

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 12 ml contiene 120 mg de nivolumab.

Un vial de 24 ml contiene 240 mg de nivolumab.

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

Excipiente con efecto conocido

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

Cada vial de 4 ml de este concentrado contiene 0,94 mg de polisorbato 80.

Cada vial de 10 ml de este concentrado contiene 2,14 mg de polisorbato 80.

Cada vial de 12 ml de este concentrado contiene 2,6 mg de polisorbato 80.

Cada vial de 24 ml de este concentrado contiene 5,0 mg de polisorbato 80.

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 está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con melanoma en estadio IIB o IIC o melanoma con afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica que hayan sido sometidos a resección completa (ver sección 5.1).

OPDIVO en monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

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

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

OPDIVO en combinación con quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón no microcítico resecable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (ver sección 5.1 para los criterios de selección).

OPDIVO en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de OPDIVO en monoterapia como tratamiento adyuvante, está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico resecable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (ver sección 5.1 para los criterios de selección).

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

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

Mesotelioma pleural maligno (MPM)

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

Carcinoma de células renales (CCR)

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

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

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

Linfoma de Hodgkin clásico (LHc)

OPDIVO en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbacina (AVD) está indicado para adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con linfoma de Hodgkin clásico en estadio III o IV no tratado previamente.

OPDIVO en combinación con brentuximab vedotina está indicado para el tratamiento de niños a partir de 5 años de edad, adolescentes y adultos de hasta 30 años de edad con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario después de una línea de tratamiento previa (ver sección 5.1).

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 (CU)

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

OPDIVO en combinación con cisplatino y gemcitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma urotelial irresecable o metastásico.

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

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

OPDIVO en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos o inestabilidad de microsatélites alta en los siguientes casos:

- tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal irresecable o metastásico;
- tratamiento del cáncer colorrectal metastásico después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina (ver sección 5.1).

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

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

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

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

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

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

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

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

Carcinoma hepatocelular (CHC)

OPDIVO en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o avanzado.

4.2 Posología y forma de administración

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

Evaluación de PD-L1

Si se especifica en la indicación, la selección del paciente para el tratamiento con OPDIVO en función de la expresión de PD-L1 en el tumor se debe evaluar mediante un producto sanitario para diagnóstico *in vitro* con marcado CE. Si no se dispone de un diagnóstico *in vitro* con marcado CE, se debe utilizar una prueba validada alternativa (ver las secciones 4.1, 4.4 y 5.1).

Evaluación de MSI/MMR

Si se especifica en la indicación, la selección del paciente para el tratamiento con OPDIVO en función del estado MSI-H/dMMR del tumor se debe evaluar mediante un producto sanitario para diagnóstico *in vitro* con marcado CE y previsto para este uso. Si no se dispone de un diagnóstico *in vitro* con marcado CE, se debe utilizar una prueba validada alternativa (ver las secciones 4.1, 4.4 y 5.1).

Posología

OPDIVO en monoterapia

La dosis recomendada de OPDIVO es nivolumab 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas dependiendo de la indicación y de la población (ver las secciones 5.1 y 5.2), 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**)	Adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad y con un peso mínimo de 50 kg): 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos o durante 30 minutos (tratamiento adyuvante del melanoma, ver sección 5.1)
	Adolescentes (a partir de 12 años de edad y con un peso inferior a 50 kg): 3 mg/kg cada 2 semanas durante 30 minutos o 6 mg/kg cada 4 semanas durante 60 minutos
Carcinoma de células renales Carcinoma urotelial músculo invasivo (CUMI) (tratamiento adyuvante**)	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos
Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica (tratamiento adyuvante**)	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos durante las primeras 16 semanas, seguido de 480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos
Cáncer de pulmón no microcítico Linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario 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.

