muscular	artritis

Poco frecuentes	espondiloartropatía, síndrome de Sjögren, artritis, miopatía, miositis (incluyendo polimiositis) ^{a,d} , rhabdomiolisis ^{a,e}	polimialgia reumática, miositis (incluyendo polimiositis), rhabdomiolisis	miositis
Trastornos renales y urinarios			
Frecuentes	fallo renal (incluyendo daño renal agudo) ^{a,c}	fallo renal (incluyendo daño renal agudo) ^c	fallo renal (incluyendo daño renal agudo)
Poco frecuentes	nefritis tubulointersticial, cistitis no infecciosa ^h	nefritis tubulointersticial, cistitis no infecciosa ^h	cistitis no infecciosa ^h
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy frecuentes	fatiga, pirexia	fatiga, pirexia, edema (incluyendo edema periférico)	fatiga, pirexia
Frecuentes	edema (incluyendo edema periférico), dolor	dolor, dolor torácico, escalofríos	
Poco frecuentes	dolor torácico		

Exploraciones complementarias^b			
Muy frecuentes	elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la bilirrubina total, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa, elevación de la creatinina, hiperglucemia ^c , hipoglucemia, linfopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia	elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la bilirrubina total, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa, elevación de la creatinina, hiperglucemia ^c , hipoglucemia, linfopenia, leucopenia, neutropenia ^c , trombocitopenia, anemia ^k , hipercalcemia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia	elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa, elevación de la creatinina, hiperglucemia ^c , linfopenia, anemia ^k , hipercalcemia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia
Frecuentes	hipercalcemia, hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso	hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso	elevación de la bilirrubina total, hipoglucemia, leucopenia, neutropenia ^c , trombocitopenia, hipernatremia, hipermagnesemia

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

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

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

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

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

^f 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.

^g Acontecimiento poscomercialización (ver también sección 4.4).

^h Notificados en ensayos clínicos y después de la comercialización.

ⁱ Trastornos pericárdicos es un término compuesto que incluye pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardiaco y síndrome de Dressler.

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

Nivolumab en combinación con otros agentes terapéuticos (ver sección 4.2)

Resumen del perfil de seguridad

Cuando se administra nivolumab en combinación, consultar la Ficha Técnica de los otros componentes del tratamiento de combinación antes de iniciar el tratamiento.

En el conjunto de datos agrupados de nivolumab 240 mg cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia en los distintos tipos de tumores (n = 1 092), con un seguimiento mínimo de 12,1 a 20 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron náuseas (53%), neuropatía periférica (43%), fatiga (41%), diarrea (37%), disminución del apetito (35%), estreñimiento (30%), vómitos (29%), estomatitis (25%), dolor abdominal (23%), pirexia (19%), erupción (17%), dolor musculoesquelético (17%), tos (14%), edema (incluyendo edema periférico) (14%),

hipoalbuminemia (13%) y dolor de cabeza (10%). La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-5 fue del 76% para nivolumab en combinación con quimioterapia y del 62% para la quimioterapia sola, con un 1,4% de reacciones adversas mortales atribuibles a nivolumab en combinación con quimioterapia incluyendo neumonía, neutropenia febril, trombosis, neumonitis, diarrea y fallo renal. La mediana de duración del tratamiento fue de 6,44 meses (IC del 95%: 5,95; 6,80) para nivolumab en combinación con quimioterapia y 4,34 meses (IC del 95%: 4,04; 4,70) para la quimioterapia.

En el conjunto de datos de nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia en CPNM (n = 358), con un seguimiento mínimo de 6,5 meses, las reacciones adversas más frecuentes fueron fatiga (36%), náuseas (26%), erupción (25%), diarrea (20%), prurito (18%), disminución del apetito (16%), hipotiroidismo (15%), y vómitos (13%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 o 2). La mediana de la duración del tratamiento fue 6,1 meses (IC 95% 4,93; 7,06) para nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia y 2,4 meses (IC 95% 2,30; 2,83) para quimioterapia.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en el conjunto de datos de pacientes tratados con nivolumab 240 mg cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia en CCEE y adenocarcinoma gástrico, de la UGE o de esófago (n = 1 092) y para pacientes tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia en CPNM (n = 358) se presentan en la Tabla 8. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles tras comercialización). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 8: Reacciones adversas con nivolumab en combinación con otros agentes terapéuticos

	Nivolumab en combinación con quimioterapia	Nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia
Infecciones e infestaciones		
Frecuentes	infección del tracto respiratorio superior, neumonía ^g	conjuntivitis, neumonía, infección del tracto respiratorio
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Frecuentes	neutropenia febril ^g	neutropenia febril
Poco frecuentes	eosinofilia	eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico		
Frecuentes	hipersensibilidad, reacción relacionada con la perfusión	reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad
Trastornos endocrinos		
Muy frecuentes		hipotiroidismo
Frecuentes	hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia adrenal	hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, tiroiditis
Poco frecuentes	hipopituitarismo, diabetes mellitus ^f	hipopituitarismo, hipoparatiroidismo
Raras	hipofisitis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuentes	disminución del apetito, hipoalbuminemia	disminución del apetito
Frecuentes	hipofosfatemia	deshidratación, hipoalbuminemia, hipofosfatemia
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	neuropatía periférica, dolor de cabeza	
Frecuentes	parestesia, mareo	neuropatía periférica, mareo
Poco frecuentes		polineuropatía, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), encefalitis
Raras	síndrome de Guillain-Barré	
Trastornos oculares		
Frecuentes	ojo seco, visión borrosa	ojo seco
Poco frecuentes	uveitis	visión borrosa, epiescleritis
Trastornos cardíacos		
Frecuentes	taquicardia	
Poco frecuentes	miocarditis	taquicardia, fibrilación auricular, bradicardia
Trastornos vasculares		
Frecuentes	trombosis ^g , hipertensión	
Poco frecuentes		hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes	tos	
Frecuentes	neumonitis ^{f,g} , disnea	neumonitis, disnea, tos
Poco frecuentes		derrame pleural

Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	diarrea ^g , estomatitis, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento	náuseas, diarrea, vómitos
Frecuentes	colitis ^f , boca seca	estreñimiento, estomatitis, dolor abdominal, colitis, boca seca, pancreatitis
Poco frecuentes	pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares		
Frecuentes		hepatitis
Poco frecuentes	hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	erupción ^a	erupción ^a , prurito
Frecuentes	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, prurito, hiperpigmentación de la piel, alopecia, piel seca, eritema	alopecia, piel seca, eritema, urticaria
Poco frecuentes		psoriasis, síndrome de Stevens-Johnson, vitílico
No conocida		líquen escleroso, otros trastornos del líquen
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético ^b	
Frecuentes	artralgia, debilidad muscular	dolor musculoesquelético ^b , artralgia, artritis
Poco frecuentes		debilidad muscular, espasmos musculares, polimialgia reumática
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes	fallo renal ^{f,g}	fallo renal (incluyendo daño renal agudo)
Poco frecuentes	cistitis no infecciosa ^e	nefritis, cistitis no infecciosa ^e
Raras	nefritis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes	fatiga, pirexia, edema (incluyendo edema periférico)	fatiga
Frecuentes		pirexia, edema (incluyendo edema periférico)
Poco frecuentes		escalofríos, dolor torácico
Exploraciones complementarias		
Muy frecuentes	anemia ^{c,d} , trombocitopenia ^c , leucopenia ^c , linfopenia ^c , neutropenia ^c , elevación de las transaminasas ^c , elevación de la bilirrubina total ^c , elevación de creatinina ^c , hipernatremia ^c , hiponatremia ^c , hipopotasemia ^c , hipocalcemia ^c , hipoglucemia ^c , hiperglucemia ^c , elevación de la lipasa, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de amilasa	anemia ^{c,d} , trombocitopenia ^c , leucopenia ^c , linfopenia ^c , neutropenia ^c , elevación de las transaminasas ^c , elevación de la creatinina ^c , elevación de la amilasa ^c , elevación de la lipasa ^c , hipopotasemia ^c , hipomagnesemia ^c , hiponatremia ^c
Frecuentes	hipercalcemia ^c , hipermagnesemia ^c	elevación de la bilirrubina total ^c , elevación de la hormona estimulante tiroidea
Poco frecuentes		elevación de la gamma-glutamil transferasa

- ^a Erupción es un término compuesto que incluye erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción macular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción generalizada, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, erupción medicamentosa y erupción exfoliativa, erupción nodular, erupción vesicular.
- ^b Dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades, dolor en la columna vertebral y malestar musculoesquelético.
- ^c Las frecuencias de las exploraciones complementarias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento de los valores basales de laboratorio. Ver abajo “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas; anomalías de laboratorio”
- ^d Anemia es un término compuesto que incluye anemia por déficit de hierro y disminución de hemoglobina.
- ^e Notificados en ensayos clínicos y después de la comercialización.
- ^f Se han notificado casos potencialmente mortales en los ensayos clínicos finalizados y en curso.
- ^g Se han notificado casos mortales en los ensayos clínicos finalizados y en curso.

Nivolumab en combinación con cabozantinib (ver sección 4.2)

Resumen del perfil de seguridad

Cuando se administra nivolumab en combinación con cabozantinib, consultar la Ficha Técnica de cabozantinib antes de iniciar el tratamiento. Para información adicional sobre el perfil de seguridad de cabozantinib en monoterapia, consultar la Ficha Técnica de cabozantinib.

CCR

En el conjunto de datos de nivolumab 240 mg cada 2 semanas en combinación con cabozantinib 40 mg diarios en CCR (n = 320), con un seguimiento mínimo de 16,0 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron diarrea (64,7%), fatiga (51,3%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (40,0%), estomatitis (38,8%), dolor músculoesquelético (37,5%), hipertensión (37,2%), erupción (36,3%), hipotiroidismo (35,6%), disminución del apetito (30,3%), náuseas (28,8%), dolor abdominal (25,0%), disgeusia (23,8%), infección del tracto respiratorio superior (20,6%), tos (20,6%), prurito (20,6%), artralgia (19,4%), vómitos (18,4%), disfonía (17,8%), cefalea (16,3%), dispepsia (15,9%), mareos (14,1%), estreñimiento (14,1%), fiebre (14,1%), edema (13,4%), espasmo muscular (12,2%), disnea (11,6%), proteinuria (10,9%) e hipertiroidismo (10,0%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 o 2).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en el conjunto de datos de pacientes tratados con nivolumab 240 mg en combinación con cabozantinib 40 mg (n = 320) se presentan en la Tabla 9. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); 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 9: Reacciones adversas con nivolumab en combinación con cabozantinib

Infeciones e infestaciones	
Muy frecuentes	infección del tracto respiratorio superior
Frecuentes	neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica)
Poco frecuentes	reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	hipotiroidismo, hipertiroidismo
Frecuentes	insuficiencia suprarrenal
Poco frecuentes	hipofisitis, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	disminución del apetito
Frecuentes	deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	disgeusia, mareos, cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica
Poco frecuentes	encefalitis autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	tinnitus
Trastornos oculares	
Frecuentes	ojo seco, visión borrosa
Poco frecuentes	uveitis
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	fibrilación auricular, taquicardia
Poco frecuentes	miocarditis
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	hipertensión
Frecuentes	trombosis ^a
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	disfonía, disnea, tos
Frecuentes	neumonitis, embolismo pulmonar, derrame pleural, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia
Frecuentes	colitis, gastritis, dolor bucal, boca seca, hemorroides
Poco frecuentes	pancreatitis, perforación del intestino delgado ^b , glosodinia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción ^c , prurito
Frecuentes	alopecia, piel seca, eritema, cambio de color del pelo
Poco frecuentes	psoriasis, urticaria
No conocida	líquen escleroso, otros trastornos del líquen
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético ^d , artralgia, espasmo muscular
Frecuentes	artritis
Poco frecuentes	miopatía, osteonecrosis de la mandíbula, fistula
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	proteinuria

Frecuentes	insuficiencia renal, lesión renal aguda
Poco frecuentes	nefritis
Raras	cistitis no infecciosa ^f
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, fiebre, edema
Frecuentes	dolor, dolor torácico
Exploraciones complementarias^e	
Muy frecuentes	anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, neutropenia, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de bilirrubina total, aumento de creatinina, aumento de amilasa, aumento de lipasa, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hipoglucemia, hipofosfatemia, hiperglucemia, hipertotasemia, hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso
Frecuentes	aumento de colesterol en sangre, hipertrigliceridemia

Las frecuencias de las reacciones adversas presentadas en la Tabla 9 pueden no ser totalmente atribuibles únicamente a nivolumab sino que pueden contener contribuciones de la enfermedad subyacente o del medicamento utilizado en combinación.

- ^a Trombosis es un término compuesto que incluye trombosis venosa portal, trombosis venosa pulmonar, trombosis pulmonar, trombosis aórtica, trombosis arterial, trombosis venosa profunda, trombosis venosa pélvica, trombosis de la vena cava, trombosis venosa, trombosis venosa de las extremidades.
- ^b Se han notificado casos mortales.
- ^c Erupción es un término compuesto que incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción papular, erupción morbiliforme, erupción prurítica y erupción medicamentosa.
- ^d Dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades, dolor en la columna vertebral.
- ^e Las frecuencias de las exploraciones complementarias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento de los valores basales de laboratorio (con la excepción de disminución de peso, aumento de colesterol en sangre e hipertrigliceridemia). Ver debajo “Descripción de reacciones adversas seleccionadas; Anomalías de laboratorio”.
- ^f Notificados en ensayos clínicos y después de la comercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Nivolumab o nivolumab en combinación con otros agentes terapéuticos se asocia con reacciones adversas inmuno-relacionadas. Con tratamiento médico adecuado, las reacciones adversas inmuno-relacionadas se resolvieron en la mayoría de los casos. La interrupción permanente del tratamiento fue necesaria en una mayor proporción de pacientes que recibieron nivolumab en combinación con ipilimumab o cabozantinib que en aquellos que recibieron nivolumab en monoterapia. Las Tablas 10 y 11 indican el porcentaje de reacciones adversas inmuno-relacionadas que llevaron a la suspensión permanente del tratamiento por pauta de administración. Adicionalmente, para los pacientes que experimentaron un acontecimiento, las Tablas 10 y 11 indican el porcentaje de pacientes que requirieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg al día de prednisona o equivalente) por pauta de administración. Las directrices de manejo para estas reacciones adversas se describen en la sección 4.4.

Tabla 10: Reacciones adversas inmuno-relacionadas que llevaron a la suspensión permanente o que requirieron dosis altas de corticosteroides por pauta de administración (nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con ipilimumab)

	Nivolumab 3 mg/kg o 240 mg en monoterapia %	Nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en melanoma %	Nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H %	Nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCEE y MPM %
Reacción adversa inmuno-relacionada que llevó a la suspensión permanente				
Neumonitis	1,5	2,0	2,3	3,2
Colitis	1,0	16	3,6	3,1
Hepatitis	0,9	9	4,5	3,4
Nefritis e insuficiencia renal	0,3	1,1	1,4	1,0
Endocrinopatías	0,3	2,7	2,9	1,9
Cutáneas	0,6	0,9	1,2	0,8
Hipersensibilidad/Reacciones a la perfusión	0,1	0	0	0,8
Reacción adversa inmuno-relacionada que requirió dosis altas de corticosteroides^{a,b}				
Neumonitis	65	63	58	52
Colitis	14	46	24	28
Hepatitis	20	46	36	33
Nefritis e insuficiencia renal	22	17	26	39
Endocrinopatías	6	27	24	13
Cutáneas	4	7	8	9
Hipersensibilidad/Reacciones a la perfusión	18	6	12	16

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

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

Tabla 11: Reacciones adversas inmuno-relacionadas que llevaron a la suspensión permanente o que requirieron dosis altas de corticosteroides por pauta de administración (nivolumab en combinación con otros agentes terapéuticos)

	Nivolumab 240 mg o 360 mg en combinación con quimioterapia %	Nivolumab 360 mg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg y quimioterapia en CPNM %	Nivolumab 240 mg en combinación con cabozantinib 40 mg en CCR %
Reacción adversa inmuno-relacionada que llevó a la suspensión permanente			
Neumonitis	2,4	2,2	2,5
Colitis	2,5	4,2	2,5
Hepatitis	1,1	3,4	4,1
Nefritis e insuficiencia renal	3,3	1,4	0,6
Endocrinopatías	0,5	2,0	1,3
Cutáneas	1,0	1,1	2,2
Hipersensibilidad/Reacciones a la perfusión	2,5	0,6	0
Reacción adversa inmuno-relacionada que requirió dosis altas de corticosteroides^{a,b}			

Neumonitis	59	68	56
Colitis	8	20	8
Hepatitis	8	29	23
Nefritis e insuficiencia renal	10	24	9
Endocrinopatías	6	8	4,2
Cutáneas	6	10	8
Hipersensibilidad/Reacciones a la perfusión	24	29	0

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

^b la frecuencia se basa en el número de pacientes que experimentaron la reacción adversa inmunorelacionada

Neumonitis inmuno-relacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de neumonitis, incluida la enfermedad pulmonar intersticial e infiltración pulmonar, fue 3,6% (147/4 122). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 o 2 en un 0,9% (38/4 122) y 1,8% (74/4 122) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en 0,8% (32/4 122) y <0,1% (1/4 122) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 5 en < 0,1% (2/4 122) de los pacientes en estos ensayos. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 14,4 semanas (rango: 0,7-85,1). La resolución se produjo en 100 pacientes (68,0%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 6,6 semanas (rango: 0,1⁺-109,1⁺); ⁺ indica una observación censurada.

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

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H, la incidencia de neumonitis incluida enfermedad pulmonar intersticial fue 6,5% (43/666). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en el 3,3% (22/666) y 1,1% (7/666) de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta su aparición fue 2,7 meses (rango: 0,25-56,8). La resolución se produjo en 39 pacientes (90,7%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 6,1 semanas (rango: 0,7-110,3⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCEE y MPM, la incidencia de neumonitis incluida enfermedad pulmonar intersticial fue 7,7% (48/622). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 3,7% (23/662), 1,3% (8/622) y 0,6% (4/622) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 2,7 meses (rango: 0,3-20,8). La resolución se produjo en 34 pacientes (70,8%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 7,1 semanas (rango: 0,1⁺-149,3⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 240 mg o 360 mg en combinación con quimioterapia en CCEE y adenocarcinoma gástrico, de la UGE o de esófago, la incidencia de neumonitis incluyendo enfermedad pulmonar intersticial fue 5,4% (59/1 092). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 2,7% (29/1 092), 1,2% (13/1 092) y 0,3% (3/1 092) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 24,1 semanas (rango: 1,6-96,9). La resolución se produjo en 40 pacientes (67,8%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 10,4 semanas (rango: 0,3⁺-121,3⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia en CPNM, la incidencia de neumonitis incluyendo enfermedad

pulmonar intersticial fue 5,3% (19/358). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 2,2% (8/358), 1,1% (4/358) y 0,6% (2/358) de pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 18,1 semanas (rango: 0,6-52,4). La resolución se produjo en 14 pacientes (74%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 4,3 semanas (rango: 0,7-27,9⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 240 mg en combinación con cabozantinib 40 mg en CCR, la incidencia de neumonitis incluyendo enfermedad pulmonar intersticial fue 5,6% (18/320). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 1,9% (6/320) y 1,6% (5/320) de pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 26,9 semanas (rango: 12,3-74,3 semanas). La resolución se produjo en 14 pacientes (77,8%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 7,5 semanas (rango: 2,1-60,7⁺ semanas).

Colitis inmuno-relacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de diarrea, colitis o deposiciones frecuentes fue 15,3% (631/4 122). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 o 2 en un 9,9% (409/4 122) y 3,9% (160/4 122) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en 1,5% (61/4 122) y <0,1% (1/4 122) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 7,9 semanas (rango: 0,1-115,6). La resolución se produjo en 565 pacientes (90,5%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,4 semanas (rango: 0,1-124,4⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en melanoma, la incidencia de diarrea o colitis fue 46,7% (209/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3, y Grado 4 en 13,6% (61/448), 15,8% (71/448) y 0,4% (2/448) de los pacientes, respectivamente. 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 la resolución de 3,0 semanas (rango: 0,1-159,4⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H, la incidencia de diarrea o colitis fue 27,9% (186/666). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 9,6% (64/666) y 4,7% (31/666) de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta su aparición fue 1,4 meses (rango: 0,0-48,9). La resolución se produjo en 170 pacientes (92,4%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,2 semanas (rango: 0,1-117,0⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCEE y MPM, la incidencia de diarrea o colitis fue 16,7% (104/622). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en el 5,5% (34/622) y 3,4% (21/622) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 3,3 meses (rango: 0,0-21,7). La resolución se produjo en 98 pacientes (94,2%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 3,1 semanas (rango: 0,1-109,3⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 240 mg o 360 mg en combinación con quimioterapia en CCEE y adenocarcinoma gástrico, de la UGE o de esófago, la incidencia de diarrea o colitis fue del 29,8% (325/1 092). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 9,4% (103/1 092), 4,0% (44/1 092) y 0,5% (6/1 092) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 4,4 semanas (rango: 0,1-93,6). La resolución se produjo en 284 pacientes (87,7%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 1,6 semanas (rango: 0,1-117,6⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia en CPNM, la incidencia de diarrea o colitis fue 22,3% (80/358). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3, Grado 4 y Grado 5 en 7% (25/358), 5% (18/358), 0,3% (1/358) y 0,3% (1/358) de pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 5,1 semanas (rango: 0,1-53,6). La resolución se produjo en 70 pacientes (87,5%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 1,4 semanas (rango: 0,1-76,9⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 240 mg en combinación con cabozantinib 40 mg en CCR, la incidencia de diarrea, colitis, movimientos intestinales frecuentes o enteritis fue 59,1% (189/320). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 25,6% (82/320) y 6,3% (20/320) de pacientes,

respectivamente. Se notificaron casos de Grado 4 en 0,6% (2/320). La mediana de tiempo hasta su aparición fue 12,9 semanas (rango: 0,3-110,9 semanas). La resolución se produjo en 143 pacientes (76,1%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 12,9 semanas (rango: 0,1-139,7⁺ semanas).

Hepatitis inmuno-relacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue 7,4% (306/4 122). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 o 2 en un 4,0% (165/4 122) y 1,7% (70/4 122) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en 1,4% (59/4 122) y 0,3% (12/4 122) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 10,0 semanas (rango: 0,1-120,0). La resolución se produjo en 240 pacientes (79,5%) con una mediana del tiempo hasta la resolución de 6,1 semanas (rango: 0,1-126,4⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en melanoma, la incidencia de anomalías 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. 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 la resolución de 5,1 semanas (rango: 0,1-106,9).

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue 19,8% (132/666). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 4,8% (32/666), 7,4% (49/666) y 1,5% (10/666) de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta su aparición fue 2,1 meses (rango: 0,3-36,6). La resolución se produjo en 112 pacientes (84,8%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 6,3 semanas (rango: 0,1⁺-175,9⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCEE y MPM, la incidencia de anomalías en las pruebas de la función hepática fue 12,9% (80/622). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 2,3% (14/622), 4,5% (28/622) y 0,5% (3/622) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 1,6 meses (rango: 0,2-20,3). La resolución se produjo en 70 pacientes (87,5%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 4,1 semanas (rango: 1,0-78,3⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 240 mg o 360 mg en combinación con quimioterapia en CCEE y adenocarcinoma gástrico, de la UGE o de esófago, la incidencia de anomalías de la función hepática fue 21,6% (236/1 092). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 7,1% (77/1 092), 3,2% (35/1 092) y < 0,1% (1/1 092) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 7,9 semanas (rango: 0,1-84,1). La resolución se produjo en 185 pacientes (79,7%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 9,1 semanas (rango: 0,4-150,6⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia en CPNM, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue 13,4% (48/358). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 3,1% (11/358), 3,4% (12/358) y 1,1% (4/358) de pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 10,6 semanas (rango: 1,1-68,3). La resolución se produjo en 37 pacientes (80,4%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 5 semanas (rango: 0,3⁺- 45,0⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 240 mg en combinación con cabozantinib 40 mg en CCR, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue 41,6% (133/320). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 14,7% (47/320), 10,3% (33/320) y 0,6% (2/320) de pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 8,3 semanas (rango: 0,1-107,9 semanas). La resolución se produjo en 101 pacientes (75,9%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 9,6 semanas (rango: 0,1-89,3⁺ semanas).

Nefritis inmuno-relacionada e insuficiencia renal

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue 2,7% (112/4 122). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 o 2 en un 1,6% (66/4 122) y

0,7% (28/4 122) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en un 0,4% (17/4 122) y <0,1% (1/4 122) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 11,3 semanas (rango: 0,1-79,1). La resolución se produjo en 74 pacientes (69,2%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 8,0 semanas (rango: 0,3-79,1⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en melanoma, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue 5,1% (23/448). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 1,6% (7/448), 0,9% (4/448) y 0,7% (3/448) de los pacientes, respectivamente. 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 la resolución de 2,1 semanas (rango: 0,1-125,1⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue 8,6% (57/666). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 3,8% (25/666), 0,6% (4/666) y 0,8% (5/666) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 2,1 meses (rango: 0,0-34,8). La resolución se produjo en 45 pacientes (78,9%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 10,0 semanas (rango: 0,1⁺-106,0⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCEE y MPM, la incidencia de insuficiencia renal fue 3,7% (23/622). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en el 1,4% (9/622) y 1,0% (6/622) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 2,8 meses (rango: 0,3-14,4). La resolución se produjo en 17 pacientes (73,9%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 9,6 semanas (rango: 0,7-172,1⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 240 mg o 360 mg en combinación con quimioterapia en CCEE y adenocarcinoma gástrico, de la UGE o de esófago, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue 9,1% (99/1 092). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 3,7% (40/1 092), 1,1% (12/1 092), y 0,2% (2/1 092) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 11,3 semanas (rango: 0,7-60,7). La resolución se produjo en 62 pacientes (62,6%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 11,7 semanas (rango: 0,1-135,1⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia en CPNM, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue 7% (25/358). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 2,2% (8/358), 1,7% (6/358) y 0,6% (2/358) de pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 10,6 semanas (rango: 0,1-51,3). La resolución se produjo en 14 pacientes (56%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 6,3 semanas (rango: 0,1⁺- 82,9⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 240 mg en combinación con cabozantinib 40 mg en CCR, la incidencia de nefritis, nefritis inmuno-mediada, insuficiencia renal, lesión renal aguda, aumento de la creatinina en sangre o aumento de la urea en sangre fue 10,0% (32/320). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 3,4% (11/320) y 1,3% (4/320) de pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 14,2 semanas (rango: 2,1-87,1 semanas). La resolución se produjo en 18 pacientes (58,1%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 10,1 semanas (rango: 0,6-90,9⁺ semanas).

Endocrinopatías inmuno-relacionadas

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de trastornos en la función tiroidea, incluyendo hipotiroidismo o hipertiroidismo, fue 12,5% (516/4 122). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 o 2 en un 6,1% (253/4 122) y 6,2% (256/4 122) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 de alteraciones de la función tiroidea en 0,2% (7/4 122) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron hipofisitis (3 casos de Grado 1, 5 casos de Grado 2, 7 casos de Grado 3 y 1 caso de Grado 4), hipopituitarismo (5 casos de Grado 2 y 1 caso de Grado 3), insuficiencia suprarrenal (incluyendo insuficiencia adrenocortical secundaria e insuficiencia adrenocortical aguda) (1 caso de Grado 1, 17 casos de Grado 2 y 8 casos de Grado 3), diabetes mellitus (incluyendo diabetes mellitus tipo I y cetoacidosis diabética) (1 caso de Grado 1, 4 casos de Grado 2, 5 casos de Grado 3 y 2 casos de Grado 4). La mediana de tiempo hasta la aparición

de estas endocrinopatías fue de 11,1 semanas (rango: 0,1-126,7). La resolución se produjo en 278 pacientes (49,8%). La mediana de tiempo hasta la resolución fue de 44,1 semanas (rango: 0,4-204,4⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en melanoma, la incidencia de trastornos tiroideos fue 25,2% (113/448). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 de trastornos tiroideos en 14,5% (65/448) y 1,3% (6/448) de los pacientes, respectivamente. Hipofisitis de Grado 2 y Grado 3 (incluyendo hipofisitis linfocítica) se produjo en 5,8% (26/448) y 2,0% (9/448) de los pacientes respectivamente. Se produjo hipopituitarismo de Grado 2 y Grado 3 en el 0,4% (2/448) y 0,7% (3/448) de los pacientes respectivamente. Se produjo insuficiencia suprarrenal de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 (incluyendo insuficiencia adrenocortical secundaria) en 1,6% (7/448), 1,3% (6/448) y 0,2% (1/448) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de diabetes mellitus de Grado 1, Grado 2, Grado 3 y Grado 4 y cetoacidosis diabética de Grado 4 en 0,2% (1/448) de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue 1,9 meses (rango: 0,0-28,1). La resolución se produjo en 64 pacientes (45,4%). El tiempo hasta la resolución varió de 0,4 hasta 155,4⁺ semanas.

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H, la incidencia de trastornos tiroideos fue 26,9% (179/666). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 de trastornos tiroideos en 15,3% (102/666) y 1,7% (11/666) de los pacientes, respectivamente. Se produjo hipofisitis en 3,9% (26/666) de los pacientes. Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 0,8% (5/666), 2,3% (15/666) y 0,3% (2/666) de los pacientes, respectivamente. Se produjo hipopituitarismo de Grado 2 en el 0,5% (3/666) de los pacientes. Se produjo insuficiencia suprarrenal (incluida insuficiencia adrenocortical secundaria) de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 3,5% (23/666), 2,0% (13/666) y 0,3% (2/666) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de diabetes mellitus, que incluyen diabetes mellitus tipo 1 (2 casos de Grado 2, 1 caso de Grado 3 y 2 casos de Grado 4) y cetoacidosis diabética (1 caso de Grado 4). La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue 2,1 meses (rango: 0,0-27,2). La resolución se produjo en 89 pacientes (41,4%). El tiempo hasta la resolución varió de 0,4 hasta 257,1⁺ semanas.

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCEE y MPM, la incidencia de trastornos tiroideos fue 18,2% (113/622). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 de trastornos tiroideos en el 8,0% (50/622) y 0,5% (3/622) de los pacientes, respectivamente. Se produjo hipofisitis en el 2,3% (14/622) de los pacientes. Se notificaron casos de Grado 2 en el 1,1% (7/622) de los pacientes. Se produjo hipopituitarismo de Grado 2 y Grado 3 en el 1,6% (10/622) y 1,3% (8/622) de los pacientes, respectivamente. Se produjo insuficiencia suprarrenal (incluyendo insuficiencia adrenocortical secundaria) de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 2,1% (13/622), 1,3% (8/622) y 0,2% (1/622) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de diabetes mellitus incluyendo diabetes mellitus de Tipo 1 y diabetes mellitus de Tipo 1 fulminante (3 casos de Grado 2 y 2 casos de Grado 3). La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue 2,4 meses (rango: 0,4-20,8). La resolución se produjo en 43 pacientes (30,7%). El tiempo hasta la resolución varió de 0,3 hasta 185,1⁺ semanas.

