

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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 24 ml contiene 240 mg de nivolumab.

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

Excipiente con efecto conocido

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Melanoma

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

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

Tratamiento adyuvante del melanoma

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

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

OPDIVO en 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.

Carcinoma de células renales (CCR)

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

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

Linfoma de Hodgkin clásico (LHc)

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

Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC)

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

Carcinoma urotelial

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

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

OPDIVO en monoterapia

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

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

Indicación*	Dosis recomendada y tiempo de perfusión
Melanoma (avanzado o tratamiento adyuvante) Carcinoma de células renales	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos
Cáncer de pulmón no microcítico Linfoma de Hodgkin clásico Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello Carcinoma urotelial Carcinoma 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 o CCR necesitasen cambiar de la pauta posológica de 240 mg cada 2 semanas a 480 mg cada 4 semanas, la primera dosis de 480 mg podría administrarse dos semanas después de la última dosis de 240 mg. Al contrario, si los pacientes necesitasen cambiar de la pauta posológica con 480 mg cada 4 semanas a 240 mg cada 2 semanas, la primera dosis de 240 mg debería administrarse cuatro semanas después de la última dosis de 480 mg.

OPDIVO en combinación con ipilimumab

Melanoma

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

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

Tabla 2: Dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en combinación con ipilimumab 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 90 minutos	-

Carcinoma de células renales

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

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

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

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

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

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.

Duración del tratamiento

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

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

No se recomienda ni escalada ni reducción de la dosis. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la 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 4. Las directrices detalladas para el manejo de las reacciones adversas inmuno-relacionadas se describen en la sección 4.4.

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

Reacción adversa inmuno-relacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmuno-relacionada	Neumonitis de Grado 2	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, haya finalizado
	- OPDIVO + ipilimumab ^a	Suspender de forma permanente el tratamiento
	Diarrea o colitis de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Hepatitis inmuno-relacionada	Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) de Grado 2 o bilirrubina total	Detener la administración hasta que los valores de laboratorio disminuyan hasta el valor basal y el tratamiento con corticosteroides, si fuese necesario, haya finalizado
	Elevación de AST, ALT de Grado 3 ó 4 o bilirrubina total	Suspender de forma permanente el tratamiento
Nefritis inmuno-relacionada e insuficiencia renal	Elevación de creatinina de Grado 2 ó 3	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 Insuficiencia suprarrenal de Grado 2 Diabetes de Grado 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 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 Diabetes de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Reacciones adversas cutáneas inmuno-relacionadas	Erupción de Grado 3	Detener la administración hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado
	Erupción de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento

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

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

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

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Forma de administración

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

OPDIVO no se debe administrar como inyección en bolo intravenoso.

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

Cuando se administre el tratamiento en combinación con ipilimumab o en combinación con ipilimumab y quimioterapia, OPDIVO se debe administrar en primer lugar seguido de ipilimumab 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.

Reacciones adversas inmuno-relacionadas

Cuando se administre nivolumab en combinación, consultar la Ficha Técnica de los otros componentes 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. La mayoría de las reacciones adversas inmuno-relacionadas mejoran o se resuelven con un manejo adecuado, incluyendo la iniciación del tratamiento con corticosteroides y las modificaciones del tratamiento (ver sección 4.2).

También se han notificado reacciones adversas cardíacas y pulmonares, incluida embolia pulmonar, con el tratamiento de combinación. Los pacientes se deben vigilar de forma continuada para detectar reacciones adversas cardíacas y pulmonares, así como signos clínicos, síntomas y alteraciones de los valores de laboratorio que indican alteraciones de electrolitos y deshidratación, previa y periódicamente durante el tratamiento. 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 inmunostimuladores.

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 rabiomiolisis. Tras la comercialización se han notificado casos del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada e hipoparatiroidismo (ver sección 4.8).

Para sospecha de reacciones adversas inmuno-relacionadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar su etiología y excluir otras causas. De acuerdo a la gravedad de las reacciones adversas, 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 rabiomiolisis), 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 linfocitosis 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 pivotaes de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab, los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , metástasis cerebrales activas o metástasis leptomenígeas, enfermedad autoinmune y los pacientes que habían recibido inmunosupresores sistémicos antes de su entrada en un ensayo (ver las secciones 4.5 y 5.1). Los pacientes con melanoma ocular/uveal se excluyeron de los ensayos clínicos pivotaes de melanoma. Además, en el ensayo CA209037 se excluyeron pacientes que habían tenido una reacción adversa Grado 4 relacionada con el tratamiento anti-CTLA-4 (ver sección 5.1). Los pacientes con un estado funcional basal de 2, con metástasis leptomenígeas tratadas, melanoma ocular/uveal, enfermedad autoinmune y los pacientes que habían tenido una reacción adversa Grado 3-4 relacionada con un tratamiento anti-CTLA-4 previo, se incluyeron en el ensayo CA209172 (ver sección 5.1). Ante la ausencia de datos de pacientes que habían recibido inmunosupresores sistémicos antes de su entrada en el ensayo y de pacientes con metástasis cerebrales o 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 pivotaes de CPNM. Los pacientes con un estado funcional basal de 2 se incluyeron en el ensayo CA209171 (ver sección 5.1). Ante la ausencia de datos de pacientes con enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar intersticial sintomática, metástasis cerebrales activas y pacientes que habían recibido inmunosupresores sistémicos antes de su entrada en el ensayo, nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de valorar cuidadosamente el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

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

Carcinoma de células renales

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

Linfoma de Hodgkin clásico

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

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

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

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

Cáncer de cabeza y cuello

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

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

Carcinoma urotelial

Se excluyeron de los ensayos clínicos de carcinoma urotelial los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , metástasis cerebrales activas o metástasis leptomeníngicas, 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.

Carcinoma de células escamosas de esófago

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).

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 o 60 mg de sodio por cada vial de 24 ml, que es equivalente a 0,5%, 1,25% 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 los datos agrupados de nivolumab en monoterapia en los diferentes tumores (n = 2.787) con un seguimiento mínimo de 2,3 a 28 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron fatiga (29%), erupción (17%), prurito (13%), diarrea (13%) y náuseas (12%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 ó 2). En CPNM no se han identificado nuevas señales de seguridad, con un seguimiento mínimo de 63 meses.

Tratamiento adyuvante del melanoma

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los datos agrupados de los pacientes tratados con nivolumab en monoterapia (n = 2.787) se presentan en la Tabla 5. Estas reacciones se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles tras comercialización). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5: Reacciones adversas con nivolumab en monoterapia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^h Acontecimiento poscomercialización (ver también sección 4.4).

ⁱ Notificado en ensayos clínicos y después de la comercialización.

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

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

^l Incluye insuficiencia suprarrenal e insuficiencia corticosuprarrenal secundaria

^m Incluye encefalitis y encefalitis límbica

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

Nivolumab en combinación con ipilimumab (ver sección 4.2)

Resumen del perfil de seguridad

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

Melanoma

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

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

CCR

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 6: Reacciones adversas con nivolumab en combinación con ipilimumab

	Nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg*	Nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg**
Infecciones e infestaciones		
Frecuentes	neumonía, infección del tracto respiratorio superior	neumonía, infección del tracto respiratorio superior, conjuntivitis
Poco frecuentes	bronquitis	bronquitis, meningitis aséptica
No conocida	meningitis aséptica ^h	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Frecuentes	eosinofilia	
Poco frecuentes		eosinofilia
No conocida	linfocitosis hemofagocítica	linfocitosis hemofagocítica
Trastornos del sistema inmunológico		
Frecuentes	reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad	reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad
Poco frecuentes	sarcoidosis	
No conocida	rechazo de trasplantes de órganos sólidos ^h	
Trastornos endocrinos		
Muy frecuentes	hipotiroidismo	hipotiroidismo, hipertiroidismo
Frecuentes	insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipofisitis, hipertiroidismo, tiroiditis	insuficiencia suprarrenal ^c , hipofisitis ^c , tiroiditis, diabetes mellitus ^c
Poco frecuentes	cetoacidosis diabética ^c , diabetes mellitus ^c	cetoacidosis diabética ^c , hipopituitarismo
No conocida	hipoparatiroidismo ^h	hipoparatiroidismo ^h
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuentes	apetito disminuido	apetito disminuido
Frecuentes	deshidratación	deshidratación
Poco frecuentes		acidosis metabólica
No conocida	síndrome de lisis tumoral ^l	
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	cefalea	
Frecuentes	neuropatía periférica, mareo	cefalea, neuropatía periférica, mareo
Poco frecuentes	síndrome Guillain-Barré, polineuropatía, neuritis, parálisis del nervio peroneo, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), encefalitis ^c	polineuropatía, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), miastenia grave ^c
Trastornos oculares		
Frecuentes	uveítis, visión borrosa	visión borrosa
Poco frecuentes		uveítis
No conocida	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^h	
Trastornos cardíacos		

Frecuentes	taquicardia	taquicardia
Poco frecuentes	arritmia (incluyendo arritmia ventricular) ^{a,d} , fibrilación auricular, miocarditis ^{a,f}	arritmia (incluyendo arritmia ventricular), miocarditis ^c
No conocida	trastornos pericárdicos ^l	
Trastornos vasculares		
Frecuentes	hipertensión	hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes	disnea	
Frecuentes	neumonitis ^{a,c} , embolia pulmonar ^a , tos	neumonitis, disnea, derrame pleural, tos
Poco frecuentes	derrame pleural	
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	colitis ^a , diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal	diarrea, vómitos, náuseas
Frecuentes	estomatitis, pancreatitis, estreñimiento, boca seca	colitis, estomatitis, pancreatitis, dolor abdominal, estreñimiento, boca seca
Poco frecuentes	perforación intestinal ^a , gastritis, duodenitis	gastritis
Trastornos hepato biliares		
Frecuentes	hepatitis ^c	hepatitis ^c
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	erupción ^e , prurito	erupción ^e , prurito
Frecuentes	vitíligo, piel seca, eritema, alopecia, urticaria	piel seca, eritema, urticaria
Poco frecuentes	psoriasis	síndrome de Stevens-Johnson, vitíligo, eritema multiforme, alopecia, psoriasis
Raras	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,f} , síndrome de Stevens-Johnson ^f	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes	artralgia	dolor musculoesquelético ^g , artralgia
Frecuentes	dolor musculoesquelético ^g	artritis, espasmos musculares, debilidad muscular
Poco frecuentes	espondiloartropatía, síndrome de Sjögren, artritis, miopatía, miositis (incluyendo polimiositis) ^{a,e} , rabdomiolisis ^{a,f}	polimialgia reumática, miositis (incluyendo polimiositis), rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes	fallo renal (incluyendo daño renal agudo) ^{a,c}	fallo renal (incluyendo daño renal agudo) ^c
Poco frecuentes	nefritis tubulointersticial	nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes	fatiga, pirexia	fatiga, pirexia
Frecuentes	edema (incluyendo edema periférico), dolor	edema (incluyendo edema periférico), dolor, dolor torácico, escalofríos
Poco frecuentes	dolor torácico	

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^h Acontecimiento poscomercialización (ver también sección 4.4).

ⁱ Notificado en ensayos clínicos y después de la comercialización.

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

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

Nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia (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 los datos agrupados 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 los datos agrupados de 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 7. Estas reacciones se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). 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 y quimioterapia

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	conjuntivitis, neumonía, infección del tracto respiratorio
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	neutropenia febril
Poco frecuentes	eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	hipotiroidismo
Frecuentes	hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, tiroiditis
Poco frecuentes	hipopituitarismo, hipoparatiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	apetito disminuido
Frecuentes	deshidratación, hipoalbuminemia, hipofosfatemia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	neuropatía periférica, mareo
Poco frecuentes	polineuropatía, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), encefalitis
Trastornos oculares	
Frecuentes	ojo seco
Poco frecuentes	visión borrosa, epiescleritis
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	taquicardia, fibrilación auricular, bradicardia
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	neumonitis, disnea, tos
Poco frecuentes	derrame pleural
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	náuseas, diarrea, vómitos
Frecuentes	estreñimiento, estomatitis, dolor abdominal, colitis, boca seca, pancreatitis
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes	hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	erupción ^a , prurito
Frecuentes	alopecia, piel seca, eritema, urticaria
Poco frecuentes	psoriasis, síndrome de Stevens-Johnson, vitiligo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	dolor musculoesquelético ^b , artralgia, artritis
Poco frecuentes	debilidad muscular, espasmos musculares, polimialgia reumática
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	fallo renal (incluyendo daño renal agudo)
Poco frecuentes	nefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	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 la fosfatasa alcalina ^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	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 y erupción medicamentosa.

^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 y dolor en la columna vertebral.

^c Las frecuencias de las exploraciones complementarias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento de los valores basales de laboratorio.

^d Anemia es un término compuesto que incluye anemia por déficit de hierro y disminución de hemoglobina.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Nivolumab o nivolumab en combinación se asocia con reacciones adversas inmuno-relacionadas. Con tratamiento médico adecuado, las reacciones adversas inmuno-relacionadas se resolvieron en la mayoría de los casos. La interrupción permanente del tratamiento fue necesaria en una mayor proporción de pacientes que recibieron nivolumab en combinación con ipilimumab que en aquellos que recibieron nivolumab en monoterapia. La Tabla 8 indica el porcentaje de reacciones adversas inmuno-relacionadas que llevaron a la suspensión permanente del tratamiento por pauta de administración. Adicionalmente, para los pacientes que experimentaron un acontecimiento, la Tabla 8 indica el porcentaje de pacientes que requirieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg al día de prednisona o equivalente) por pauta de administración. Las directrices de manejo para estas reacciones adversas se describen en la sección 4.4.

Tabla 8: Reacciones adversas inmuno-relacionadas que llevaron a la suspensión permanente o que requirieron dosis altas de corticosteroides por pauta de administración

	Nivolumab 3 mg/kg 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 %	Nivolumab 360 mg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg y quimioterapia en CPNM %
Reacción adversa inmuno-relacionada que llevó a la suspensión permanente				
Neumonitis	1,4	2,0	2,2	2,2
Colitis	0,8	16	4,0	4,2
Hepatitis	1,0	9	4,4	3,4
Nefritis e insuficiencia renal	0,3	1,1	1,3	1,4
Endocrinopatías	0,2	2,7	2,9	2,0
Cutáneas	0,4	0,9	1,5	1,1
Hipersensibilidad/Reacciones a la perfusión	0,2	0	0	0,6
Reacción adversa inmuno-relacionada que requirió dosis altas de corticosteroides^{a,b}				
Neumonitis	67	63	59	68
Colitis	14	46	26	20
Hepatitis	19	46	35	29
Nefritis e insuficiencia renal	26	17	27	24

Tabla 8: Reacciones adversas inmuno-relacionadas que llevaron a la suspensión permanente o que requirieron dosis altas de corticosteroides por pauta de administración

Endocrinopatías	7	27	25	8
Cutáneas	4	7	7	10
Hipersensibilidad/Reacciones a la perfusión	20	6	9	29

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

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

Neumonitis inmuno-relacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de neumonitis, incluida la enfermedad pulmonar intersticial e infiltración pulmonar, fue 3,6% (99/2.787). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 ó 2 en un 0,9% (24/2.787) y 1,8% (51/2.787) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en 0,8% (21/2.787) y <0,1% (1/2.787) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 5 en < 0,1% (2/2.787) de los pacientes en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 3,3 meses (rango: 0,2-19,6). La resolución se produjo en 66 pacientes (66,7%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 6,6 semanas (rango: 0,1⁺-96,7⁺); ⁺ indica una observación censurada.