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

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

OPDIVO en combinación con ipilimumab

Melanoma

Tabla 2: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en combinación con ipilimumab seguido por nivolumab en monoterapia para melanoma (ver las secciones 5.1 y 5.2)

	Fase de combinación, durante 4 ciclos de administración	Fase de monoterapia
Nivolumab	Adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad: (independientemente del peso) 1 mg/kg cada 3 semanas durante 30 minutos	Adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad y con un peso mínimo de 50 kg): 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos La primera dosis se debe administrar: • 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se administran 240 mg cada 2 semanas; o • 6 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se administran 480 mg cada 4 semanas Adolescentes (a partir de 12 años de edad y con un peso inferior a 50 kg): 3 mg/kg cada 2 semanas durante 30 minutos o 6 mg/kg cada 4 semanas durante 60 minutos La primera dosis se debe administrar: • 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se administran 3 mg/kg cada 2 semanas; o • 6 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se administran 6 mg/kg cada 4 semanas
Ipilimumab	Adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad (independientemente del peso): 3 mg/kg cada 3 semanas durante 30 minutos	-

Mesotelioma pleural maligno (MPM)

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

	Tratamiento de combinación*
Nivolumab	360 mg cada 3 semanas durante 30 minutos
Ipilimumab	1 mg/kg cada 6 semanas durante 30 minutos

*Los pacientes continúan el tratamiento hasta 24 meses si no tienen progresión de la enfermedad.

Carcinoma de células renales (CCR)

Tabla 4: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en combinación con ipilimumab seguido de nivolumab en monoterapia para CCR

	Fase de combinación, durante 4 ciclos de administración	Fase de monoterapia
Nivolumab	3 mg/kg cada 3 semanas durante 30 minutos	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos La primera dosis se debe administrar: • 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se administran 240 mg cada 2 semanas; o • 6 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se administran 480 mg cada 4 semanas.
Ipilimumab	1 mg/kg cada 3 semanas durante 30 minutos	-

Cáncer colorrectal (CRC) dMMR o MSI-H

Tabla 5: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en combinación con ipilimumab seguido de nivolumab en monoterapia para CRC dMMR o MSI-H

		Fase de combinación, durante un máximo de 4 ciclos de administración	Fase de monoterapia
Nivolumab	Tratamiento de primera línea	240 mg cada 3 semanas durante 30 minutos	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos La primera dosis se debe administrar 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab. Se recomienda el tratamiento con nivolumab hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.
	Tratamiento tras quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina	3 mg/kg cada 3 semanas durante 30 minutos	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos La primera dosis de nivolumab se debe administrar 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab.
Ipilimumab		1 mg/kg cada 3 semanas durante 30 minutos	-

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

Tabla 6: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en combinación con ipilimumab para CCEE

	Tratamiento de combinación*
Nivolumab	3 mg/kg cada 2 semanas durante 30 minutos o 360 mg cada 3 semanas durante 30 minutos
Ipilimumab	1 mg/kg cada 6 semanas durante 30 minutos

*Se recomienda el tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

Tabla 7: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en combinación con ipilimumab seguido de nivolumab en monoterapia para CHC (ver las secciones 5.1 y 5.2)

	Fase de combinación, durante un máximo de 4 ciclos de administración	Fase de monoterapia*
Nivolumab	1 mg/kg cada 3 semanas durante 30 minutos	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos La primera dosis se debe administrar 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab.
Ipilimumab	3 mg/kg cada 3 semanas durante 30 minutos	-

*Se recomienda el tratamiento con nivolumab hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses.

OPDIVO en combinación con cabozantinib

Carcinoma de células renales (CCR)

Tabla 8: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en combinación con cabozantinib administrado por vía oral para CCR

	Tratamiento de combinación*
Nivolumab	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos
Cabozantinib	40 mg una vez al día, por vía oral

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

OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Tabla 9: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia basada en platino seguido de nivolumab en combinación con ipilimumab para CPNM

	Fase de combinación durante 2 ciclos de quimioterapia basada en platino	Fase de combinación de nivolumab más ipilimumab*
Nivolumab	360 mg cada 3 semanas durante 30 minutos	360 mg cada 3 semanas durante 30 minutos
Ipilimumab	1 mg/kg cada 6 semanas durante 30 minutos	1 mg/kg cada 6 semanas durante 30 minutos
Quimioterapia basada en platino	Cada 3 semanas	-

*Se recomienda el tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.