En pacientes tratados con nivolumab 240 mg o 360 mg en combinación con quimioterapia en CCEE y adenocarcinoma gástrico, de la UGE o de esófago, la incidencia de trastornos tiroideos fue 11,7% (128/1 092). Se notificaron casos de trastornos tiroideos de Grado 2 en el 5,5% (60/1 092) de los pacientes. Se produjo hipofisitis de Grado 3 en < 0,1% (1/1 092) de los pacientes. Se produjo hipopituitarismo de Grado 2 y Grado 3 en el 0,3% (3/1 092) y 0,3% (3/1 092) de los pacientes, respectivamente. Se produjo insuficiencia adrenal de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 0,7% (8/1 092), 0,2% (2/1 092) y < 0,1% (1/1 092) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de diabetes mellitus incluyendo diabetes mellitus de Tipo 1 y diabetes mellitus de Tipo 1 fulminante (1 caso de Grado 2, 2 casos de Grado 3 y 1 caso de Grado 4) y cetoacidosis diabética (1 caso de Grado 4). La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue 14,3 semanas (rango: 2,0-124,3). La resolución se produjo en 56 pacientes (38,9%). El tiempo hasta la resolución varió de 0,4 a 155,7⁺ semanas.

En pacientes tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia en CPNM, la incidencia de alteraciones tiroideas fue 24% (86/358).

Se notificaron casos de trastornos tiroideos de Grado 2 y Grado 3 en 12,3% (44/358) y 0,3% (1/358) de pacientes, respectivamente. Se produjo hipofisitis en 1,4% (5/358) de pacientes. Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 0,6% (2/358) y 0,8% (3/358) de pacientes, respectivamente. Se produjo hipopituitarismo Grado 2 en 0,3% (1/358) de pacientes. Se produjo insuficiencia suprarrenal Grado 2 y Grado 3 en 1,7% (6/358) y 1,4% (5/358) de pacientes, respectivamente. No se notificó diabetes mellitus incluyendo diabetes Tipo 1. La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue 12,1 semanas (rango: 1,9-58,3). La resolución se produjo en 30 pacientes (35,3%). El tiempo hasta la resolución varió de 1,4 a 72,4⁺ semanas.

En pacientes tratados con nivolumab 240 mg en combinación con cabozantinib 40 mg en CCR, la incidencia de alteraciones tiroideas fue 43,1% (138/320). Se notificaron casos de trastornos tiroideos de Grado 2 y Grado 3 en 23,1% (74/320) y 0,9% (3/320) de pacientes, respectivamente. Se produjo hipofisitis en 0,6% (2/320) de pacientes, todos de Grado 2. Se produjo insuficiencia suprarrenal (incluyendo insuficiencia adrenocortical secundaria) en 4,7% (15/320) de pacientes. Se notificaron casos de insuficiencia suprarrenal Grado 2 y Grado 3 en 2,2% (7/320) y 1,9% (6/320) de pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue 12,3 semanas (rango: 2,0-89,7 semanas). La resolución se produjo en 50 pacientes (35,2%). El tiempo hasta la resolución varió de 0,9 a 132,0⁺ semanas.

Reacciones adversas cutáneas inmuno-relacionadas

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de erupción fue 29,5% (1 215/4 122). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 en un 22,4% (924/4 122) de los pacientes. Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 5,7% (235/4 122) y 1,4% (56/4 122) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 6,3 semanas (rango: 0,1-121,1). La resolución se produjo en 779 pacientes (64,6%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 18,1 semanas (rango: 0,1-192,7⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en melanoma, la incidencia de erupción fue 65,0% (291/448). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 20,3% (91/448) y 7,6% (34/448) de los pacientes respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 0,5 meses (rango: 0,0-19,4). La resolución se produjo en 191 pacientes (65,9%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 11,4 semanas (rango: 0,1-150,1⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H, la incidencia de erupción fue 47,7% (318/666). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 13,7% (91/666) y 3,9% (26/666) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 1,0 mes (rango: 0,0-33,8). La resolución se produjo en 228 pacientes (71,9%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 12,1 semanas (rango: 0,1-268,7⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCEE y MPM, la incidencia de erupción fue 35,0% (218/622). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 11,3% (70/622), 3,4% (21/622) y 0,2% (1/622) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 1,1 meses (rango: 0,0-22,3). La resolución se produjo en 150 pacientes (69,1%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 11,9 semanas (rango: 0,3-176,9⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 240 mg o 360 mg en combinación con quimioterapia en CCEE y adenocarcinoma gástrico, de la UGE o de esófago, la incidencia de erupción fue de 24,5% (267/1 092). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en el 6,4% (70/1 092) y 2,5% (27/1 092) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 9,1 semanas (rango: 0,1-97,4). La resolución se produjo en 166 pacientes (62,2%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 19,1 semanas (rango: 0,1-188,1⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia en CPNM, la incidencia de erupción fue 37,7% (135/358). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 11,5% (41/358), 4,2% (14/358) y 0,3% (1/358) de pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 3,3 semanas (rango: 0,1-

83,1). La resolución se produjo en 96 pacientes (71,6%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 9,4 semanas (rango: 0,1⁺- 84,1⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 240 mg en combinación con cabozantinib 40 mg en CCR, la incidencia de erupción fue 62,8% (201/320). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 23,1% (74/320) y 10,6% (34/320) de pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 6,14 semanas (rango: 0,1-104,4 semanas). La resolución se produjo en 137 pacientes (68,2%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 18,1 semanas (rango: 0,1-130,6⁺ semanas).

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 3,9% (160/4 122), incluyendo 9 casos de Grado 3 y 3 casos de Grado 4.

En pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en melanoma, 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.

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H, la incidencia de reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue 3,8% (25/666); todos los casos fueron de Grado 1 o 2 de gravedad. Se notificaron casos de Grado 2 en 2,4% (16/666) de los pacientes. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 0,7 meses (rango: 0,0-22,6). La resolución se produjo en 23 pacientes (92,0%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 0,1 semanas (rango: 0,1-79,1⁺).

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCEE y MPM, la incidencia de reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue 7,2% (45/622); se notificaron casos de Grado 1, Grado 2 y Grado 3 en el 3,4% (21/622), 3,2% (20/622) y 0,6% (4/622) de los pacientes, respectivamente.

En pacientes tratados con nivolumab 240 mg o 360 mg en combinación con quimioterapia en CCEE y adenocarcinoma gástrico, de la UGE o de esófago, la incidencia de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue 10,6% (116/1 092). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 6,5% (71/1 092), 1,4% (15/1 092) y 0,2% (2/1 092) de los pacientes, respectivamente.

En pacientes tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia en CPNM, la incidencia de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue 4,7% (17/358). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en 2,2% (8/358), 0,3% (1/358) y 0,3% (1/358) de pacientes, respectivamente.

En pacientes tratados con nivolumab 240 mg en combinación con cabozantinib 40 mg en CCR, la incidencia de reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue 2,5% (8/320). Los 8 pacientes fueron Grado 1 o 2 de gravedad. Se notificaron casos de Grado 2 en 0,3% (1/320) de pacientes.

Complicaciones del TPH alogénico en linfoma de Hodgkin clásico

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

En 62 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 17/62 pacientes (27,4%). Se notificó EICH hiperaguda, definida como EICH aguda ocurrida dentro de los 14 días después de la perfusión de los progenitores hematopoyéticos, en cuatro pacientes (6%). Se notificó síndrome febril que requirió esteroides, sin causa infecciosa identificada, en seis pacientes (12%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante. Se utilizaron esteroides en cuatro pacientes y tres pacientes respondieron a los esteroides. Dos pacientes tuvieron enfermedad veno-oclusiva hepática, uno de los cuales murió de EICH y fallo multiorgánico. Diecinueve de 62 pacientes (30,6%) murieron

por complicaciones del TPH alogénico tras nivolumab. Los 62 pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 38,5 meses después del TPH alogénico (rango: 0-68 meses).

Elevación de las enzimas hepáticas cuando nivolumab se combina con cabozantinib en CCR

En un ensayo clínico de pacientes con CCR previamente no tratados que recibieron nivolumab en combinación con cabozantinib, se observó una incidencia más alta de aumento de ALT (10,1%) y aumento de AST (8,2%) Grados 3 y 4 en relación a nivolumab en monoterapia en pacientes con CCR avanzado. En pacientes con aumento de ALT o AST Grado ≥ 2 (n=85): la mediana de tiempo hasta su aparición fue 10,1 semanas (rango: 2,0 a 106,6 semanas), el 26% recibió corticosteroides durante una mediana de duración de 1,4 semanas (rango: 0,9 a 75,3 semanas), y se produjo resolución a Grados 0-1 en 91% con una mediana de tiempo hasta resolución de 2,3 semanas (rango: 0,4 a 108,1⁺ semanas). Entre los 45 pacientes con aumento de ALT o AST que reanudaron el tratamiento con nivolumab (n=10) o cabozantinib (n=10) administrados como agente único o con ambos (n=25), se observó recurrencia de aumento de ALT o AST de Grado ≥ 2 en 3 pacientes que recibieron OPDIVO, 4 pacientes que recibieron cabozantinib y 8 pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib.

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 o 4 fue el siguiente: 3,9% para anemia (todas de Grado 3), 0,7% para trombocitopenia, 0,8% para leucopenia, 9,6% para linfopenia, 1,0% para neutropenia, 1,9% para el aumento de la fosfatasa alcalina, 2,7% para el aumento de la AST, 2,4% para el aumento de la ALT, 0,9% para el aumento de la bilirrubina total, 0,7% para el aumento de la creatinina, 2,7% para hiperglucemia, 1,2% para hipoglucemia, 4,2% para el aumento de la amilasa, 7,4% para el aumento de la lipasa, 5,2% para hiponatremia, 1,7% para hipertotasemia, 1,4% para hipotasemia, 1,2% para hipercalcemia, 0,7% para hipermagnesemia, 0,4% para hipomagnesemia, 0,7% para hipocalcemia, 0,9% para hipoalbuminemia y <0,1% para hipernatremia.

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

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR y CRC dMMR o MSI-H, la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento desde el nivel basal hasta anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 fue la siguiente: 4,3% para anemia (todas de Grado 3), 0,8% para trombocitopenia, 0,5% para leucopenia, 5,3% para linfopenia, 1,1% para neutropenia, 2,8% para elevación de la fosfatasa alcalina, 6,7% para elevaciones de la AST, 7,8% para elevaciones de la ALT, 1,8% para elevaciones de la bilirrubina total, 2,3% para elevaciones de la creatinina, 7,2% para hiperglucemia, 2,2% para hipoglucemia, 11,1% para elevaciones de la amilasa, 20,2% para elevaciones de la lipasa, 0,5% para hipocalcemia, 1,2% para hipercalcemia, 2,2% para hipertotasemia, 0,9% para hipermagnesemia, 0,3% para hipomagnesemia, 2,2% para hipotasemia y 9,2% para hiponatremia.

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCEE y MPM, la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento desde el nivel basal hasta anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 fue la siguiente: 4,6% para anemia, 1,0% para trombocitopenia, 1,2% para leucopenia, 10,6% para linfopenia, 1,3% para neutropenia, 3,2% para elevación de la fosfatasa alcalina, 6,5% para elevación de la AST, 6,7% para elevación de la ALT, 1,2% para elevación de la bilirrubina total, 0,5% para elevación de la creatinina, 3,6% para hiperglucemia, 1,1% para hipoglucemia, 5,6% para elevación de la amilasa, 12,5% para elevación de la lipasa, 0,7% para hipernatremia, 10,0% para hiponatremia, 2,8% para hipertotasemia, 3,7% para hipotasemia, 1,0% para hipercalcemia y 0,3% para hipocalcemia e hipermagnesemia.

En pacientes tratados con nivolumab 240 mg o 360 mg en combinación con quimioterapia en CCEE y adenocarcinoma gástrico, de la UGE o de esófago, la proporción de pacientes que habían experimentado un empeoramiento desde el nivel basal hasta anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 fue la siguiente: 16,3% para anemia, 5,8% para trombocitopenia, 11,5% para leucopenia, 15,4% para linfopenia, 26,1% para neutropenia, 3,0% para elevación de la fosfatasa alcalina, 4,2% para elevación de la AST, 3,1% para elevación de la ALT, 2,3% para elevación de la bilirrubina, 1,4% para elevación de la creatinina, 5,9% para elevación de la amilasa, 4,0% para elevación de la lipasa, 0,6% para hipernatremia, 8,7% para hiponatremia, 1,7% para hipertotasemia, 7,4% para hipototasemia, 1,0% para hipercalcemia, 2,0% para hipocalcemia, 1,5% para hipomagnesemia, 3,1% para hiperglucemia y 0,6% para hipoglucemia.

En pacientes tratados con nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia en CPNM, la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento desde el nivel basal hasta anomalías de las pruebas de laboratorio de Grado 3 o 4 fue la siguiente: 9,2% para anemia, 4,3% para trombocitopenia, 9,8% para leucopenia, 5,8% para linfopenia, 14,7% para neutropenia, 1,2% para elevaciones de la fosfatasa alcalina, 3,5% para elevaciones de AST, 4,3% para elevaciones de ALT, 0% para elevaciones de la bilirrubina total, 1,2% para elevaciones de creatinina, 7,1% para hiperglucemia, 0% para hipoglucemia, 6,7% para elevaciones de la amilasa, 11,9% para elevaciones de la lipasa, 1,4% para hipocalcemia, 1,2% para hipercalcemia, 1,7% para hipertotasemia, 0,3% para hipermagnesemia, 1,2% para hipomagnesemia, 3,5% para hipototasemia y 10,7% para hiponatremia.

En pacientes tratados con nivolumab 240 mg en combinación con cabozantinib 40 mg en CCR, la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento desde el nivel basal hasta anomalías de las pruebas de laboratorio de Grado 3 o 4 fue la siguiente: 3,5% para anemia (todos Grado 3), 0,3% para trombocitopenia, 0,3% para leucopenia, 7,5% para linfopenia, 3,5% para neutropenia, 3,2% para elevaciones de la fosfatasa alcalina, 8,2% para elevaciones de AST, 10,1% para elevaciones de ALT, 1,3% para elevaciones de la bilirrubina total, 1,3% para elevaciones de creatinina, 11,9% para elevaciones de la amilasa, 15,6% para elevaciones de la lipasa, 3,5% para hiperglucemia, 0,8% para hipoglucemia, 2,2% para hipocalcemia, 0,3% para hipercalcemia, 5,4% para hipertotasemia, 4,2% para hipermagnesemia, 1,9% para hipomagnesemia, 3,2% para hipototasemia, 12,3% para hiponatremia y 21,2% para hipofosfatemia.

Inmunogenicidad

De los 3 529 pacientes que se trajeron con nivolumab en monoterapia 3 mg/kg o 240 mg, cada 2 semanas, y evaluables para la presencia de anticuerpos-anti-medicamento, 328 pacientes (9,3%) fueron positivos al tratamiento por anticuerpos emergentes anti-medicamento y 21 pacientes (0,6%) tuvieron anticuerpos neutralizantes.

La coadministración con quimioterapia no afectó la inmunogenicidad de nivolumab. De los pacientes que fueron tratados con 240 mg de nivolumab cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-medicamento, el 7,5% dio positivo para anticuerpos anti-medicamento emergentes del tratamiento y el 0,5% dio positivo por anticuerpos neutralizantes.

De los pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, la incidencia de anticuerpos anti-nivolumab fue 26,0% con nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 24,9% con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 37,8% con nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. La incidencia de anticuerpos neutralizantes frente a nivolumab fue 0,8% con nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, 1,5% con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 4,6% con nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. De los pacientes evaluables para la presencia de anticuerpos anti-ipilimumab, la incidencia de anticuerpos anti-ipilimumab varió de 6,3 a 13,7% y los anticuerpos neutralizantes frente a ipilimumab varió de 0 a 0,4%.

De los pacientes que fueron tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-nivolumab o anticuerpos neutralizantes frente a

nivolumab, la incidencia de anticuerpos anti-nivolumab fue 33,8% y la incidencia de anticuerpos neutralizantes fue 2,6%. De los pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-ipilimumab o anticuerpos neutralizantes frente a ipilimumab, la incidencia de anticuerpos anti-ipilimumab fue 7,5%, y la de anticuerpos neutralizantes fue 1,6%.

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

Población pediátrica

Solo se dispone de datos limitados de seguridad de nivolumab en monoterapia o en combinación con ipilimumab en niños menores de 18 años de edad (ver sección 5.1). No se han observado nuevas señales de seguridad en el ensayo clínico CA209908 de 151 pacientes pediátricos con neoplasias malignas primarias del sistema nervioso central (SNC) de alto grado, en relación con los datos disponibles de ensayos en adultos en las distintas indicaciones.

Pacientes de edad avanzada

No se han notificado diferencias en la seguridad entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes (< 65 años). Los datos de CCECC, tratamiento adyuvante del melanoma y tratamiento adyuvante del CE o CUGE 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 pacientes con CRC dMMR o MSI-H de 75 años de edad o mayores son limitados (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).

En pacientes con MPM, hubo una tasa más alta de reacciones adversas graves y una tasa más alta de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas en los pacientes de 75 años de edad o mayores (68% y 35%, respectivamente) en relación a todos los pacientes que recibieron nivolumab en combinación con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). En pacientes tratados con nivolumab en combinación con cabozantinib, los datos de pacientes con CCR de 75 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones sobre esta población (ver sección 5.1).

Insuficiencia hepática o renal

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema 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 y conjugados anticuerpo-fármaco, inhibidores de PD-1/PDL-1 (proteína de muerte celular programada 1/ ligando de muerte 1). Código ATC: L01FF01.

Mecanismo de acción

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

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

Eficacia clínica y seguridad

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

Melanoma

Tratamiento del melanoma avanzado

Ensayo de fase 3 aleatorizado frente a dacarbacina (CA209066)

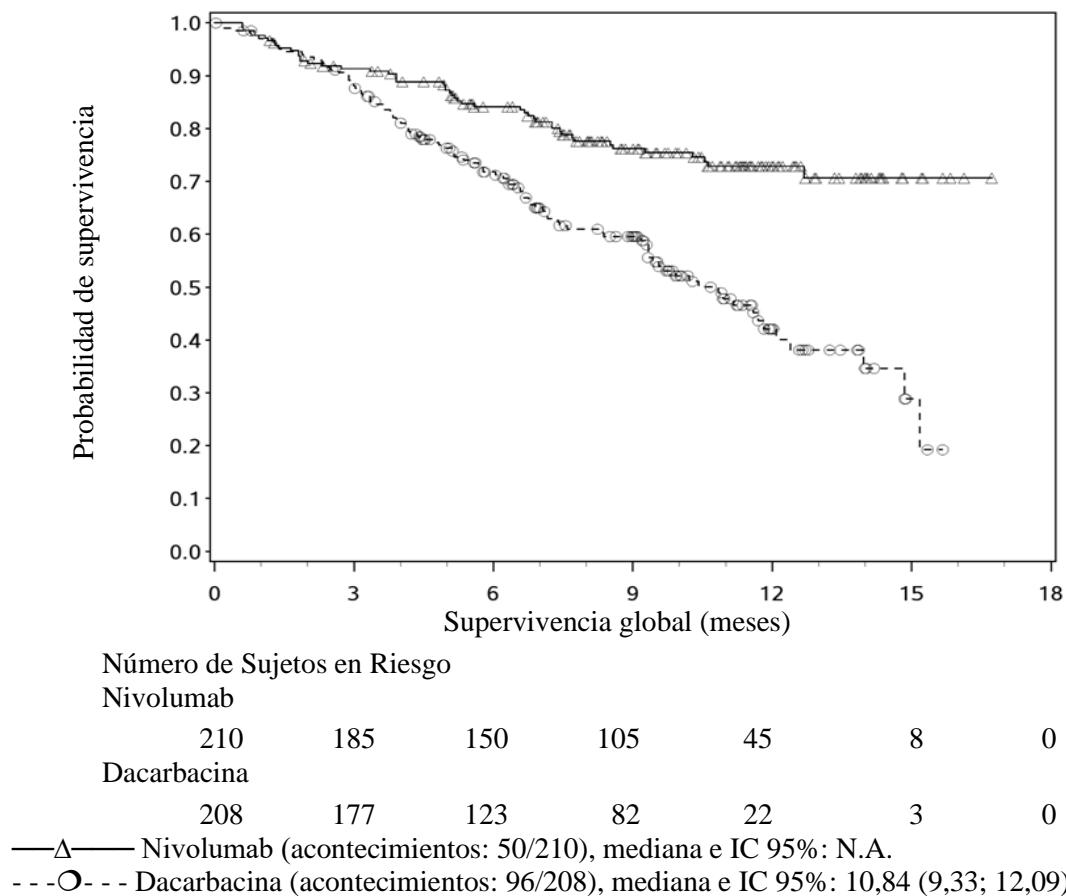
La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) se evaluaron en un ensayo de fase 3, aleatorizado y doble ciego (CA209066). El ensayo incluyó pacientes adultos con melanoma previamente no tratados (con 18 años o mayores), Estadio III 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 leptomeníngreas 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 acontecimientos 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 primaria 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 12.

Tabla 12: Resultados de eficacia (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dacarbacina (n = 208)
Supervivencia global		
Acontecimientos	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		
Acontecimientos	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%) (33,3; 47,0)	29 (13,9%) (9,5; 19,4)
Odds ratio (IC 95%)	4,06 (2,52; 6,54)	
valor-p	< 0,0001	
Respuesta completa (RC)	16 (7,6%)	2 (1,0%)
Respuesta parcial (RP)	68 (32,4%)	27 (13,0%)
Enfermedad estable (EE)	35 (16,7%)	46 (22,1%)
Mediana de la duración de la respuesta		
Meses (rango)	No alcanzado (0 ⁺ -12,5 ⁺)	6,0 (1,1-10,0 ⁺)
Mediana del tiempo hasta respuesta		
Meses (rango)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

"+" indica una observación censurada

Ensayo de fase 3 aleatorizado frente a quimioterapia (CA209037)

La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable 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 leptomeníngreas 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 primarias 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 13.

Tabla 13: Mejor respuesta global, tiempo y duración de la respuesta (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	quimioterapia (n = 47)
Respuesta objetiva confirmada (ROC)	38 (31,7%) (IC 95%) (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 primarias) en pacientes con melanoma con o sin mutación BRAF positiva. Las TROs en el subgrupo BRAF mutación positiva fueron 17% (IC 95%: 8,4; 29,0) para nivolumab y 11% (IC 95%: 2,4; 29,2) para quimioterapia y en el subgrupo BRAF no mutado fueron 30% (IC 95%: 24,0; 36,7) y 9% (IC 95%: 4,6; 16,7), respectivamente.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El ensayo CA209172 fue un ensayo abierto, de un solo brazo de nivolumab en monoterapia en pacientes con melanoma en estadio III (irresecable) o estadio IV metastásico después de un tratamiento previo que incluyera un anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4. La seguridad fue la variable primaria y la eficacia fue la variable secundaria. De los 1 008 pacientes tratados, 103 (10%) tenían melanoma ocular/uveal, 66 (7%) tenían un estado funcional ECOG de 2, 165 (16%) tenían metástasis en el SNC asintomáticas tratadas y sin tratar, el 13 (1,3%) tenían metástasis leptomenígeas tratadas,

el 25 (2%) tenían enfermedad autoinmune y el 84 (8%) tenían acontecimientos adversos Grado 3-4 inmuno-relacionados con un tratamiento previo anti-CTLA-4. No se identificaron nuevas señales de seguridad en todos los pacientes tratados y el perfil de seguridad global de nivolumab fue similar en todos los subgrupos. Los resultados de eficacia basados en las tasas de respuesta evaluadas por el investigador en la semana 12 se presentan en la Tabla 14 a continuación.

Tabla 14: Tasa de respuesta en la semana 12 – todos los pacientes con respuestas evaluables y por subgrupo (CA209172)

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

^a Las respuestas se evaluaron por RECIST 1.1 para 588/1 008 (58,3%) de pacientes que continuaron en tratamiento hasta la semana 12 y a los que se les realizó un escáner de seguimiento en la semana 12.

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

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

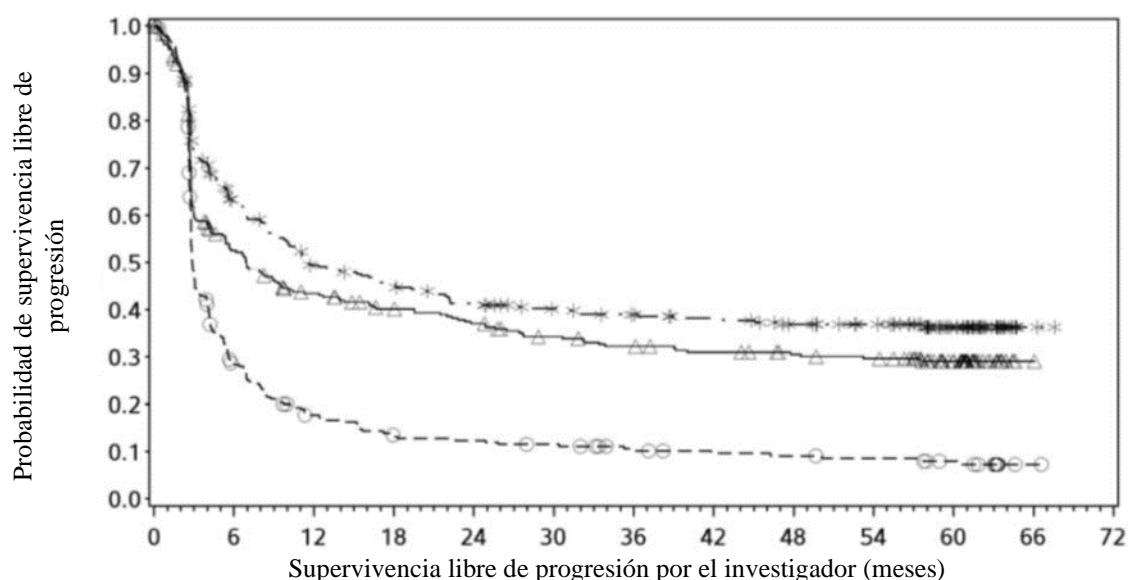
Las características basales de los pacientes fueron similares en los tres grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 61 años (rango: 18 a 90 años), el 65% de los pacientes fueron varones y el 97% eran de raza blanca. El nivel basal del estado funcional ECOG fue 0 (73%) o 1 (27%). La mayoría de los 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.

En el análisis primario (seguimiento mínimo de 9 meses) la mediana de la SLP fue de 6,9 meses en el grupo de nivolumab, en comparación con 2,9 meses en el grupo de ipilimumab (HR = 0,57; IC 99,5%: 0,43; 0,76; $p < 0,0001$). La mediana de la SLP fue de 11,5 meses en el grupo de nivolumab en combinación con ipilimumab, en comparación con 2,9 meses en el grupo de ipilimumab (HR = 0,42; IC 99,5%: 0,31; 0,57; $p < 0,0001$).