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

En pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg en CCR, la incidencia de neumonitis incluida enfermedad pulmonar intersticial fue 6,2% (34/547). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en el 3,1% (17/547) y 1,1% (6/547) de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de Grado 4 o 5 en este estudio. La mediana del tiempo hasta su aparición fue 2,6 meses (rango: 0,25-20,6). La resolución se produjo en 31 pacientes (91,2%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 6,1 semanas (rango: 0,7-85,9⁺).

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 resolución de 4,3 semanas (rango: 0,7-27,9⁺).

Colitis inmuno-relacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de diarrea, colitis o deposiciones frecuentes fue 13% (361/2.787). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 ó 2 en un 8,3% (230/2.787) y 3,2% (88/2.787) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 en 1,5% (43/2.787) de los pacientes. No se notificaron casos de Grado 4 ó 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 1,8 meses (rango: 0,0-26,6). La resolución se produjo en 311 pacientes (86,9%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,1 semanas (rango: 0,1-124,4⁺).

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

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

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 su resolución de 1,4 semanas (rango: 0,1-76,9⁺).

Hepatitis inmuno-relacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue 6,7% (187/2.787). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 ó 2 en un 3,5% (98/2.787) y 1,4% (38/2.787) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en 1,5% (42/2.787) y 0,3% (9/2.787) de los pacientes respectivamente. No se notificaron casos de Grado 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 2,1 meses (rango: 0,0-27,6). La resolución se produjo en 142 pacientes (76,3%) con una mediana del tiempo hasta la resolución de 5,9 semanas (rango: 0,1-94,3⁺).

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. No se notificaron casos de Grado 5. La mediana del tiempo hasta su aparición fue 1,5 meses (rango: 0,0-30,1). La resolución se produjo en 124 pacientes (93,9%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 5,1 semanas (rango: 0,1-106,9).

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

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 su resolución de 5 semanas (rango: 0,3⁺- 45,0⁺).

Nefritis inmuno-relacionada e insuficiencia renal

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue 2,7% (74/2.787). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 ó 2 en un 1,5% (41/2.787) y 0,7% (20/2.787) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en un 0,4% (12/2.787) y <0,1% (1/2.787) de los pacientes respectivamente. No se notificaron casos de nefritis o insuficiencia renal de Grado 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 2,3 meses (rango: 0,0-18,2). La resolución se produjo en 45 pacientes (63,4%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 12,1 semanas (rango: 0,3-79,1⁺).

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

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

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 resolución de 6,3 semanas (rango: 0,1⁺- 82,9⁺).

Endocrinopatías inmuno-relacionadas

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de trastornos en la función tiroidea, incluyendo hipotiroidismo o hipertiroidismo, fue 9,7% (270/2.787). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 ó 2 en un 4,2% (118/2.787) y 5,4% (150/2.787) de los pacientes respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 de alteraciones de la función tiroidea en < 0,1% (2/2.787) de los pacientes. Se notificaron hipofisitis (1 caso de Grado 1, 2 casos de Grado 2, 5 casos de Grado 3 y 1 caso de Grado 4), hipopituitarismo (5 casos de Grado 2 y 1 caso de Grado 3), insuficiencia suprarrenal (incluyendo insuficiencia adrenocortical secundaria) (1 caso de Grado 1, 9 casos de Grado 2 y 5 casos de Grado 3), diabetes mellitus (incluyendo diabetes mellitus tipo I) (3 casos de Grado 2 y 1 caso de Grado 3) y cetoacidosis diabética (2 casos de Grado 3). No se notificaron casos de Grado 5 en estos ensayos. La mediana hasta la aparición de estas endocrinopatías fue de 2,8 meses (rango: 0,3-29,1). La resolución se produjo en 123 pacientes (41,6%). El tiempo hasta la resolución varió de 0,4 hasta 144,1⁺ semanas.

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

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

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 su resolución varió de 1,4 a 72,4⁺ semanas.

Reacciones adversas cutáneas inmuno-relacionadas

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de erupción fue 25,9% (722/2.787). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 en un 19,6% (546/2.787) de los pacientes. Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en 5,0% (139/2.787) y 1,3% (37/2.787) de los pacientes respectivamente. No se notificó ningún caso de Grado 4 ó 5 en estos ensayos. La mediana hasta su aparición fue de 1,4 meses (rango: 0,0-27,9). La resolución se produjo en 448 pacientes (62,8%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 17,4 semanas (rango: 0,1-150,0⁺).

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

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

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 su resolución de 9,4 semanas (rango: 0,1⁺- 84,1⁺).

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

Reacciones a la perfusión

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue 4,4% (123/2.787), incluyendo 6 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, la incidencia de reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue 3,8% (17/448); todos los casos fueron de Grado 1 ó 2 de gravedad. Se notificaron casos de Grado 2 en 2,2% (10/448) de los pacientes. No se notificaron casos de Grado 3-5.

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

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.

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

Anomalías de laboratorio

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

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

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

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 ó 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 hiperpotasemia, 0,3% para hipermagnesemia, 1,2% para hipomagnesemia, 3,5% para hipopotasemia y 10,7% para hiponatremia.

Inmunogenicidad

De los 2.334 pacientes que se trataron con nivolumab 3 mg/kg o 240 mg, cada 2 semanas, en monoterapia y evaluables para la presencia de anticuerpos-anti-medicamento, 255 pacientes (10,9%) fueron positivos al tratamiento por anticuerpos emergentes anti-medicamento y quince pacientes (0,6%) tuvieron anticuerpos neutralizantes.

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

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.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática o renal

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.
Código ATC: L01XC17.

Mecanismo de acción

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

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

Eficacia clínica y seguridad

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

Melanoma

Tratamiento del melanoma avanzado

Ensayo de fase 3 aleatorizado frente a dacarbacina (CA209066)

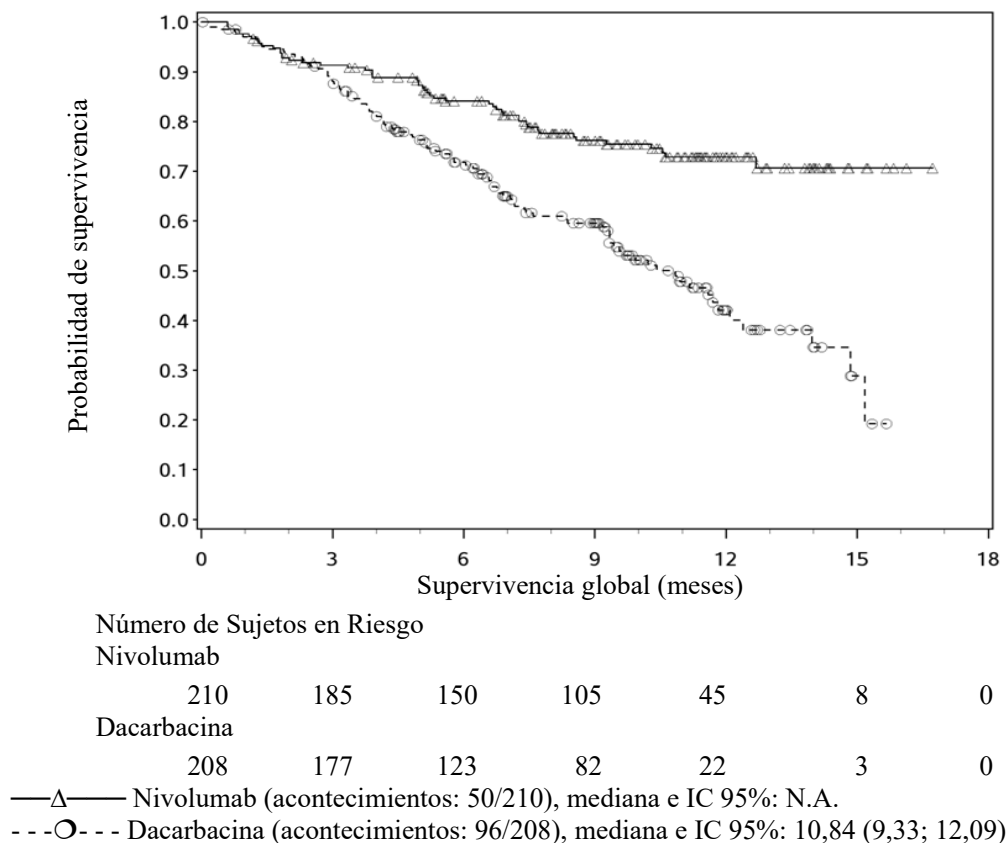
La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) se evaluaron en un ensayo de fase 3, aleatorizado y doble ciego (CA209066). El ensayo incluyó pacientes adultos con melanoma previamente no tratados (con 18 años o mayores), Estadio III o IV confirmado, BRAF no mutado y un estado funcional de acuerdo a la escala ECOG de 0 ó 1. Se excluyeron del ensayo los pacientes con enfermedad autoinmune activa, melanoma ocular, o metástasis cerebrales o leptomeníngeas 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 principal de eficacia fue SG. Las variables secundarias de eficacia evaluadas por el investigador fueron SLP y Tasa de Respuesta Objetiva (TRO).

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

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

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



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

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

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: 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 (irreseccable o metastásico) se evaluó en un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto (CA209037). El ensayo incluyó pacientes adultos que habían progresado antes o después a ipilimumab y aquellos que presentan la mutación BRAF V600 positiva y también habían progresado durante o después de otro tratamiento con un inhibidor de BRAF. Se excluyeron del ensayo los pacientes con enfermedad autoinmune activa, melanoma ocular, metástasis cerebrales activas o leptomenígeas o historia conocida de reacciones adversas relacionadas con ipilimumab de grado elevado (Grado 4 según los CTCAE v4.0), salvo en el caso de náuseas, fatiga, reacciones a la perfusión o endocrinopatías que se habían resuelto.

Un total de 405 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab (n = 272) administrado por vía intravenosa durante 60 minutos con una concentración de 3 mg/kg cada 2 semanas o quimioterapia (n = 133) que consistía en la elección del investigador o dacarbacina (1000 mg/m² cada 3 semanas) o

carboplatino (AUC 6 cada 3 semanas) y paclitaxel (175 mg/m² cada 3 semanas). La aleatorización se estratificó por estado mutacional BRAF, expresión de PD-L1 en el tumor y la mejor respuesta previa a ipilimumab.

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

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

En el momento del análisis final de TRO, los resultados obtenidos de 120 pacientes tratados con nivolumab y 47 tratados con quimioterapia, durante un mínimo de 6 meses de seguimiento fueron analizados. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Mejor respuesta global, tiempo y duración de la respuesta (CA209037)

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

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

Análisis actualizado (24 meses de seguimiento)

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

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre nivolumab y quimioterapia en el análisis final de SG. El análisis primario de SG no fue ajustado para considerar los tratamientos posteriores,

con 54 (40,6%) pacientes en el brazo de quimioterapia tratados posteriormente con un anti-PD1. La SG puede estar influenciada por suspensión, desequilibrio de los tratamientos posteriores y diferencias en los factores basales. En el brazo de nivolumab había más pacientes con factores pronósticos pobres (LDH elevada y metástasis cerebrales) que en el brazo de quimioterapia.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El ensayo CA209172 fue un ensayo abierto, de un solo brazo de nivolumab en monoterapia en pacientes con melanoma en estadio III (irreseccable) o estadio IV metastásico después de un tratamiento previo que incluyera un anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4. La seguridad fue la variable principal y la eficacia fue la variable secundaria. De los 1.008 pacientes tratados, 103 (10%) tenían melanoma ocular/uveal, 66 (7%) tenían un estado funcional ECOG de 2, 165 (16%) tenían metástasis en el SNC asintomáticas tratadas y sin tratar, el 13 (1,3%) tenían metástasis leptomeningeas 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 11 a continuación.

Tabla 11: 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	161/588	4/61	4/20	20/73	3/16	13/46
(%) ^a	(27,4)	(6,6)	(20,0)	(27,4)	(18,8)	(28,3)

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

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

La seguridad y eficacia de nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg o nivolumab 3 mg/kg frente a ipilimumab 3 mg/kg en monoterapia para el tratamiento de melanoma avanzado (irreseccable 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 irreseccable 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 irreseccable 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 leptomeníngea 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 principales fueron la supervivencia libre de progresión y la SG. La TRO y la duración de la respuesta también se evaluaron.