OPDIVO en combinación con quimioterapia

Tratamiento neoadyuvante del CPNM

Tabla 10: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento neoadyuvante de CPNM (ver sección 5.1)

	Tratamiento de combinación durante 3 ciclos
Nivolumab	360 mg cada 3 semanas durante 30 minutos
Quimioterapia basada en platino	Cada 3 semanas

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del CPNM

Tabla 11: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento neoadyuvante seguido de nivolumab en monoterapia para el tratamiento adyuvante de CPNM

	Fase de combinación Fase neoadyuvante durante 4 ciclos	Fase de monoterapia* Fase adyuvante
Nivolumab	360 mg cada 3 semanas durante 30 minutos	480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos
Quimioterapia basada en platino	Cada 3 semanas	-

*Se recomienda el tratamiento hasta progresión o recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 13 ciclos (ver sección 5.1).

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

Tabla 12: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino para CCEE (ver sección 5.1)*

	Tratamiento de combinación
Nivolumab	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos
Quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino	Cada 4 semanas

*Se recomienda el tratamiento con nivolumab hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.

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

Tabla 13: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino para adenocarcinoma gástrico, de UGE o de esófago (ver sección 5.1)*

	Tratamiento de combinación
Nivolumab	360 mg cada 3 semanas durante 30 minutos o 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos
Quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino	Cada 2 semanas o cada 3 semanas, según el régimen de tratamiento

*Se recomienda el tratamiento con nivolumab hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Carcinoma urotelial (CU)

Tabla 14: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en combinación con cisplatino y gemcitabina seguido de nivolumab en monoterapia para CU (ver sección 5.1)

	Fase de combinación, hasta 6 ciclos	Fase de monoterapia*
Nivolumab	360 mg cada 3 semanas durante 30 minutos	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos
Cisplatino y gemcitabina	Cada 3 semanas	-

*Se recomienda el tratamiento con nivolumab hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses desde la primera dosis, lo que ocurra primero.

Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) en estadio III o IV no tratado previamente

Tabla 15: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en combinación con quimioterapia con AVD para el LHc no tratado previamente (ver sección 5.1)

		Fase de combinación durante 6 ciclos de administración*
Nivolumab	Adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad y con un peso mínimo de 80 kg)	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos
Nivolumab	Adolescentes (a partir de 12 años de edad y con un peso inferior a 80 kg)	3 mg/kg cada 2 semanas durante 30 minutos
Doxorubicina, vinblastina y dacarbacina (AVD)		Cada 2 semanas

*Un ciclo de administración de nivolumab en combinación con AVD es de 28 días.

LHc en recaída o refractario

Tabla 16: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración intravenosa de nivolumab en combinación con brentuximab vedotina para LHc en recaída o refractario

	Tratamiento de combinación*
Nivolumab	3 mg/kg cada 3 semanas durante 30 minutos Solo en el ciclo 1, nivolumab se debe administrar el día 8 del ciclo. En los ciclos 2-6, nivolumab se debe administrar 30 minutos después de completar la administración de brentuximab vedotina, en el mismo día.
Brentuximab vedotina	1,8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg, cada 3 semanas durante 30 minutos En los ciclos 1-6, brentuximab vedotina se debe administrar el día 1 del ciclo.