Los resultados de SLP del análisis descriptivo (con un seguimiento mínimo de 60 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	174	136	124	110	101	95	90	82	76	45	2	0
Nivolumab												
316	151	120	106	97	84	78	73	68	65	40	1	0
Ipilimumab												
315	78	46	34	31	28	21	18	17	15	11	1	0

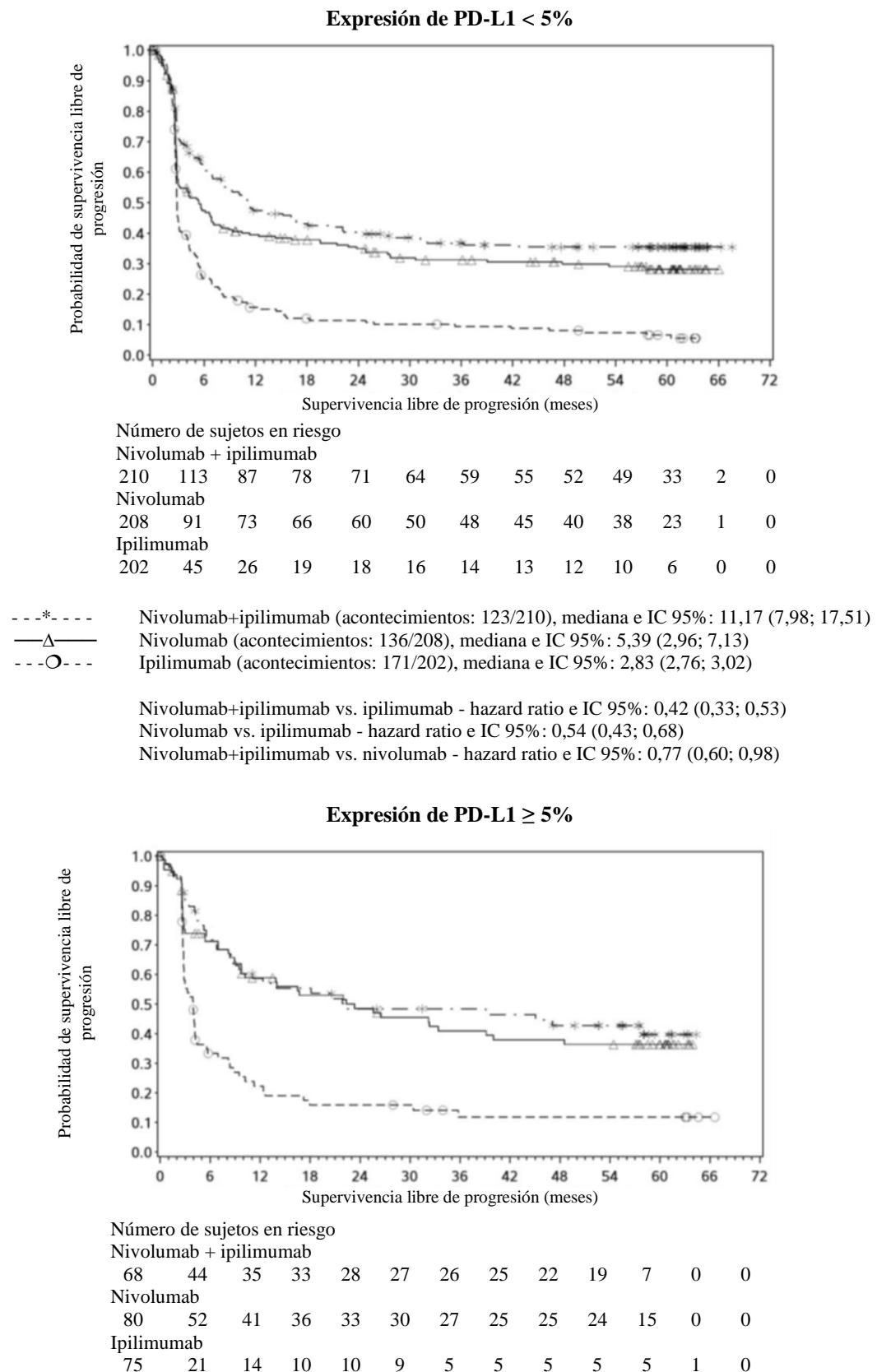
- *--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 182/314), mediana e IC 95%: 11,50 (8,74; 19,32). Tasa de SLP a 12 meses e IC 95%: 49% (44; 55), tasa de SLP a 60 meses e IC 95%: 36% (32; 42)
- Δ— Nivolumab (acontecimientos: 203/316), mediana e IC 95%: 6,93 (5,13; 10,18). Tasa de SLP a 12 meses e IC 95%: 42% (36; 47), tasa de SLP a 60 meses e IC 95%: 29% (24; 35)
- -○- - Ipilimumab (acontecimientos: 261/315), mediana e IC 95%: 2,86 (2,79; 3,15). Tasa de SLP a 12 meses e IC 95%: 18% (14; 23), tasa de SLP a 60 meses e IC 95%: 8% (5; 12)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,42 (0,35; 0,51)

Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,53 (0,44; 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio e IC 95%: 0,79 (0,64; 0,96)

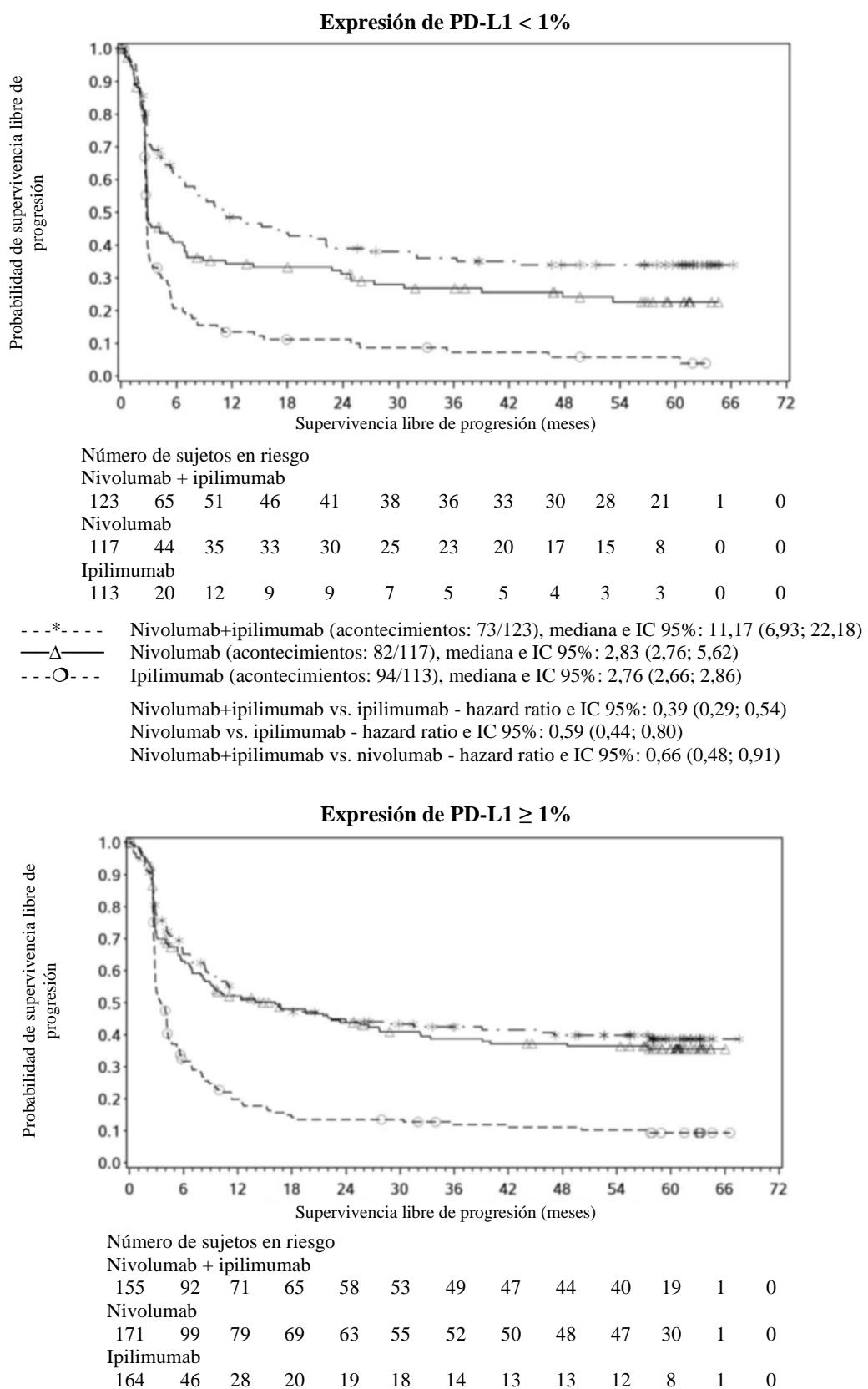
Figura 3: Supervivencia libre de progresión según la expresión de PD-L1: cut off del 5% (CA209067)



---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 36/68), mediana e IC 95%: 22,11 (9,72; N.A.)
—Δ— Nivolumab (acontecimientos: 46/80), mediana e IC 95%: 22,34 (9,46; 40,02)
---○--- Ipilimumab (acontecimientos: 60/75), mediana e IC 95%: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,37 (0,24; 0,56)
Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,42 (0,28; 0,62)
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio e IC 95%: 0,89 (0,57; 1,37)

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



---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 86/155), mediana e IC 95%: 16,13 (8,90; 39,06)
—Δ— Nivolumab (acontecimientos: 100/171), mediana e IC 95%: 16,20 (8,11; 27,66)
---○--- Ipilimumab (acontecimientos: 137/164), mediana e IC 95%: 3,48 (2,83; 4,17)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,41 (0,31; 0,54)
Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,45 (0,35; 0,58)
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio e IC 95%: 0,91 (0,68; 1,22)

El análisis final (primario) de SG se realizó cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 28 meses. A 28 meses, la mediana de SG no se había alcanzado en el grupo de nivolumab en comparación con 19,98 meses en el grupo de ipilimumab (HR = 0,63, IC 98%: 0,48; 0,81; valor-p: < 0,0001). La mediana de SG no se había alcanzado en el grupo de nivolumab en combinación con ipilimumab en comparación con el grupo de ipilimumab (HR = 0,55, IC 98%: 0,42; 0,72; valor-p: < 0,0001).

Los resultados de SG en un análisis descriptivo adicional realizado con un seguimiento mínimo de 60 meses muestran resultados consistentes con el análisis primario original. Los resultados de este análisis de seguimiento de SG se muestran en la Figura 5 (todos los pacientes aleatorizados), Figura 6 y 7 (cut off del 5% y 1% de PD-L1 en el tumor).

El análisis de SG no se ajustó para tener en cuenta los tratamientos subsecuentes recibidos. El 34,7%, 48,1% y 65,7% de los pacientes en los brazos de la combinación, nivolumab en monoterapia e ipilimumab, respectivamente, recibieron tratamiento sistémico subsecuente. El 17,5%, 33,2% y 47,3% de los pacientes en los brazos de la combinación, nivolumab en monoterapia e ipilimumab, respectivamente, recibieron inmunoterapia subsecuente (incluido tratamiento anti-PD1, anticuerpo anti-CTLA-4 u otra inmunoterapia).

Figura 5: Supervivencia global (CA209067) – Seguimiento mínimo de 60 meses

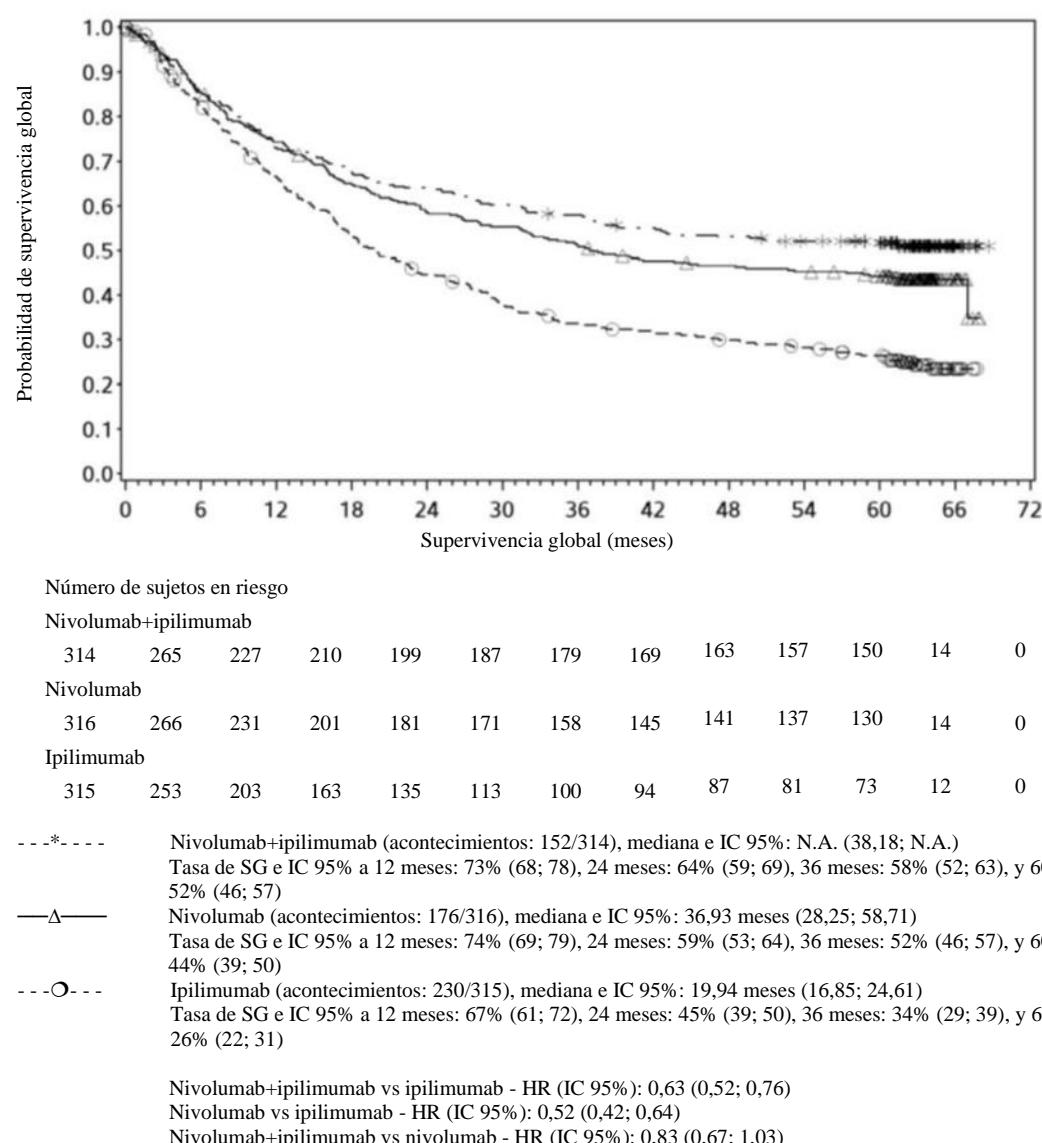
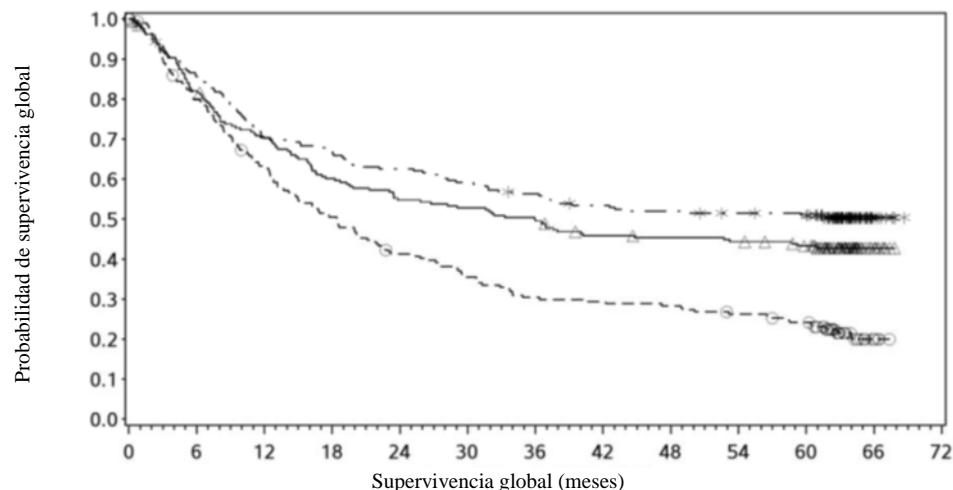
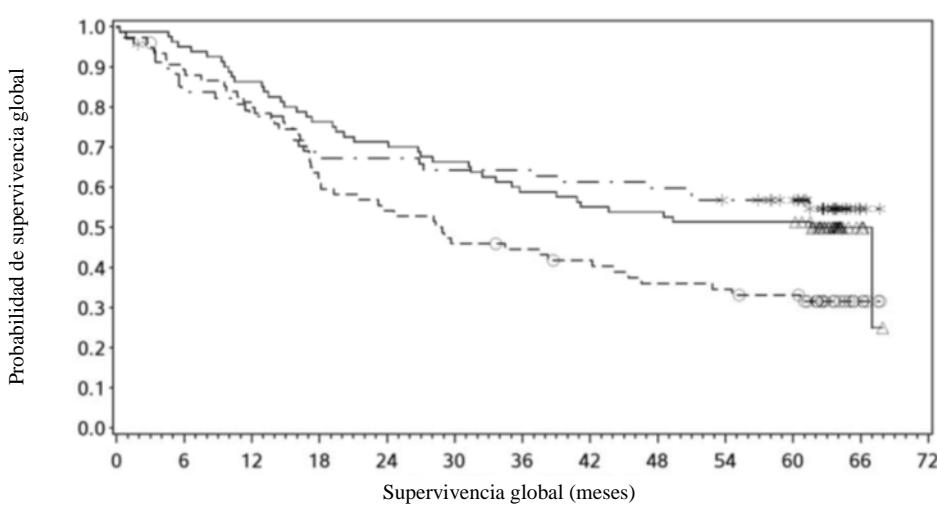


Figura 6: Supervivencia global según la expresión de PD-L1: cut off del 5% (CA209067) - Seguimiento mínimo de 60 meses

Expresión de PD-L1 < 5%

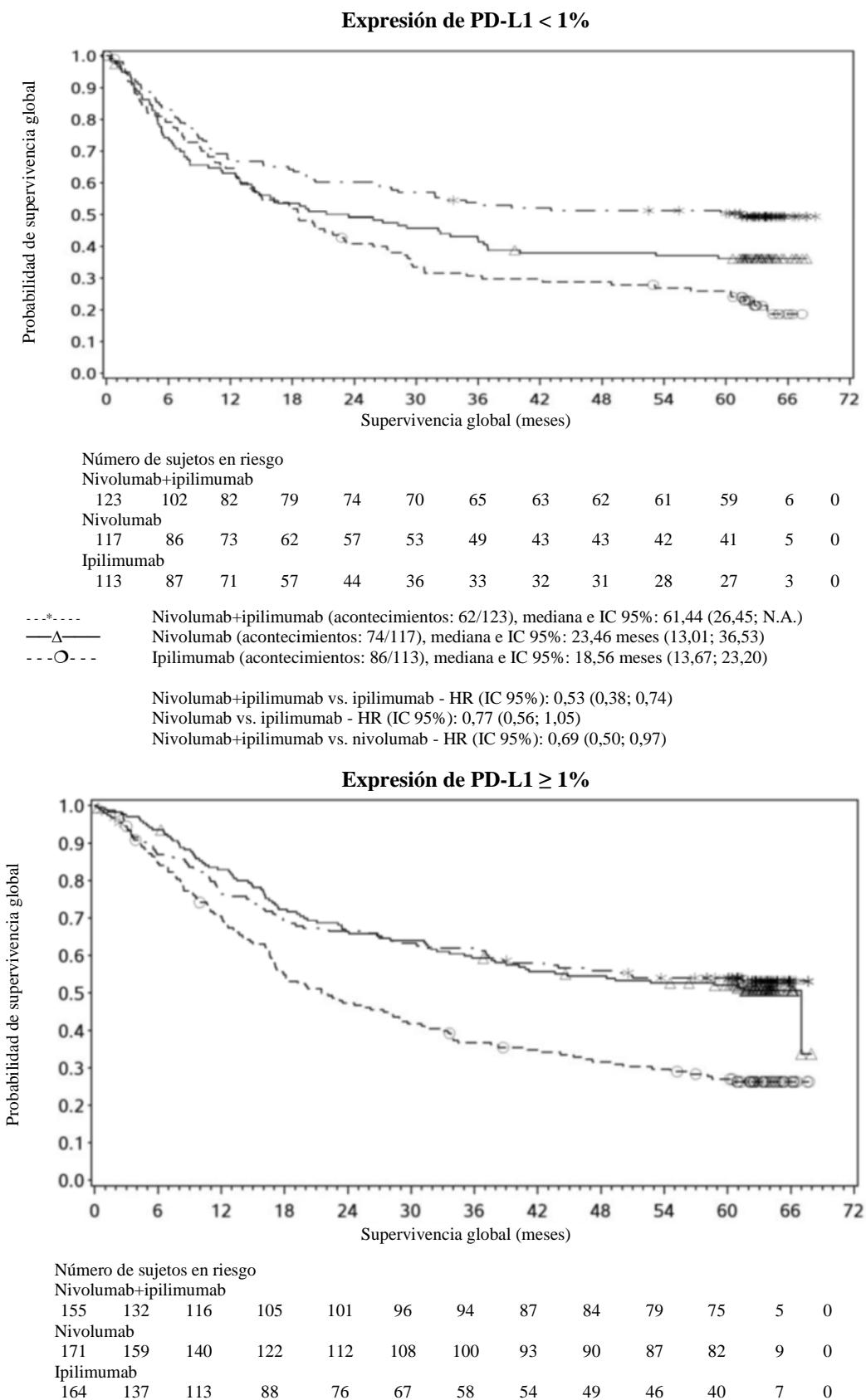


Expresión de PD-L1 ≥ 5%



Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (IC 95%): 0,58 (0,37; 0,91)
 Nivolumab vs. ipilimumab - HR (IC 95%): 0,63 (0,42; 0,96)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (IC 95%): 0,91 (0,657; 1,46)

Figura 7: Supervivencia global según la expresión de PD-L1: cut off del 1% (CA209067) - Seguimiento mínimo de 60 meses



---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 71/155), mediana e IC 95%: N.A. (39,06; N.A.)
 —Δ— Nivolumab (acontecimientos: 84/171), mediana e IC 95%: 66,99 meses (39,00; N.A.)
 ---○--- Ipilimumab (acontecimientos: 118/164), mediana e IC 95%: 21,49 meses (16,85; 29,08)
 Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (IC 95%): 0,51 (0,38; 0,69)
 Nivolumab vs. ipilimumab - HR (IC 95%): 0,53 (0,40; 0,70)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (IC 95%): 0,97 (0,70; 1,32)

El seguimiento mínimo para el análisis de TRO fue 60 meses. Las respuestas se resumen en la Tabla 15.

Tabla 15: Respuesta objetiva (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Respuesta objetiva			
183 (58%)	141 (45%)	60 (19%)	
(IC 95%) (52,6; 63,8)	(39,1; 50,3)	(14,9; 23,8)	
Odds ratio (vs. ipilimumab) 6,35	3,5		
(IC 95%) (4,38; 9,22)	(2,46; 5,10)		
Respuesta completa (RC) 69 (22%)	60 (19%)	18 (6%)	
Respuesta parcial (RP) 114 (36%)	81 (26%)	42 (13%)	
Enfermedad estable (EE) 38 (12%)	30 (10%)	69 (22%)	
Duración de la respuesta			
N.A.	N.A.	14,39	
Mediana (rango), meses (0-65,2)	(0-63,3)	(0-61,9)	
Proporción ≥12 meses en duración 67%	71%	47%	
Proporción ≥24 meses en duración 57%	55%	36%	
TRO (IC 95%) según expresión de PD-L1 en el tumor			
<5% 56% (48,7; 62,5) n = 210	43% (36; 49,8) n = 208	18% (12,8; 23,8) n = 202	
≥5% 72% (59,9; 82,3) n = 68	58% (45,9; 68,5) n = 80	21% (12,7; 32,3) n = 75	
<1% 54% (44,4; 62,7) n = 123	36% (27,2; 45,3) n = 117	18% (11,2; 26,0) n = 113	
≥1% 65% (56,4; 72) n = 155	54% (46,6; 62) n = 171	20% (13,7; 26,4) n = 164	

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, antecedentes de metástasis cerebral y LDH en el nivel basal. Esta observación se mantuvo con los resultados de SG con un seguimiento mínimo de 60 meses.

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 15) después de 60 meses de seguimiento, con una

mejor respuesta global de respuesta completa que se correlaciona con una tasa de supervivencia mejorada.

Después de 60 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: 18,07-N.A.) en el brazo de la combinación, no se alcanzó (rango: 26,71-N.A.) en el brazo de nivolumab en monoterapia y fue de 31,28 meses (rango: 6,08-N.A.) en el brazo de ipilimumab. Para pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor $< 5\%$, la mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó (rango: 40,08-N.A.) en el brazo de la combinación, no se alcanzó (rango: 50,43-N.A.) en el brazo de nivolumab en monoterapia y fue de 12,75 meses (rango: 5,32-53,65) 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 60 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 16,76 meses (IC 95%: 8,28; 32,0) y 11,7 meses (IC 95%: 7,0; 18,14), mientras que aquellos en el grupo de nivolumab en monoterapia tuvieron una mediana de SLP de 5,6 meses (IC 95%: 2,79; 9,46) y 8,18 meses (IC 95%: 5,13; 19,55), respectivamente. Los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva y BRAF wild-type aleatorizados a ipilimumab en monoterapia tuvieron una mediana de SLP de 3,38 meses (IC 95%: 2,79; 5,19) y 2,83 meses (IC 95%: 2,76; 3,06), respectivamente.

Después de 60 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 67,0% (IC 95%: 57,0; 75,9; n = 103) y 54,0% (IC 95%: 47,1; 60,9; n = 211), mientras que los pacientes en el grupo de nivolumab en monoterapia tuvieron una TRO de 37,87% (IC 95%: 28,2; 48,1; n = 98) y 47,7% (IC 95%: 40,9; 54,6; n = 218), respectivamente. Los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva y BRAF wild-type aleatorizados a ipilimumab en monoterapia tuvieron una TRO de 23,0% (IC 95%: 15,2; 32,5; n = 100) y 17,2% (IC 95%: 12,4; 22,9; n = 215).

Después de 60 meses de seguimiento, en los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva, la mediana de SG no se alcanzó en el brazo de la combinación y fue de 45,5 meses en el brazo de nivolumab en monoterapia. La mediana de la SG en los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva fue de 24,6 meses en el brazo de ipilimumab en monoterapia. En pacientes BRAF wild-type, la mediana de SG fue de 39,06 meses en el brazo de la combinación, 34,37 meses en el brazo de nivolumab en monoterapia y 18,5 meses en el brazo de ipilimumab en monoterapia. Los HRs de SG para nivolumab en combinación con ipilimumab vs. nivolumab en monoterapia fueron 0,70 (IC 95%: 0,46; 1,05) para los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva y 0,89 (IC 95%: 0,69; 1,15) 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 (irresecable o metastásico) con criterios de inclusión similares al ensayo CA209067 y el análisis primario en pacientes con melanoma BRAF wild-type (77% de los pacientes). La TRO evaluada por el investigador fue de 61% (IC 95%: 48,9; 72,4) en el brazo de combinación (n = 72) versus 11% (IC 95%: 3,0; 25,4) en el brazo de ipilimumab (n = 37). Las tasas de SG estimadas a los 2 y 3 años fueron del 68% (IC 95%: 56; 78) y del 61% (IC 95%: 49; 71) respectivamente para la combinación (n = 73) y del 53% (IC 95%: 36; 68) y del 44% (IC 95%: 28; 60) respectivamente para ipilimumab (n = 37).

Tratamiento adyuvante del melanoma

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

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

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

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

En un análisis primario intermedio pre-especificado (seguimiento mínimo de 18 meses) se demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLR con nivolumab comparado con ipilimumab con un HR de 0,65 (IC 97,56%: 0,51; 0,83; p<0,0001 estratificado por log-rank). En un análisis descriptivo actualizado de la SLR con seguimiento mínimo de 24 meses, se confirmó la mejora de la SLR con un HR de 0,66 (IC 95%: 0,54; 0,81; p<0,0001) y la SG no era madura. Los resultados de eficacia con un seguimiento mínimo de 36 meses (análisis final pre-especificado de SLR) y 48 meses (análisis final pre-especificado de SG) se muestran en la Tabla 16 y en las Figuras 8 y 9 (toda la población aleatorizada).

Tabla 16: Resultados de eficacia (CA209238)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Análisis final pre-especificado		
Supervivencia libre de recurrencia con un seguimiento mínimo de 36 meses		
Acontecimientos	188 (41,5%)	239 (52,8%)

Hazard ratio ^a	0,68	
IC 95%	(0,56; 0,82)	
valor-p	p<0,0001	
Mediana (IC 95%) meses	NA (38,67; NA)	24,87 (16,62; 35,12)
Supervivencia libre de recurrencia con un seguimiento mínimo de 48 meses		
Acontecimientos	212 (46,8%)	253 (55,8%)
Hazard ratio ^a	0,71	
IC 95%	(0,60; 0,86)	
Mediana (IC 95%) meses	52,37 (42,51; NA)	24,08 (16,56; 35,09)
Tasa (IC 95%) a 12 meses	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
Tasa (IC 95%) a 18 meses	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)
Tasa (IC 95%) a 24 meses	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)
Tasa (IC 95%) a 36 meses	57,6 (52,8; 62,1)	44,4 (39,6; 49,1)
Tasa (IC 95%) a 48 meses	51,7 (46,8; 56,3)	41,2 (36,4; 45,9)
Análisis final pre-especificado		
Supervivencia global con un seguimiento mínimo de 48 meses		
Acontecimientos	100 (22,1%)	111 (24,5%)
Hazard ratio ^a	0,87	
IC 95,03%	(0,66; 1,14)	
valor-p	0,3148	
Mediana (IC 95%) meses	No alcanzada	No alcanzada
Tasa (IC 95%) a 12 meses	96,2 (93,9; 97,6)	95,3 (92,8; 96,9)
Tasa (IC 95%) a 18 meses	91,9 (88,9; 94,1)	91,8 (88,8; 94,0)
Tasa (IC 95%) a 24 meses	88,0 (84,6; 90,7)	87,8 (84,4; 90,6)
Tasa (IC 95%) a 36 meses	81,7 (77,8; 85,1)	81,6 (77,6; 85,0)
Tasa (IC 95%) a 48 meses	77,9 (73,7; 81,5)	76,6 (72,2; 80,3)

^a Derivado de un modelo de riesgo proporcional estratificado.

Con un seguimiento mínimo de 36 meses, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLR en los pacientes aleatorizados al brazo de nivolumab comparado con el brazo de ipilimumab 10 mg/kg. El beneficio en la SLR se demostró de manera consistente en todos los subgrupos, incluyendo expresión de PD-L1 en el tumor, estado BRAF y estadio de la enfermedad. Con un seguimiento mínimo de 48 meses, mostrado en la Figura 8, el ensayo continuó demostrando mejora en la SLR en el brazo de nivolumab comparado con el brazo de ipilimumab. El beneficio en la SLR se mantuvo en todos los subgrupos.

Figura 8: Supervivencia libre de recurrencia (CA209238)

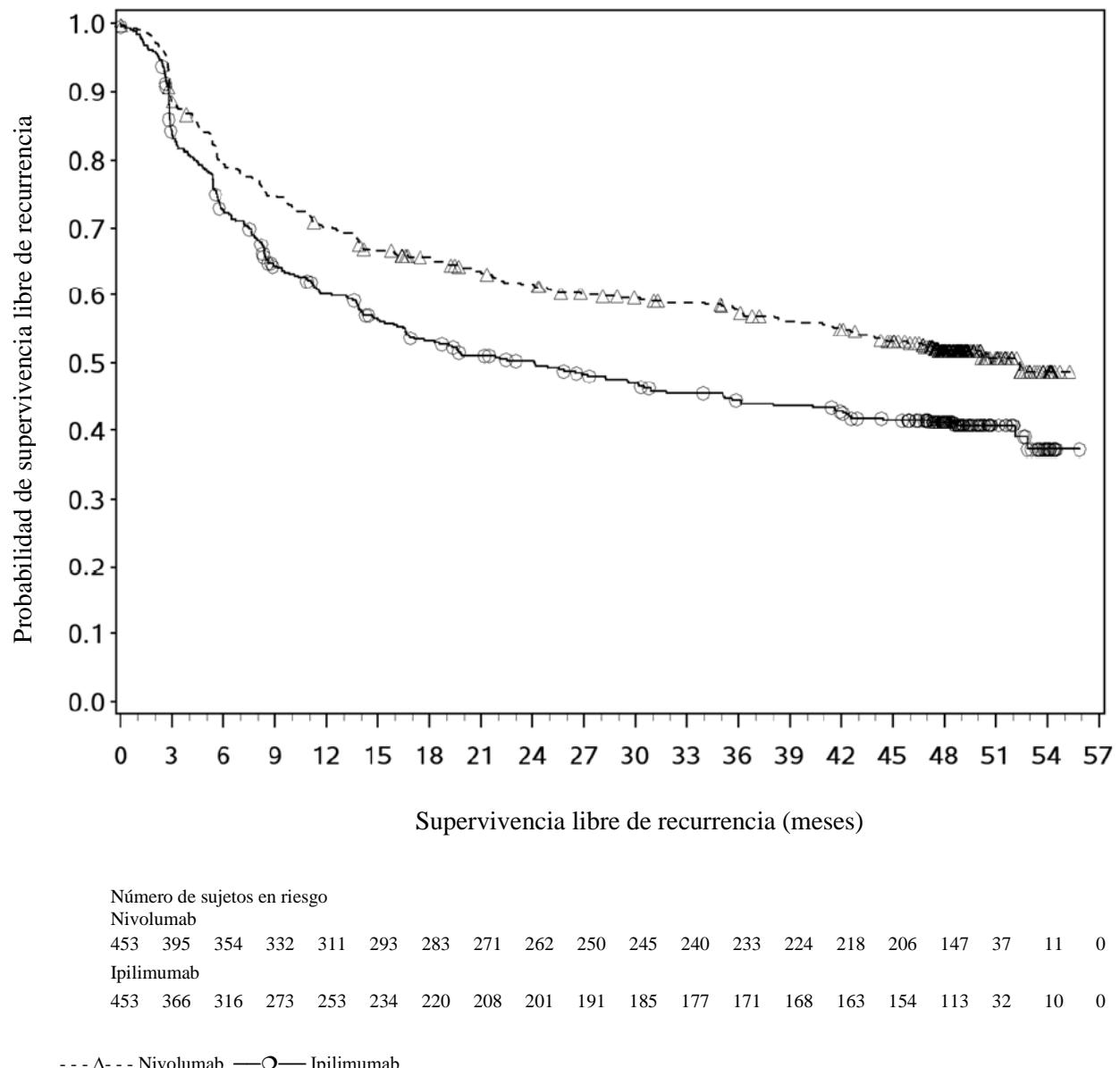
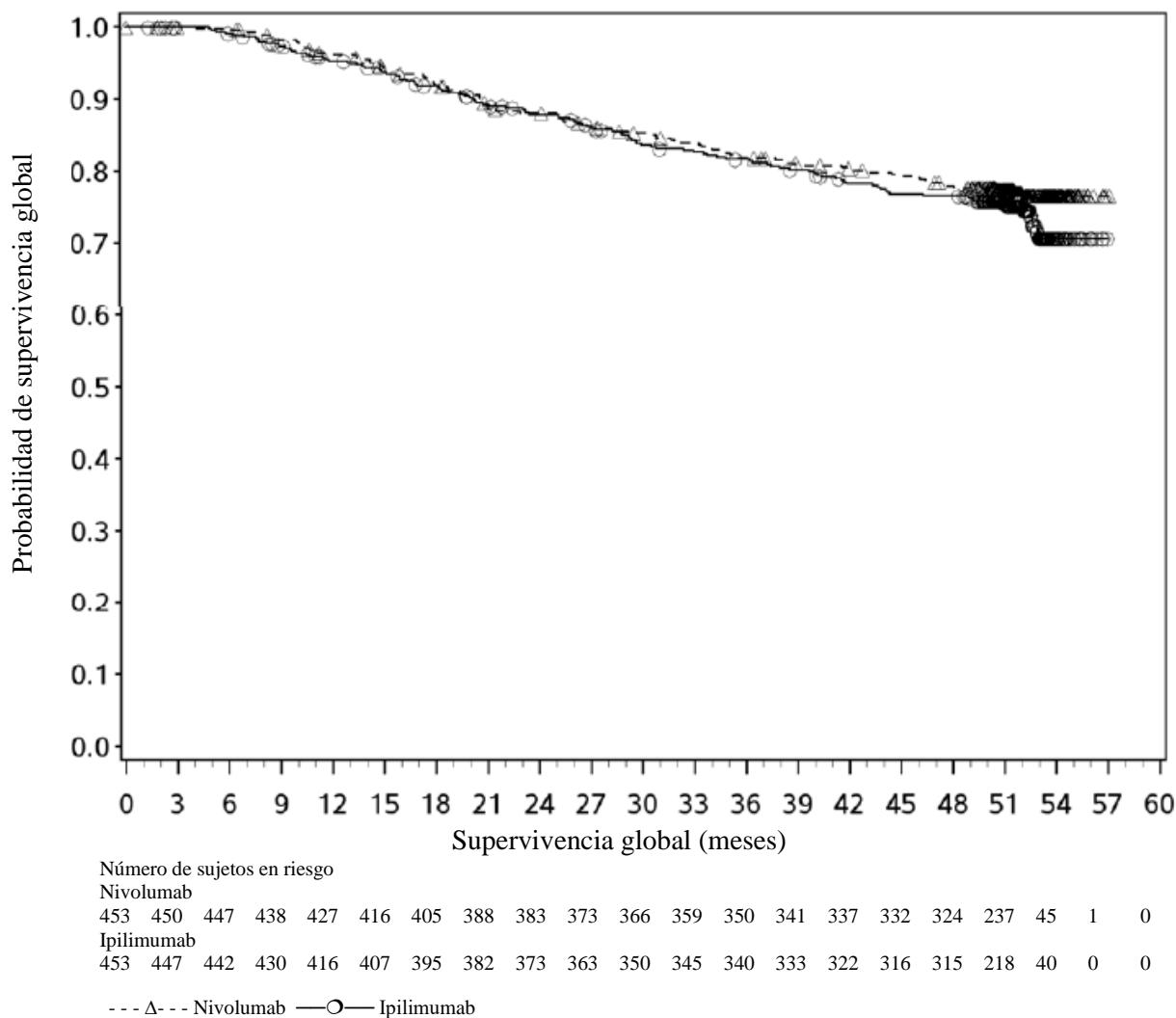


Figura 9: Supervivencia global (CA209238)



Con un seguimiento mínimo de 48 meses, mostrado en la Figura 9, la mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los grupos (HR = 0,87, IC 95,03%: 0,66; 1,14; valor-p: 0,3148). Los datos de supervivencia global están influenciados por los efectos de tratamientos posteriores eficaces contra el cáncer. El 33% y el 42% de los pacientes en los brazos nivolumab e ipilimumab, respectivamente, recibieron tratamiento sistémico posterior. El 23% y el 34% de los pacientes en los brazos nivolumab e ipilimumab, respectivamente, recibieron inmunoterapia posterior (incluyendo tratamiento anti-PD1, anticuerpo anti-CTLA-4 u otra inmunoterapia).