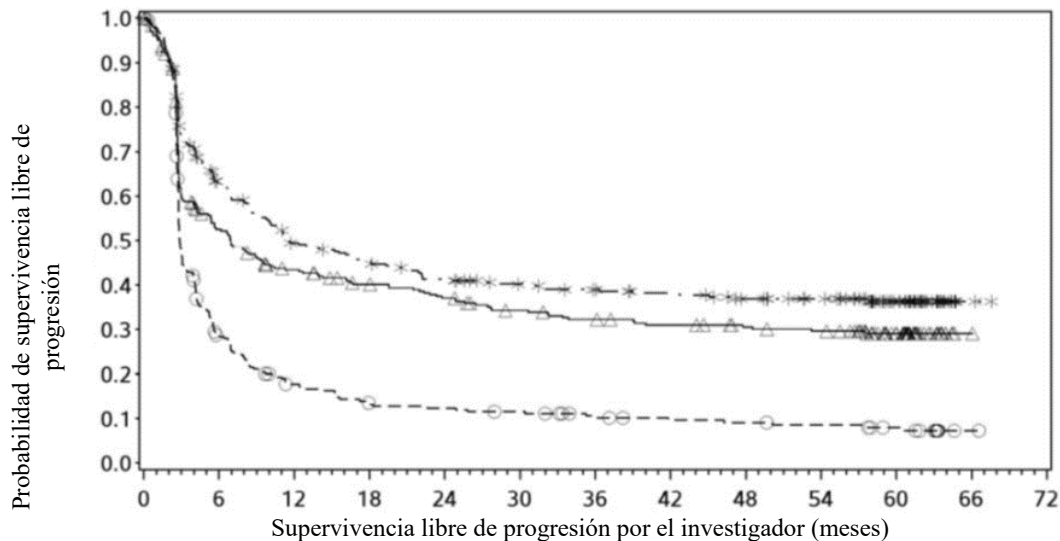
Las características basales de los pacientes fueron similares en los tres grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 61 años (rango: 18 a 90 años), el 65% de los pacientes fueron varones y el 97% eran de raza blanca. El nivel basal del estado funcional ECOG fue 0 (73%) o 1 (27%). La mayoría de los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

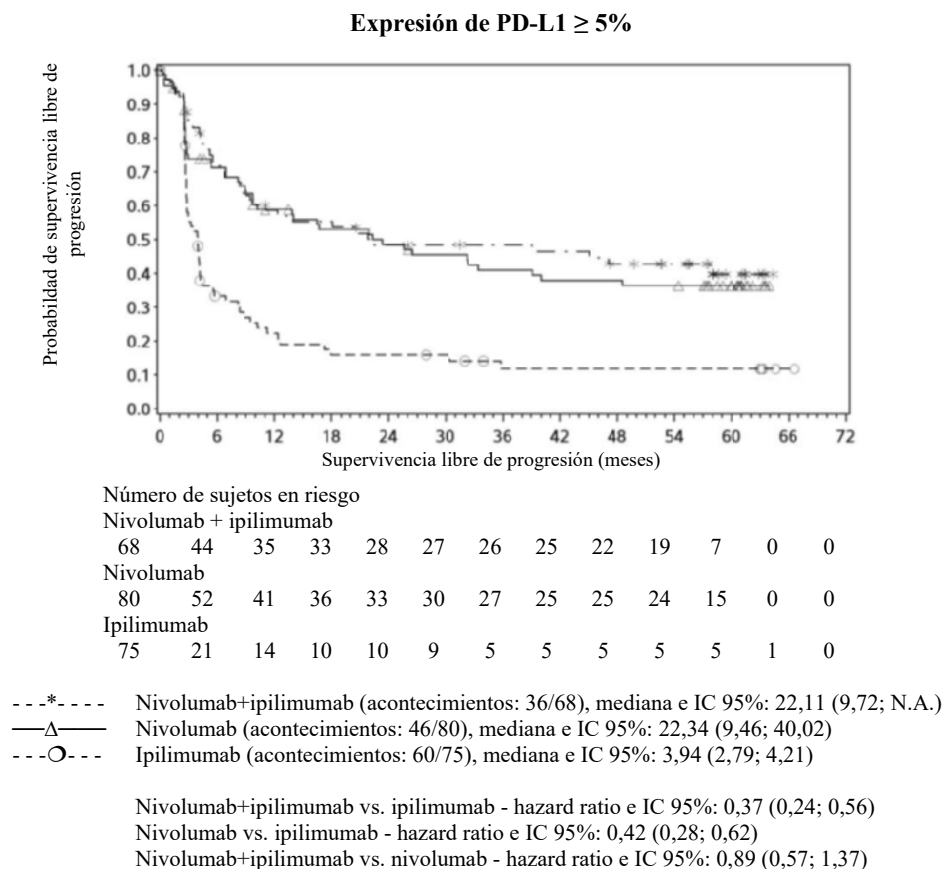
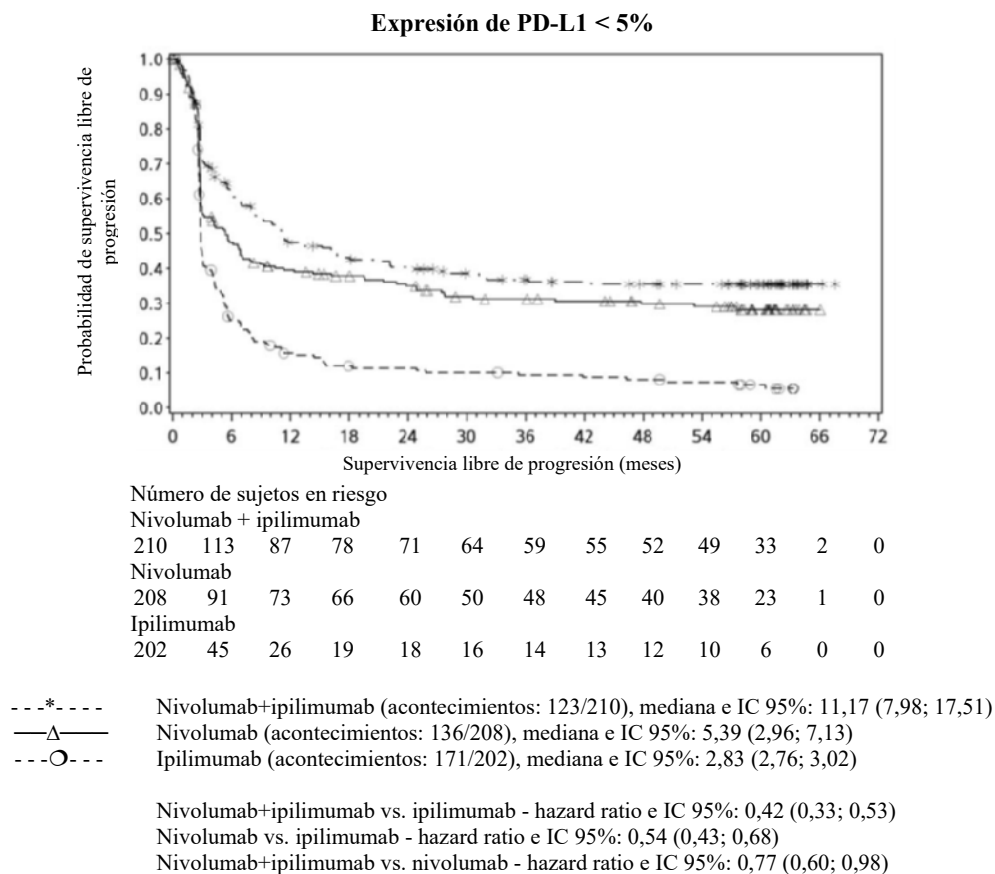
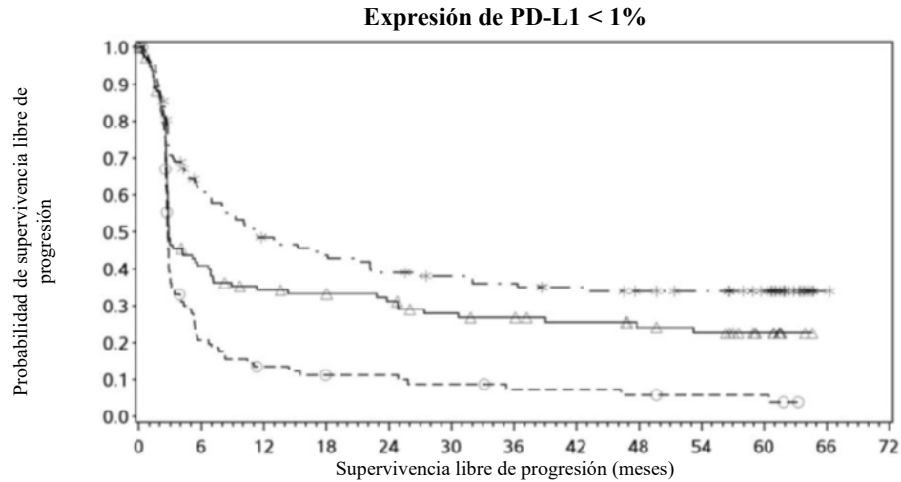


Figura 4: Supervivencia libre de progresión según la expresión de PD-L1: cut off del 1% (CA209067)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab

123 65 51 46 41 38 36 33 30 28 21 1 0

Nivolumab

117 44 35 33 30 25 23 20 17 15 8 0 0

Ipilimumab

113 20 12 9 9 7 5 5 4 3 3 0 0

---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 73/123), mediana e IC 95%: 11,17 (6,93; 22,18)

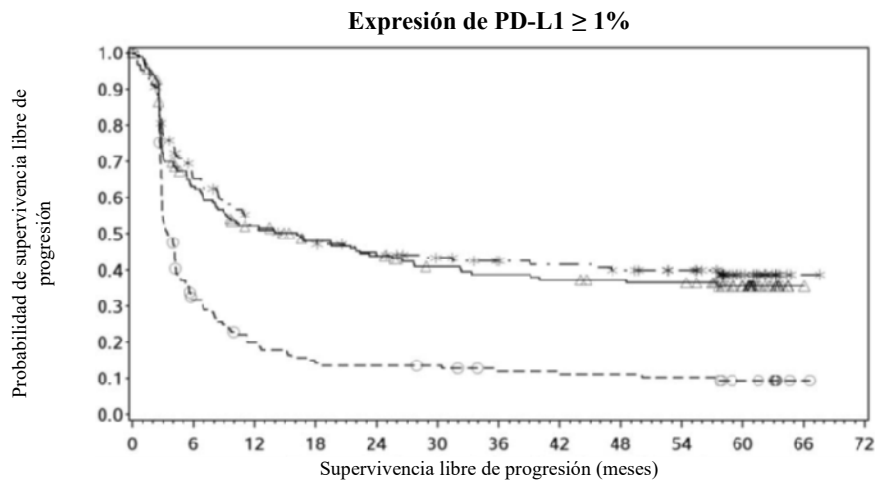
—△— Nivolumab (acontecimientos: 82/117), mediana e IC 95%: 2,83 (2,76; 5,62)

---○--- Ipilimumab (acontecimientos: 94/113), mediana e IC 95%: 2,76 (2,66; 2,86)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,39 (0,29; 0,54)

Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,59 (0,44; 0,80)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio e IC 95%: 0,66 (0,48; 0,91)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab

155 92 71 65 58 53 49 47 44 40 19 1 0

Nivolumab

171 99 79 69 63 55 52 50 48 47 30 1 0

Ipilimumab

164 46 28 20 19 18 14 13 13 12 8 1 0

---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 86/155), mediana e IC 95%: 16,13 (8,90; 39,06)

—△— 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)

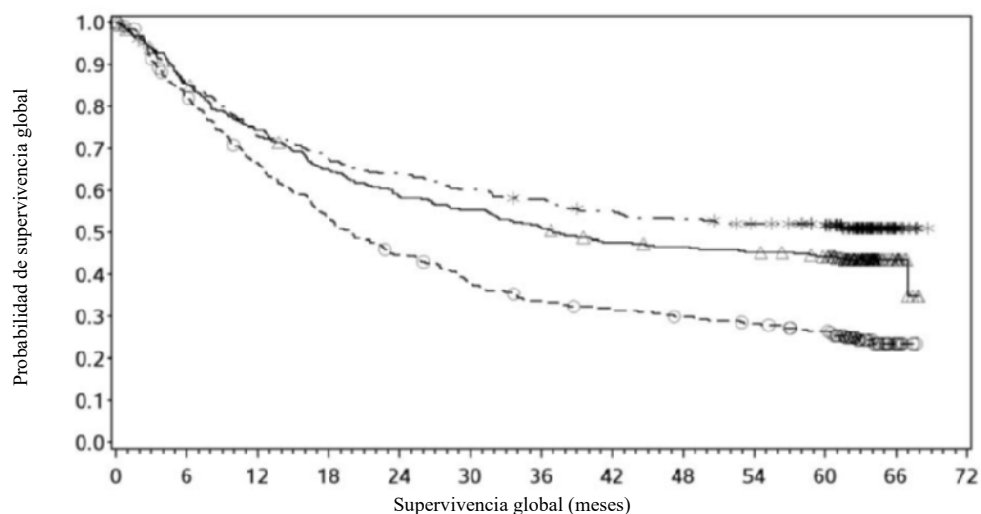
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio e IC 95%: 0,91 (0,68; 1,22)

El análisis final (principal) 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 principal 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



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab+ipilimumab

314 265 227 210 199 187 179 169 163 157 150 14 0

Nivolumab

316 266 231 201 181 171 158 145 141 137 130 14 0

Ipilimumab

315 253 203 163 135 113 100 94 87 81 73 12 0

--*-- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 152/314), mediana e IC 95%: N.A. (38,18; N.A.)
Tasa de SG e IC 95% a 12 meses: 73% (68; 78), 24 meses: 64% (59; 69), 36 meses: 58% (52; 63), y 60 meses: 52% (46; 57)

—△— Nivolumab (acontecimientos: 176/316), mediana e IC 95%: 36,93 meses (28,25; 58,71)
Tasa de SG e IC 95% a 12 meses: 74% (69; 79), 24 meses: 59% (53; 64), 36 meses: 52% (46; 57), y 60 meses: 44% (39; 50)

--○-- Ipilimumab (acontecimientos: 230/315), mediana e IC 95%: 19,94 meses (16,85; 24,61)
Tasa de SG e IC 95% a 12 meses: 67% (61; 72), 24 meses: 45% (39; 50), 36 meses: 34% (29; 39), y 60 meses: 26% (22; 31)

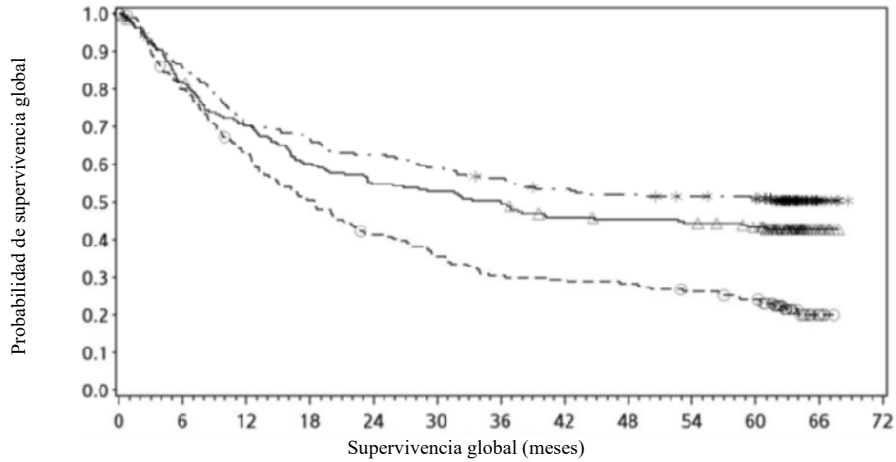
Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (IC 95%): 0,63 (0,52; 0,76)

Nivolumab vs ipilimumab - HR (IC 95%): 0,52 (0,42; 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - HR (IC 95%): 0,83 (0,67; 1,03)