*El tratamiento se basa en el riesgo y se adapta a la respuesta. Para obtener información sobre la estratificación del riesgo, ver sección 5.1. Se realizará una evaluación del tumor de los pacientes después de cada 2 ciclos y se suspenderá de forma permanente el tratamiento en caso de progresión de la enfermedad en cualquier momento de la evaluación:

- Bajo riesgo de recaída: hasta 6 ciclos de la combinación y continuar con el tratamiento de consolidación, si se alcanza una respuesta completa.
- Riesgo estándar de recaída: hasta 4 ciclos de la combinación y continuar con el tratamiento de consolidación, si se alcanza una respuesta completa.

En caso de respuesta subóptima a 4 ciclos de tratamiento de combinación, los pacientes deben recibir tratamiento de intensificación antes de continuar con el tratamiento de consolidación una vez que se haya alcanzado una respuesta completa (ver sección 5.1).

Duración del tratamiento

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

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 escalado ni reducción de la dosis para OPDIVO en monoterapia o en combinación con otros agentes terapéuticos. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual. Las directrices para la interrupción permanente del tratamiento o la suspensión de la administración de alguna dosis se describen en la Tabla 17. Las directrices detalladas para el manejo de las reacciones adversas inmunorrelacionadas se describen en la sección 4.4. Cuando nivolumab se administre en combinación con otros agentes terapéuticos, consultar la Ficha Técnica de los otros agentes terapéuticos de la combinación con respecto a la dosificación.

Tabla 17: modificaciones del tratamiento recomendadas para OPDIVO u OPDIVO en combinación

Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunorrelacionada	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 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento

Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Colitis inmunorrelacionada	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 inmunorrelacionada sin CHC	Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) de Grado 2 o bilirrubina total	Detener la administración hasta que los valores de laboratorio disminuyan hasta el valor basal y el tratamiento con corticosteroides, si fuese necesario, haya finalizado
NOTA: para los pacientes con CCR tratados con OPDIVO en combinación con cabozantinib con elevación de las enzimas hepáticas, ver las pautas de dosificación a continuación de esta tabla.	Elevación de AST, ALT de Grado 3 o 4 o bilirrubina total	Suspender de forma permanente el tratamiento
Hepatitis inmunorrelacionada con CHC	Si el valor basal de AST/ALT está dentro de los límites normales y aumenta a > 3 y ≤ 10 veces el LSN o El valor basal de AST/ALT es > 1 y ≤ 3 veces el LSN y aumenta a > 5 y ≤ 10 veces el LSN o El valor basal de AST/ALT es > 3 y ≤ 5 veces el LSN y aumenta a > 8 y ≤ 10 veces el LSN	Detener la administración hasta que los valores de laboratorio disminuyan hasta el valor basal y el tratamiento con corticosteroides, si fuese necesario, haya finalizado
	AST/ALT aumenta a > 10 veces el LSN o La bilirrubina total aumenta > 3 veces el LSN	Suspender de forma permanente el tratamiento
	Elevación de creatinina de Grado 2 o 3	Detener la administración hasta que el valor de creatinina disminuya hasta el valor basal y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado
Nefritis inmunorrelacionada e insuficiencia renal	Elevación de creatinina de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento

Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Endocrinopatías inmunorrelacionadas	Hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisitis sintomáticos de Grado 2 o 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 o 4 Diabetes de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Reacciones adversas cutáneas inmunorrelacionadas	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
	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Suspender de forma permanente el tratamiento (ver sección 4.4)
Miocarditis inmunorrelacionada	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
Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas	Grado 3 (la primera vez que ocurre)	Detener la administración
	Grado 4 o Grado 3 recurrente; Grado 2 o 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
Síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis ^d	Síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis de Grado 2	Suspender temporalmente la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado.
	Síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis de Grado 3 o 4	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 inmunorrelacionada previamente.

^d Se presenta como una superposición de dos o tres de estas afecciones. Para evaluar la modificación recomendada del tratamiento, se debe tener en cuenta el grado según CTCAE más grave de entre los acontecimientos por separado.