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

Cáncer de pulmón no microcítico

Tratamiento de primera línea del CPNM

Ensayo aleatorizado de fase 3 de nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino vs. 4 ciclos de quimioterapia basada en platino (CA2099LA)

La seguridad y eficacia de nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino, fueron evaluadas en el ensayo de fase 3, abierto, aleatorizado (CA2099LA). El ensayo incluyó pacientes (18 años o mayores) con CPNM histológicamente confirmado no escamoso o escamoso en estadio IV o recurrente (por la 7^a clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón), estado funcional

ECOG 0 o 1, y sin tratamiento anticanceroso previo (incluyendo inhibidores EGFR y ALK). Los pacientes se incluyeron con independencia de su expresión de PD-L1 en el tumor.

Los pacientes con mutaciones sensibilizantes EGFR o translocaciones ALK, metástasis cerebrales activas (no tratadas), meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica fueron excluidos del ensayo. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas fueron elegibles si neurológicamente habían vuelto al nivel basal como mínimo 2 semanas antes del reclutamiento, ya sea sin corticosteroides o con una dosis equivalente estable o decreciente de <10 mg diarios de prednisona. La aleatorización se estratificó por histología (escamoso vs no escamoso), nivel de expresión de PD-L1 en el tumor ($\geq 1\%$ vs <1%) y género (masculino vs femenino).

Un total de 719 pacientes se aleatorizaron para recibir nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia basada en platino ($n = 361$) o quimioterapia basada en platino ($n = 358$). Los pacientes en el brazo de nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia basada en platino recibieron nivolumab 360 mg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino administrada cada 3 semanas. Los pacientes en el brazo de quimioterapia recibieron 4 ciclos de quimioterapia basada en platino administrada cada 3 semanas; los pacientes de histología no escamosa podrían recibir opcionalmente tratamiento de mantenimiento con pemetrexed.

La quimioterapia basada en platino consistió en carboplatino (AUC 5 o 6) y pemetrexed 500 mg/m²; o cisplatino 75 mg/m² y pemetrexed 500 mg/m² para los pacientes con CPNM de histología no escamosa; o carboplatino (AUC 6) y paclitaxel 200 mg/m² para los pacientes con CPNM de histología escamosa.

El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses. El tratamiento podía continuar más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que podía obtenerse beneficio clínico. A los pacientes que interrumpieron el tratamiento de combinación debido a algún acontecimiento adverso atribuido a ipilimumab se les permitió continuar el tratamiento con nivolumab en monoterapia. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas después de la primera dosis de tratamiento del ensayo durante los primeros 12 meses, y después cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad o hasta la interrupción del tratamiento del ensayo.

Las características basales de los pacientes del ensayo CA2099LA estaban generalmente equilibradas en todos los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 65 años (rango: 26-86) con 51% ≥ 65 años de edad y 10% ≥ 75 años de edad. La mayoría de los pacientes fueron de raza blanca (89%) y varones (70%). El estado funcional basal ECOG fue 0 (31%) o 1 (68%), 57% de pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$ y 37% con PD-L1 <1%, un 31% eran de histología escamosa y un 69% de histología no escamosa, 17% tenían metástasis cerebrales, y un 86% eran ex fumadores /actualmente fumadores. Ningún paciente había recibido inmunoterapia previa.

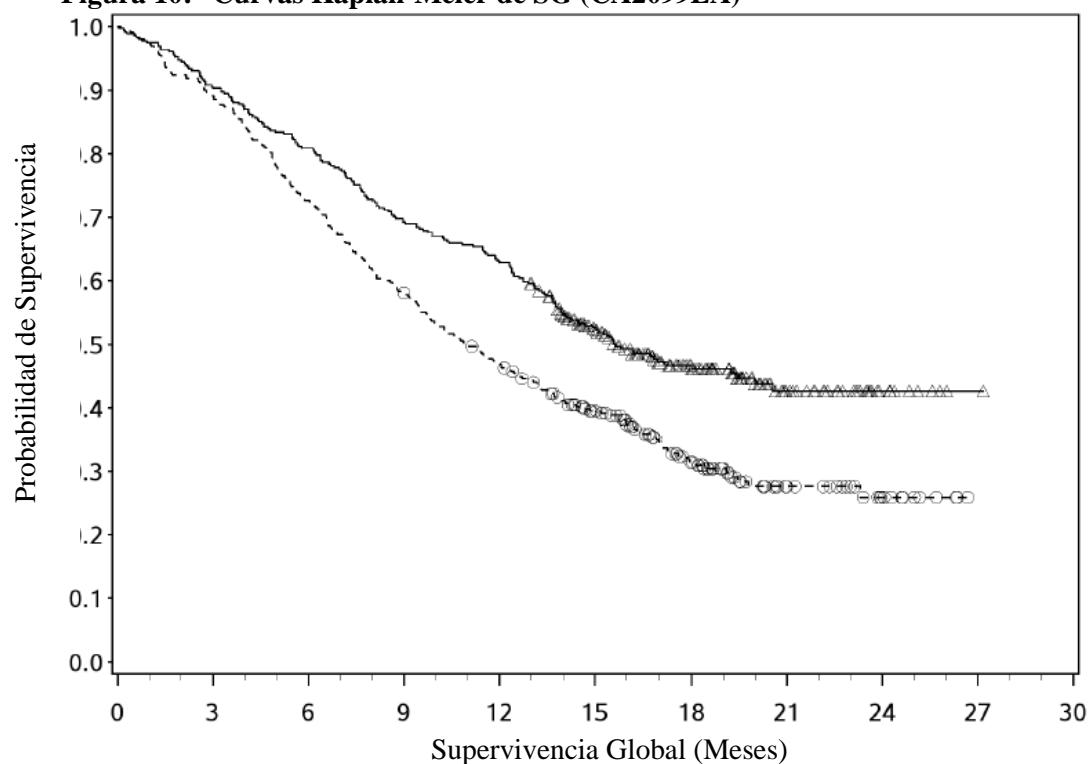
La variable primaria de eficacia del ensayo CA2099LA fue SG. Otras variables adicionales de eficacia fueron SLP, TRO y duración de la respuesta evaluadas por un comité de revisión central independiente y ciego (BICR, por sus siglas en inglés).

El ensayo demostró un beneficio estadísticamente significativo en SG, SLP y TRO para los pacientes aleatorizados en el brazo de nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia basada en platino, comparados con los pacientes incluidos en el brazo con quimioterapia basada en platino sola en el análisis intermedio pre-especificado cuando se observaron 351 acontecimientos (87% del número planificado de acontecimientos para el análisis final). El seguimiento mínimo para SG fue de 8,1 meses.

Los resultados de eficacia se muestran en la Figura 10 (análisis de SG actualizada con un seguimiento mínimo de 12,7 meses) y la Tabla 17 (análisis primario con un seguimiento mínimo de 8,1 meses).

Se realizó un análisis de eficacia actualizado cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 12,7 meses (ver Figura 10). En el momento de este análisis el hazard ratio para SG fue 0,66 (IC 95%: 0,55; 0,80) y el hazard ratio para SLP fue 0,68 (IC 95%: 0,57; 0,82).

Figura 10: Curvas Kaplan-Meier de SG (CA2099LA)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab + quimioterapia

361	326	292	250	227	153	86	33	10	1	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	---	---

Quimioterapia

358	319	260	208	166	116	67	26	11	0	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	---	---

—▲— Nivolumab + ipilimumab + quimioterapia (acontecimientos: 190/361), mediana e IC 95%: 15,64 (13,93; 19,98)

—○— Quimioterapia (acontecimientos: 242/358), mediana e IC 95%: 10,91 (9,46; 12,55)

Tabla 17: Resultados de eficacia (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + quimioterapia (n = 361)	quimioterapia (n = 358)
Supervivencia global		
Acontecimientos	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Hazard ratio (IC 96,71%) ^a	0,69 (0,55; 0,87)	
Valor-p ^b estratificado por log-rank	0,0006	
Mediana (meses) (IC95%)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Tasa (IC 95%) a 6 meses	80,9 (76,4; 84,6)	72,3 (67,4; 76,7)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Hazard ratio (IC 97,48%) ^a	0,70 (0,57; 0,86)	
Valor-p ^c estratificado por log-rank	0,0001	

Tabla 17: Resultados de eficacia (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + quimioterapia (n = 361)	quimioterapia (n = 358)
Mediana (meses) ^d (95% IC)	6,83 (5,55; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Tasa (IC 95%) a 6 meses	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)
Tasa de respuesta objetiva^e (IC 95%)	136 (37,7%) (32,7; 42,9)	90 (25,1%) (20,7; 30,0)
Valor p ^f estratificado por el test CMH		0,0003
Respuesta completa (RC)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Respuesta parcial (RP)	129 (35,7%)	87 (24,3%)
Duración de la respuesta		
Mediana (meses) (IC 95%) ^d	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% con duración \geq 6 meses ^g	74	41

^a Basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado.^b Valor-p comparado con el alfa alocado de 0,0329 para este análisis intermedio.^c Valor-p comparado con el alfa alocado de 0,0252 para este análisis intermedio.^d Estimado Kaplan-Meier^e Proporción con respuesta completa o parcial; IC basado en el “Método Clopper y Pearson”.^f Valor-p comparado con el alfa alocado de 0,025 para este análisis intermedio.^g Basado en los estimados Kaplan-Meier de duración de respuesta.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

El 28,8% y 41,1% de pacientes en los brazos de combinación y de quimioterapia recibieron un tratamiento sistémico subsecuente, respectivamente. El 3,9% y 27,9% de pacientes en los brazos de combinación y quimioterapia recibieron inmunoterapia subsecuente (incluyendo anti-PD-1, anti-PD-L1, y anti-CTLA4), respectivamente.

En el análisis descriptivo de subgrupos del ensayo CA2099LA, relativo a quimioterapia, el beneficio en la SG se demostró en pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia en pacientes con CPNM de histología escamosa (HR [IC 95%] 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) y en pacientes con CPNM de histología no escamosa (HR [IC 95%] 0,72 [0,55; 0,93], n = 492).

La Tabla 18 resume los resultados de eficacia de SG, SLP, TRO por expresión de PD-L1 en el tumor en los análisis de subgrupos pre-especificados.

Tabla 18: Resultados de eficacia por expresión de PD-L1 en el tumor (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + quimioterapia	nivolumab + ipilimumab + quimioterapia	nivolumab + ipilimumab + quimioterapia	nivolumab + ipilimumab + quimioterapia	nivolumab + ipilimumab + quimioterapia	
	PD-L1 < 1% (n = 264)		PD-L1 \geq 1% (n = 406)		PD-L1 \geq 1% a 49% (n = 233)	
SG hazard ratio (IC 95%)^a	0,65 (0,46; 0,92)		0,67 (0,51; 0,89)		0,69 (0,48; 0,98)	
SLP hazard ratio (IC 95%)^a	0,77 (0,57; 1,03)		0,67 (0,53; 0,85)		0,71 (0,52; 0,97)	
TRO %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5

^a Hazard ratio basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox no estratificado.

Se incluyeron un total de 70 pacientes con CPNM de edad ≥ 75 años en el ensayo CA2099LA (37 pacientes en el brazo de nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia y 33 pacientes en el brazo de quimioterapia). Se observó un HR de 1,36 (IC 95%: 0,74; 2,52) en SG y un HR de 1,12 (IC 95%: 0,64; 1,96) en SLP para nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia vs. quimioterapia dentro de este subgrupo del ensayo. La TRO fue 27,0% en el brazo de nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia y 15,2% en el brazo de quimioterapia. El 43% de pacientes de edad ≥ 75 años interrumpió el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia. Los datos de eficacia y seguridad de nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia son limitados en esta población de pacientes.

En un análisis de subgrupos, se observó un beneficio reducido en supervivencia para nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia comparado con quimioterapia en pacientes que nunca habían fumado. Sin embargo, debido al pequeño número de pacientes, no se pueden sacar conclusiones definitivas de estos datos.

Cáncer de pulmón no microcítico después de quimioterapia previa CPNM de histología escamosa

Ensayo de fase 3 aleatorizado frente a docetaxel (CA209017)

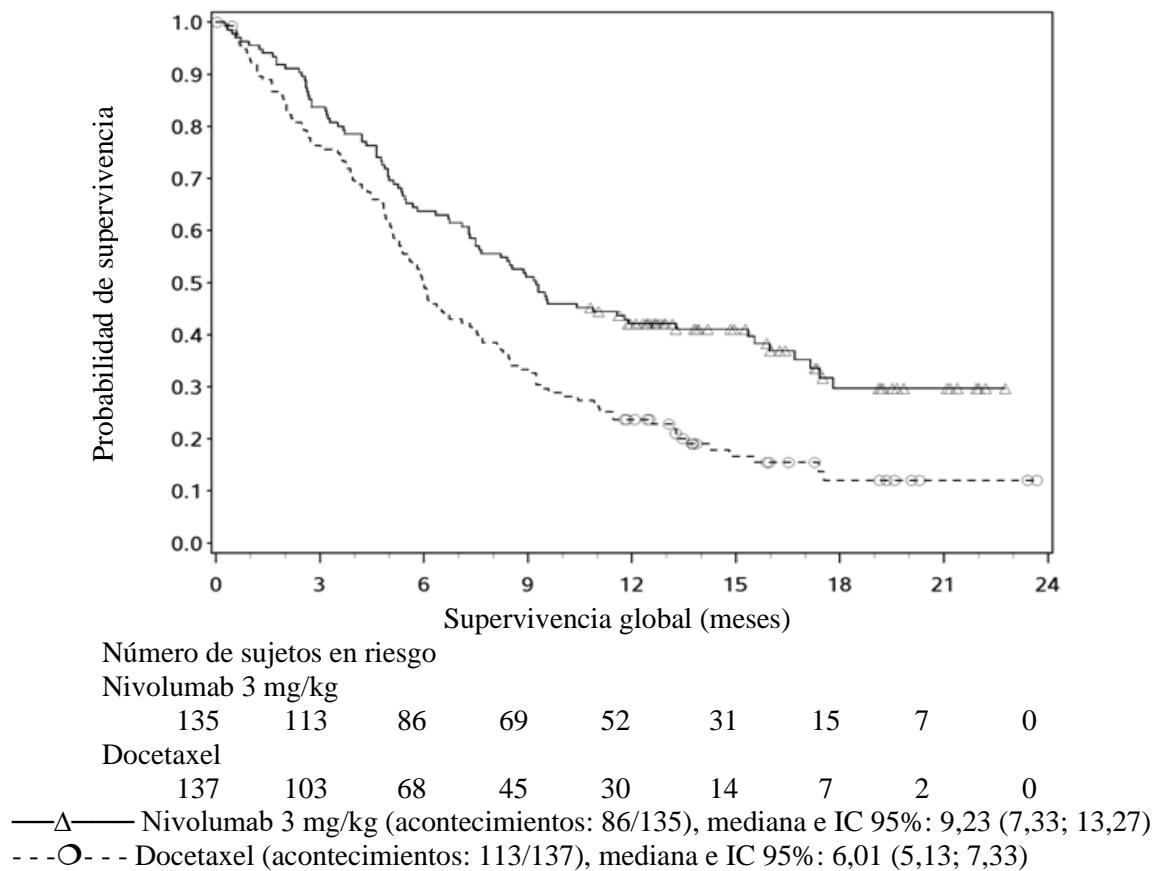
La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del CPNM de histología escamosa avanzado se evaluaron en un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto (CA209017). El ensayo incluyó pacientes (con 18 años de edad o mayores) que habían experimentado una progresión de la enfermedad durante 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 primaria 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 11.

Figura 11: Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209017)



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

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

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 19.

Tabla 19: Resultados de eficacia (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Análisis primario		
Seguimiento mínimo: 10,6 meses		
Supervivencia global		
Acontecimientos	86 (63,7%)	113 (82,5%)
Hazard ratio	0,59	
IC 96,85%	(0,43; 0,81)	
valor-p	0,0002	
Mediana (IC 95%)		
meses	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Tasa (IC 95%) a		
12 meses	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
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 alcanzada (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		
Acontecimientos	105 (77,8%)	122 (89,1%)
Hazard ratio	0,62	
IC 95%	(0,47; 0,81)	
valor-p	< 0,0004	
Mediana (IC 95%)		
(meses)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Tasa (IC 95%) a		
12 meses	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)
Análisis actualizado		
Seguimiento mínimo: 24,2 meses		

Supervivencia global^a			
Acontecimientos	110 (81,4%)		128 (93,4%)
Hazard ratio		0,62	
IC 95%		(0,47; 0,80)	
Tasa (IC 95%) a 24 meses	22,9 (16,2; 30,3)		8 (4,3; 13,3)
Respuesta objetiva confirmada	20,0%		8,8%
(IC 95%)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Mediana de la duración de respuesta			
Meses (rango)	25,2 (2,9-30,4)		8,4 (1,4 ⁺ -18,0 ⁺)
Supervivencia libre de progresión			
Tasa (IC 95%) a 24 meses	15,6 (9,7; 22,7)		Todos los pacientes que habían progresado fueron censurados o perdidos para el seguimiento
Análisis actualizado			
Seguimiento mínimo: 62,6 meses			
Supervivencia global^a			
Acontecimientos	118 (87,4%)		133 (97,1%)
Hazard ratio		0,62	
IC 95%		(0,48; 0,79)	
Tasa (IC 95%) a 60 meses	12,3 (7,4; 18,5)		3,6 (1,4; 7,8)
Respuesta objetiva confirmada	20,0%		8,8%
(IC 95%)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Mediana de la duración de la respuesta			
Meses (rango)	25,2 (2,9-70,6 ⁺)		7,5 (0,0 ⁺ -18,0 ⁺)
Supervivencia libre de progresión			
Tasa (IC 95%) a 60 meses	9,4 (4,8; 15,8)		Todos los pacientes que habían progresado fueron censurados, o perdidos para el seguimiento

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

“+” Indica una observación censurada

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

Ensayo de brazo único de fase 2 (CA209063)

El ensayo CA209063 fue un ensayo de un solo brazo, abierto, realizado en 117 pacientes con CPNM de histología escamosa, localmente avanzado o metastásico después de dos o más líneas de tratamiento; aunque se aplicaron criterios de inclusión similares a los del ensayo CA209017. Nivolumab 3 mg/kg demostró una TRO de 14,5% (IC 95%: 8,7; 22,2%), una mediana de SG de 8,21 meses (IC 95%: 6,05; 10,9) y una mediana de SLP de 1,87 meses (IC 95%: 1,77; 3,15). La SLP se midió por RECIST, versión 1.1. La tasa estimada de supervivencia a 1 año fue 41%.

Ensayo de fase 2 de un solo brazo (CA209171)

El ensayo CA209171 fue un ensayo abierto, de un solo brazo de nivolumab en monoterapia en pacientes con CPNM avanzado o metastásico de histología escamosa previamente tratado. La

seguridad fue la variable primaria y la eficacia fue la variable secundaria. De los 811 pacientes tratados, 103 (13%) tenían un estado funcional ECOG de 2, 686 (85%) tenían < 75 años y 125 (15%) tenían \geq 75 años. No se identificaron nuevas señales de seguridad en todos los pacientes tratados y el perfil de seguridad global de nivolumab fue similar en todos los subgrupos. Los resultados de eficacia basados en las TRO evaluadas por el investigador se presentan en la Tabla 20 a continuación.

Tabla 20: TRO basada en los pacientes con respuesta evaluable – total y por subgrupos (CA209171)

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

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

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

CPNM de histología no escamosa

Ensayo de fase 3 aleatorizado frente a docetaxel (CA209057)

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

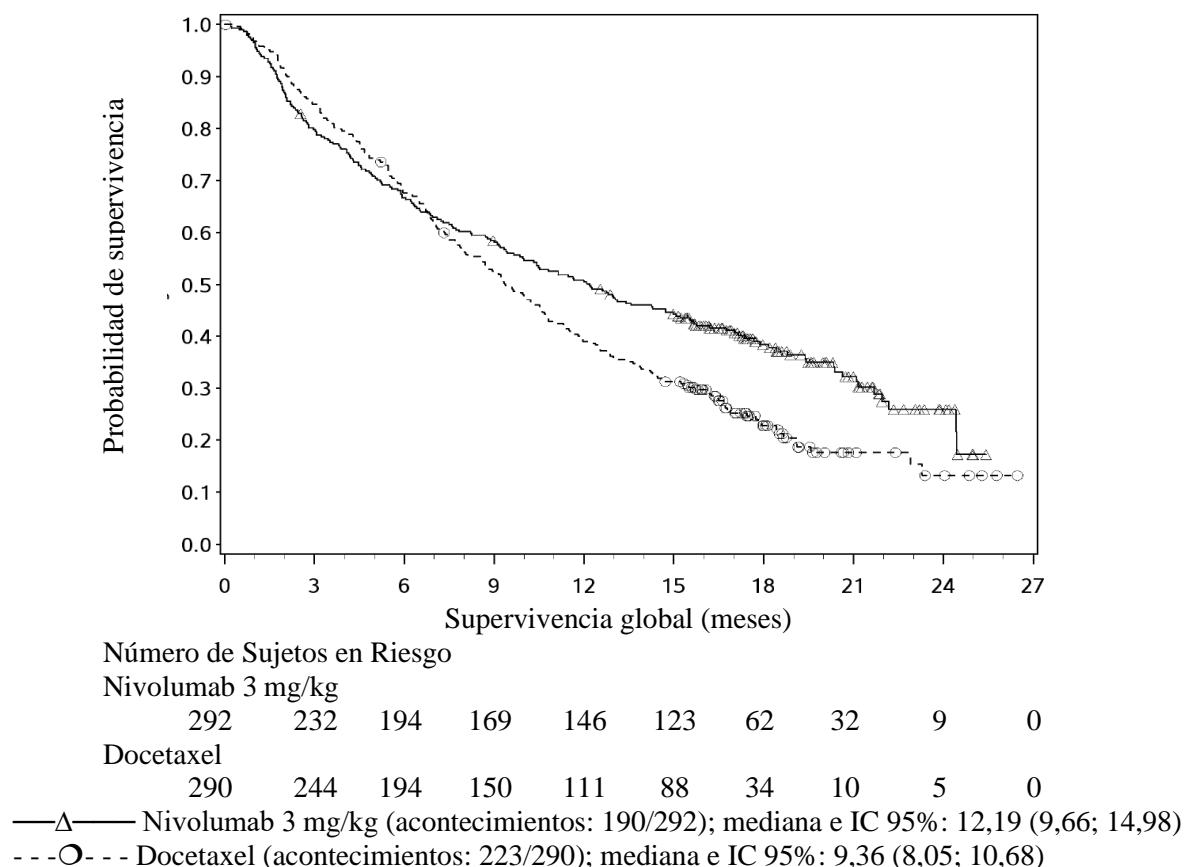
Un total de 582 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab 3 mg/kg administrado de forma intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas ($n = 292$) o docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas ($n = 290$). El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fue tolerado. Las evaluaciones del tumor se realizaron según los criterios RECIST, versión 1.1. La variable 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 pree especificados 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 pree especificados 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% \geq 65 años y un 7% \geq 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 12.

Figura 12: 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 acontecimientos (93% de los acontecimientos planificados para el análisis final). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21: Resultados de eficacia (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Análisis intermedio preespecificado		
Seguimiento mínimo: 13,2 meses		
Supervivencia global		
Acontecimientos	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		
Acontecimientos	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		
Acontecimientos	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Hazard ratio ^a (IC 95%)	0,75 (0,63; 0,91)	
Tasa (IC 95%) a 24 meses	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
Respuesta objetiva confirmada		
(IC 95%)	19,2% (14,8; 24,2)	12,4% (8,8; 16,8)
Mediana de la duración de la respuesta		
Meses (rango)	17,2 (1,8-33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ -16,8)
Supervivencia libre de progresión		
Tasa (IC 95%) a 24 meses	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)
Análisis actualizado		
Seguimiento mínimo: 62,7 meses		
Supervivencia global^d		
Acontecimientos	250 (85,6%)	279 (96,2%)
Hazard ratio ^a (IC 95%)	0,70 (0,58; 0,83)	
Tasa (IC 95%) a 60 meses	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)

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

- ^a Derivado de un modelo de riesgo proporcional estratificado.
^b Valor-p se obtiene a partir de una prueba de log-rank estratificada por tratamiento de mantenimiento previo y la línea del tratamiento; el correspondiente nivel O'Brien-Fleming de significación que limita la eficacia es 0,0408.
^c Diecisésis pacientes (6%) aleatorizados al brazo de docetaxel cruzaron en cualquier momento para recibir tratamiento con nivolumab.
^d Diecisiete pacientes (6%) aleatorizados al brazo de docetaxel cruzaron en cualquier momento para recibir tratamiento con nivolumab.
^{“+”} Indica una observación censurada.

Se midió la expresión cuantificable de PD-L1 en el tumor en el 79% de los pacientes del grupo de nivolumab y en el 77% de los pacientes del grupo de docetaxel. Los niveles de la expresión de PD-L1 en el tumor fueron equilibrados entre los dos grupos de tratamiento (nivolumab vs. docetaxel) en cada nivel de expresión de PD-L1 tumoral predefinido, en ≥1% (53% vs. 55%), ≥5% (41% vs. 38%) o ≥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 22 resume los resultados de TRO y SG según la expresión de PD-L1 en el tumor.

Tabla 22: TRO y SG según la expresión de PD-L1 en el tumor (CA209057)

Expresión de PD-L1	nivolumab	docetaxel	Odds Ratio (IC 95%)
TRO según la expresión de PD-L1 en el tumor			
Seguimiento mínimo: 13,2 meses			
< 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)
≥ 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)
≥ 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)
≥ 0% 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)
≥ 50% ^a	27/66 (40,9%) IC 95%: 29,0; 53,7	3/46 (6,5%) IC 95%: 1,4; 17,9	9,92 (2,68; 54,09)
SG según la expresión de PD-L1 en el tumor			
Seguimiento mínimo: 13,2 meses			

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

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

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

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

Mesotelioma pleural maligno

Ensayo de fase 3 aleatorizado de nivolumab en combinación con ipilimumab vs. quimioterapia (CA209743)

La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas fueron evaluadas en un ensayo de fase 3, abierto, aleatorizado (CA209743). El ensayo incluyó pacientes (18 años o mayores) con mesotelioma pleural maligno histológicamente confirmado sin tratamiento previo de histología epitelioide o no-epitelioide, estado funcional ECOG 0 o 1, y sin radioterapia paliativa dentro de los 14 días del primer tratamiento del ensayo. Los pacientes se incluyeron con independencia de su expresión de PD-L1 en el tumor.

Los pacientes con mesotelioma con origen en peritoneo, pericardio, testículos, o túnica vaginal, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad autoinmune activa, situación clínica que requiera inmunosupresión sistémica y metástasis cerebrales (a menos que hayan sido resecadas

quirúrgicamente o tratadas con radioterapia estereotáctica y sin evolución dentro de los 3 meses previos a su inclusión en el ensayo) se excluyeron del ensayo. La aleatorización se estratificó por histología (epitelioide vs. sarcomatoide o subtipos de histología mixta) y género (hombre vs. mujer).