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

Expresión de PD-L1 < 5%

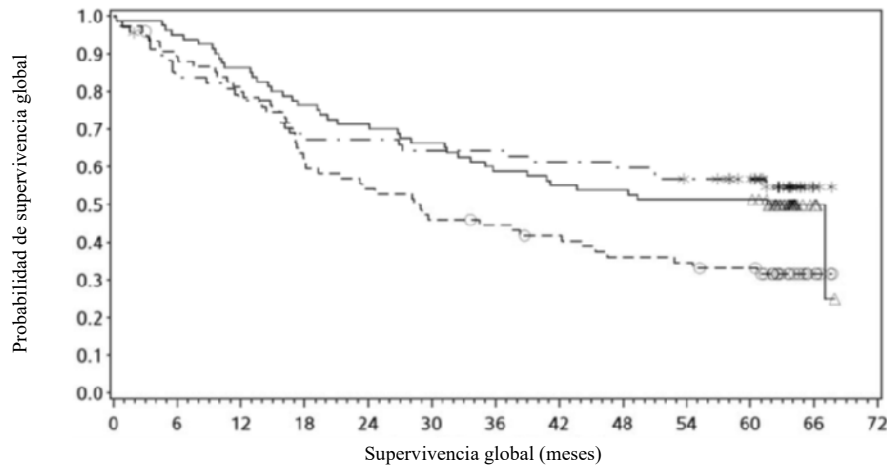


Número de sujetos en riesgo

Nivolumab+ipilimumab												
210	178	146	139	130	123	116	109	106	103	101	9	0
Nivolumab												
208	169	144	123	112	108	102	92	90	88	82	9	0
Ipilimumab												
202	158	124	99	80	69	59	57	55	50	45	5	0

- *--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 103/210), mediana e IC 95%: N.A. (32,72; N.A.)
- △— Nivolumab (acontecimientos: 117/208), mediana e IC 95%: 35,94 meses (23,06; 59,24)
- Ipilimumab (acontecimientos: 154/202), mediana e IC 95%: 18,40 meses (13,70; 22,51)
- Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (IC 95%): 0,50 (0,39; 0,65)
- Nivolumab vs. ipilimumab - HR (IC 95%): 0,62 (0,49; 0,79)
- Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (IC 95%): 0,81 (0,62; 1,06)

Expresión de PD-L1 ≥ 5%

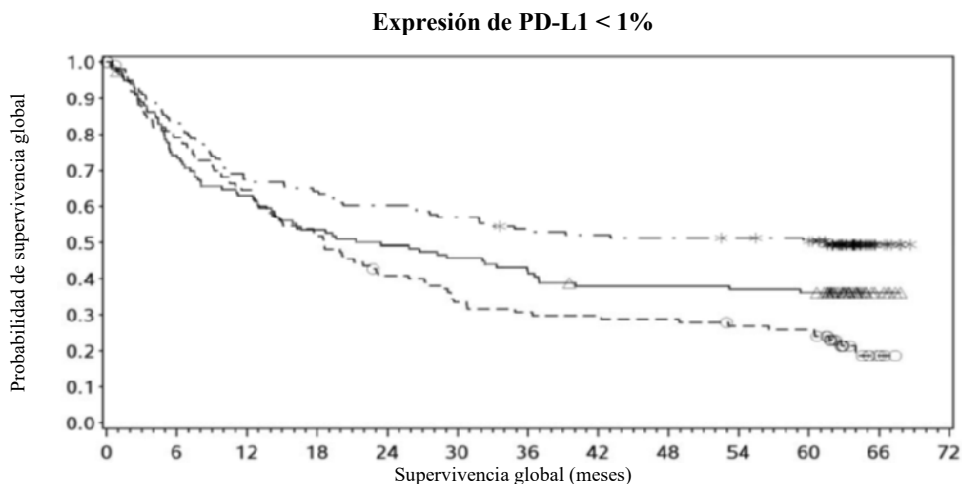


Número de sujetos en riesgo

Nivolumab+ipilimumab												
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	33	2	0
Nivolumab												
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	5	0
Ipilimumab												
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	5	0

- *--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 30/68), mediana e IC 95%: N.A. (39,06; N.A.)
- △— Nivolumab (acontecimientos: 41/80), mediana e IC 95%: 61,57 meses (33,64; N.A.)
- Ipilimumab (acontecimientos: 50/75), mediana e IC 95%: 28,88 meses (18,10; 44,16)
- 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



Número de sujetos en riesgo

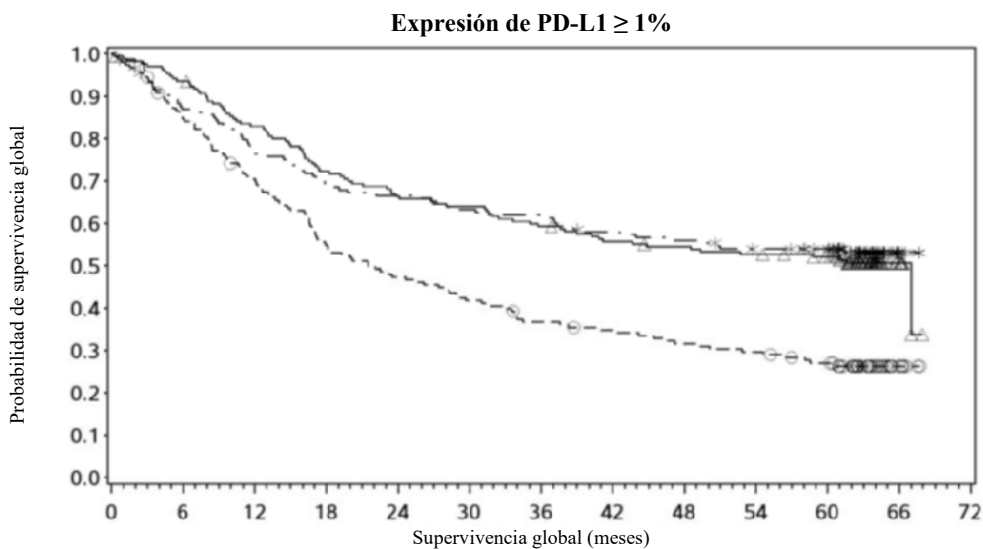
Nivolumab+ipilimumab	123	102	82	79	74	70	65	63	62	61	59	6	0
Nivolumab	117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	5	0
Ipilimumab	113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	3	0

---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 62/123), mediana e IC 95%: 61,44 (26,45; N.A.)
 —△— Nivolumab (acontecimientos: 74/117), mediana e IC 95%: 23,46 meses (13,01; 36,53)
 ---○--- Ipilimumab (acontecimientos: 86/113), mediana e IC 95%: 18,56 meses (13,67; 23,20)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (IC 95%): 0,53 (0,38; 0,74)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (IC 95%): 0,77 (0,56; 1,05)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (IC 95%): 0,69 (0,50; 0,97)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab+ipilimumab	155	132	116	105	101	96	94	87	84	79	75	5	0
Nivolumab	171	159	140	122	112	108	100	93	90	87	82	9	0
Ipilimumab	164	137	113	88	76	67	58	54	49	46	40	7	0

*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 71/155), mediana e IC 95%: N.A. (39,06; N.A.)

—△— 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 12.

Tabla 12: 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			
Mediana (rango), meses	N.A. (0-65,2)	N.A. (0-63,3)	14,39 (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 12) 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 ≥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 (irreseccable o metastásico) con criterios de inclusión similares al ensayo CA209067 y el análisis primario en pacientes con melanoma BRAF wild-type (77% de los pacientes). La TRO evaluada por el investigador fue de 61% (IC 95%: 48,9; 72,4) en el brazo de combinación (n = 72) versus 11% (IC 95%: 3,0; 25,4) en el brazo de ipilimumab (n = 37). Las tasas de SG estimadas a los 2 y 3 años fueron del 68% (IC 95%: 56; 78) y del 61% (IC 95%: 49; 71) respectivamente para la combinación (n = 73) y del 53% (IC 95%: 36; 68) y del 44% (IC 95%: 28; 60) respectivamente para ipilimumab (n = 37).

Tratamiento adyuvante del melanoma

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

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

aleatorización), tratamiento anterior con anticuerpos anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, o anti CTLA-4 (incluyendo ipilimumab o cualquier otro anticuerpo o medicamento dirigido específicamente a las vías de coestimulación o a los puntos de control de las células T).

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

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

El seguimiento mínimo fue de aproximadamente 24 meses. La SG no era madura en el momento de este análisis. Los resultados de SLR se muestran en la Tabla 13 y en la Figura 8 (toda la población aleatorizada).

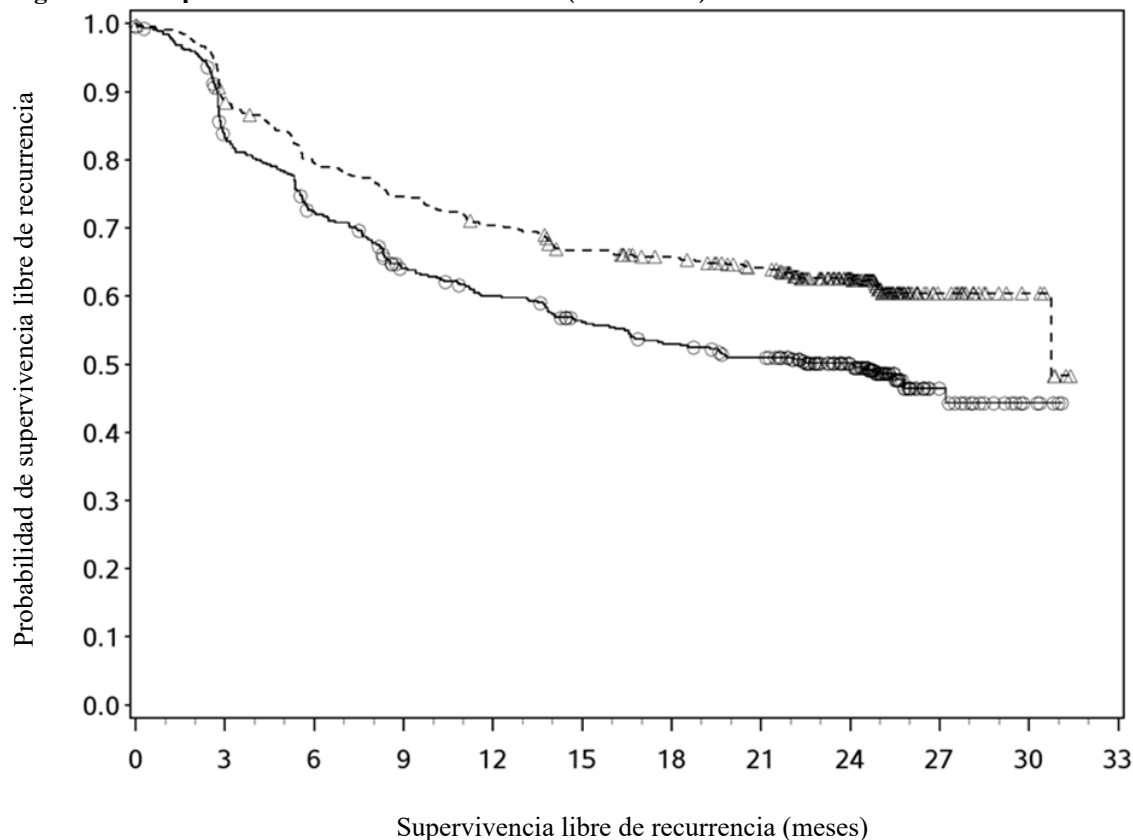
Tabla 13: Resultados de eficacia (CA209238)

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

^a Derivado de un modelo de riesgo proporcional estratificado.

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

Figura 8: Supervivencia libre de recurrencia (CA209238)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab

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

Ipilimumab

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

--- Δ --- Nivolumab —○— Ipilimumab

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

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

Cáncer de pulmón no microcítico

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.

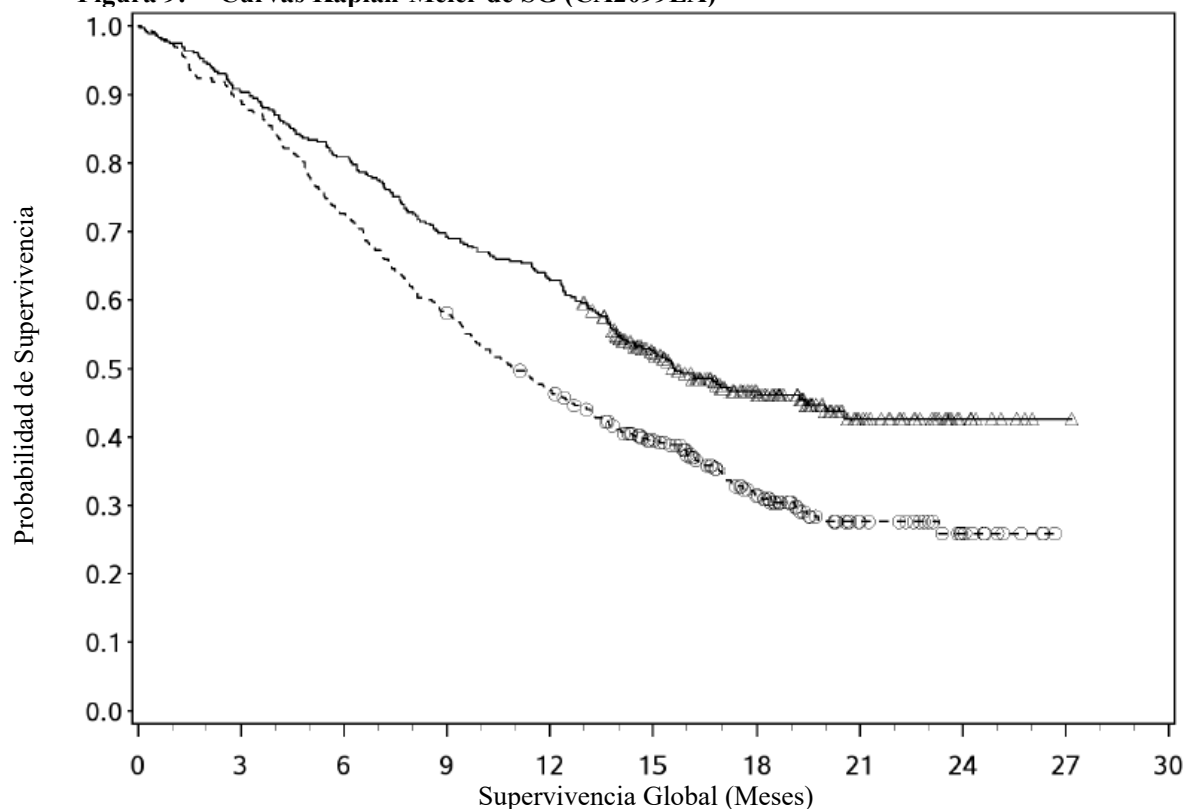
La variable principal de eficacia del ensayo CA2099LA fue SG. Otras variables adicionales de eficacia fueron SLP, TRO y duración de la respuesta evaluadas por un comité de revisión central independiente y ciego (BICR, por sus siglas en inglés).