El tratamiento con OPDIVO en monoterapia o en combinación con otros agentes terapéuticos se debe suspender de forma permanente en los siguientes casos:

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

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

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

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

OPDIVO en combinación con cabozantinib en CCR

Cuando OPDIVO se utiliza en combinación con cabozantinib, las modificaciones del tratamiento indicadas arriba en la Tabla 17 también aplican al componente OPDIVO. Además, para las elevaciones de las enzimas hepáticas, en pacientes con CCR tratados con OPDIVO en combinación con cabozantinib:

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OPDIVO en niños menores de 18 años de edad, salvo en adolescentes a partir de 12 años de edad con melanoma o LHC no tratado previamente y pacientes pediátricos a partir de 5 años de edad con LHC en recaída o refractario. Los datos actualmente

disponibles de OPDIVO en monoterapia, en combinación con ipilimumab o en combinación con brentuximab vedotina o en combinación con AVD se describen en las secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2.

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 o 60 minutos dependiendo de la dosis (ver Tablas 1-16). 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 y/o quimioterapia, OPDIVO se debe administrar en primer lugar seguido de ipilimumab (si aplica) y después la quimioterapia, en el mismo día, excepto para la administración en combinación con AVD en pacientes con LHc no tratado previamente. Cuando se administre en combinación con AVD, se debe administrar en primer lugar doxorubicina, vinblastina y dacarbacina, seguido de OPDIVO en el mismo día. Cuando se administre el tratamiento en combinación con brentuximab vedotina, en el ciclo 1, brentuximab vedotina se debe administrar el día 1 y OPDIVO el día 8. En los ciclos 2-6, OPDIVO se debe administrar al menos 30 minutos después de completar la perfusión de brentuximab vedotina en el mismo día. Utilizar bolsas de perfusión y filtros distintos para cada perfusión.

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Evaluación del estado de PD-L1

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

Evaluación del estado de MSI/MMR

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

Reacciones adversas inmunorrelacionadas

Cuando se administre nivolumab en combinación, consultar la Ficha Técnica de los otros agentes del tratamiento de combinación antes de iniciar el tratamiento. Se han producido reacciones adversas inmunorrelacionadas con mayor frecuencia cuando se utiliza nivolumab en combinación con ipilimumab que cuando se utiliza nivolumab en monoterapia. Las reacciones adversas

inmunorrelacionadas se han producido a frecuencias similares cuando OPDIVO se administró en combinación con cabozantinib, en combinación con brentuximab vedotina o en combinación con AVD en relación con nivolumab en monoterapia. Por lo tanto, las siguientes pautas para las reacciones adversas inmunorrelacionadas se aplican al componente de la combinación OPDIVO, excepto cuando se indique específicamente. La mayoría de las reacciones adversas inmunorrelacionadas mejoran o se resuelven con un manejo adecuado, incluyendo el inicio del tratamiento con corticosteroides y modificaciones del tratamiento (ver sección 4.2).

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

También se han notificado reacciones adversas cardíacas y pulmonares, incluida embolia pulmonar, con el tratamiento de combinación. Los pacientes se deben vigilar de forma continuada para detectar reacciones adversas cardíacas y pulmonares, así como signos clínicos, síntomas y alteraciones de los valores de laboratorio que indican alteraciones de electrolitos y deshidratación, previa y periódicamente durante el tratamiento. La administración de nivolumab en combinación con ipilimumab se debe interrumpir 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 inmunorrelacionadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar esta etiología o excluir otra causa. De acuerdo con la gravedad de la reacción adversa, 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.

En pacientes con enfermedad autoinmune preexistente (EAI), los datos de los estudios observacionales sugieren que el riesgo de reacciones adversas inmunomediadas tras el tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario podría ser mayor en comparación con el riesgo en pacientes sin EAI preexistente. Además, los brotes de EAI subyacente fueron frecuentes, pero la mayoría fueron leves y manejables.

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

Neumonitis inmunorrelacionada

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

En el caso de neumonitis de Grado 3 o 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 de 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente.

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 de 1 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente. 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 de corticosteroides se debe aumentar hasta 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente y suspender de forma permanente el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab.