Un total de 605 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab en combinación con ipilimumab ($n = 303$) o quimioterapia ($n = 302$). Los pacientes en el brazo de nivolumab en combinación con ipilimumab recibieron nivolumab 3 mg/kg durante 30 minutos mediante perfusión intravenosa cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos mediante perfusión intravenosa cada 6 semanas hasta 2 años. Los pacientes en el brazo de quimioterapia recibieron hasta 6 ciclos de quimioterapia (cada ciclo fue de 21 días). La quimioterapia consistió en 75 mg/m² de cisplatino y 500 mg/m² de pemetrexed o carboplatino 5 AUC y 500 mg/m² de pemetrexed.

El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses. El tratamiento podía continuar más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que podía obtenerse beneficio clínico. A los pacientes que interrumpieron el tratamiento de combinación debido a una reacción adversa atribuida a ipilimumab se les permitió continuar recibiendo nivolumab como monoterapia. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas después de la primera dosis del tratamiento del ensayo, durante los primeros 12 meses, y después cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad o interrupción del tratamiento del ensayo.

Las características basales del ensayo CA209743 estaban generalmente equilibradas en todos los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 69 años (rango: 25-89) con 72% \geq 65 años de edad y 26% \geq 75 años de edad. La mayoría de pacientes fueron de raza blanca (85%) y hombres (77%). El estado funcional basal ECOG fue 0 (40%) o 1 (60%), el 80% de los pacientes eran PD-L1 \geq 1% y el 20% eran PD-L1 < 1%, el 75% fueron de histología epitheliode y el 25% de histología no-epitheliode.

La variable primaria de eficacia del ensayo CA209743 fue SG. Las variables de eficacia secundarias clave fueron SLP, TRG y duración de la respuesta evaluadas por un Comité de Revisión Central Independiente y Ciego (BICR, por sus siglas en inglés) utilizando criterios RECIST modificados para mesotelioma pleural. En la Tabla 23 se presentan análisis descriptivos para estas variables secundarias.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en SG en los pacientes aleatorizados a nivolumab en combinación con ipilimumab en comparación con quimioterapia en el análisis intermedio pre-especificado cuando se observaron 419 acontecimientos (89% del número de acontecimientos planificados para el análisis final). El seguimiento mínimo para SG fue de 22 meses.

Los resultados de eficacia se muestran en la Figura 13 y en la Tabla 23.

Figura 13: Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209743)

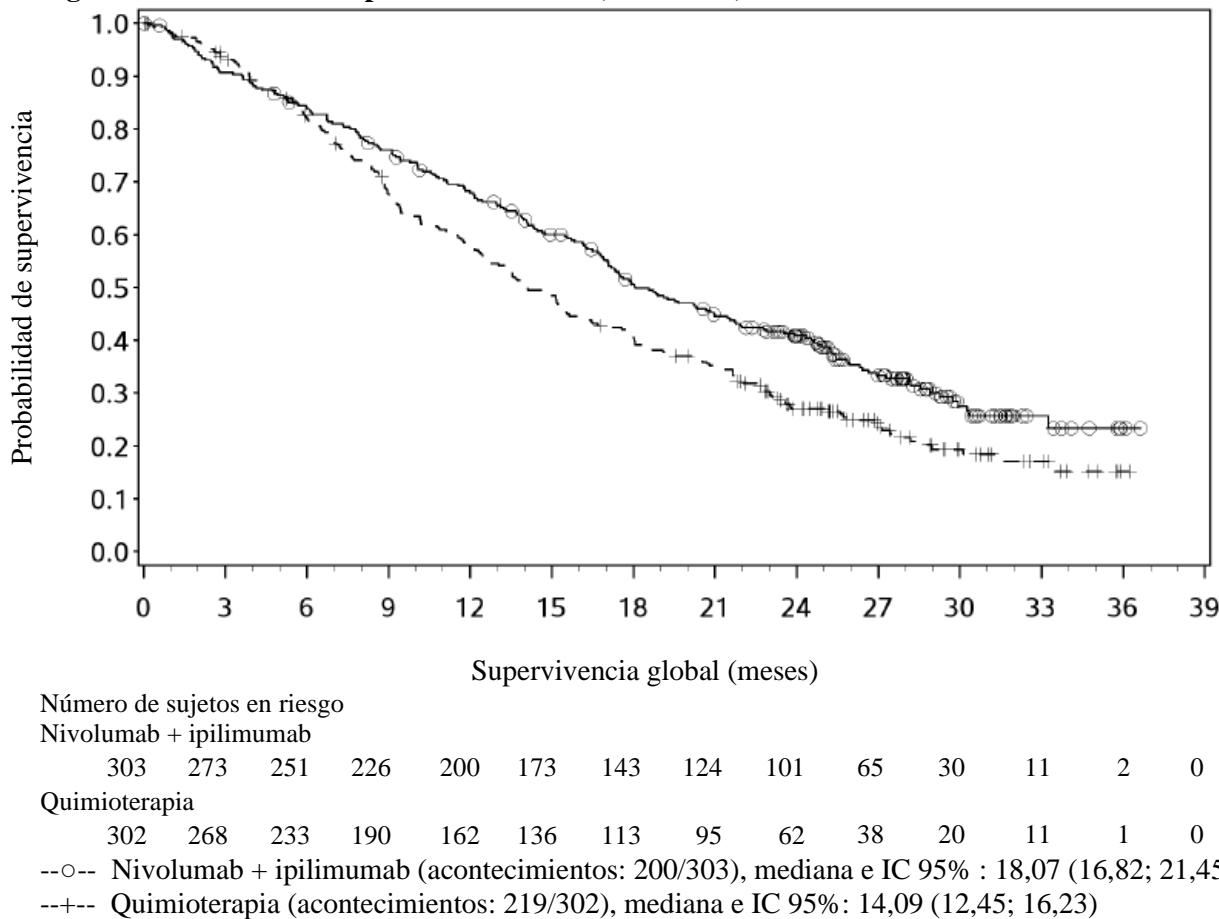


Tabla 23: Resultados de eficacia (CA209743)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	quimioterapia (n = 302)
Supervivencia global		
Acontecimientos	200 (66%)	219 (73%)
Hazard ratio (IC 96,6%) ^a	0,74 (0,60; 0,91)	
Valor-p ^b estratificado por log-rank	0,002	
Mediana (meses) ^c (IC 95%)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Tasa (IC 95%) a 24 meses ^c	41% (35,1; 46,5)	27% (21,9; 32,4)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	218 (72%)	209 (69%)
Hazard ratio (IC 95%) ^a	1,0 (0,82; 1,21)	
Mediana (meses) ^c (IC 95%)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)
Tasa de respuesta global		
(IC 95%)	40% (34,1; 45,4)	43% (37,1; 48,5)
Respuesta completa (RC)	1,7%	0
Respuesta parcial (RP)	38%	43%
Duración de la respuesta		
Mediana (meses) ^c (IC 95%)	11,0 (8,1; 16,5)	6,7 (5,3; 7,1)

^a Basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado.

^b Valor-p comparado con el alfa alocado de 0,0345 para este análisis intermedio.

^c Estimado Kaplan-Meier.

El 44,2% y 40,7% de los pacientes en los brazos de la combinación y quimioterapia, respectivamente, recibieron un tratamiento sistémico subsecuente. El 3,3% y 20,2% de los pacientes en los brazos de la combinación y quimioterapia, respectivamente, recibieron inmunoterapia subsecuente (incluyendo anti-PD-1, anti-PD-L1, y anti-CTLA-4).

La Tabla 24 resume los resultados de eficacia de SG, SLP y TRG por histología en el análisis de subgrupos pre-especificado.

Tabla 24: Resultados de eficacia por histología (CA209743)

	Epitelioide (n = 471)		No-epitelioide (n = 134)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 236)	quimioterapia (n = 235)	nivolumab + ipilimumab (n = 67)	quimioterapia (n = 67)
Supervivencia global				
Acontecimientos	157	164	43	55
Hazard ratio (IC 95%) ^a	0,85 (0,68; 1,06)			0,46 (0,31; 0,70)
Mediana (meses) (IC 95%)	18,73 (17,05; 21,72)	16,23 (14,09; 19,15)	16,89 (11,83; 25,20)	8,80 (7,62; 11,76)
Tasa (IC 95%) a 24 meses	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
Supervivencia libre de progresión				
Hazard ratio (IC 95%) ^a	1,14 (0,92; 1,41)			0,58 (0,38; 0,90)
Mediana (meses) (IC 95%)	6,18 (5,49; 7,03)	7,66 (7,03; 8,31)	8,31 (3,84; 11,01)	5,59 (5,13; 7,16)
Tasa de respuesta global	38,6% (32,3; 45,1)	47,2% (40,7; 53,8)	43,3% (31,2; 56,0)	26,9% (16,8; 39,1)
Duración de la respuesta	8,44	6,83	24,02	4,21
Mediana (meses) (IC 95%) ^c	(7,16; 14,59)	(5,59; 7,13)	(8,31; N.A.)	(2,79; 7,03)

^a Hazard ratio basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox no estratificado.

^b Intervalo de confianza basado en el “Método Clopper y Pearson”

^c Mediana computada usando el método Kaplan-Meier

La tabla 25 resume los resultados de eficacia de SG, SLP y TRG por expresión basal de PD-L1 en el tumor en los subgrupos de análisis preespecificados.

Tabla 25: Resultados de eficacia por expresión de PD-L1 en el tumor (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	quimioterapia (n = 78)	nivolumab + ipilimumab (n = 232)	quimioterapia (n = 219)
Supervivencia global				
Acontecimientos	40	58	150	157
Hazard ratio (IC 95%) ^a	0,94 (0,62; 1,40)			0,69 (0,55; 0,87)

Mediana (meses)	17,3	16,5	18,0	13,3
(IC 95%) ^b	(10,1; 24,3)	(13,4; 20,5)	(16,8; 21,5)	(11,6; 15,4)
Tasa (IC 95%) a 24 meses	38,7	24,6	40,8	28,3
	(25,9; 51,3)	(15,5; 35,0)	(34,3; 47,2)	(22,1; 34,7)
Supervivencia libre de progresión				
Hazard ratio (IC 95%) ^a	1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)	
Mediana (meses) (IC 95%) ^b	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
Tasa de respuesta global (IC 95%)^c	21,1% (11,4; 33,9)	38,5% (27,7; 50,2)	43,5% (37,1; 50,2)	44,3% (37,6; 51,1)

^a Hazard ratio basado en un modelo de riesgo proporcional de cox no estratificado.

^b Mediana computada usando el método Kaplan-Meier

^c Intervalo de confianza basado en el “Método Clopper y Pearson”

Un total de 157 pacientes con MPM de edad ≥ 75 años se incluyeron en el ensayo CA209743 (78 en el brazo de nivolumab en combinación con ipilimumab y 79 en el brazo de quimioterapia). Se observó un HR de 1,02 (IC 95%: 0,70; 1,48) en SG para nivolumab en combinación con ipilimumab vs. quimioterapia dentro de este subgrupo del ensayo. Se observaron tasas más altas de reacciones adversas y de interrupciones de tratamiento debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años de edad o mayores en relación a todos los pacientes que recibieron nivolumab en combinación con ipilimumab (ver sección 4.8). Sin embargo, debido a la naturaleza exploratoria de este análisis de subgrupo, no se pueden extraer conclusiones definitivas.

Cáncer de células renales

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

La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del CCR avanzado con componente de células claras se evaluaron en un ensayo de Fase 3, aleatorizado y abierto (CA209025). El ensayo incluyó pacientes (con 18 años o mayores) que habían experimentado una progresión de la enfermedad durante o después de 1 ó 2 regímenes de tratamiento antiangiogénico y no más de 3 tratamientos sistémicos previos. Los pacientes tenían que tener una puntuación de $\geq 70\%$ 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 primaria de eficacia fue la SG y las variables secundarias de eficacia evaluadas por el investigador fueron TRO y SLP.

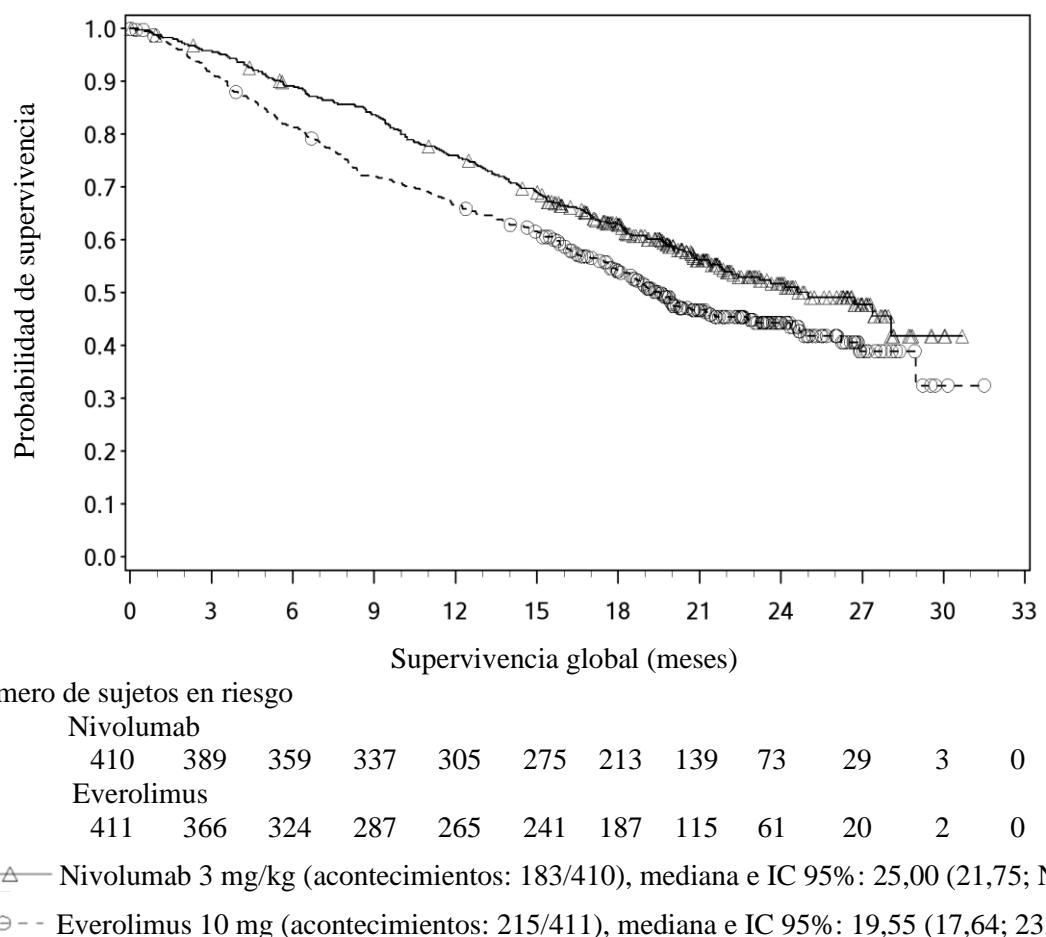
Las características basales fueron generalmente similares para ambos grupos. La mediana de edad fue 62 años (rango: 18-88) con 40% ≥ 65 años y 9% ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes eran varones (75%) y de raza blanca (88%), estaban representados todos los grupos de riesgo del *Memorial Sloan Kettering 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 14.

Figura 14: Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209025)



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 acontecimientos (70% de los acontecimientos planificados para el análisis final) (Tabla 25 y Figura 14). 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 26.

Tabla 26: Resultados de eficacia (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Supervivencia global		
Acontecimientos	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		
(IC 95%)	103 (25,1%) (21,0; 29,6)	22 (5,4%) (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		
Acontecimientos	318 (77,6%)	322 (78,3%)
Hazard ratio	0,88	
IC 95%	(0,75; 1,03)	
valor-p	0,1135	
Mediana (IC 95%)	4,6 (3,71; 5,39)	4,4 (3,71; 5,52)

“+” indica una observación censurada.

NE = no estimable

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

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

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

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

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

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

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

Se aleatorizaron en el ensayo un total de 1 096 pacientes, de los cuales 847 pacientes tenían CCR de riesgo intermedio/alto y recibieron nivolumab 3 mg/kg (n = 425) administrado por vía intravenosa durante 60 minutos en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas durante 4 dosis seguido de nivolumab 3 mg/kg en monoterapia cada 2 semanas, o sunitinib (n = 422) 50 mg al día por vía oral durante un periodo de 4 semanas seguido de un periodo de 2 semanas de descanso cada ciclo. El tratamiento continuó mientras se observara beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fuera tolerado. Las primeras evaluaciones del tumor se realizaron 12 semanas después de la aleatorización y continuaron cada 6 semanas durante el primer año y después cada 12 semanas hasta progresión o suspensión del tratamiento, lo que ocurría más tarde. El tratamiento más allá de la progresión, establecida por el investigador según criterios RECIST, versión 1.1, se permitió si el paciente presentaba beneficio clínico y toleraba el medicamento del ensayo según lo determinado por el investigador. Las medidas primarias de los resultados de eficacia fueron SG, TRO y SLP determinadas por un BICR en pacientes de riesgo intermedio/alto.

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

Los resultados de eficacia para los pacientes de riesgo intermedio/alto se muestran en la Tabla 27 (análisis primario con un seguimiento mínimo de 17,5 meses y con un seguimiento mínimo de 60 meses) y en la Figura 15 (seguimiento mínimo de 60 meses).

Los resultados de SG en un análisis descriptivo adicional realizado con un seguimiento mínimo de 60 meses muestran resultados consistentes con el análisis primario original.

Tabla 27: Resultados de eficacia en pacientes de riesgo intermedio/alto (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Analisis primario seguimiento mínimo: 17,5 meses		
Supervivencia global		
Acontecimientos	140 (33%)	188 (45%)
Hazard ratio ^a	0,63	
IC 99,8%	(0,44; 0,89)	
valor-p ^{b, c}	< 0,0001	
Mediana (IC 95%)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Tasa (IC 95%)		
A los 6 meses	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
A los 12 meses	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Hazard ratio ^a	0,82	
IC 99,1%	(0,64; 1,05)	
valor-p ^{b, h}	0,0331	
Mediana (IC 95%)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Respuesta objetiva confirmada (BICR)		
(IC 95%)	177 (41,6%)	112 (26,5%)
Diferencia en TRO (IC 95%) ^d	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
valor-p ^{e, f}	16,0 (9,8; 22,2)	
	< 0,0001	
Respuesta completa (RC)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Respuesta parcial (RP)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Enfermedad estable (EE)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
Mediana de la duración de la respuesta^g		
Meses (rango)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Mediana del tiempo hasta la respuesta		
Meses (rango)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)
Analisis actualizado* seguimiento mínimo: 60 meses		
Supervivencia global		
Acontecimientos	242 (57%)	282 (67%)
Hazard ratio ^a	0,68	
IC 95%	(0,58; 0,81)	
Mediana (IC 95%)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Tasa (IC 95%)		
A los 24 meses	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
A los 36 meses	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
A los 48 meses	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
A los 60 meses	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)

Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Hazard ratio ^a	0,73 (0,61; 0,87)	
IC 95%		
Mediana (IC 95%)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
Respuesta objetiva confirmada (BICR)	179 (42,1%)	113 (26,8%)
(IC 95%)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Diferencia en TRO (IC 95%) ^{d,e}	16,2 (10,0; 22,5)	
Respuesta completa (RC)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Respuesta parcial (RP)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Enfermedad estable (EE)	131 (30,8%)	187 (44,3%)
Mediana de la duración de la respuesta^g		
Meses (rango)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
Mediana del tiempo hasta la respuesta		
Meses (rango)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

^a Basado en un modelo de riesgo proporcional estratificado.

^b Basado en una prueba de rangos logarítmicos estratificada.

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

^d Diferencia ajustada por estrato.

^e Basado en el método DerSimonian-Laird estratificado.

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

^g Calculada utilizando el método de Kaplan-Meier.

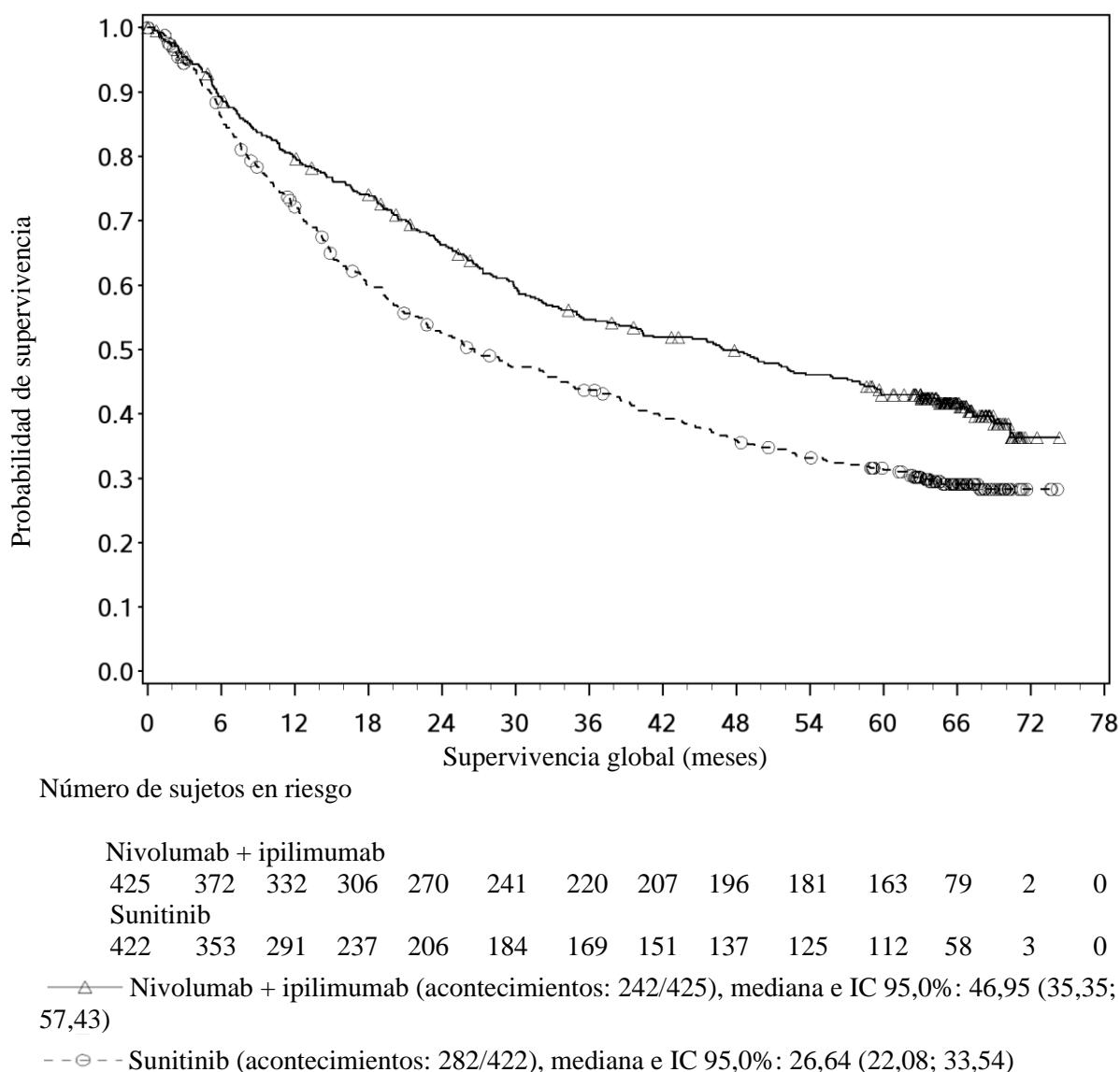
^h El valor-p se compara con un alfa de 0,009 para conseguir significación estadística.

“+” indica una observación censurada.

NE = no estimable

* Análisis descriptivo basado en corte de datos: 26-feb-2021.

Figura 15: Curvas de Kaplan-Meier para SG en pacientes de riesgo intermedio/alto (CA209214) – Seguimiento mínimo de 60 meses



Se realizó un análisis descriptivo actualizado de SG cuando todos los pacientes tenían un seguimiento mínimo de 24 meses. En el momento de este análisis, el hazard ratio fue 0,66 (IC del 99,8% 0,48-0,91) con 166/425 acontecimientos en el grupo de la combinación y 209/422 acontecimientos en el grupo de sunitinib. En los pacientes de riesgo intermedio/alto, se observó beneficio en SG en el grupo de nivolumab en combinación con ipilimumab frente a sunitinib con independencia de la expresión de PD-L1 en el tumor. La mediana de SG para los pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor no se alcanzó con nivolumab en combinación con ipilimumab y fue de 19,61 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,52; IC del 95%: 0,34; 0,78). Para los pacientes con expresión de PD-L1 $< 1\%$ en el tumor, la mediana de SG fue de 34,7 meses con nivolumab en combinación con ipilimumab y de 32,2 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,70; IC del 95%: 0,54; 0,92).

En el ensayo CA209214 también se aleatorizaron 249 pacientes de riesgo favorable de acuerdo a los criterios IMDC a nivolumab en combinación con ipilimumab ($n = 125$) o a sunitinib ($n = 124$). Estos pacientes no fueron evaluados como parte de la población para la eficacia primaria. Con un seguimiento mínimo de 24 meses, la SG en los pacientes de riesgo favorable que recibieron nivolumab en combinación con ipilimumab comparado con sunitinib tuvo un hazard ratio de 1,13 (IC del 95%: 0,64; 1,99; $p = 0,6710$). Con un seguimiento mínimo de 60 meses, el HR para la SG fue 0,94 (IC del 95%: 0,65; 1,37).

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

Los pacientes ≥ 75 años representaron el 8% de todos los pacientes de riesgo intermedio/alto en el ensayo CA209214 y la combinación de nivolumab con ipilimumab mostró un efecto numéricamente menor sobre la SG (HR 0,97, IC del 95%: 0,48; 1,95) en este subgrupo frente a la población general con un seguimiento mínimo de 17,5 meses. Debido al pequeño tamaño de este subgrupo, no se pueden extraer conclusiones definitivas de estos datos.

Ensayo de fase 3 aleatorizado de nivolumab en combinación con cabozantinib frente a sunitinib (CA2099ER)

La seguridad y eficacia de nivolumab 240 mg en combinación con cabozantinib 40 mg para el tratamiento de primera línea del CCR avanzado/metastásico, se evaluó en un ensayo de fase 3, aleatorizado, abierto (CA2099ER). El ensayo incluyó pacientes (18 años o mayores) con CCR con un componente de células claras avanzado o metastásico, estado funcional de Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$ y enfermedad medible según RECIST v1.1 con independencia de su estado PD-L1 o grupo de riesgo IMDC. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune u otra condición médica que requiriera inmunosupresión sistémica, pacientes con tratamiento previo con un anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 o anti-CTLA-4, hipertensión mal controlada a pesar del tratamiento antihipertensivo, metástasis cerebrales activas e insuficiencia suprarrenal no controlada. Los pacientes se estratificaron por la puntuación pronóstica IMDC, la expresión tumoral PD-L1 y la región.

Se aleatorizaron un total de 651 pacientes para recibir nivolumab 240 mg (n = 323) administrados por vía intravenosa cada 2 semanas en combinación con cabozantinib 40 mg diarios por vía oral o sunitinib (n = 328) 50 mg al día, administrado por vía oral durante 4 semanas seguidas de 2 semanas de descanso. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable con la administración de nivolumab durante un máximo de 24 meses. Se permitió el tratamiento más allá de la progresión definida por RECIST versión 1.1 evaluada por el investigador si el paciente tenía un beneficio clínico y toleraba el fármaco del ensayo, según lo determinado por el investigador. La primera evaluación tumoral después del inicio se realizó a las 12 semanas (± 7 días) después de la aleatorización. Las evaluaciones tumorales posteriores se realizaron cada 6 semanas (± 7 días) hasta la semana 60, y luego cada 12 semanas (± 14 días) hasta la progresión radiográfica, confirmada por el BICR. La variable primaria de eficacia fue la SLP determinada por un BICR. Las variables de eficacia adicionales incluyeron la SG y la TRO como variables secundarias clave.

En general, las características basales estaban equilibradas entre los dos grupos. La mediana de edad fue de 61 años (rango: 28-90) con 38,4% ≥ 65 años de edad y 9,5% ≥ 75 años de edad. La mayoría de los pacientes eran hombres (73,9%) y de raza blanca (81,9%). El 8% de los pacientes eran de raza asiática, el 23,2% y el 76,5% de los pacientes tenían un KPS basal de 70 a 80% y de 90 a 100%, respectivamente. La distribución de pacientes por categorías de riesgo IMDC fue 22,6% bajo, 57,6% intermedio y 19,7% alto. Para la expresión tumoral PD-L1, el 72,5% de los pacientes tenían expresión de PD-L1 < 1% o indeterminada y el 24,9% de los pacientes tenían expresión de PD-L1 $\geq 1\%$. El 11,5% de los pacientes tenían tumores con características sarcomatoides. La mediana de la duración del tratamiento fue de 14,26 meses (rango: 0,2-27,3 meses) en los pacientes tratados con nivolumab en combinación con cabozantinib y de 9,23 meses (rango: 0,8-27,6 meses) en pacientes tratados con sunitinib.

El ensayo demostró un beneficio estadísticamente significativo en SLP, SG y TRO para los pacientes aleatorizados a nivolumab en combinación con cabozantinib en comparación con sunitinib. Los resultados de eficacia del análisis primario (seguimiento mínimo 10,6 meses; mediana de seguimiento 18,1 meses) se muestran en la Tabla 28.

Tabla 28: Resultados de eficacia (CA2099ER)

	nivolumab + cabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Hazard ratio ^a	0,51	
IC 95%	(0,41; 0,64)	
valor-p ^{b, c}	< 0,0001	
Mediana (IC 95%) ^d	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Supervivencia global		
Acontecimientos	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Hazard ratio ^a	0,60	
IC 95,89%	(0,40; 0,89)	
valor-p ^{b,c,e}	0,0010	
Mediana (IC 95%)	N.E.	N.E. (22,6; N.E.)
Tasa (IC 95%)		
A 6 meses	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
Respuesta objetiva confirmada (BICR)		
(IC 95%) ^f	180 (55,7%)	89 (27,1%)
Diferencia en TRO (IC 95%) ^g	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
valor-p ^h	28,6 (21,7; 35,6)	
< 0,0001		
Respuesta completa (RC)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Respuesta parcial (RP)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Enfermedad estable (EE)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Mediana de la duración de la respuesta^d		
Meses (rango)	20,17 (17,31-N.E.)	11,47 (8,31-18,43)
Mediana del tiempo hasta la respuesta		
Meses (rango)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado. El hazard ratio es nivolumab y cabozantinib sobre sunitinib.

^b Test de log-rank estratificado por puntuación pronóstica IMDC (0, 1-2, 3-6), expresión tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ o indeterminada) y región (EEUU/Canadá/Europa Occidental/Norte de Europa, Resto del mundo) como se incluyó en el IRT.

^c Valores-p de dos lados del test log-rank estratificado.

^d Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

^e Límite para el valor-p de significancia estadística <0,0111.

^f IC basado en el método de Clopper y Pearson.

^g Diferencia ajustada de Strata en la tasa de respuesta objetiva (nivolumab + cabozantinib - sunitinib) basada en DerSimonian y Laird.

^h Valor-p de dos lados del test CMH.