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 9 (análisis de SG actualizada con un seguimiento mínimo de 12,7 meses) y la Tabla 14 (análisis principal 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 9). 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 9: 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 14: 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		0,70 (0,57; 0,86)

Tabla 14: Resultados de eficacia (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + quimioterapia (n = 361)	quimioterapia (n = 358)
(IC 97,48%) ^a		
Valor-p ^c estratificado por log-rank		0,0001
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 ≥ 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 15 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 15: Resultados de eficacia por expresión de PD-L1 en el tumor (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + quimioterapia ^a	quimio- terapia	nivolumab + ipilimumab + quimioterapia	quimio- terapia	nivolumab + ipilimumab + quimioterapia	quimio- terapia	nivolumab + ipilimumab + quimioterapia	quimio- terapia
	PD-L1 < 1% (n = 264)		PD-L1 ≥ 1% (n = 406)		PD-L1 ≥ 1% a 49% (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
SG hazard ratio (IC 95%)^a	0,65 (0,46; 0,92)		0,67 (0,51; 0,89)		0,69 (0,48; 0,98)		0,64 (0,41; 1,02)	
SLP hazard ratio (IC 95%)^a	0,77 (0,57; 1,03)		0,67 (0,53; 0,85)		0,71 (0,52; 0,97)		0,59 (0,40; 0,86)	

TRO %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9
-------	------	------	------	------	------	------	------	------

^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)

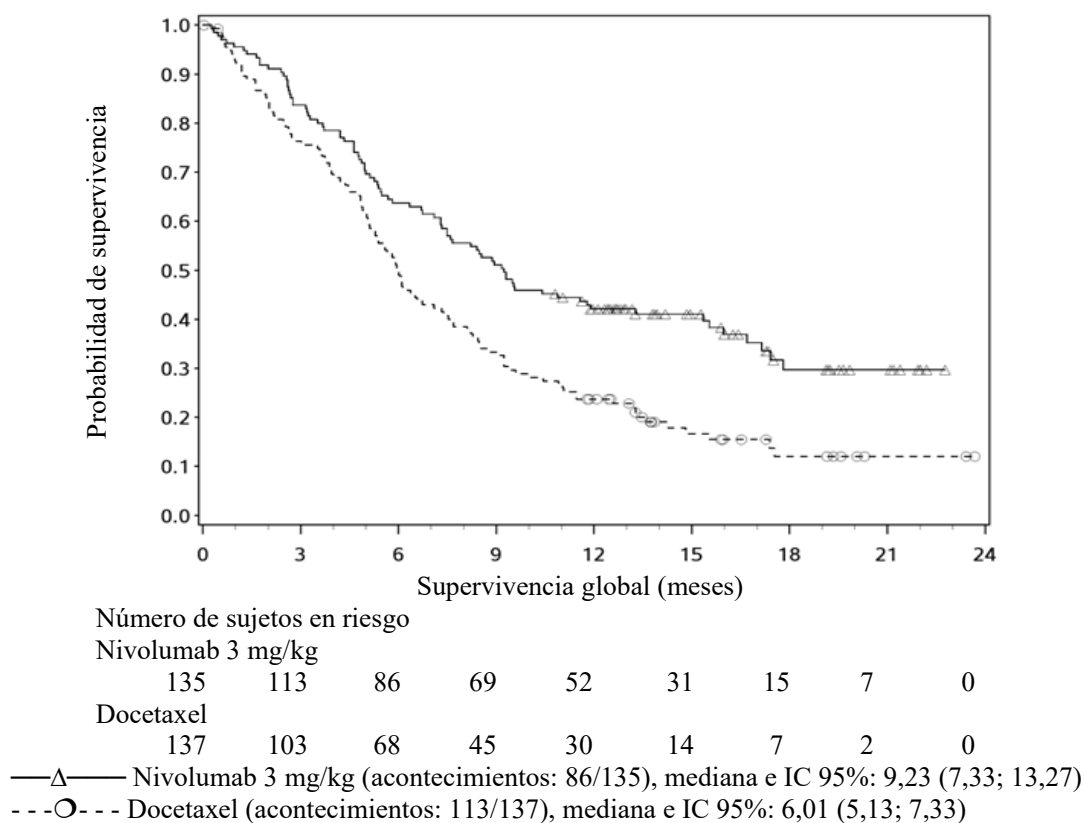
La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del CPNM de histología escamosa avanzado se evaluaron en un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto (CA209017). El ensayo incluyó pacientes (con 18 años de edad o mayores) que habían experimentado una progresión de la enfermedad durante 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 principal de eficacia fue la SG y las variables secundarias de eficacia evaluadas por el investigador fueron la TRO y la SLP. Además, la mejoría en los síntomas y el estatus de salud global se evaluaron utilizando la media de la Escala de síntomas de cáncer de pulmón (ESCP) el índice de carga sintomática media y el EQ-5D la escala visual análoga (EQ-VAS), respectivamente.

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

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

Figura 10: 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 16.

Tabla 16: Resultados de eficacia (CA209017)

	nivolumab		docetaxel
	(n = 135)		(n = 137)
Análisis principal			
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 progression			
Tasa (IC 95%) a 60 meses	9,4 (4,8; 15,8)	Todos los pacientes que habían progresado fueron censurados, o perdidos para el seguimiento	

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

“+” Indica una observación censurada

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

Ensayo de brazo único de fase 2 (CA209063)

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

Ensayo de fase 2 de un solo brazo (CA209171)

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

tratados, 103 (13%) tenían un estado funcional ECOG de 2, 686 (85%) tenían < 75 años y 125 (15%) tenían ≥ 75 años. No se identificaron nuevas señales de seguridad en todos los pacientes tratados y el perfil de seguridad global de nivolumab fue similar en todos los subgrupos. Los resultados de eficacia basados en las TRO evaluadas por el investigador se presentan en la Tabla 17 a continuación.

Tabla 17: TRO basada en los pacientes con respuesta evaluable – total y por subgrupos (CA209171)

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

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

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

CPNM de histología no escamosa

Ensayo de fase 3 aleatorizado frente a docetaxel (CA209057)

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

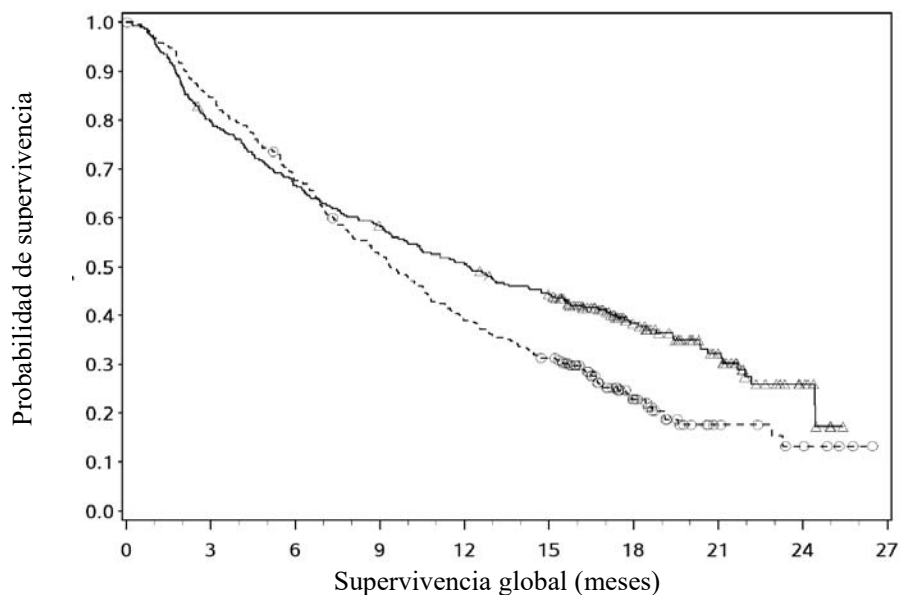
Un total de 582 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab 3 mg/kg administrado de forma intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n = 292) o docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas (n = 290). El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fue tolerado.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

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

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

Las curvas de Kaplan-Meier para la SG se muestran en la Figura 11.

Figura 11: Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209057)



Número de Sujetos en Riesgo

Nivolumab 3 mg/kg

292 232 194 169 146 123 62 32 9 0

Docetaxel

290 244 194 150 111 88 34 10 5 0

—Δ— Nivolumab 3 mg/kg (acontecimientos: 190/292); mediana e IC 95%: 12,19 (9,66; 14,98)

- - -○- - - Docetaxel (acontecimientos: 223/290); mediana e IC 95%: 9,36 (8,05; 10,68)

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 18.

Tabla 18: Resultados de eficacia (CA209057)

	nivolumab (n = 292)		docetaxel (n = 290)
Análisis intermedio preespecificado Seguimiento mínimo: 13,2 meses			
Análisis intermedio preespecificado			
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 Dieciseis pacientes (6%) aleatorizados al brazo de docetaxel cruzaron en cualquier momento para recibir tratamiento con nivolumab.

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

“+” Indica una observación censurada.

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

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

La Tabla 19 resume los resultados de TRO y SG según la expresión de PD-L1 en el tumor.

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

Expresión de PD-L1	nivolumab	docetaxel	
TRO según la expresión de PD-L1 en el tumor			
Seguimiento mínimo: 13,2 meses			
			Odds Ratio (IC 95%)
	Número de 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.

Carcinoma de células renales

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

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

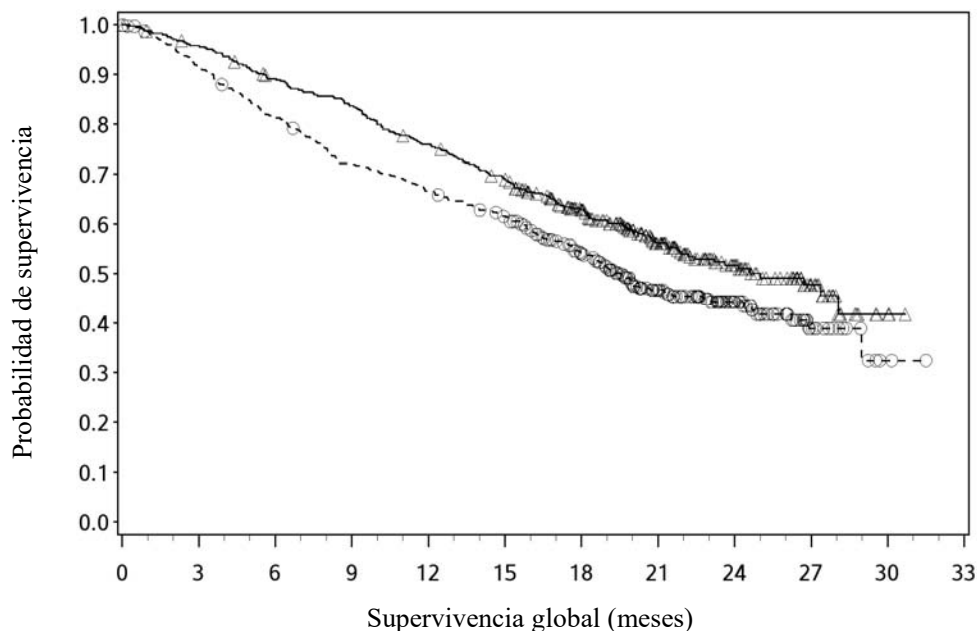
Un total de 821 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab (n = 410) administrado por vía intravenosa durante 60 minutos con una concentración de 3 mg/kg cada 2 semanas o everolimus (n = 411) 10 mg al día, administrado por vía oral. El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico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

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

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

Las curvas Kaplan-Meier para la SG se muestran en la Figura 12.

Figura 12: Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209025)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab

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

Everolimus

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

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

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

El ensayo demostró mejora estadísticamente significativa en la SG en los pacientes aleatorizados en el brazo de nivolumab comparado con el de everolimus en el análisis intermedio preespecificado cuando se observaron 398 acontecimientos (70% de los acontecimientos planificados para el análisis final) (Tabla 20 y Figura 12). 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 20.

Tabla 20: 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 estudio incluyó pacientes (18 años o mayores) con carcinoma de células renales con un componente de células claras avanzado o metastásico, no tratado previamente. La población evaluada para la eficacia primaria incluyó pacientes de riesgo intermedio/alto con al menos 1 o más de 6 factores de riesgo pronósticos de acuerdo al criterio del consorcio internacional sobre bases de datos del carcinoma de células renales metastásico (IMDC, por sus siglas en inglés) (menos de un año desde el momento del diagnóstico inicial de carcinoma de células renales hasta la aleatorización, puntuación de $< 80\%$ del Karnofsky Performance Score (KPS), hemoglobina menor del límite inferior normal, calcio corregido mayor de 10 mg/dl, recuento de plaquetas mayor del límite superior normal y recuento absoluto de neutrófilos mayor del límite superior normal). Este ensayo incluyó pacientes con independencia de su expresión de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del estudio los pacientes con puntuación Karnofsky de $< 70\%$ y pacientes con algún antecedente o presencia de metástasis cerebrales, enfermedad autoinmune activa, o condiciones médicas que requirieran tratamiento sistémico de inmunosupresión. Los pacientes se estratificaron por la puntuación pronóstica IMDC y la región.

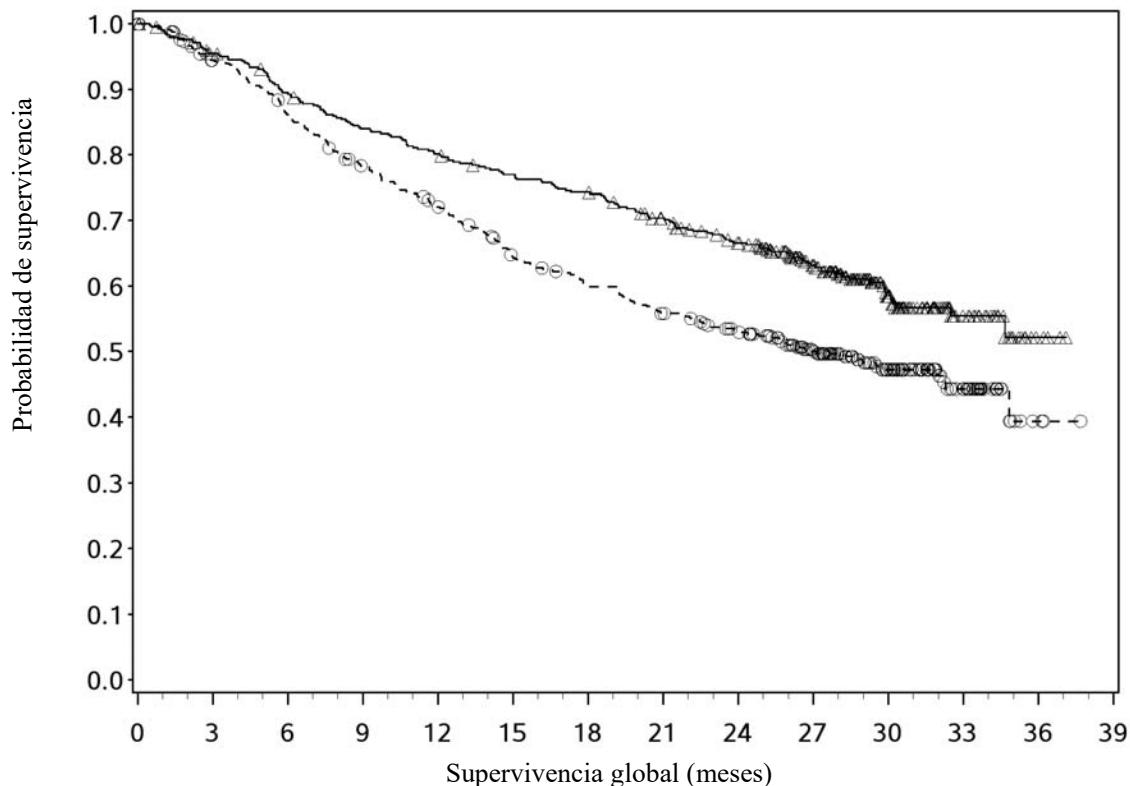
Se aleatorizaron en el ensayo un total de 1.096 pacientes, de los cuales 847 pacientes tenían CCR de riesgo intermedio/alto y recibieron nivolumab 3 mg/kg ($n = 425$) administrado por vía intravenosa durante 60 minutos en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 30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

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

tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab continuó más allá de la progresión en el 29% de los pacientes.