Colitis inmunorrelacionada

Se ha observado diarrea o colitis grave asociada a nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con ipilimumab (ver sección 4.8). Los pacientes se deben vigilar con 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 inmunorrelacionada 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 inmunorrelacionada 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 de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente.

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 de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente. 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 de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente.

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 de 0,5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente. 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 de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente y suspender de forma permanente el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab.

Hepatitis inmunorrelacionada

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

En el caso de elevaciones de transaminasas o bilirrubina total de Grado 3 o 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 de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente.

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 de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente y suspender de forma permanente el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab.

Nefritis inmunorrelacionada e insuficiencia renal

Se han observado nefritis grave e insuficiencia renal, 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 de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente.

En el caso del aumento de la creatinina sérica de Grado 2 o 3, detener la administración de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab e iniciar tratamiento 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 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 de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente y suspender de forma permanente el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab.

Endocrinopatías inmunorrelacionadas

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

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

Para hipotiroidismo sintomático, 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 se podría considerar el tratamiento con corticosteroides a una dosis entre 1 y 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente, 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 hormonal de sustitución 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 adecuado con corticosteroides.

Para hipofisitis sintomática de Grado 2 o 3, detener la administración de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab e iniciar tratamiento hormonal de sustitución si fuese necesario. También se podría considerar el tratamiento con corticosteroides a una dosis entre 1 y 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente 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 hormonal de sustitución 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 inmunorrelacionadas

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 suspender de forma permanente con erupciones de Grado 4. Las erupciones graves se deben manejar con dosis altas de corticosteroides a dosis de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente.

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

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

Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas

Las siguientes reacciones adversas inmunorrelacionadas se notificaron en menos del 1% de los pacientes tratados con nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con ipilimumab en ensayos clínicos 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 gravis, síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis, síndrome miasténico, meningitis aséptica, encefalitis, gastritis, sarcoidosis, duodenitis, miositis, miocarditis, rabdomiolisis y mielitis. Tras la comercialización se han notificado casos del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, hipoparatiroidismo y cistitis no infecciosa (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Para sospecha de reacciones adversas inmunorrelacionadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar su etiología y excluir otras causas. De acuerdo con la gravedad de la reacción adversa, 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 inmunorrelacionada recurrente y por cualquier reacción adversa inmunorrelacionada potencialmente mortal.

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

Se han notificado casos de síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis (que se presenta como una superposición de dos o tres de estas afecciones), algunos con desenlace mortal, con nivolumab y con nivolumab en combinación con otros agentes terapéuticos. Un reconocimiento temprano y un tratamiento agresivo son esenciales para controlar la morbilidad asociada y el riesgo de mortalidad.

Para el síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis de Grado 3 o Grado 4, se debe suspender permanentemente el tratamiento con nivolumab o con nivolumab en combinación con ipilimumab (ver sección 4.2). Se iniciará el tratamiento con corticosteroides si está clínicamente indicado.

Para el síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis de Grado 2, se suspenderá temporalmente el tratamiento con nivolumab o con nivolumab en combinación con ipilimumab y se iniciará el tratamiento con corticosteroides si está clínicamente indicado (ver sección 4.2). Una vez que se produzca la mejoría, se puede considerar reanudar el tratamiento con nivolumab 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 de corticosteroides se debe ajustar según esté clínicamente indicado, y se debe suspender de forma permanente el tratamiento con nivolumab o con nivolumab en combinación con ipilimumab.