NE = no estimable

El análisis primario de SLP incluyó la censura de nuevos tratamientos contra el cáncer (Tabla 28). Los resultados de SLP con y sin censura de nuevos tratamientos contra el cáncer fueron consistentes.

Se observó un beneficio en la SLP en el brazo de nivolumab en combinación con cabozantinib frente a sunitinib, independientemente de la categoría de riesgo IMDC. No se alcanzó la mediana de la SLP en

el grupo de riesgo bajo para nivolumab en combinación con cabozantinib, y fue 12,81 meses en el brazo de sunitinib ($HR = 0,60$; IC 95%: 0,37; 0,98). La mediana de la SLP en el grupo de riesgo intermedio fue 17,71 meses para nivolumab en combinación con cabozantinib y 8,38 meses en el brazo de sunitinib ($HR = 0,54$; IC 95%: 0,41; 0,73). La mediana de la SLP en el grupo de riesgo alto fue 12,29 meses para nivolumab en combinación con cabozantinib y 4,21 meses en el brazo de sunitinib ($HR = 0,36$; IC 95%: 0,23; 0,58).

Se observó un beneficio en la SLP en el brazo de nivolumab en combinación con cabozantinib frente a sunitinib, independientemente de la expresión tumoral de PD-L1. La mediana de la SLP para expresión tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$ fue 13,08 meses para nivolumab en combinación con cabozantinib y 4,67 meses en el brazo de sunitinib ($HR = 0,45$; IC 95%: 0,29; 0,68). La mediana de la SLP para expresión tumoral de PD-L1 $< 1\%$ fue 19,84 meses para nivolumab en combinación con cabozantinib y 9,26 meses en el brazo de sunitinib ($HR = 0,50$; IC 95%: 0,38; 0,65).

Se realizó un análisis actualizado de SLP y SG cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 16,0 meses y una mediana de seguimiento de 23,5 meses (ver Figuras 16 y 17). El hazard ratio de la SLP fue 0,52 (IC 95%: 0,43; 0,64). El hazard ratio de la SG fue 0,66 (IC 95%: 0,50; 0,87). Los datos actualizados de eficacia (SLP y SG) en subgrupos para las categorías de riesgo IMDC y los niveles de expresión de PD-L1 confirmaron los resultados originales. Con el análisis actualizado, se alcanzó la mediana de SLP para el grupo de riesgo bajo.

Figura 16: Curva Kaplan-Meier de SLP (CA2099ER)

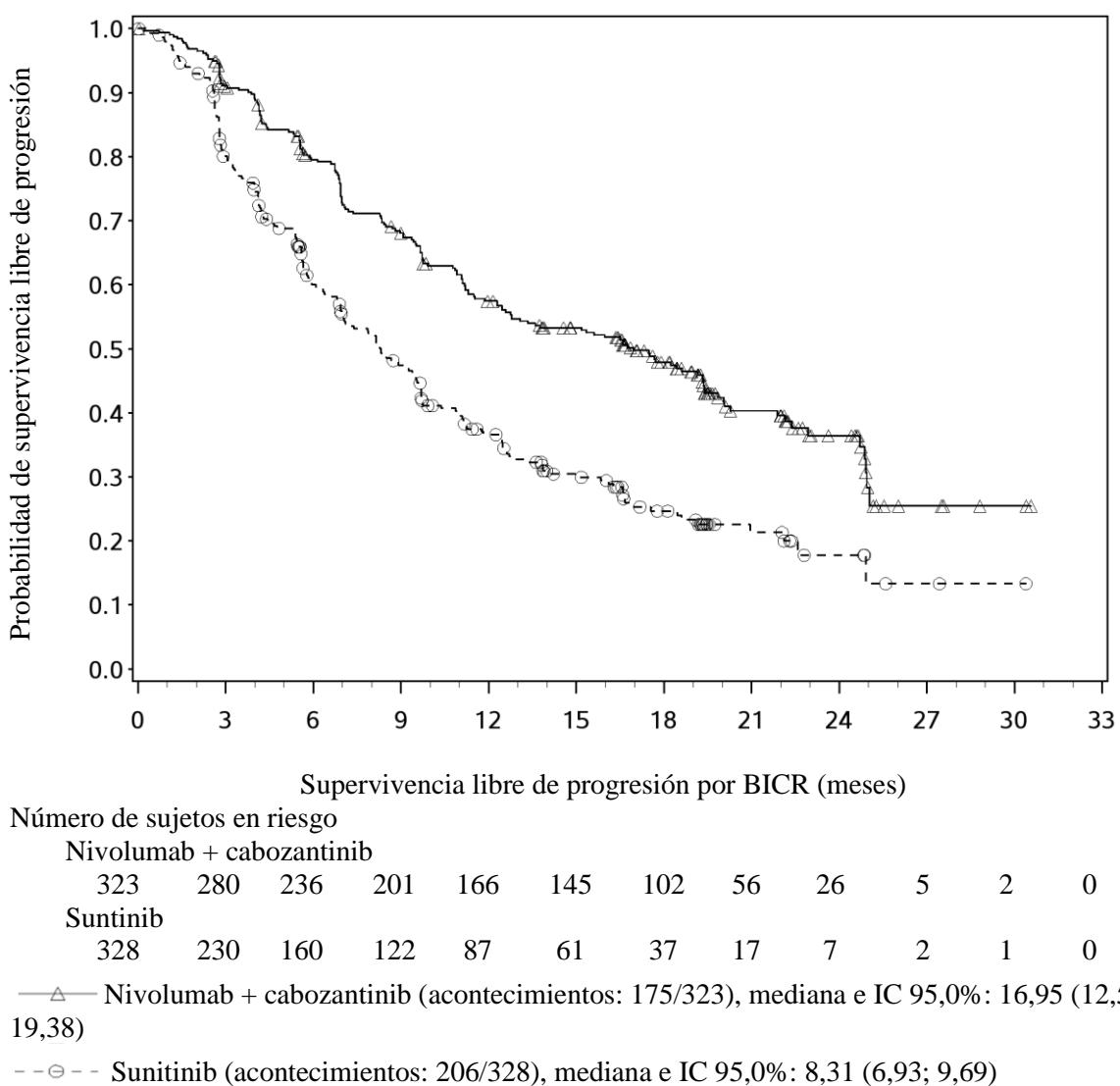
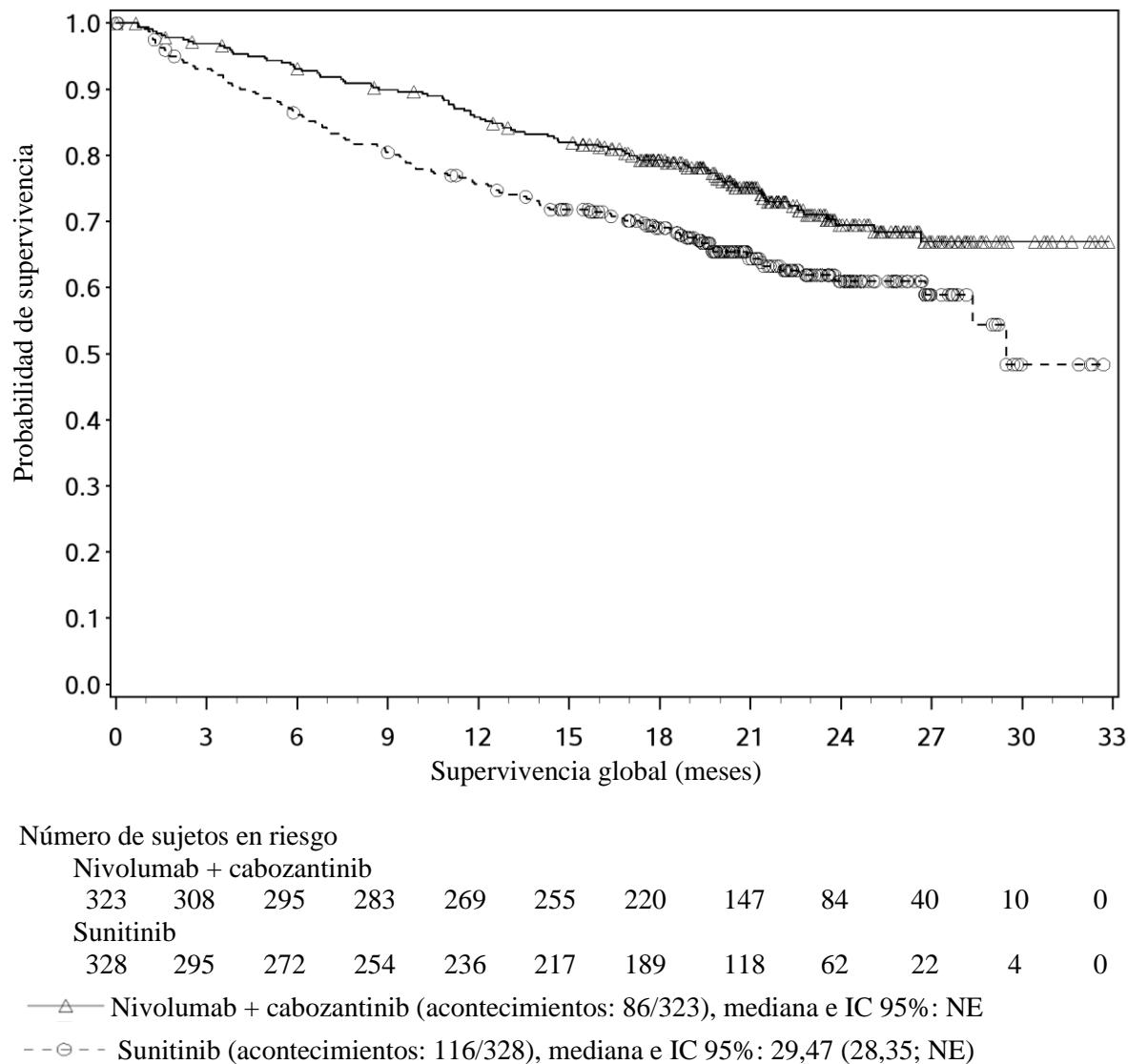


Figura 17: Curvas Kaplan-Meier de SG (CA2099ER)



Linfoma de Hodgkin clásico

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

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

CA209039 es un ensayo Fase 1b, abierto, multicéntrico, de escalada de dosis y dosis múltiple de nivolumab en neoplasias hematológicas en recaída o refractarias, que incluyó 23 pacientes con LHC tratados con nivolumab 3 mg/kg en monoterapia; entre ellos, 15 pacientes habían recibido tratamiento con brentuximab vedotina previamente como terapia de rescate después de un TAPH, similar a la

Cohorte B del ensayo CA209205. La primera evaluación del tumor se realizó 4 semanas después de empezar el tratamiento y continuó a partir de entonces hasta progresión de la enfermedad o suspensión del tratamiento. Las evaluaciones de eficacia incluyeron la evaluación de la TRO por el investigador, retrospectivamente evaluado por un IRRC y la duración de la respuesta.

Se han integrado los datos de los 80 pacientes de la Cohorte B del ensayo CA209205 y de los 15 pacientes del ensayo CA209039 que recibieron tratamiento con brentuximab vedotina después de un TAPH. También se presentan los datos de 100 pacientes de la Cohorte C del ensayo CA209205 que recibieron brentuximab antes y/o después de TAPH. Las características basales fueron similares en los dos ensayos y cohortes (ver Tabla 29 a continuación).

Tabla 29: Características basales de los pacientes de las Cohortes B y C del CA209205 y del ensayo CA209039

	CA209205 Cohorte B y CA209039 (n = 95)	CA209205 Cohorte B^a (n = 80)	CA209039 (n = 15)	CA209205 Cohorte C^b (n = 100)
Mediana de edad, años (rango)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)	32,0 (19–69)
Género	61 (64%) H 34 (36%) M	51 (64%) H 29 (36%) M	10 (67%) H 5 (33%) M	56 (56%) H 44 (44%) M
Estado ECOG				
0	49 (52%)	42 (52,5%)	7 (47%)	50 (50%)
1	46 (48%)	38 (47,5%)	8 (53%)	50 (50%)
≥5 líneas de tratamiento sistémico previas	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)	30 (30%)
Radioterapia previa	72 /76%)	59 (74%)	13 (87%)	69 (69%)
TAPH previo				
1	87 (92%)	74 (92,5%)	13 (87%)	100 (100%)
≥2	8 (8%)	6 (7,5%)	2 (13%)	0 (0%)
Años desde el trasplante más reciente hasta la primera dosis del tratamiento del ensayo, mediana (mín-máx)	3,5 (0,2–19,0)	3,4 (0,2–19,0)	5,6 (0,5–15,0)	1,7 (0,2–17,0)

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

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

La eficacia de ambos ensayos se evaluó por el mismo IRRC. Los resultados se muestran en la Tabla 30.

Tabla 30: Resultados de eficacia en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en recaída/refractario

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

“+” representa una observación censurada.

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

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

NE = no-estimado

En la Tabla 31 se presentan datos actualizados de eficacia de mayor seguimiento para la cohorte B (mínimo 68,7 meses) y para la Cohorte C (mínimo 61,9 meses) del ensayo CA209205.

Tabla 31: Resultados de eficacia actualizados en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractarios de mayor duración de seguimiento del ensayo CA209205

	CA209205 Cohorte B	CA209205 Cohorte C
Número (n)/ seguimiento mínimo (meses)	(n = 80/68,7)	(n = 100/61,9)^a
Respuesta objetiva, n (%) ; (IC 95%)	57 (71%); (60, 81)	75 (75%); (65, 83)
Remisión completa (RC), n (%) ; (IC 95%)	11 (14%); (7, 23)	21 (21%); (14, 30)
Remisión parcial (RP), n (%) ; (IC 95%)	46 (58%); (46, 69)	54 (54%); (44, 64)
Enfermedad estable, n (%)	14 (18%)	12 (12%)
Duración de la respuesta en todos los respondedores (meses)^b		
Mediana (IC 95%)	16,6 (9,3; 25,7)	18,2 (11,6; 30,9)
Rango	0,0 ⁺ -71,0 ⁺	0,0 ⁺ -59,8 ⁺
Duración de la respuesta en RC (meses)		
Mediana (IC 95%)	30,3 (2,4; NE)	26,4 (7,1; NE)
Rango	0,7 ⁺ -50,0 ⁺	0,0 ⁺ -55,7 ⁺
Duración de la respuesta en RP (meses)		
Mediana (IC 95%)	10,6 (7,5; 25,3)	14,7 (9,4; 30,4)
Rango	0,0 ⁺ -67,9 ⁺	0,0 ⁺ -55,9 ⁺
Mediana del tiempo hasta respuesta		
Meses (rango)	2,2 (1,6-11,1)	2,1 (0,8; 17,9)
Mediana de duración del seguimiento		
Meses (rango)	58,5 (1,9-74,3)	53,5 (1,4; 70,4)
Supervivencia libre de progresión		
Mediana (IC 95%)	14,8 (11,0; 19,8)	15,1 (11,1; 9,1)
Tasa (IC 95%) a 12 meses	52 (39, 63)	53 (42, 64)
Tasa (IC 95%) a 24 meses	36 (24, 48)	37 (25, 48)
Tasa (IC 95%) a 60 meses	16 (6, 29)	15 (6, 28)
Supervivencia global		
Mediana	No alcanzada	No alcanzada
Tasa (IC 95%) a 12 meses	95 (87, 98)	90 (82, 94)
Tasa (IC 95%) a 24 meses	87 (77, 93)	86 (77, 91)
Tasa (IC 95%) a 60 meses	72 (60, 81)	67 (56, 75)

^{“+”} representa una observación censurada.

^a Los pacientes de la Cohorte C (n = 33) que habían recibido brentuximab vedotina antes del TAPH presentaron una Tasa de Respuesta Objetiva del 73% (IC 95%: 55, 87), RC del 21% (IC 95%: 9, 39), RP del 52% (IC 95%: 34, 69). La mediana de duración de la respuesta fue de 13,5 meses (IC 95%: 9,4; 30,9)

^b. Determinada para los sujetos con RC o RP

NE = no estimado

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

En un análisis post-hoc de los 80 pacientes de la Cohorte B del ensayo CA209205, se encontró que 37 no habían tenido respuesta al tratamiento previo con brentuximab vedotina. Entre estos 37 pacientes, el tratamiento con nivolumab obtuvo una TRO de 62,2% (23/37). La mediana de la duración de la respuesta es 25,6 meses (10,6; 56,5) para los 23 respondedores a nivolumab que no habían logrado alcanzar respuesta previa al tratamiento con brentuximab vedotina.

Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg en monoterapia para el tratamiento del CCECC metastásico o recurrente se evaluó en un ensayo abierto de fase 3 y aleatorizado (CA209141). El ensayo incluyó pacientes (18 años de edad o mayores), con CCECC recurrente o metastásico histológicamente confirmado (cavidad oral, faringe, laringe), de estadio III/IV y que no eran candidatos a tratamiento local con intención curativa (cirugía o radioterapia con o sin quimioterapia) y que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses tras recibir una pauta de tratamiento basado en platino y tuvieron un estado funcional, ECOG, de 0 ó 1. La pauta de tratamiento previo basado en platino, se pudo administrar en adyuvancia, neoadyuvancia, en el tumor primario, recurrente o metastásico. Los pacientes se reclutaron de forma independiente de la expresión de PD-L1 en el tumor o de la expresión del virus del papiloma humano (VPH). Se excluyeron del ensayo, los pacientes con enfermedad autoinmune activa, condiciones médicas que requieran immunosupresión, 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 leptomeníngreas. 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 primaria de eficacia fue SG. Las variables secundarias de eficacia, fueron SLP y TRO evaluados por el investigador. Se realizaron análisis de subgrupos pre-especificados para evaluar la eficacia por expresión de PD-L1 en el tumor a niveles predefinidos de 1%, 5% y 10%.

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

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

Con un seguimiento mínimo de 11,4 meses, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG para los pacientes aleatorizados al grupo de nivolumab comparado con el grupo de tratamiento de elección del investigador. Las curvas Kaplan-Meier para SG se muestran en la Figura 18. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 32.

Figura 18: Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209141)

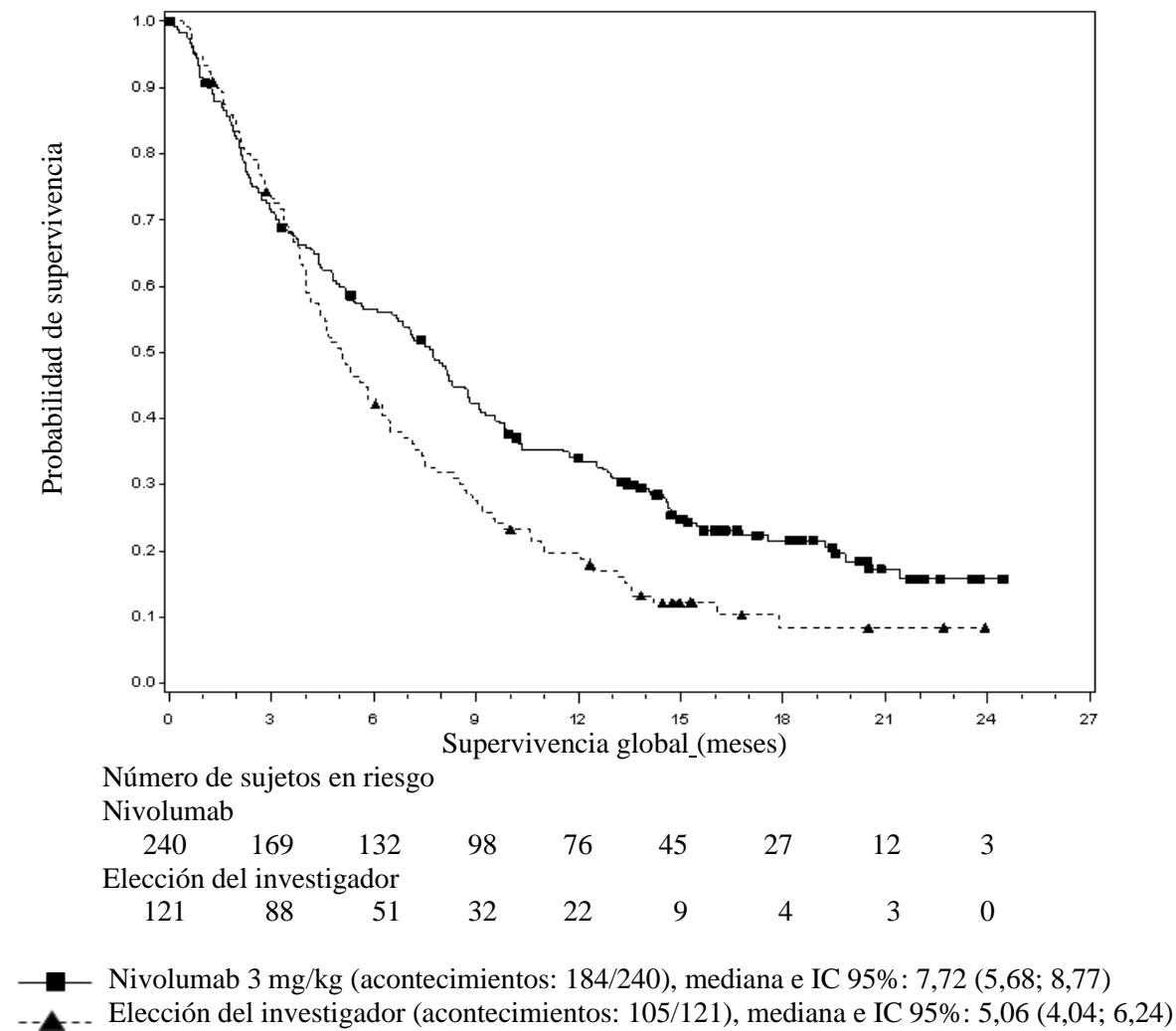


Tabla 32: Resultados de eficacia (CA209141)

	nivolumab (n = 240)	investigator's choice (n = 121)
Supervivencia global		
Acontecimientos	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Hazard ratio ^a	0,71	
(IC 95%)	(0,55; 0,90)	
valor-p ^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		
Acontecimientos	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Hazard ratio	0,87	
IC 95%	(0,69; 1,11)	
valor-p	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 33).

Tabla 33: 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 acontecimientos (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 33). 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 34: Eficacia por expresión de PD-L1 en el tumor y en las TAIC (CA209141)

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

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

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

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

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

Los pacientes evaluados por el investigador como cáncer orofaríngeo primario se analizaron para el VPH (determinación de p16 por immunohistoquímica [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 sus 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

Tratamiento del carcinoma urotelial avanzado

Ensayo 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 ensayo 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 leptomeníngreas, 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 ensayo a criterio del evaluador. La variable primaria de eficacia fue la TRO determinada por un BICR. Las variables adicionales de eficacia incluyeron la duración de la respuesta, SLP y SG.

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

Tabla 35: 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	
Acontecimientos (%)	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	
Acontecimientos (%)	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%
Respuesta objetiva confirmada (IC 95%)	25% (17,7; 33,6) n=124
16% (10,3; 22,7) n=146	
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)
Tasa (IC 95%) a 6 meses	3,6 (1,9; 3,7)
	22,0 (15,6; 29,2)
	30,8 (22,7; 39,3)
Supervivencia global	
Mediana (IC 95%) meses	5,9 (4,37; 8,08)
Tasa (IC 95%) a 12 meses	11,6 (9,10; NE)
	34,0 (26,1; 42,1)
	49,2 (39,6; 58,1)

^a“+” 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.

Ensayo abierto fase 1/2 (CA209032)

CA209032 fue un ensayo 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.

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

Ensayo de fase 3 aleatorizado de nivolumab adyuvante frente a placebo (CA209274)

La seguridad y eficacia de nivolumab en monoterapia para el tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial se evaluó en un ensayo de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego (CA209274). El ensayo incluyó pacientes (18 años o más) que se habían sometido a una resección radical del carcinoma urotelial músculo invasivo (CUMI) originado en la vejiga o el tracto urinario superior (pelvis renal o uréter) y con un alto riesgo de recurrencia. El criterio de estadificación patológica del CUMI que define a los pacientes de alto riesgo fue ypT2-ypT4a o ypN+ para pacientes adultos que recibieron quimioterapia neoadyuvante con cisplatino y pT3-pT4a o pN+ para pacientes adultos que no recibieron quimioterapia neoadyuvante con cisplatino y no fueron elegibles o rechazaron la quimioterapia adyuvante con cisplatino. El ensayo incluyó a pacientes independientemente de su estado de PD-L1, con una puntuación del estado funcional ECOG de 0 o 1 (se permitió un ECOG de 2 para los pacientes no elegibles para quimioterapia neoadyuvante con cisplatino). La expresión de PD-L1 en células tumorales se determinó usando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada, pacientes que habían recibido tratamiento con cualquier quimioterapia, radioterapia, medicamentos biológicos para el cáncer, terapia intravesical o terapia en investigación dentro de los 28 días posteriores a la primera administración del tratamiento del ensayo.

Se aleatorizaron un total de 709 pacientes para recibir nivolumab 240 mg (n = 353) cada 2 semanas o placebo (n = 356) cada 2 semanas hasta recurrencia o toxicidad inaceptable durante una duración máxima de tratamiento de 1 año. De estos, 282 pacientes tenían una expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$; 140 en el brazo de nivolumab y 142 en el brazo de placebo. La aleatorización se estratificó por estado ganglionar patológico (N+ frente a N0/x con < 10 ganglios extraídos frente a N0 con ≥ 10 ganglios extraídos), expresión de PD-L1 en células tumorales ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$ /indeterminado) y uso de quimioterapia neoadyuvante con cisplatino. Las evaluaciones de imágenes del tumor se debían realizar cada 12 semanas desde la fecha de la primera dosis hasta la semana 96, luego cada 16 semanas desde la semana 96 hasta la semana 160, luego cada 24 semanas hasta la recurrencia del tracto no urotelial o suspensión del tratamiento (lo que ocurriría más tarde) durante un máximo de 5 años. Las variables de eficacia primarias fueron la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en todos los pacientes aleatorizados y la SLE en pacientes aleatorizados con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$. La SLE se definió como el tiempo entre la fecha de la aleatorización y la fecha de la primera recurrencia documentada evaluada por el investigador (tracto urotelial local, tracto local no urotelial o distante), o muerte (por cualquier causa), lo que ocurriría primero. Las variables de eficacia secundarias incluyeron la supervivencia global (SG).

Las características basales estaban generalmente equilibradas entre los grupos de tratamiento. En pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, la mediana de edad era de 66 años (rango: 34 – 92 años), el 76% eran hombres y el 76% eran de raza blanca. El ochenta y dos por ciento tenía cáncer de vejiga músculo invasivo (CVMI), el 18% tenía carcinoma urotelial del tracto superior (UTUC, por sus siglas en inglés) (pelvis renal y uréter), el 42% de los pacientes recibieron previamente cisplatino en el entorno neoadyuvante, el 45% de los pacientes eran N+ en resección radical, los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 (61%), 1 (37%) o 2 (2%) y el 7% de los pacientes tenía una hemoglobina < 10 g/dl.

En el análisis intermedio preespecificado primario en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (seguimiento mínimo de 6,3 meses y mediana de seguimiento de 22,1 meses para el

brazo de nivolumab), el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLE para los pacientes aleatorizados a nivolumab en comparación con placebo. No se alcanzó la mediana de la SLE determinada por el investigador (IC del 95 %: 21,19; NA) para nivolumab versus 8,41 meses (IC del 95 %: 5,59; 21,19) para placebo, HR 0,55 (IC del 98,72 %: 0,35; 0,85), valor $p = 0,0005$. El análisis primario de la SLE incluyó la censura de nuevos tratamientos contra el cáncer. Los resultados de la SLE con y sin censura para el nuevo tratamiento contra el cáncer fueron consistentes.

En un análisis de la SLE descriptivo actualizado en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (seguimiento mínimo de 11,4 meses y mediana de seguimiento de 25,5 meses para el brazo de nivolumab), se confirmó la mejora de la SLE.

Los resultados de eficacia de este análisis descriptivo actualizado se muestran en la Tabla 36 y la Figura 19.

Tabla 36: Resultados de eficacia en pacientes con PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (CA209274)

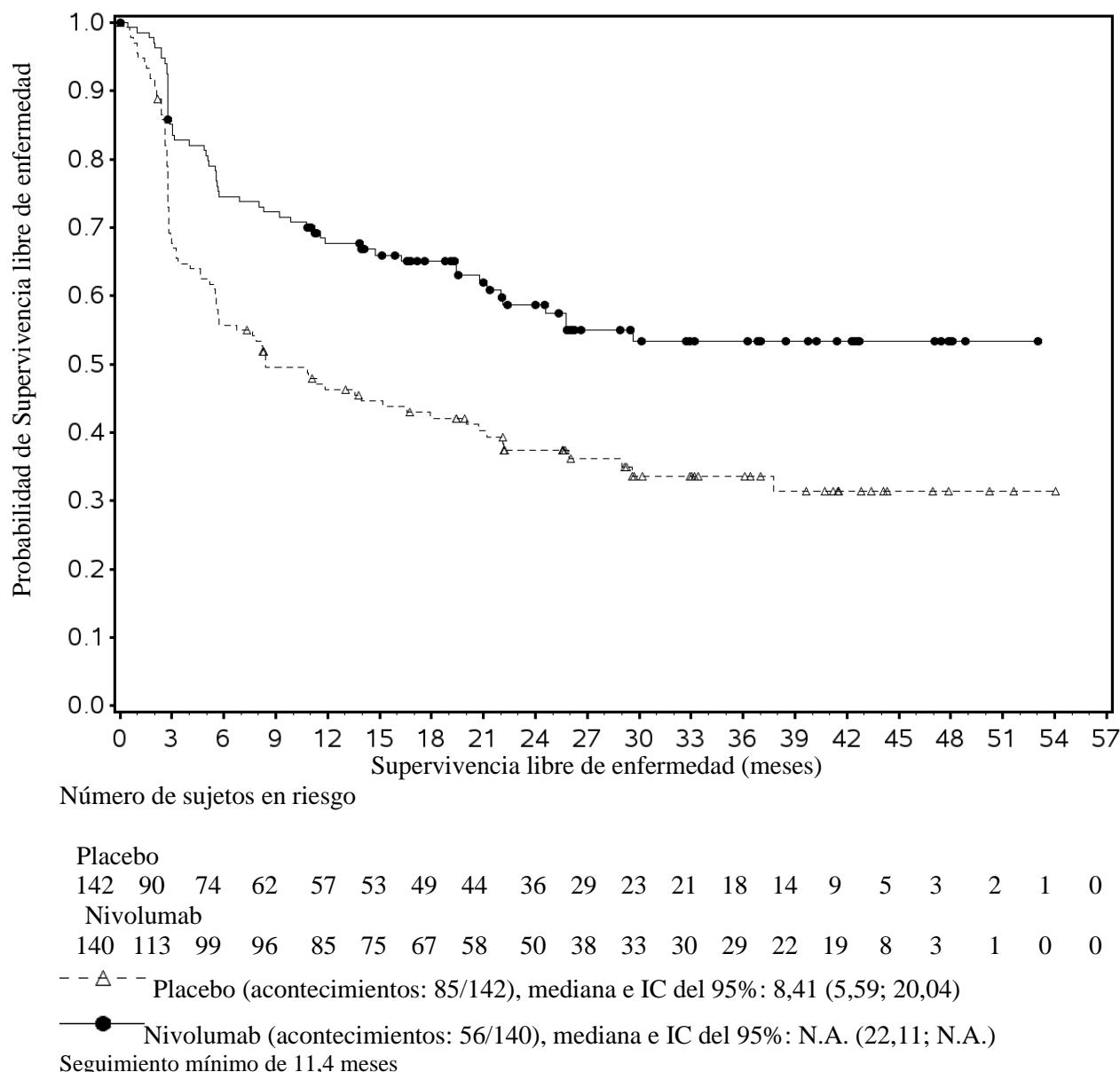
	nivolumab (n = 140)	placebo (n = 142)
Supervivencia libre de enfermedad	Seguimiento mínimo 11,4 meses	
Acontecimientos (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Hazard ratio (IC del 95%) ^a		0,53 (0,38; 0,75)
Mediana (IC del 95%) (meses) ^b	NA (22,11; NE)	8,41 (5,59; 20,04)
Tasa (IC del 95%) a 6 meses	74,5 (66,2; 81,1)	55,7 (46,8; 63,6)
Tasa (IC del 95%) a 12 meses	67,6 (59,0; 74,9)	46,3 (37,6; 54,5)
Tasa (IC del 95%) a 24 meses	58,6 (49,3; 66,9)	37,4 (29,0; 45,8)

NA: no alcanzada, NE: no estimable.