Las curvas de Kaplan-Meier para SG (con un seguimiento mínimo de 24 meses) en pacientes de riesgo intermedio/alto se muestran en la Figura 13.

Figura 13: Curvas de Kaplan-Meier para SG en pacientes de riesgo intermedio/alto (CA209214)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab

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

Sunitinib

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

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

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

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

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

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

Los resultados de eficacia para los pacientes de riesgo intermedio/alto del análisis primario (seguimiento mínimo de 17,5 meses) se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21: Resultados de eficacia en pacientes de riesgo intermedio/alto (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
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)

^a Basado en un modelo de riesgo proporcional estratificado.

^b Basado en una prueba de rangos logarítmicos estratificada.

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

^d Diferencia ajustada por estrato.

^e Basado en el método DerSimonian-Laird estratificado.

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

^g Calculada utilizando el método de Kaplan-Meier.

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

“+” indica una observación censurada.

NE = no estimable

Se realizó un análisis actualizado de SG cuando todos los pacientes tenían un seguimiento mínimo de 24 meses (ver Figura 13). 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. A los 18 meses, la tasa de SG fue 74,3 (IC del 95% 69,8-78,2) para nivolumab en

combinación con ipilimumab y 59,9 (IC del 95% 54,9-64,5) para sunitinib. A los 24 meses, la tasa de SG fue 66,5 (IC del 95% 61,8-70,9) para nivolumab en combinación con ipilimumab y 52,9 (IC del 95% 47,9-57,7) para sunitinib.

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

Linfoma de Hodgkin clásico

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

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

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

Se han integrado los datos de los 80 pacientes de la Cohorte B del ensayo CA209205 y de los 15 pacientes del ensayo CA209039 que recibieron tratamiento con brentuximab vedotina después de un TAPH. También se presentan los datos de 100 pacientes de la Cohorte C del ensayo CA209205 que recibieron brentuximab antes y/o después de TAPH. Las características basales fueron similares en los dos ensayos y cohortes (ver Tabla 22 a continuación).

Tabla 22: 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 23.

Tabla 23: Resultados de eficacia en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en recaída/refractario

	CA209205 Cohorte B ^a y CA209039 (n = 95/12,0)	CA209205 Cohorte B ^a (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Número (n)/ Seguimiento mínimo (meses)			
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 24 se presentan datos de mayor duración de seguimiento para la cohorte B (mínimo 20,5 meses) y datos de eficacia para la Cohorte C del ensayo CA209205.

Tabla 24: Resultados de eficacia actualizados en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractarios de mayor duración de seguimiento del ensayo CA209205

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

“+” representa una observación censurada.

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

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

^c Determinada para los sujetos con RC o RP

NE = no estimado

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

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

Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

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

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

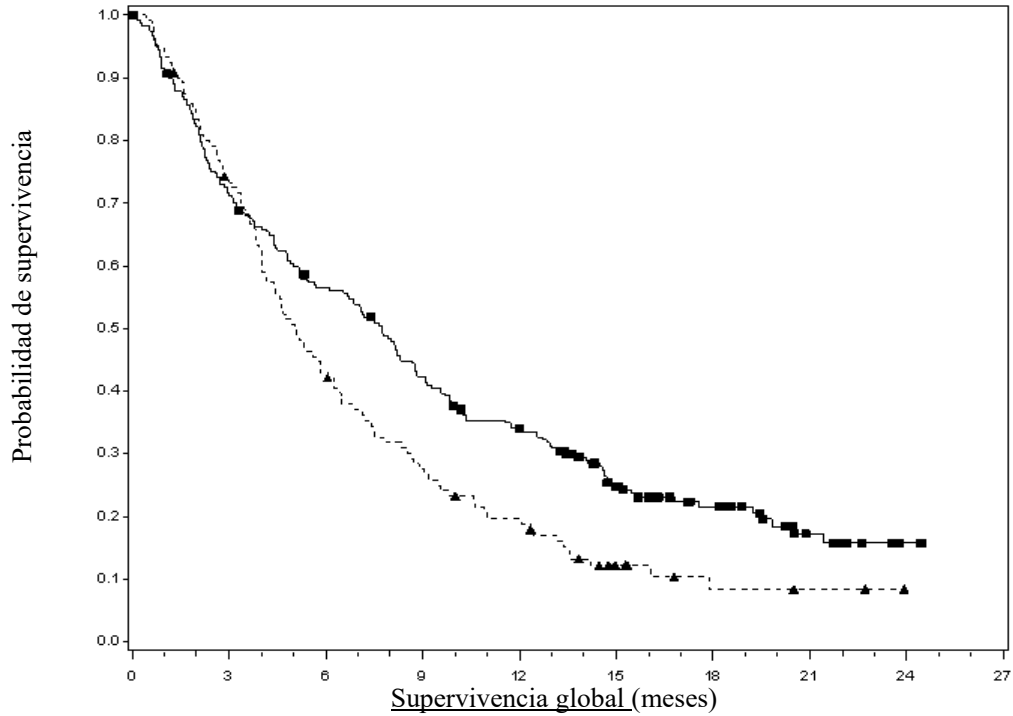
Un total de 361 pacientes fueron aleatorizados para recibir o nivolumab 3 mg/kg (n = 240) administrados por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas o el tratamiento de elección del investigador cetuximab (n = 15), 400 mg/m² dosis de carga seguido por 250 mg/m² semanales o metotrexato (n = 52)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

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

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

Con un seguimiento mínimo de 11,4 meses, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG para los pacientes aleatorizados al grupo de nivolumab comparado con el grupo de tratamiento de elección del investigador. Las curvas Kaplan-Meier para SG se muestran en la Figura 13. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 25.

Figura 14: Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209141)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab

240 169 132 98 76 45 27 12 3

Elección del investigador

121 88 51 32 22 9 4 3 0

- Nivolumab 3 mg/kg (acontecimientos: 184/240), mediana e IC 95%: 7,72 (5,68; 8,77)
- -▲- - Elección del investigador (acontecimientos: 105/121), mediana e IC 95%: 5,06 (4,04; 6,24)

Tabla 25: Resultados de eficacia (CA209141)

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

^a Derivado de un modelo de riesgo proporcional estratificado.

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

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

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

Los pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor en todos los niveles de expresión predefinidos en el grupo de nivolumab demostraron una mayor probabilidad de mejorar la supervivencia, comparado con el grupo de elección del investigador. La magnitud del beneficio de SG fue consistente para los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor de $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ o $\geq 10\%$ (ver Tabla 26).

Tabla 26: 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 27). 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 27: 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	4,60	3,19	1,97	19,7	0
	0,43 (0,28; 0,67)		0,48 (0,31; 0,75)		(10,6; 31,8)	(0; 7,5)
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC rara^d (27 nivolumab, 14 elección del investigador)	6,67	4,93	1,99	2,04	11,1	7,1
	0,89 (0,44; 1,80)		0,93 (0,46; 1,88)		(2,4; 29,2)	(0,2; 33,9)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC abundante^d (43 nivolumab, 25 elección del investigador)	11,73	6,51	2,10	2,73	18,6	12,0
	0,67 (0,38; 1,18)		0,96 (0,55; 1,67)		(8,4; 33,4)	(2,5; 31,2)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC rara^d (27 nivolumab, 10 elección del investigador)	3,71	4,85	1,84	2,12	3,7	10,0
	1,09 (0,50; 2,36)		1,91 (0,84; 4,36)		(< 0,1; 19,0)	(0,3; 44,5)

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

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

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

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

Los pacientes evaluados por el investigador como cáncer orofaríngeo primario se analizaron para el VPH (determinación de p16 por inmunohistoquímica [IHC]). El beneficio de SG se observó con independencia del estado del VPH (VPH-positivo: HR = 0,63; IC 95%: 0,38; 1,04, VPH-negativo: HR = 0.64; IC 95% : 0,40; 1,03, y VPH-desconocido HR = 0,78; IC 95%: 0,55; 1,10).

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

Carcinoma urotelial

Estudio abierto fase 2 (CA209275)

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

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

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

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

Tabla 28: 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%	≥ 1%
Respuesta objetiva confirmada (IC 95%)	16% (10,3; 22,7) n=146	25% (17,7; 33,6) n=124
Mediana de duración de la respuesta Meses (rango)	10,4 (3,7; 12,0 ⁺)	No alcanzada (1,9 ⁺ ; 12,0 ⁺)
Supervivencia libre de progresión		
Mediana (IC 95%) meses	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Tasa (IC 95%) a 6 meses	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)
Supervivencia global		
Mediana (IC 95%) meses	5,9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NE)
Tasa (IC 95%) a 12 meses	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

⁺ indica una observación censurada.

^a mediana de seguimiento de 11,5 meses.

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

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

NE: no estimable

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

Estudio abierto fase 1/2 (CA209032)

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

Carcinoma de células escamosas de esófago

La seguridad y eficacia de nivolumab 240 mg en monoterapia para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE) irrecesable 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 a 87 años), 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 29 y la Figura 15.

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

	nivolumab (n = 210)	elección del investigador (n = 209)
Supervivencia Global		
Eventos (%)	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%)	33 (19,3%)	34 (21,5%)
	(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		
Eventos (%)	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.

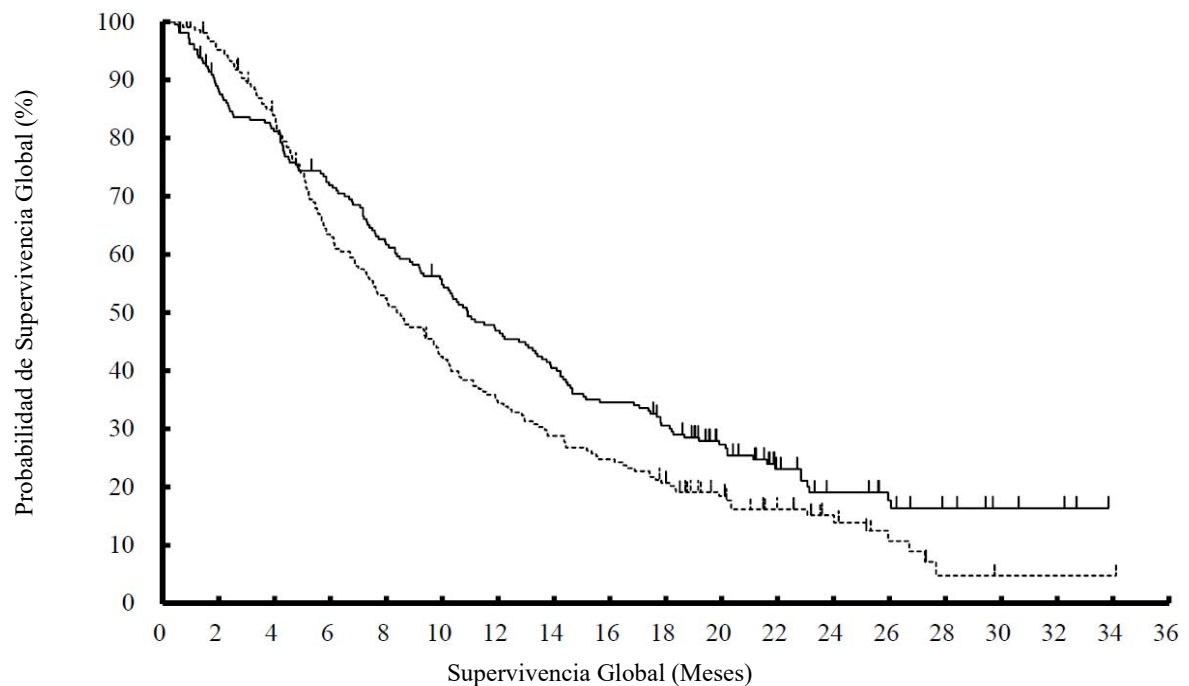
^b Basado en el modelo de riesgo proporcional estratificado.

^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 15: Curvas de Kaplan-Meier de SG (ONO-4538-24/CA209473)



Número de Sujetos en Riesgo

Nivolumab

210 182 167 147 126 111 95 82 70 60 43 25 17 13 7 4 3 0 0

Elección del investigador

209 196 169 126 105 84 68 57 49 40 27 17 12 6 2 1 1 1 0

—— Nivolumab - - - - - Elección del investigador

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.

Seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Insuficiencia hepática

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

No se han realizado estudios de fertilidad con nivolumab.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato sódico dihidratado
Cloruro sódico
Manitol (E421)

Ácido pentético (ácido dietilentriaminopentaacético)
Polisorbato 80 (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

Una vez abierto

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

Tras la preparación de la perfusión

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 durante su utilización	
	Almacenamiento a 2°C a 8°C protegida de la luz	Almacenamiento a temperatura ambiente ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) 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.	24 horas	8 horas (del total de 24 horas 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 24 horas entre 2°C y 8°C, u 8 horas (del total de las 24 horas de almacenamiento) a temperatura ambiente ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), a menos que la solución para perfusión se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

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

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Preparación y administración

Cálculo de la dosis

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

Nivolumab en monoterapia

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

Nivolumab en combinación con ipilimumab

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

- La dosis total de nivolumab en mg = el peso del paciente en kg × 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 y quimioterapia

La dosis prescrita para un paciente es 360 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 hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

DD/MM/YYYY

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Bristol-Myers Squibb Company
6000 Thompson Road
East Syracuse, New York 13057
Estados Unidos

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, New Hampshire 03801
Estados Unidos

Samsung Biologics Co. Ltd.
300, Songdo Bio Way (Daero)
Yeonsu-gu, Incheon, 21987
Corea

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlanda

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 ANAGNI (FR)
Italia

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad actualizados (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

El TAC debe acordar en cada Estado Miembro donde OPDIVO se comercialice, que todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que se espera prescriban y utilicen OPDIVO tengan acceso a/se les facilite la tarjeta de información para el paciente.