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

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

Reacciones a la perfusión

Se han notificado reacciones a la perfusión, incluidas reacciones graves a la perfusión en los ensayos clínicos de nivolumab, nivolumab en combinación con ipilimumab u otros agentes terapéuticos (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 u otro agente terapéutico se debe suspender de forma permanente y administrar tratamiento médico adecuado. Los pacientes con una reacción a la perfusión leve o moderada pueden recibir nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab u otros agentes terapéuticos 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 leptomeníngicas, 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 leptomeníngicas 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 leptomeníngicas activas, nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de considerar de forma cuidadosa 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 considerar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

Cáncer de pulmón no microcítico

Tratamiento de primera línea del CPNM

Los pacientes con una enfermedad autoinmune activa, enfermedad pulmonar intersticial sintomática, condiciones médicas que requieran 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 las 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 considerar de forma cuidadosa 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 considerar de forma cuidadosa 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).

Tratamiento neoadyuvante del CPNM

Los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , con enfermedad autoinmune activa, enfermedad pulmonar intersticial sintomática, condiciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica, enfermedad irresecable o metastásica, que hubieran recibido tratamiento anticanceroso previo para enfermedad resecable o que tuvieran mutaciones conocidas de EGFR o translocaciones ALK se excluyeron del ensayo pivotal para el tratamiento neoadyuvante del CPNM resecable (ver sección 5.1). En ausencia de datos, nivolumab en combinación con quimioterapia se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de considerar de forma cuidadosa el beneficio/riesgo potencial de forma individual.

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de pulmón no microcítico

Los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , con neuropatía periférica de Grado 2 o superior, con enfermedad autoinmune activa, enfermedad pulmonar intersticial sintomática, condiciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica, enfermedad irresecable o metastásica, que hubieran recibido tratamiento contra el cáncer previo para enfermedad resecable, que tuvieran mutaciones de EGFR o translocaciones conocidas de ALK o que tuvieran metástasis cerebrales se excluyeron del ensayo pivotal para el tratamiento neoadyuvante y el tratamiento adyuvante del CPNM (ver las secciones 4.5 y 5.1). En ausencia de datos, nivolumab en combinación con quimioterapia se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de considerar de forma cuidadosa el beneficio/riesgo potencial de forma individual.

Mesotelioma pleural maligno

Los pacientes con mesotelioma con origen en peritoneo, pericardio, testículos, o túnica vaginal, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad autoinmune activa, situación clínica que requiera inmunosupresión sistémica, y metástasis cerebrales (a menos que hayan sido resecaas quirúrgicamente o tratadas con radioterapia estereotáctica y sin evolución dentro de los 3 meses previos a su inclusión en el ensayo) se excluyeron del ensayo pivotal en el tratamiento de primera línea del MPM (ver las secciones 4.5 y 5.1). Ante la ausencia de datos, nivolumab en combinación con

ipilimumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de considerar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

Carcinoma de células renales

Nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab

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

Nivolumab en combinación con cabozantinib

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

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

Linfoma de Hodgkin clásico

Nivolumab en monoterapia

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 considerar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

Nivolumab en combinación con quimioterapia con AVD

Se excluyó de los ensayos clínicos de nivolumab en combinación con quimioterapia con AVD a los pacientes con enfermedad autoinmune activa que requirieron tratamiento sistémico en los 2 últimos años, pacientes con neuropatía periférica de Grado > 2, linfoma del SNC y pacientes con neumonitis intersticial activa o enfermedad pulmonar intersticial. En ausencia de datos, nivolumab en combinación con quimioterapia con AVD se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de considerar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

Cuando nivolumab se administra en combinación con AVD en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico, se notifican frecuencias más altas de neutropenia de Grados 3 y 4. Se debe realizar un hemograma completo antes de cada ciclo y según las indicaciones clínicas. Se debe realizar un estrecho seguimiento de los pacientes con mayor riesgo de neutropenia febril, incluidos adultos de edad avanzada, y se deberá considerar la profilaxis con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) de acuerdo a las guías clínicas locales.

Nivolumab en combinación con brentuximab vedotina

Se excluyó de los ensayos clínicos de nivolumab en combinación con brentuximab vedotina en el tratamiento del LHC a los pacientes con enfermedad autoinmune activa, con LH de predominio linfocítico nodular y con exposición previa a anticuerpos anti-PD1, anti-PDL1, anti-PDL2, anti-CD137 o anti-CTLA-4 o cualquier otro anticuerpo o medicamento dirigido específicamente a las vías de puntos de control o estimulación de linfocitos T (ver sección 5.1).