^a Modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox. El Hazard Ratio es nivolumab sobre placebo.

^b Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

Figura 19: Curvas de Kaplan-Meier para SLE en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (CA209274)



Se realizaron análisis descriptivos de subgrupos preespecificados exploratorios en pacientes en función del tratamiento previo con cisplatino en el entorno neoadyuvante.

En el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ que recibieron cisplatino previo en el entorno neoadyuvante ($n = 118$), el HR para la SLE fue 0,37 (IC del 95 %: 0,22; 0,64) con una mediana de SLE no alcanzada y 8,41 meses para los brazos de nivolumab y placebo, respectivamente. En el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 en célula tumoral $\geq 1\%$ que no recibieron cisplatino previo en el entorno neoadyuvante ($n = 164$), el HR para la SLE fue 0,69 (IC del 95 %: 0,44; 1,08) con una mediana de SLE de 29,67 y 11,37 meses para los brazos de nivolumab y placebo, respectivamente.

Cáncer colorectal dMMR o MSI-H

La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg para el tratamiento del CRC metastásico dMMR o MSI-H se evaluaron en un ensayo de Fase 2, multicéntrico, abierto, de un solo brazo (CA209142).

El ensayo incluyó pacientes (18 años o mayores) con estatus dMMR o MSI-H determinados localmente, que habían experimentado progresión de la enfermedad durante, después o fueron intolerantes a un tratamiento previo con fluoropirimidina y oxaliplatino o irinotecan. Los pacientes que

habían recibido su tratamiento previo más reciente en el escenario de adyuvancia debían haber progresado durante o dentro de los 6 meses de haber completado la quimioterapia adyuvante. Los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1 y fueron reclutados independientemente de su estatus de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del ensayo los pacientes con metástasis cerebrales activas, enfermedad autoinmune activa, o cualquier condición médica que requería inmunosupresión sistémica.

Un total de 119 pacientes fueron tratados con nivolumab 3 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 60 minutos en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas durante 4 dosis seguidos de nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas en monoterapia. El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no se tolerase. Las evaluaciones del tumor de acuerdo a los criterios RECIST versión 1.1 se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas y cada 12 semanas posteriormente. La variable primaria fue la TRG evaluada por el investigador. Las variables secundarias fueron TRG evaluada por un BICR y tasa de control de la enfermedad. El análisis de la TRG incluyó la duración y el tiempo hasta la respuesta. Las variables exploratorias incluyeron SLP y SG.

La mediana de edad fue 58 años (rango: 21-88) con 32% \geq 65 años de edad y 9% \geq 75 años de edad, el 59% fueron hombres y el 92% de raza blanca. El estado funcional basal ECOG fue 0 (45%) o 1 (55%), el 25% de los pacientes tenían mutaciones BRAF, el 37% tenían mutaciones KRAS, y en el 12% eran desconocidas. De los 119 pacientes tratados, 109 habían recibido previamente quimioterapia basada en fluoropirimidina en el estadio metastásico y 9 en adyuvancia. Antes del reclutamiento del ensayo, de los 119 pacientes tratados, 118 (99%) habían recibido fluorouracilo, 111 (93%) habían recibido oxaliplatino, 87 (73%) habían recibido irinotecan como parte de tratamientos previos; 82 (69%) habían recibido tratamiento previo con fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan. El 23%, 36%, 24% y 16% recibieron 1, 2, 3, 4 o más tratamientos previos respectivamente, y el 29% de los pacientes habían recibido un inhibidor EGFR.

Los resultados de eficacia (seguimiento mínimo de 46,9 meses; mediana de seguimiento 51,1 meses) se muestran en la Tabla 37.

Tabla 37: Resultados de eficacia (CA209142)*

nivolumab + ipilimumab (n = 119)	
Respuesta objetiva confirmada, n (%)	77 (64,7)
(IC 95%)	(55,4; 73,2)
Respuesta completa (RC), n (%)	15 (12,6)
Respuesta parcial (RP), n (%)	62 (52,1)
Enfermedad estable (EE), n (%)	25 (21,0)
Duración de la respuesta	
Mediana (rango) meses	NA (1,4; 58,0+)
Mediana del tiempo hasta la respuesta	
Meses (rango)	2,8 (1,1; 37,1)

* por evaluación del investigador

“+” indica una observación censurada.

NA = no alcanzada

La TRG evaluada por el BICR-fue 61,3% (IC 95%: 52,0; 70,1), incluyendo una tasa de RC de 20,2% (IC 95%: 13,4; 28,5), tasa de RP de 41,2% (IC 95%: 32,2; 50,6) y enfermedad estable notificada en 22,7%. Las evaluaciones del BICR fueron generalmente consistentes con la evaluación del investigador. Se observaron respuestas confirmadas con independencia del estatus de las mutaciones BRAF o KRAS y los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor.

De los 119 pacientes, 11 (9,2%) pacientes eran \geq 75 años. La TRG evaluada por el investigador en pacientes \geq 75 años fue 45,5% (IC 95%: 16,7; 76,6).

Cáncer de células escamosas de esófago

Ensayo aleatorizado fase 3 de nivolumab en monoterapia en pacientes previamente tratados (ONO-4538-24/CA209473)

La seguridad y eficacia de nivolumab 240 mg en monoterapia para el tratamiento del cáncer de células escamosas de esófago (CCE) irresecable avanzado, recurrente o metastásico fue evaluado en un ensayo fase 3 aleatorizado con control activo, abierto (ONO-4538-24/CA209473). El ensayo incluyó pacientes adultos (20 años o mayores) que eran refractarios o intolerantes a al menos un régimen de combinación basado en fluoropirimidina y platino, y los pacientes se reclutaron con independencia de los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del ensayo los pacientes que eran refractarios o intolerantes al tratamiento con taxanos, tenían metástasis cerebrales sintomáticas o requerían tratamiento, tenían una enfermedad autoinmune activa, tenían condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica y los pacientes con una invasión aparente del tumor en los órganos adyacentes al esófago (p. ej., aorta o tracto respiratorio).

Un total de 419 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir nivolumab 240 mg administrado de forma intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=210) o quimioterapia basada en taxanos a elección del investigador: ya sea docetaxel (n=65) 75 mg/m² intravenoso cada 3 semanas o paclitaxel (n=144) 100 mg/m² intravenoso una vez a la semana durante 6 semanas seguido de 1 semana de descanso. La aleatorización fue estratificada por localización (Japón vs. resto del mundo), el número de órganos con metástasis (≤ 1 vs. ≥ 2) y la expresión de PD-L1 en el tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ o indeterminada). El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, evaluada por el investigador de acuerdo a los criterios RECIST versión 1.1, o toxicidad inaceptable. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante 1 año y, a partir de entonces, cada 12 semanas. En pacientes que recibieron nivolumab, se permitió el tratamiento más allá de la progresión inicial evaluada por el investigador, cuando no se produjo una progresión rápida, si existía beneficio evaluado por el investigador, tolerancia al tratamiento, estado funcional estable y para aquellos que el tratamiento más allá de la progresión no retrasaría una intervención inminente para prevenir complicaciones graves asociadas a progresión de la enfermedad (p. ej., metástasis cerebral). La variable primaria de eficacia fue la SG. Las variables secundarias de eficacia fueron la TRO y la SLP evaluadas por el investigador. Se realizaron análisis preespecificados de subgrupos adicionales para evaluar la eficacia de la expresión de PD-L1 en el tumor a un nivel predefinido del 1%. La expresión de PD-L1 en el tumor se determinó utilizando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Las características basales, en general, estaban equilibradas entre los dos brazos. La mediana de edad fue de 65 años (rango: 33-87), el 53% tenía ≥ 65 años, el 10% tenía ≥ 75 años, el 87% eran hombres, el 96% eran asiáticos y el 4% eran blancos. El estado funcional basal ECOG fue 0 (50%) o 1 (50%).

Con un seguimiento mínimo de 17,6 meses, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG de los pacientes aleatorizados a nivolumab comparado con la quimioterapia con taxanos elegida por el investigador. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 38 y la Figura 20.

Una mayor proporción de pacientes murió en los primeros 2,5 meses en el brazo de nivolumab (32/210, 15,2%) comparado con el brazo de quimioterapia (15/209, 7,2%). No se pudieron identificar factores específicos asociados con las muertes tempranas.

Tabla 38: Resultados de eficacia (ONO-4538-24/CA209473)

	nivolumab (n = 210)	elección del investigador (n = 209)
Supervivencia Global		
Acontecimientos	160 (76%)	173 (83%)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,77 (0,62; 0,96)	
Valor-p ^c	0,0189	
Mediana (IC del 95%) (meses)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)
Tasa de Respuesta Objetiva^{d,e}		
(IC del 95%)	(13,7; 26,0)	(15,4; 28,8)
Respuesta Completa	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Respuesta Parcial	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Enfermedad estable	31 (18,1%)	65 (41,1%)
Mediana de duración de la respuesta (IC del 95%) (meses)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
Supervivencia Libre de Progresión^a		
Acontecimientos	187 (89%)	176 (84%)
Mediana (IC del 95%) (meses)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	1,1 (0,9; 1,3)	

^a Basado en el análisis de ITT.

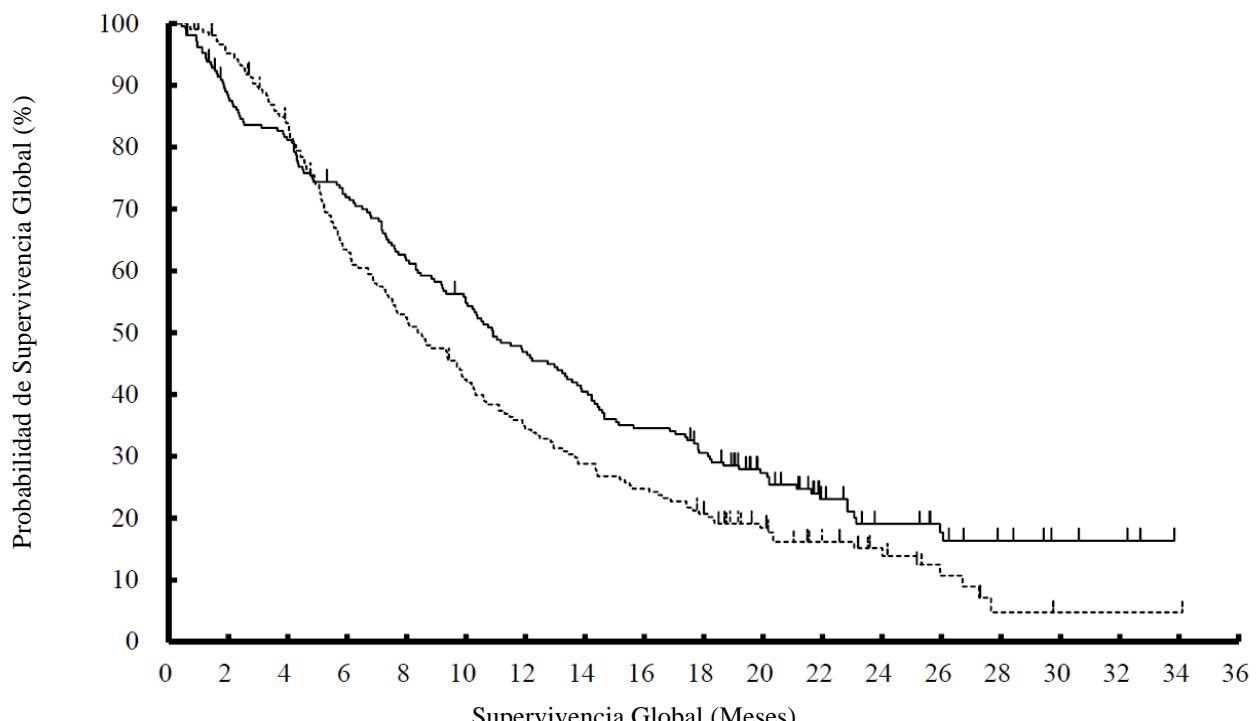
^b Basado en el modelo de riesgo proporcional estratificado.

^c Basado en el test de log-rank estratificado.

^d Basado en el análisis de Set de Respuesta Evaluable (SER), n=171 en el brazo de nivolumab y n=158 en el brazo de elección del investigador.

^e No significativo, valor-p 0,6323.

Figura 20: Curvas de Kaplan-Meier de SG (ONO-4538-24/CA209473)



De los 419 pacientes, el 48% tenía una expresión de PD-L1 en el tumor. $\geq 1\%$. El 52% restante de los pacientes tenía una expresión de PD-L1 en el tumor $< 1\%$. El hazard ratio (HR) para la SG fue 0,69 (IC del 95%: 0,51; 0,94) con una mediana de supervivencia de 10,9 y 8,1 meses para los brazos de nivolumab y de quimioterapia basada en taxanos a elección del investigador, respectivamente, en el subgrupo de PD-L1 positivo en el tumor. En el subgrupo de CCEE con expresión negativa de PD-L1 en el tumor, el HR para la SG fue de 0,84 (IC del 95%: 0,62; 1,14) con una mediana de supervivencia de 10,9 y 9,3 meses para los brazos de nivolumab y quimioterapia, respectivamente.

Ensayo aleatorizado fase 3 de nivolumab en combinación con ipilimumab vs quimioterapia y nivolumab en combinación con quimioterapia vs quimioterapia como primera línea de tratamiento (CA209648)

La seguridad y eficacia de nivolumab en combinación con ipilimumab y nivolumab en combinación con quimioterapia fueron evaluadas en un ensayo aleatorizado, con control activo, abierto (CA209648). El ensayo incluyó pacientes adultos (18 años o mayores) con CCEE no tratado previamente, irresecable avanzado, recurrente o metastásico. Los pacientes se reclutaron independientemente del estatus de PD-L1 en las células tumorales y la expresión de PD-L1 en células tumorales fue determinada utilizando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Se requirió que los pacientes tuvieran carcinoma de células escamosas o carcinoma de células adenoescamosas de esófago, no susceptibles a quimiorradiación y/o cirugía. Se permitió la quimioterapia, radioterapia o quimioradioterapia previa adyuvante, neoadyuvante o definitiva si se administró como parte de un régimen con intención curativa antes del reclutamiento en el ensayo. Se excluyeron del ensayo los pacientes que tenían un estado funcional basal ≥ 2 , metástasis cerebrales sintomáticas, enfermedad autoinmune activa, usaban corticosteroides sistémicos o inmunosupresores o pacientes con alto riesgo de sangrado o fistula debido a la aparente invasión tumoral de órganos adyacentes al tumor esofágico. La aleatorización se estratificó por estatus de PD-L1 en las células tumorales ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$ o indeterminado), región (Asia oriental frente a resto de Asia frente a resto del mundo), estado funcional ECOG (0 frente a 1) y número de órganos con metástasis (≤ 1 frente a ≥ 2).

Se aleatorizaron un total de 970 pacientes para recibir nivolumab en combinación con ipilimumab (n=325), nivolumab en combinación con quimioterapia (n= 321) o quimioterapia (n=324). De estos, 473 pacientes tenían una expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, 158 en el brazo de nivolumab más ipilimumab, 158 en el brazo de nivolumab más quimioterapia y 157 en el brazo de quimioterapia. Los pacientes del brazo de nivolumab más ipilimumab recibieron nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, y los pacientes del brazo de nivolumab más quimioterapia recibieron 240 mg de nivolumab cada 2 semanas los días 1 y 15, fluorouracilo 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas). Los pacientes del brazo de quimioterapia recibieron fluorouracilo 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas). El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses. A los pacientes del brazo de nivolumab más ipilimumab que interrumpieron el tratamiento de combinación debido a una reacción adversa atribuida a ipilimumab se les permitió continuar con nivolumab como agente único. A los pacientes en el brazo de nivolumab más quimioterapia en los que se discontinuó fluorouracilo y/o cisplatino, se permitió continuar con otros componentes del régimen de tratamiento.

Las características basales estuvieron, en general, equilibradas entre los grupos de tratamiento. En pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, la mediana de edad fue de 63 años (rango: 26-85), el 8,2% tenía ≥ 75 años, el 81,8% eran hombres, el 73,1% eran asiáticos y el 23,3% eran de raza blanca. Los pacientes tenían confirmación histológica de carcinoma de células escamosas (98,9%) o carcinoma de células adenoescamosas (1,1%) de esófago. El estado funcional basal ECOG fue 0 (45,2%) o 1 (54,8%).

Nivolumab en combinación con ipilimumab vs quimioterapia

Las variables primarias de eficacia fueron SLP (evaluada por un BICR) y SG en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$. Las variables secundarias según un análisis jerarquizado preespecificado fueron SG, SLP (evaluada por un BICR) y la TRO (evaluada por un BICR) en todos los pacientes aleatorizados. Se realizaron evaluaciones del tumor mediante RECIST

versión 1.1 cada 6 semanas hasta la semana 48 inclusive, después cada 12 semanas a partir de entonces.

En el análisis primario pree especificado, con un seguimiento mínimo de 13,1 meses, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 39.

Tabla 39: Resultados de eficacia en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (CA209648)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	quimioterapia^a (n = 157)
Supervivencia global		
Acontecimientos	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Hazard ratio (IC del 98,6%) ^b	0,64 (0,46; 0,90)	
Valor de p ^c	0,0010	
Mediana (IC del 95%) (meses) ^d	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses ^d	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)
Supervivencia libre de progresión^e		
Acontecimientos	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Hazard ratio (IC del 98,5%) ^b	1,02 (0,73; 1,43)	
Valor de p ^c	0,8958	
Mediana (IC del 95%) (meses) ^d	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses ^d	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)
Tasa de respuesta objetiva, n (%)^e		
(IC del 95%)	56 (35,4) (28,0; 43,4)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Respuesta completa	28 (17,7)	8 (5,1)
Respuesta parcial	28 (17,7)	23 (14,6)
Duración de la respuesta^e		
Mediana (IC del 95%) (meses) ^d	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Rango	1,4 ⁺ ; 34,5 ⁺	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

^a Fluorouracilo y cisplatino.

^b Basado en un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

^c Basado en un análisis estratificado de log-rank bilateral.

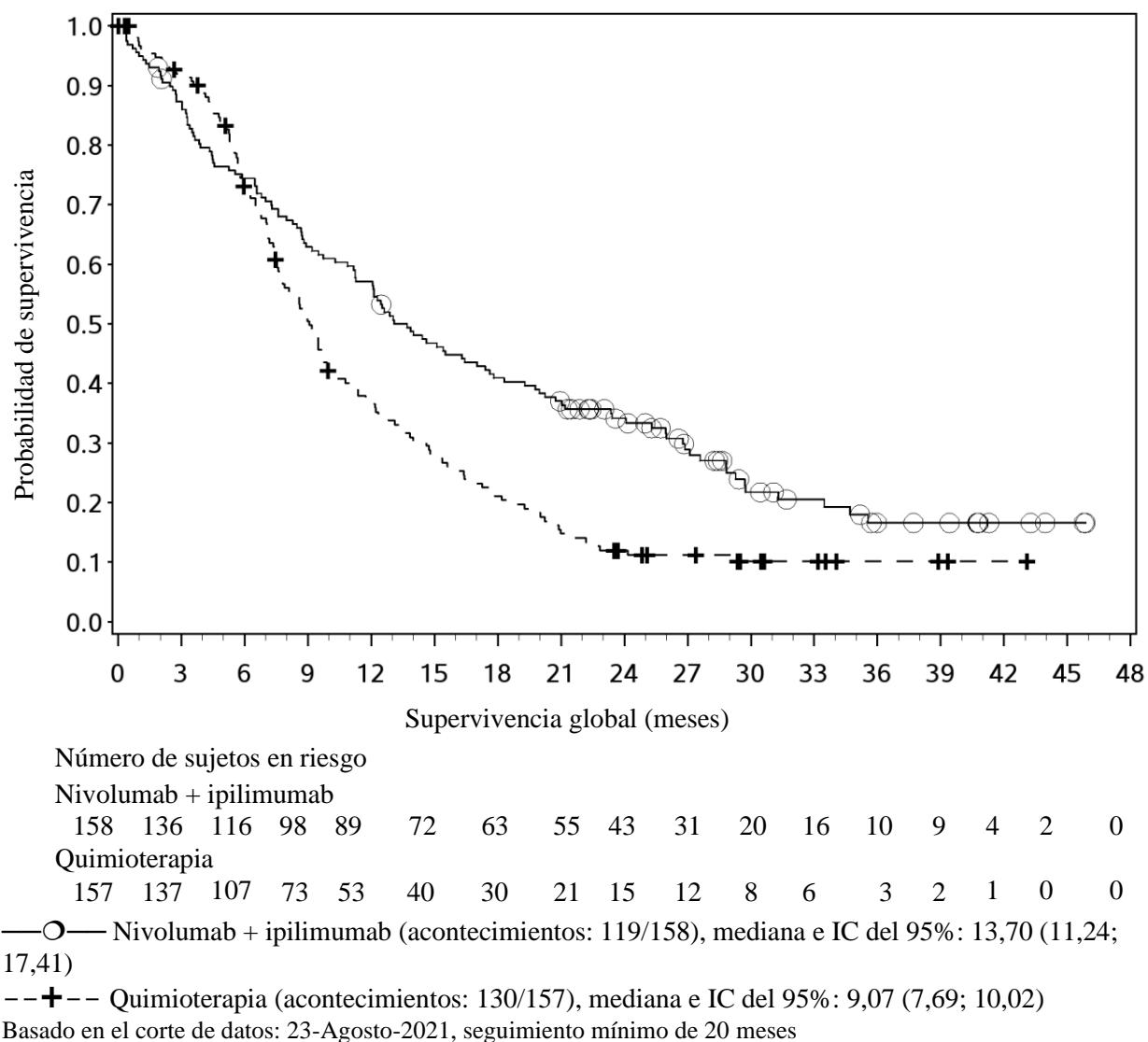
^d Basado en los estimados de Kaplan-Meier.

^e Evaluado por BICR.

En un análisis descriptivo actualizado, con un seguimiento mínimo de 20 meses, las mejoras en la SG fueron consistentes con el análisis primario. La mediana de SG fue de 13,70 meses (IC del 95%: 11,24; 17,41) para nivolumab en combinación con ipilimumab frente a 9,07 meses (IC del 95%: 7,69; 10,02) para quimioterapia (HR=0,63; IC del 95%: 0,49; 0,82). La mediana de SLP fue de 4,04 meses (IC del 95%: 2,40; 4,93) para nivolumab en combinación ipilimumab frente a 4,44 meses (IC del 95%: 2,89; 5,82) para quimioterapia (HR=1,02; IC del 95%: 0,77; 1,34). La TRO fue del 35,4% (IC del 95%: 28,0; 43,4) para nivolumab en combinación con ipilimumab frente a 19,7% (IC del 95%: 13,8; 26,8) para la quimioterapia.

Las curvas de Kaplan Meier para la SG con un seguimiento mínimo de 20 meses se muestran en la Figura 21.

Figura 21: Curvas de Kaplan-Meier de SG en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (CA209648)



Nivolumab en combinación con quimioterapia vs quimioterapia

Las variables primarias de eficacia fueron SLP (evaluada por un BICR) y SG en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$. Las variables secundarias según un análisis jerarquizado pree especificado fueron SG, SLP (evaluada por un BICR) y la TRO (evaluada por un BICR) en todos los pacientes aleatorizados. Las evaluaciones del tumor mediante RECIST versión 1.1 se realizaron cada 6 semanas hasta la semana 48 inclusive, después cada 12 semanas a partir de entonces.

En el análisis primario pree especificado, con un seguimiento mínimo de 12,9 meses, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 40.

Tabla 40: Resultados de eficacia en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (CA209648)

	nivolumab + quimioterapia (n = 158)	quimioterapia^a (n = 157)
Supervivencia global		
Acontecimientos	98 (62,0%)	121 (77,1%)

Hazard ratio (IC del 99,5%) ^b	0,54 (0,37; 0,80)	
Valor de p ^c	<0,0001	
Mediana (IC del 95%) (meses) ^d	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses ^d	58,0 (49,8; 65,3)	37,1 (29,2; 44,9)
Supervivencia libre de progresión^e		
Acontecimientos	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Hazard ratio (IC del 98,5%) ^b	0,65 (0,46; 0,92)	
Valor de p ^c	0,0023	
Mediana (IC del 95%) (meses) ^d	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89; 5,82)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses ^d	25,4 (18,2; 33,2)	10,5 (4,7; 18,8)
Tasa de respuesta objetiva, n (%)^e		
	84 (53,2)	31 (19,7)
(IC del 95%)	(45,1; 61,1)	(13,8; 26,8)
Respuesta completa	26 (16,5)	8 (5,1)
Respuesta parcial	58 (36,7)	23 (14,6)
Duración de la respuesta^e		
Mediana (IC del 95%) (meses) ^d	8,38 (6,90; 12,35)	5,68 (4,40; 8,67)
Rango	1,4 ⁺ ; 34,6	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

^a Fluorouracilo y cisplatino.

^b Basado en un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

^c Basado en un análisis estratificado de log-rank bilateral.

^d Basado en los estimados de Kaplan-Meier.

^e Evaluado por BICR.

En un análisis descriptivo actualizado con un seguimiento mínimo de 20 meses, las mejoras en la SG fueron consistentes con el análisis primario. La mediana de SG fue de 15,05 meses (IC del 95%: 11,93; 18,93) para nivolumab en combinación con quimioterapia frente a 9,07 meses (IC del 95%: 7,69; 10,02) para quimioterapia (HR=0,59; IC del 95%: 0,46; 0,76). La mediana de SLP fue de 6,93 meses (IC del 95%: 2,89; 5,82) para nivolumab en combinación con quimioterapia frente a 4,44 meses (IC del 95%: 2,89; 5,82) para quimioterapia (HR=0,66; IC del 95%: 0,50; 0,87). La TRO fue del 53,2% (IC del 95%: 45,1; 61,1) para nivolumab en combinación con quimioterapia frente al 19,7% (IC del 95%: 13,8; 26,8) para la quimioterapia.

Las curvas de Kaplan Meier para la SG y la SLP con un seguimiento mínimo de 20 meses se muestran en las Figuras 22 y 23.