- **La tarjeta de información para el paciente** contendrá los siguientes mensajes clave:

Que el tratamiento con OPDIVO puede aumentar el riesgo de:

- Neumonitis inmuno-relacionada
 - Colitis inmuno-relacionada
 - Hepatitis inmuno-relacionada
 - Nefritis e insuficiencia renal inmuno-relacionadas
 - Endocrinopatías inmuno-relacionadas
 - Reacciones adversas cutáneas inmuno-relacionadas
 - Otras reacciones adversas inmuno-relacionadas
- Signos y síntomas de las cuestiones de seguridad y cómo buscar la atención de un profesional sanitario
 - Detalles para contactar con el prescriptor de OPDIVO

• Obligación de llevar a cabo medidas posautorización

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
1. Estudio de eficacia post-autorización (EPA): el TAC debe presentar la adenda al informe final del Estudio para el ensayo CA209205 con los datos de Supervivencia Global y los datos del esquema de discontinuación en la Cohorte C.	30 junio 2021
2. El TAC debe presentar los datos finales de SG del estudio CA209238: Estudio fase 3, aleatorizado, doble ciego de OPDIVO frente a Yervoy en pacientes con melanoma estadio IIIb/c o estadio IV tras resección completa.	4Q2020
3. Estudio posautorización de eficacia (EPAE): con el objetivo de dilucidar la contribución de ipilimumab a la eficacia y toxicidad de la combinación de nivolumab e ipilimumab, el TAC debe realizar y presentar los resultados de un ensayo clínico aleatorizado comparando la eficacia y seguridad de la combinación de nivolumab e ipilimumab con nivolumab en monoterapia en	30 septiembre 2021

pacientes adultos no tratados previamente con carcinoma de células renales avanzado de riesgo intermedio/alto y con un espectro adecuado de niveles de expresión de PD-L1. Este estudio se debe realizar de acuerdo a un protocolo acordado.	
--	--

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OPDIVO 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión
nivolumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de concentrado contiene 10 mg de nivolumab.
Cada vial de 4 ml contiene 40 mg de nivolumab.
Cada vial de 10 ml contiene 100 mg de nivolumab.
Cada vial de 24 ml contiene 240 mg de nivolumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: citrato sódico dihidratado, cloruro sódico, manitol (E421), ácido pentético, polisorbato 80 (E433), hidróxido sódico, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables.

Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión.

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml
240 mg/24 ml

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.
Para un solo uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1014/001 vial de 40 mg
EU/1/15/1014/002 vial de 100 mg
EU/1/15/1014/003 vial de 240 mg

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OPDIVO 10 mg/ml concentrado estéril
nivolumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de concentrado contiene 10 mg de nivolumab.
Cada vial de 24 ml contiene 240 mg de nivolumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: citrato sódico dihidratado, cloruro sódico, manitol (E421), ácido pentético, polisorbato 80 (E433), hidróxido sódico, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado estéril

240 mg/24 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía IV
Para un solo uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1014/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

OPDIVO 10 mg/ml concentrado estéril
nivolumab
Vía IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NUMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

OPDIVO 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión nivolumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Es importante que tenga siempre con usted, la "Tarjeta de información para el paciente" durante el tratamiento.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es OPDIVO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar OPDIVO
3. Cómo usar OPDIVO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de OPDIVO
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es OPDIVO y para qué se utiliza

OPDIVO es un medicamento que se utiliza para tratar:

- melanoma avanzado (un tipo de cáncer de piel) en adultos
- melanoma tras resección completa en adultos (el tratamiento después de la cirugía se denomina terapia adyuvante)
- cáncer de pulmón no microcítico avanzado (un tipo de cáncer de pulmón) en adultos
- carcinoma de células renales avanzado (cáncer de riñón avanzado) en adultos
- linfoma de Hodgkin clásico que ha reaparecido o que no ha respondido a tratamientos previos, incluyendo un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (un trasplante de sus propias células productoras de sangre) en adultos
- cáncer de cabeza y cuello avanzado en adultos
- carcinoma urotelial avanzado (cáncer de vejiga y del tracto urinario) en adultos.
- cáncer de esófago avanzado (cáncer del tubo que une la boca con el estómago) en adultos.

Contiene nivolumab como principio activo, que es un anticuerpo monoclonal, un tipo de proteína diseñada para reconocer y atacar una sustancia diana específica que se encuentra en el cuerpo.

Nivolumab ataca y bloquea una proteína diana llamada receptor de muerte programada-1 (PD-1), que puede inhibir la actividad de las células T (un tipo de glóbulos blancos de la sangre que forman parte del sistema inmunitario, la defensa natural del organismo). Atacando a PD-1, nivolumab bloquea su acción y previene de la inhibición de sus células T. Esto ayuda a aumentar su actividad frente a las células del melanoma, del cáncer de pulmón, del cáncer de riñón, del linfoma, del cáncer de cabeza y cuello, del cáncer de vejiga o de esófago.

OPDIVO se puede administrar en combinación con otros medicamentos anti cancerosos. Es importante que también lea el prospecto de los otros medicamentos. Si tiene alguna duda sobre estos medicamentos, por favor consulte a su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar OPDIVO

No use OPDIVO

- si es **alérgico** a nivolumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 "Contenido del envase e información adicional"). En caso de duda **consulte a su médico**.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar OPDIVO, ya que puede producir:

- **Problemas en su corazón** como una alteración en el ritmo o la frecuencia del latido cardíaco o un ritmo cardíaco anormal.
- **Problemas en sus pulmones** como dificultad para respirar o tos. Estos pueden ser signos de inflamación de los pulmones (neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial).
- **Diarrea** (heces acuosas, sueltas o blandas) o cualquier síntoma de **inflamación de los intestinos** (colitis), tales como dolor de estómago o presencia de moco o sangre en las heces.
- **Inflamación del hígado (hepatitis)**. Los signos y síntomas de hepatitis pueden incluir pruebas de función hepática anormales, amarilleamiento de los ojos o la piel (ictericia), dolor en la parte derecha del área del estómago o cansancio.
- **Inflamación o problemas con sus riñones**. Los signos y síntomas pueden incluir pruebas de función renal anormales, disminución del volumen de orina.
- **Problemas con las glándulas productoras de hormonas** (como la hipófisis, la tiroides, las paratiroides y las suprarrenales) que pueden afectar al funcionamiento de estas glándulas. Los signos y síntomas de que estas glándulas no están funcionando adecuadamente, son fatiga (cansancio extremo), cambios de peso, dolor de cabeza, disminución de los niveles de calcio en sangre y alteraciones visuales.
- **Diabetes** (los síntomas incluyen sed excesiva, el paso de una gran cantidad incrementada de orina, aumento del apetito con pérdida de peso, sentirse cansado, somnolencia, debilidad, depresión, irritabilidad y en general no sentirse bien) o **cetoacidosis diabética** (ácido en la sangre producido por la diabetes).
- **Inflamación de la piel** que puede conducir a reacción cutánea grave (conocida como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson). Los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves pueden incluir erupción, picor y descamación de la piel (posiblemente mortal).
- **Inflamación de los músculos** como miocarditis (inflamación del músculo cardíaco), miositis (inflamación de los músculos) y rabdomiolisis (rigidez en los músculos y articulaciones, espasmos musculares). Los signos y síntomas pueden incluir dolor muscular, rigidez, debilidad, dolor torácico o fatiga grave.
- **Rechazo de trasplantes de órganos sólidos**.
- **Enfermedad del injerto contra huésped**.
- **Linfocitosis hemofagocítica**. Una enfermedad rara en la que el sistema inmunitario produce demasiadas células para combatir infecciones, por lo demás normales, denominadas histiocitos y linfocitos. Los síntomas pueden incluir un aumento del tamaño del hígado o del bazo, erupción cutánea, aumento del tamaño de los ganglios linfáticos, problemas respiratorios, tendencia a la formación de hematomas, anomalías renales y problemas cardíacos.

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de estos signos o síntomas, o si éstos empeoraran. **No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos por su cuenta**. Su médico puede

- administrarle otros medicamentos para evitar complicaciones y reducir sus síntomas,
- detener la administración de la siguiente dosis de OPDIVO,
- suspender de forma permanente su tratamiento con OPDIVO.

Tenga en cuenta que estos signos y síntomas **a veces se producen de forma tardía** y podrían aparecer semanas o meses después de recibir su última dosis de tratamiento. Antes del tratamiento, su médico comprobará su estado de salud general. También se le realizarán **análisis de sangre** durante su tratamiento.

Compruebe con su médico antes de recibir OPDIVO si:

- tiene una **enfermedad autoinmune** (un trastorno en el que el organismo ataca a sus propias células);
- tiene **melanoma ocular**;

- le han administrado previamente ipilimumab, otro medicamento para tratar el melanoma, y ha experimentado **efectos adversos graves** a consecuencia de ese medicamento;
- le han dicho que su **cáncer se ha extendido a su cerebro**;
- tiene antecedentes de **inflamación de los pulmones**;
- ha estado tomando **medicamentos que deprimen su sistema inmunitario**.

Complicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos, que usan progenitores hematopoyéticos de donante (allogénico) después del tratamiento con OPDIVO. Estas complicaciones pueden ser graves y pueden resultar mortales. Su médico controlará signos de complicaciones si usted ha tenido un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Niños y adolescentes

OPDIVO no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de OPDIVO con otros medicamentos

Antes de recibir OPDIVO informe a su médico si está tomando algún medicamento que suprima su sistema inmunitario, como corticosteroides, puesto que estos medicamentos pueden interferir con el efecto de OPDIVO. Sin embargo, una vez en tratamiento con OPDIVO, su médico, puede administrarle corticosteroides para reducir cualquier efecto adverso posible que pudiese tener durante su tratamiento y esto no impactará en el efecto del medicamento.

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. **No tome ningún otro medicamento** durante su tratamiento sin consultarlo primero con su médico.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, **consulte a su médico**.

No use OPDIVO si está embarazada, a menos que su médico se lo diga específicamente. Se desconocen los efectos de OPDIVO en mujeres embarazadas, pero es posible que el principio activo, nivolumab, pueda ocasionar daños fetales.

- Debe utilizar **un método anticonceptivo eficaz** mientras recibe tratamiento con OPDIVO y, como mínimo, hasta los 5 meses siguientes a la última dosis de OPDIVO, en caso de que sea una mujer que se podría quedar embarazada.
- Si se queda embarazada mientras usa OPDIVO **informe a su médico**.

Se desconoce si OPDIVO pasa a la leche materna. No se puede excluir el riesgo para el lactante.

Pregunte a su médico si puede dar el pecho durante o después del tratamiento con OPDIVO.

Conducción y uso de máquinas

OPDIVO u OPDIVO en combinación con ipilimumab puede tener una influencia pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas; no obstante, tenga precaución al realizar estas actividades, hasta que esté seguro de que OPDIVO no le afecta de forma negativa.

OPDIVO contiene sodio

Informe a su médico si está siguiendo una dieta baja en sodio (baja en sal) antes de recibir OPDIVO. Este medicamento contiene 2,5 mg de sodio por ml de concentrado (principal componente de la sal de cocina/mesa) en cada ml de concentrado. OPDIVO contiene 10 mg de sodio por cada vial de 4 ml, 25 mg de sodio por cada vial de 10 ml o 60 mg de sodio por cada vial de 24 ml, que es equivalente a 0,5%, 1,25% ó 3% respectivamente de la ingesta diaria máxima recomendada de sodio para un adulto.

Usted también encontrará este mensaje clave del prospecto en la "tarjeta de información para el paciente", que le dará su médico. Es importante que tenga siempre con usted esta tarjeta de información para el paciente y se la muestre a su pareja o cuidadores.

3. Cómo usar OPDIVO

Cuánto OPDIVO se administra

Cuando se administra OPDIVO sólo, la dosis recomendada es 240 mg administrados cada 2 semanas o 480 mg administrados cada 4 semanas dependiendo de la indicación.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab para el tratamiento del cáncer de piel, la dosis recomendada de OPDIVO es 1 mg de nivolumab por kilo de su peso corporal durante las primeras 4 dosis (fase de combinación). Posteriormente, la dosis recomendada de OPDIVO es 240 mg administrados cada 2 semanas o 480 mg administrados cada 4 semanas (fase de un único medicamento).

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab para el tratamiento del cáncer de riñón avanzado, la dosis recomendada de OPDIVO es 3 mg de nivolumab por kilo de su peso corporal durante las primeras 4 dosis (fase de combinación). Posteriormente, la dosis recomendada de OPDIVO es 240 mg administrados cada 2 semanas o 480 mg administrados cada 4 semanas (fase de un único medicamento).

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado, la dosis recomendada de OPDIVO es 360 mg cada 3 semanas.

Después de completar 2 ciclos de quimioterapia, OPDIVO se administra en combinación con ipilimumab, la dosis recomendada de OPDIVO es 360 mg cada 3 semanas.

Dependiendo de su dosis, la cantidad adecuada de OPDIVO podría diluirse antes de su uso 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%). Es posible que sea necesario más de un vial de OPDIVO para obtener la dosis necesaria.

Cómo se administra OPDIVO

Usted recibirá tratamiento con OPDIVO en un hospital o una clínica, bajo la supervisión de un médico experimentado.

OPDIVO se le administrará en forma de perfusión (un gotero) en una vena (por vía intravenosa) durante un periodo de tiempo de 30 ó 60 minutos, cada 2 ó 4 semanas, dependiendo de la dosis que reciba. Su médico seguirá administrándole OPDIVO mientras se beneficie de él o hasta que ya no tolere el tratamiento.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos, cada 3 semanas durante las primeras 4 dosis (fase de combinación). Posteriormente, se le administrará en forma de perfusión durante un período de tiempo de 30 ó 60 minutos, cada 2 semanas o 4 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo (fase de un único medicamento).

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado, la dosis recomendada de OPDIVO es 360 mg cada 3 semanas.

Si olvidó usar OPDIVO

Es muy importante que acuda a todas sus citas para recibir OPDIVO. Si falta a alguna de ellas, pregunte a su médico cuándo se puede programar su siguiente dosis.

Si interrumpe el tratamiento con OPDIVO

La interrupción de su tratamiento puede detener el efecto del medicamento. No interrumpa el tratamiento con OPDIVO a menos que lo haya comentado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre su tratamiento o el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab o en combinación con ipilimumab y quimioterapia, primero se le administrará OPDIVO seguido de ipilimumab y después la quimioterapia.

Por favor, consulte el prospecto de los otros medicamentos anti-cancerosos para entender el uso de estos medicamentos. Si tiene alguna duda sobre estos medicamentos, por favor consulte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Su médico los comentará con usted y le explicará los riesgos y beneficios de su tratamiento.

Sea consciente de la importancia de los síntomas de inflamación. OPDIVO actúa sobre su sistema inmunitario y podría causar inflamación en alguna parte de su cuerpo. La inflamación podría causar un daño grave a su cuerpo y algunas condiciones inflamatorias podrían suponer una amenaza para la vida y necesitaría tratamiento o la retirada de OPDIVO.

Se han notificado los siguientes efectos adversos **con OPDIVO solo**:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Disminución de algunas células de la serie blanca de la sangre
- Diarrea (heces acuosas, sueltas o blandas), náuseas
- Erupción cutánea, en ocasiones con ampollas, picor
- Sensación de cansancio o debilidad

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Infecciones del tracto respiratorio superior
- Reacción alérgica, reacciones relacionadas con la perfusión del medicamento
- Disminución de la función de la glándula tiroides (que puede provocar cansancio o aumento de peso), aumento de la función de la glándula tiroides (que puede producir un aumento de la frecuencia cardíaca, sudoración y pérdida de peso)
- Apetito disminuido
- Inflamación de los nervios (que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o quemazón de los brazos y las piernas), cefalea, mareo
- Elevación de la tensión sanguínea (hipertensión)
- Inflamación de los pulmones (neumonitis), caracterizada por tos y dificultad para respirar, falta de aliento (disnea), tos
- Inflamación de los intestinos (colitis), úlceras en la boca y herpes (estomatitis), vómitos, dolor de estómago, estreñimiento, boca seca
- Cambio del color de la piel en parches (vitíligo), piel seca, enrojecimiento de la piel, pérdida inusual o debilitamiento del cabello
- Dolor en los músculos, huesos (dolor musculoesquelético) y articulaciones (artralgia)
- Fiebre, edema (hinchazón)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Infección pulmonar grave (neumonía), bronquitis
- Elevación de algunas células de la serie blanca de la sangre
- Disminución de la secreción de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales (glándulas situadas encima de los riñones), baja actividad de funcionamiento (hipopituitarismo) o inflamación (hipofisitis) de la glándula pituitaria situada en la base del cerebro, hinchazón de la glándula tiroides en el cuello, diabetes
- Deshidratación, aumento del nivel de ácido en la sangre
- Nervios dañados causando entumecimiento y debilidad (polineuropatía), inflamación de los nervios causada por el ataque del cuerpo a sí mismo que causan insensibilidad, debilidad, hormigueo o quemazón (neuropatía autoinmune)
- Inflamación de los ojos (que produce dolor y enrojecimiento), visión borrosa, ojos secos
- Latido cardíaco rápido, inflamación de la cubierta del corazón y acumulación de líquido alrededor del corazón (trastornos pericárdicos)

- Líquido alrededor de los pulmones
- Inflamación del páncreas (pancreatitis), inflamación del estómago (gastritis)
- Inflamación del hígado (hepatitis)
- Condición grave de la piel que causa enrojecimiento, con frecuencia manchas que pican, similares a la erupción del sarampión que comienza en las extremidades y a veces en la cara y en el resto del cuerpo (eritema multiforme), enfermedad cutánea con zonas abultadas de piel roja, con frecuencia con escamas plateadas (psoriasis), condición de la piel de la cara donde la nariz y las mejillas están enrojecidas de forma inusual (rosácea), urticaria (picor, erupción abultada)
- Inflamación de los músculos que causa dolor o rigidez (polimialgia reumática), inflamación de las articulaciones (artritis)
- Inflamación del riñón, insuficiencia renal (incluyendo pérdida repentina de la función renal)
- Dolor, dolor en el pecho

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- Una enfermedad que causa inflamación o aumento de los nódulos linfáticos (linfadenitis de Kikuchi)
- Reacción alérgica que puede ser mortal
- Ácido en la sangre producido por la diabetes (cetoacidosis diabética)
- Inflamación temporal de los nervios que causa dolor, debilidad y parálisis en las extremidades (síndrome de Guillain - Barré); pérdida de la vaina protectora de los nervios (desmielinización); una condición en la que los músculos se debilitan y se cansan fácilmente (síndrome miasténico)
- Inflamación en el cerebro
- Cambios en el ritmo o la frecuencia del latido cardíaco, ritmo cardíaco anormal, inflamación del músculo cardíaco
- Enfermedad inflamatoria de los vasos sanguíneos
- Líquido en los pulmones
- Úlceras en el intestino delgado
- Obstrucción de los conductos biliares
- Descamación de la piel grave y posiblemente mortal (necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson)
- Enfermedad en la que el sistema inmune ataca a las glándulas que producen la humedad para el cuerpo, tales como lágrimas y saliva (síndrome de Sjögren), dolor en los músculos, sensibilidad o debilidad muscular, no causadas por el ejercicio (miopatía), inflamación de los músculos (miositis), rigidez en los músculos y articulaciones, espasmo muscular (rabortomilosis)

Otros efectos adversos que se han notificado con frecuencia no conocida (no se puede estimar con los datos disponibles):

- Inflamación temporal y reversible no infecciosa de la membrana protectora que rodea el cerebro y la médula espinal (meningitis aséptica)
- Rechazo de transplante de órganos sólidos
- Enfermedades crónicas asociadas con una acumulación de células inflamatorias en varios órganos y tejidos, más frecuentemente en los pulmones (sarcoïdosis)
- Disminución de la función de las glándulas paratiroides
- Un grupo de complicaciones metabólicas que ocurren después de un tratamiento de cáncer caracterizadas por altos niveles de potasio y fosfato y bajos niveles de calcio en sangre (síndrome de lisis tumoral)
- Una alteración inflamatoria (más probablemente de origen autoinmune) que afecta a los ojos, la piel y las membranas de los oídos, el cerebro y la médula espinal (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada)
- Una condición donde el sistema inmunológico produce demasiadas células que combaten infecciones llamadas histiocitos y linfocitos que pueden causar varios síntomas (llamada linfocitosis hematofagocítica)

Se han notificado los siguientes efectos adversos **con OPDIVO en combinación** (la frecuencia y gravedad de los efectos adversos puede variar con la combinación de medicamentos anti-cancerosos recibidos):

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Disminución de la actividad de la glándula tiroidea (que puede causar cansancio o aumento de peso), aumento de la actividad de la glándula tiroidea (que puede causar aumento de la frecuencia cardíaca, sudoración y pérdida de peso)
- Apetito disminuido
- Dolor de cabeza
- Falta de aliento (disnea)
- Inflamación de los intestinos (colitis), diarrea (heces acuosas, sueltas o blandas), vómitos, náuseas, dolor de estómago
- Erupción cutánea, en ocasiones con ampollas, picor
- Dolor en las articulaciones (artralgia), dolor en los músculos y huesos (dolor musculoesquelético)
- Sensación de cansancio o debilidad, fiebre

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Infección pulmonar grave (neumonía), infecciones del tracto respiratorio superior, inflamación del ojo (conjuntivitis)
- Elevación de algunas células de la serie blanca de la sangre, disminución de los neutrófilos con fiebre
- Reacción alérgica, reacciones relacionadas con la perfusión del medicamento
- Disminución de la secreción de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales (glándulas situadas encima de los riñones), disminución de la actividad (hipopituitarismo) o inflamación (hipofisitis) de la glándula pituitaria situada en la base del cerebro, hinchazón de la glándula tiroidea, diabetes
- Deshidratación, disminución de los niveles de albúmina y fosfatos en sangre
- Inflamación de los nervios (que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o quemazón de los brazos y las piernas), mareo
- Inflamación de los ojos (que produce dolor y enrojecimiento), visión borrosa, ojo seco
- Latido cardíaco rápido
- Elevación de la tensión sanguínea (hipertensión)
- Inflamación de los pulmones (neumonitis, caracterizada por tos y dificultad para respirar), líquido en los pulmones, coágulos sanguíneos, tos
- Úlceras en la boca y herpes (estomatitis), inflamación del páncreas (pancreatitis), estreñimiento, boca seca
- Inflamación del hígado
- Cambio del color de la piel en parches (vitíligo), piel seca, enrojecimiento de la piel, pérdida inusual o debilitamiento del cabello, urticaria (erupción con picor)
- Inflamación de las articulaciones (artritis), espasmo muscular, debilidad muscular
- Insuficiencia renal (incluyendo pérdida repentina de la función renal)
- Edema (hinchazón), dolor, dolor torácico, escalofríos

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Bronquitis
- Inflamación no infecciosa temporal y reversible de las membranas protectoras alrededor del cerebro y la médula espinal (meningitis aséptica)
- Enfermedades crónicas asociadas con la acumulación de células inflamatorias en varios órganos y tejidos, más comúnmente en los pulmones (sarcoidosis)
- Aumento de los niveles de ácido en la sangre
- Ácido en la sangre producido por diabetes (cetoacidosis diabética)
- Disminución de la función de las glándulas paratiroides
- Inflamación temporal de los nervios que causa dolor, debilidad y parálisis en las extremidades (síndrome de Guillain-Barré); nervios dañados causando entumecimiento y debilidad (polineuropatía); inflamación de los nervios; pie caído (parálisis del nervio peroneo); inflamación de los nervios causada por el ataque del cuerpo a sí mismo, que causan insensibilidad, debilidad, hormigueo o quemazón (neuropatía autoinmune); debilidad muscular y cansancio sin atrofia (miastenia grave)
- Inflamación en el cerebro

- Cambios en el ritmo o la frecuencia del latido cardíaco, ritmo cardíaco anormal, inflamación del músculo cardíaco, latido cardíaco lento
- Perforación intestinal, inflamación del estómago (gastritis), inflamación del duodeno
- Enfermedad cutánea con zonas abultadas de piel roja, con frecuencia con escamas plateadas (psoriasis), enfermedad grave de la piel que causa manchas rojas, a menudo con picor, similares a la erupción del sarampión, que comienza en las extremidades y a veces en la cara y el resto del cuerpo (eritema multiforme)
- Descamación de la piel grave y posiblemente mortal (síndrome de Stevens-Johnson)
- Enfermedad crónica de las articulaciones (espondiloartropatía), enfermedad en la cual el sistema inmunitario ataca las glándulas que producen la hidratación del cuerpo, tales como lágrimas y saliva (síndrome de Sjögren), dolor en los músculos, sensibilidad o debilidad muscular, no causadas por el ejercicio (miopatía), inflamación de los músculos (miositis), rigidez en los músculos y las articulaciones, espasmos musculares (rabdomiolisis), inflamación de los músculos causando dolor o rigidez (polimialgia reumática)
- Inflamación del riñón

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- Descamación de la piel grave y posiblemente mortal (necrólisis epidérmica tóxica)

Otros efectos adversos que se han notificado con frecuencia no conocida (no se puede estimar con los datos disponibles):

- Rechazo de trasplante de órganos sólidos
- Un grupo de complicaciones metabólicas que se producen después del tratamiento del cáncer caracterizadas por niveles altos en sangre de potasio y fosfato, y niveles bajos en sangre de calcio (síndrome de lisis tumoral)
- Un trastorno inflamatorio (muy probablemente de origen autoinmune) que afecta a los ojos, la piel y las membranas de los oídos, el cerebro y la médula espinal (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada)
- Inflamación de la cubierta del corazón y acumulación de líquido alrededor del corazón (trastornos pericárdicos)
- Una enfermedad en la que el sistema inmunitario genera demasiadas células para combatir infecciones, denominadas histiocitos y linfocitos, que pueden causar varios síntomas (lo que se conoce como linfohistiocitosis hemofagocítica)

Si experimenta alguno de los efectos adversos descritos más arriba, **informe a su médico inmediatamente**. No intente tratar estos síntomas con otros medicamentos por su cuenta.

Cambios en los resultados de los análisis de laboratorio

OPDIVO solo o en combinación puede provocar cambios en los resultados de los análisis de laboratorio efectuados por su médico, entre otros:

- Pruebas de función hepática anormales (aumento de la concentración en sangre de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, gamma-glutamyl transferasa o fosfatasa alcalina, aumento de los niveles sanguíneos del producto de desecho bilirrubina)
- Pruebas de función renal anormales (aumento de la concentración de creatinina en sangre)
- Niveles altos (hiperglucemia) o bajos (hipoglucemia) de azúcar en la sangre
- Disminución del recuento de glóbulos rojos (que transportan oxígeno), glóbulos blancos (importantes para combatir las infecciones) o plaquetas (las células que ayudan a la coagulación sanguínea)
- Aumento del nivel de la enzima que rompe las grasas y de la enzima que rompe el almidón
- Aumento o disminución de la cantidad de calcio o potasio
- Aumento o disminución de los niveles de magnesio o sodio en la sangre
- Disminución del peso corporal
- Aumento de la cantidad de la hormona estimulante tiroidea

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, **consulte a su médico**, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de

efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de OPDIVO

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

No congelar.

Conservar este medicamento en el embalaje 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.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de OPDIVO

- El principio activo es nivolumab.
Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de nivolumab.
Cada vial contiene 40 mg (en 4 ml), 100 mg (en 10 ml) o 240 mg (en 24 ml) de nivolumab.
- Los demás componentes son citrato sódico dihidratado, cloruro sódico (ver sección 2 "OPDIVO contiene sodio"), manitol (E421), ácido pentético, polisorbato 80 (E433), hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de OPDIVO y contenido del envase

OPDIVO concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril) es un líquido de transparente a opalescente, de incoloro a amarillo pálido que puede contener algunas (pocas) partículas.

Está disponible en envases que contienen 1 vial de 4 ml, 1 vial de 10 ml o 1 vial de 24 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Fabricante

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 ANAGNI (FR)
Italia

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

Bristol-Myers Squibb Kft.
Тел.: + 359 2 4942 480

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42-350)

Eesti

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 1 2078 508

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Ísland

Bristol_Myers Squibb AB hjá Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: +370 52 369140

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 808 9433

Malta

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 356 23976333

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd.
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 20833 600

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Latvija

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: +371 66164750

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:**Preparación y administración de OPDIVO**

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

Cálculo de la dosis

Puede ser necesario más de un vial 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 concentrado de OPDIVO** 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 y quimioterapia:

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

Preparación de la perfusión

Hay que garantizar una manipulación aséptica al preparar la perfusión.

OPDIVO se puede utilizar para la 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 la 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.
- OPDIVO concentrado 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 intravenosa (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 período 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
- Contenedores de poliolefina
- Frascos de vidrio
- Equipos de perfusión de PVC
- 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%).

Condiciones de conservación y periodo de validez

Vial sin abrir

OPDIVO se debe **conservar en nevera** (2°C-8°C). Los viales se deben mantener en el embalaje original para protegerlos de la luz. OPDIVO no se debe congelar.

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

No utilice OPDIVO después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Perfusión de OPDIVO

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 durante su utilización	
	Almacenamiento a 2°C a 8°C protegida de la luz	Almacenamiento a temperatura ambiente ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) 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.	24 horas	8 horas (del total de 24 horas 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 24 horas entre 2°C y 8°C, u 8 horas (del total de las 24 horas de almacenamiento) a temperatura ambiente ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), a menos que la solución para perfusión se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Eliminación

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