Figura 22: Curvas de Kaplan-Meier de SG en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (CA209648)

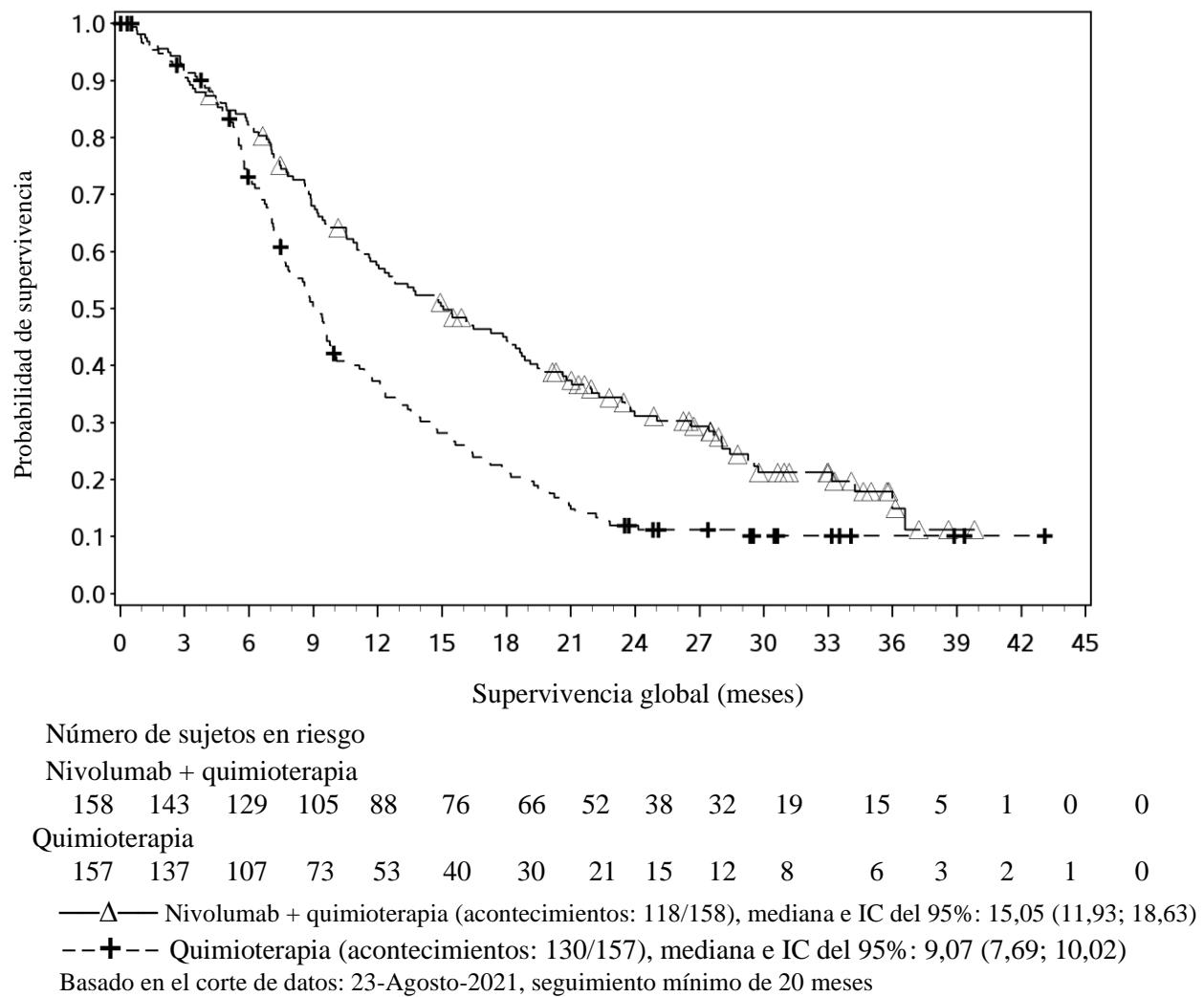
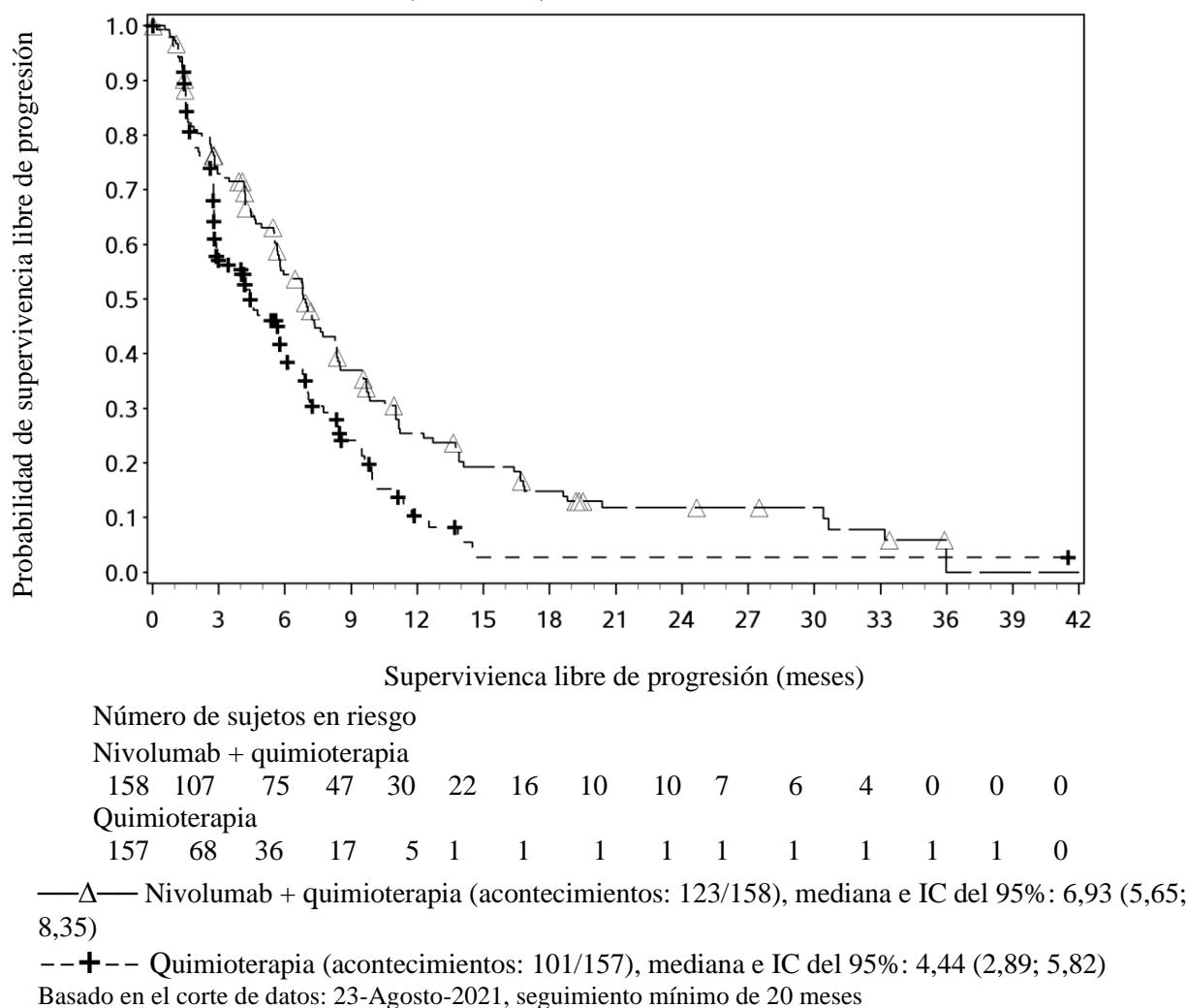


Figura 23: Curvas de Kaplan-Meier de SLP en Pacientes con expression de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (CA209648)



Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica

La seguridad y eficacia de nivolumab en monoterapia para el tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica fue evaluado en un ensayo fase 3 multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego (CA209577). El ensayo incluyó pacientes adultos que habían recibido QRT, seguida de resección quirúrgica completa del carcinoma dentro de las 16 semanas previas a la aleatorización, y que tenían enfermedad patológica residual confirmada por el investigador, con al menos ypN1 o ypT1. Se excluyeron del ensayo a los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , que no recibieron QRT simultánea antes de la cirugía, con enfermedad resecable en estadio IV, con enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica. Los pacientes se incluyeron con independencia de su expresión de PD-L1 en el tumor.

Un total de 794 pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir nivolumab 240 mg (n=532) o placebo (n=262). A los pacientes se les administró nivolumab por vía intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas durante 16 semanas, seguido de 480 mg perfundidos durante 30 minutos cada 4 semanas a partir de la semana 17. A los pacientes se les administró placebo durante 30 minutos con el mismo esquema de dosificación que nivolumab. La aleatorización se estratificó según el estado de PD-L1 del tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ o indeterminado o no evaluable), estado patológico de los ganglios linfáticos (positivo \geq ypN1 vs. negativo ypN0) e histología (escamoso vs. adenocarcinoma). El tratamiento continuó hasta la recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un año de duración total. La variable primaria de eficacia fue la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE), evaluada por el investigador, definida como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (local, regional o distancia de la localización primaria resecada) o muerte por cualquier

causa, lo que ocurra primero. Los pacientes en tratamiento se sometieron a pruebas de imagen cada 12 semanas durante 2 años para la recurrencia del tumor, y un mínimo de una tomografía cada 6 a 12 meses durante los años 3 a 5.

Las características basales estuvieron, en general, equilibradas entre los dos grupos. La mediana de edad fue de 62 años (rango: 26-86) con un 36% \geq 65 años y un 5% \geq 75 años. La mayoría de los pacientes eran blancos (82%) y varones (85%). El estado funcional basal ECOG fue 0 (58%) o 1 (42%).

En el análisis primario intermedio preespecificado (mínimo de 6,2 meses y una mediana de seguimiento de 24,4 meses), el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLE para los pacientes aleatorizados a nivolumab en comparación con placebo. La mediana de SLE determinada por el investigador fue de 22,41 meses (IC del 95%: 16,62; 34,00) para nivolumab versus 11,04 meses (IC del 95%: 8,34; 14,32) para placebo, HR 0,69 (IC del 96,4%: 0,56; 0,86), valor de $p < 0,0003$. El análisis primario de la SLE incluyó la censura de nuevos tratamientos contra el cáncer. Los resultados de la SLE con y sin censura por un nuevo tratamiento contra el cáncer fueron consistentes. En un análisis descriptivo actualizado de la SLE con un seguimiento mínimo de 14 meses y una mediana de 32,2 meses de seguimiento se confirmó la mejora de la SLE. Los resultados de eficacia de este análisis secundario descriptivo se muestran en la Tabla 41 y la Figura 24.

Tabla 41: Resultados de eficacia (CA209577)

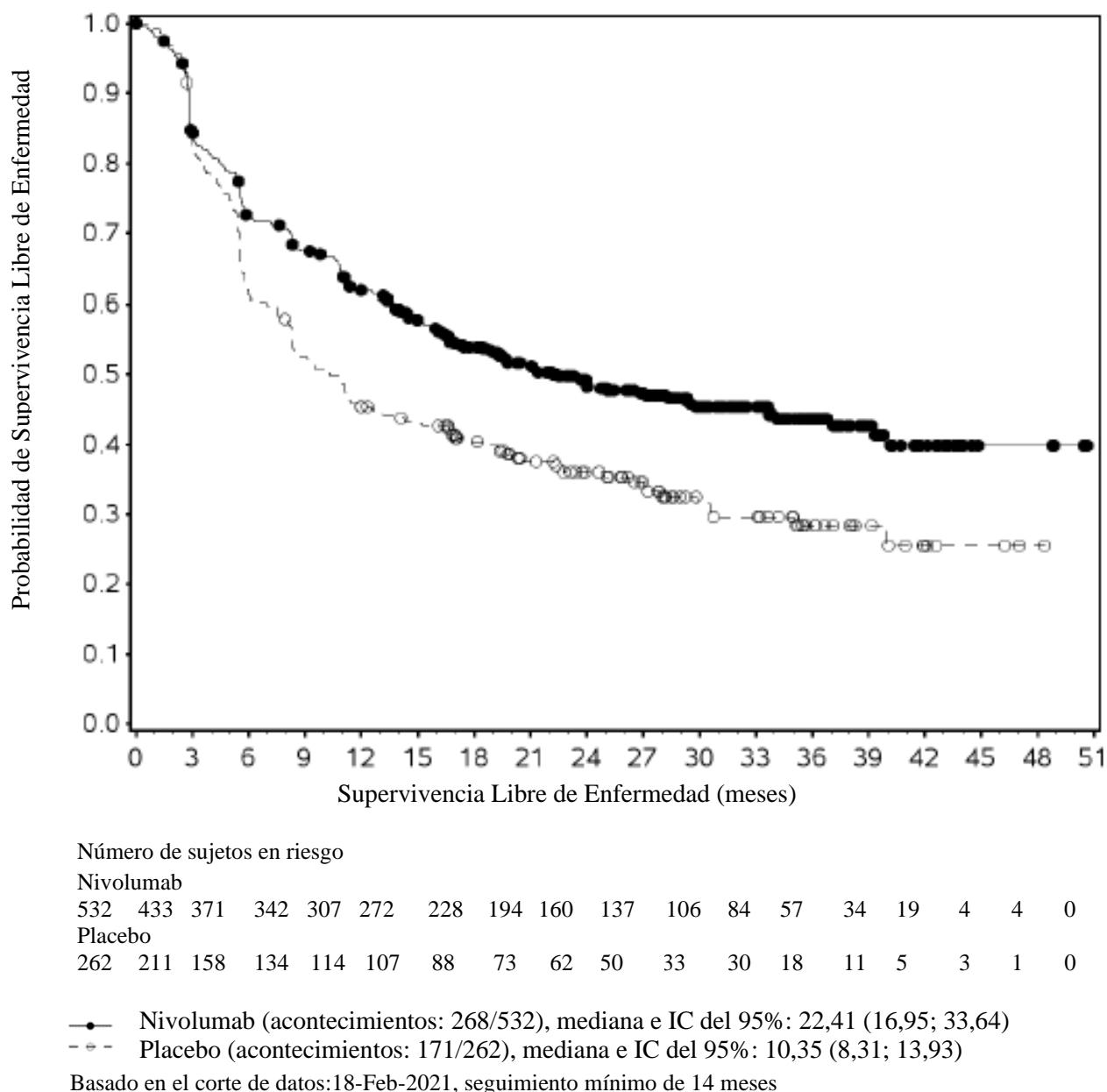
	nivolumab (n = 532)	placebo (n = 262)
Supervivencia Libre de Enfermedad^a con un seguimiento mínimo de 14 meses^c		
Acontecimientos (%)	268 (50)	171(65)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,67 (0,55; 0,81)	
Mediana (IC del 95%) (meses)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Tasa (IC del 95%) a los 6 meses	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
Tasa (IC del 95%) a los 24 meses	48,3 (43,7; 52,8)	36,0 (29,9; 42,0)

^a Basado en todos los pacientes aleatorizados.

^b Basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado.

^c Análisis descriptivo basado en el corte de datos: 18-Feb-2021.

Figura 24: Curvas de Kaplan-Meier de SLE (CA209577)



El beneficio en la SLE se observó con independencia de la histología y de la expresión de PD-L1.

Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago

La seguridad y eficacia de nivolumab 240 mg cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia (dosis y pauta de nivolumab seleccionados según el régimen de quimioterapia utilizado, ver más abajo) fue evaluado en un ensayo fase 3, aleatorizado, abierto (CA209649). El ensayo incluyó pacientes adultos (18 años o mayores) con adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica (UGE) o de esófago avanzado o metastásico, sin tratamiento sistémico previo (incluidos los inhibidores de HER2) y estado funcional ECOG de 0 o 1. Los pacientes fueron incluidos independientemente del estado de PD-L1 de sus células tumorales, la expresión de PD-L1 en sus células tumorales se determinó utilizando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Se realizó una reclasificación retrospectiva del estado de PD L1 del tumor de cada paciente mediante CPS utilizando las muestras tumorales teñidas con PD-L1 utilizadas para la aleatorización. Se excluyeron del ensayo los pacientes con tumores HER2 positivos conocidos, los que tenían un estado funcional basal ECOG ≥ 2 , metástasis del sistema nervioso central no tratadas o que tenían una enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada, o condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica. Se incluyeron en el ensayo un total de 643 pacientes con estado indeterminado de HER2 (40,3% de la

población del ensayo La aleatorización se estratificó según el estado de PD-L1 de las células tumorales ($\geq 1\%$ frente a $<1\%$ o indeterminado), región (Asia frente a EE. UU. frente al resto del mundo), estado funcional ECOG (0 frente a 1) y régimen de quimioterapia. La quimioterapia consistió en FOLFOX (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatin) o CapeOX (capecitabina y oxaliplatin).

Un total de 1581 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab en combinación con quimioterapia o quimioterapia. De estos, 955 pacientes tenían PD-L1 CPS ≥ 5 ; 473 en el brazo de nivolumab más quimioterapia y 482 en el brazo de quimioterapia. Los pacientes del brazo de nivolumab más quimioterapia recibieron nivolumab 240 mg mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos en combinación con FOLFOX (85 mg/m² de oxaliplatin, 400 mg/m² de leucovorina y 400 mg/m² de fluorouracilo por vía intravenosa el día 1 y 1200 mg/m² de fluorouracilo por vía intravenosa mediante perfusión continua durante 24 horas al día o según el estándar local los días 1 y 2) cada 2 semanas, o nivolumab 360 mg mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos en combinación con CapeOX (oxaliplatin 130 mg/m² por vía intravenosa el día 1 y capecitabina 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día los días 1-14) cada 3 semanas. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses únicamente para nivolumab solo. En los pacientes que recibieron nivolumab más quimioterapia y en los que se interrumpió la quimioterapia, se permitió administrar nivolumab en monoterapia a 240 mg cada 2 semanas, 360 mg cada 3 semanas o 480 mg cada 4 semanas hasta 24 meses tras el inicio del tratamiento. Las evaluaciones de los tumores se realizaron cada 6 semanas hasta la semana 48 incluida y luego cada 12 semanas a partir de entonces.

Las características basales estuvieron equilibradas en general entre los grupos de tratamiento. En pacientes con PD L1 CPS ≥ 5 , la mediana de edad fue de 62 años (rango: 18-90), el 11% tenía ≥ 75 años, el 71% eran hombres, el 25% eran asiáticos y el 69% eran de raza blanca. El estado funcional basal ECOG fue 0 (42%) o 1 (58%). Las localizaciones de los tumores se distribuyeron en gástrico (70%), UGE (18%) y esófago (12%).

Las variables primarias de eficacia fueron la SLP (evaluada por un BICR) y la SG evaluadas en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 según el PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Las variables secundarias según un análisis jerarquizado preespecificado fueron SG en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 y en todos los pacientes aleatorizados; otros criterios de valoración incluyeron TRO (evaluada por un BICR) en PD-L1 CPS ≥ 5 y todos los pacientes aleatorizados. En el análisis primario preespecificado, con un seguimiento mínimo de 12,1 meses, el ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SG y la SLP en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 . La mediana de SG fue de 14,4 meses (IC del 95%: 13,1; 16,2) para nivolumab en combinación con quimioterapia frente a 11,1 meses (IC del 95%: 10,0; 12,1) para la quimioterapia (HR=0,71; IC del 98,4%: 0,59; 0,86; valor-p <0,0001). La mediana de SLP fue de 7,69 meses (IC del 95%: 7,03; 9,17) para nivolumab en combinación con quimioterapia frente a 6,05 meses (IC del 95%: 5,55; 6,90) para la quimioterapia (HR=0,68; IC del 98%: 0,56; 0,81; valor-p <0,0001). La TRO fue del 60% (IC del 95%: 55, 65) para nivolumab en combinación con quimioterapia frente al 45% (IC del 95%: 40, 50) para la quimioterapia.

En un análisis descriptivo actualizado con un seguimiento mínimo de 19,4 meses, las mejoras en la SG fueron consistentes con el análisis primario. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 42 y las Figuras 25 y 26.

Tabla 42: Resultados de eficacia en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

	nivolumab + quimioterapia (n=473)	quimioterapia (n=482)
Seguimiento mínimo 19,4 meses ^a		
Supervivencia Global		
Acontecimientos	344 (73%)	397 (82%)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,69 (0,60; 0,81)	
Mediana (IC del 95%) (meses) ^c	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Tasa (IC del 95%) a los 12	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)

Tabla 42: Resultados de eficacia en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

	nivolumab + quimioterapia (n=473)	quimioterapia (n=482)
meses		
Supervivencia Libre de Progresión^d		
Acontecimientos	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,68 (0,59; 0,79)	
Mediana (IC del 95%) (meses) ^c	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)
Tasa de Respuesta Objetiva, n^{d,e}	227/378 (60%)	176/390 (45%)
(IC del 95%)	(54,9; 65,0)	(40,1; 50,2)
Respuesta Completa	12,2%	6,7%
Respuesta Parcial	47,9%	38,5%
Duración de la respuesta^{d,e}		
Mediana (IC del 95%) (meses) ^c	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

a Análisis descriptivo basado en el corte de datos: 04-enero-2021.

b Basado en un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

c Estimado de Kaplan Meier.

d Confirmado por BICR.

e Basado en pacientes con enfermedad basalmente medible.

Figura 25: Curvas de Kaplan-Meier de SG en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

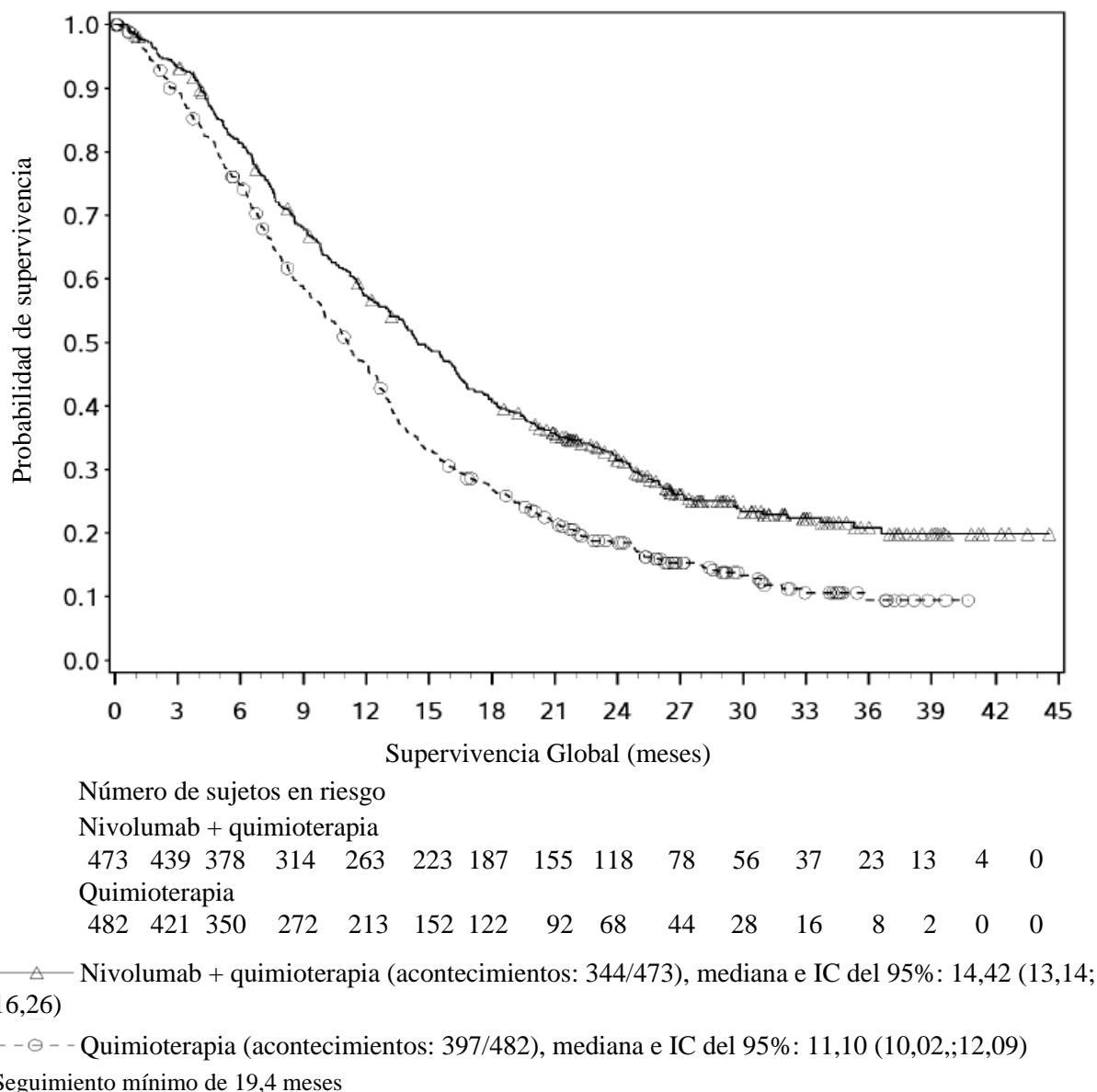
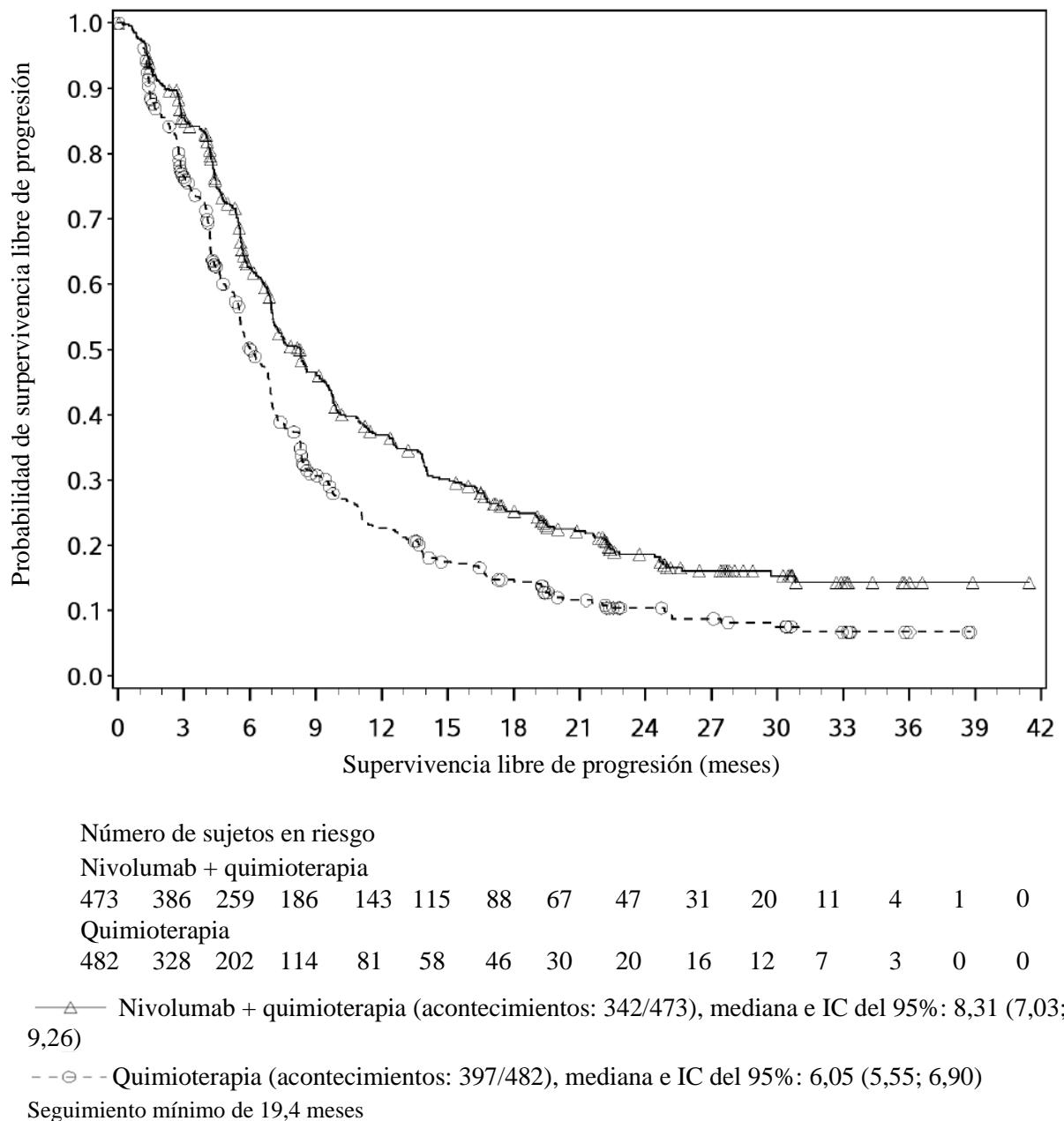


Figura 26: Curvas de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Población pediátrica

El ensayo CA209908 fue un ensayo clínico abierto, secuencial, de fase 1b/2 de nivolumab en monoterapia y nivolumab en combinación con ipilimumab en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con neoplasias malignas primarias del SNC de alto grado, incluyendo glioma pontino intrínseco difuso (DIPG, por sus siglas en inglés), glioma de alto grado, meduloblastoma, ependimoma y otros subtipos recurrentes de neoplasias malignas del SNC de alto grado (p. ej., pineoblastoma, tumor teratoide/rabdoide atípico y tumores embrionarios del SNC). De los 151 pacientes pediátricos (de ≥ 6 meses a < 18 años de edad) reclutados en el ensayo, 77 fueron tratados con nivolumab en monoterapia (3 mg/kg cada 2 semanas) y 74 fueron tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (3 mg/kg nivolumab seguido de 1 mg/kg ipilimumab, cada 3 semanas durante 4 dosis, seguido de nivolumab en monoterapia 3 mg/kg cada 2 semanas). Las variables primarias de eficacia fueron la SG en la cohorte DIPG y la SLP evaluada por el investigador, según los criterios RANO, para todos los demás tipos de tumores. La mediana de SG en la cohorte DIPG fue 10,97 meses (IC 80%: 9,92; 12,16) en pacientes tratados con nivolumab en monoterapia y 10,50 meses (IC 80%: 9,10; 12,32) en pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab. Para todos los otros tipos de tumores pediátricos del SNC estudiados, la mediana de SLP varía de 1,23 a 2,35 meses en pacientes tratados con nivolumab en monoterapia y de 1,45 a 3,09 meses en

pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab. No se observaron respuestas objetivas en el ensayo, con la excepción de un paciente con ependimoma tratado con nivolumab en monoterapia que tuvo una respuesta parcial. Los resultados de SG, SLP y TRO observados en el ensayo CA209908 no sugieren un beneficio clínicamente significativo sobre lo que se puede esperar en estas poblaciones de pacientes.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con nivolumab en todos los subgrupos de la población pediátrica para el tratamiento de tumores sólidos malignos y neoplasias malignas de tejido linfoide (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada

No se han notificado diferencias generales en la seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes (< 65 años). Los datos de CCECC, tratamiento adyuvante del melanoma y tratamiento adyuvante del CE o CUGE 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. Los datos de los pacientes con MPM mostraron unas tasas más altas de reacciones adversas y de interrupciones de tratamiento debidas a reacciones adversas en pacientes con 75 años de edad y mayores (68% y 35%, respectivamente) en relación a todos los pacientes que recibieron nivolumab en combinación con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Nivolumab en monoterapia

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 μ g/ml respectivamente, de acuerdo con un análisis FC poblacional.

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

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

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

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

Nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia

Cuando se administró nivolumab 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y con 2 ciclos de quimioterapia, el CL de nivolumab disminuyó aproximadamente un 10% y el CL de ipilimumab aumentó aproximadamente un 22%, que no se consideraron clínicamente significativos.

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

No se han realizado estudios de fertilidad con nivolumab.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato sódico dihidratado

Cloruro sódico

Manitol (E421)
Ácido pentético (ácido dietilentriaminopentaacético)
Polisorbato 80 (E433)
Hidróxido sódico (para el ajuste del pH)
Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años

Tras la preparación de la perfusión

Se ha demostrado su estabilidad química y física desde el momento de su preparación, como se describe a continuación (los tiempos incluyen el período de administración):

Preparación de la perfusión	Estabilidad física y química durante su utilización	
	Almacenamiento de 2 °C a 8 °C protegida de la luz	Almacenamiento a temperatura ambiente (≤ 25 °C) y expuesta a la luz ambiental
Perfusión sin diluir o diluida con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) para preparaciones inyectables	30 días	24 horas (del total de los 30 días de almacenamiento)
Diluida con 50 mg/ml (5%) de solución de glucosa para preparaciones inyectables.	7 días	8 horas (del total de 7 días de almacenamiento)

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión preparada, con independencia del diluyente utilizado, se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento para su utilización y las condiciones previas a su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar los 7 días entre 2 °C y 8 °C, u 8 horas (del total de los 7 días de almacenamiento) a temperatura ambiente (≤ 25 °C). Debe garantizarse un manejo aséptico durante la preparación de la perfusión (ver sección 6.6).

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

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

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Preparación y administración

Cálculo de la dosis

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

Nivolumab en monoterapia

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

Nivolumab en combinación con ipilimumab

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

- La dosis total de nivolumab en mg = el peso del paciente en kg × 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).

Nivolumab en combinación con ipilimumab en MPM

La dosis prescrita para un paciente es 360 mg independientemente del peso corporal.

Nivolumab en combinación con ipilimumab en CCEE

La dosis prescrita para un paciente puede ser en base al peso corporal (3 mg/kg) o 360 mg independientemente del peso corporal.

Nivolumab en combinación con quimioterapia en CCEE

La dosis prescrita para un paciente es 240 mg o 480 mg independientemente del peso corporal

Nivolumab en combinación con quimioterapia en adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago

La dosis prescrita para un paciente es 360 mg o 240 mg independientemente del peso corporal.

Nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia

La dosis prescrita para un paciente es 360 mg independientemente del peso corporal.

Nivolumab en combinación con cabozantinib

La dosis prescrita para un paciente es nivolumab 240 mg o 480 mg independientemente del peso corporal.

Preparación de la perfusión

Hay que garantizar una manipulación aséptica al preparar la perfusión.

OPDIVO se puede utilizar para administración intravenosa:

- sin dilución, después de transferir a un recipiente para perfusión utilizando una jeringa estéril adecuada; o
- tras su dilución de acuerdo a las siguientes instrucciones:

- la concentración final de la perfusión debe oscilar entre 1 y 10 mg/ml.
- el volumen total de perfusión no debe superar 160 ml. Para pacientes cuyo peso sea menor de 40 kg, el volumen total de la perfusión no superará los 4 ml, por kg de peso del paciente.

El concentrado de OPDIVO se puede diluir con:

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

PASO 1

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

PASO 2

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

Administración

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

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

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

Usar un equipo de perfusión y un filtro en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 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 estando en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1014/001
EU/1/15/1014/002
EU/1/15/1014/003
EU/1/15/1014/004

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

Fecha de la primera autorización: 19/junio/2015
Fecha de la última revalidación: 23/abril/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/04/2022

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