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

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

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

Cáncer de cabeza y cuello

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

Tratamiento del carcinoma urotelial avanzado

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

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

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

Cáncer colorrectal dMMR o MSI-H

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

Carcinoma de células escamosas de esófago

Tratamiento de primera línea del CCEE

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

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

Tratamiento del CCEE tras una quimioterapia de primera línea previa

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

Se excluyeron del ensayo clínico en CCEE los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , metástasis cerebrales sintomáticas o que requerían tratamiento, invasión tumoral aparente en órganos adyacentes al esófago (p. ej., aorta o tracto respiratorio), enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica (ver 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 de forma individual.

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

Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica

Se excluyeron del ensayo clínico de cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , que no recibieron quimiorradioterapia simultánea (QRT) previa a la cirugía, con enfermedad resecable en estadio IV, con enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica (ver 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 de forma individual.

Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago

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

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

Carcinoma hepatocelular

Se excluyeron del ensayo clínico de CHC los pacientes con un estado funcional basal ECOG ≥ 2 , trasplante hepático previo, enfermedad hepática clase C según la escala ChildPugh, antecedentes de metástasis cerebrales concurrentes, antecedentes de encefalopatía hepática (dentro de los 12 meses de la aleatorización), ascitis clínicamente relevante, infección por el VIH, o coinfección activa por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) o por el VHB y el virus de la

hepatitis D (VHD), enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica (ver las secciones 4.5 y 5.1). Se dispone de datos limitados en pacientes con CHC y ChildPugh B. Ante la ausencia de datos, nivolumab en combinación con ipilimumab seguido de nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de considerar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

En el CHC, se observó un mayor número de muertes en el plazo de 6 meses con nivolumab en combinación con ipilimumab en comparación con lenvatinib o sorafenib. Las características de peor pronóstico se pueden asociar a un mayor riesgo de muerte. Los médicos deben tener en cuenta este riesgo antes de iniciar el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab en pacientes con características de peor pronóstico.

Pacientes con dietas bajas en sodio

Cada ml de este medicamento contiene 0,1 mmol (o 2,5 mg) de sodio. Este medicamento contiene 10 mg de sodio por cada vial de 4 ml, 25 mg de sodio por cada vial de 10 ml, 30 mg de sodio por cada vial de 12 ml o 60 mg de sodio por cada vial de 24 ml, que es equivalente a 0,5%, 1,25%, 1,5% o 3% respectivamente de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto. La ingesta de sodio se podría ver alterada si se utiliza cloruro de sodio para los pasos de la dilución.

OPDIVO contiene polisorbato 80 (E433)

Este medicamento contiene 0,94 mg de polisorbato 80 por cada vial de 4 ml, 2,14 mg de polisorbato 80 por cada vial de 10 ml; 2,6 mg de polisorbato 80 por cada vial de 12 ml y 5,0 mg de polisorbato 80 por cada vial de 24 ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

Tarjeta de información para el paciente

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Otras formas de interacción

Inmunosupresión sistémica

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos 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, incluyendo los anticuerpos, 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 u otros agentes terapéuticos puede tener una influencia pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a las posibles reacciones adversas como fatiga (ver sección 4.8), se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar maquinaria hasta que estén seguros de que nivolumab no les afecta de forma negativa.

4.8 Reacciones adversas

Nivolumab en monoterapia (ver sección 4.2)

Resumen del perfil de seguridad

En el conjunto de datos agrupados de nivolumab en monoterapia en los diferentes tumores (n = 4 646) con un seguimiento mínimo de 2,3 a 28 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron fatiga (44%), dolor musculoesquelético (28%), diarrea (26%), erupción (24%), tos (22%), náuseas (22%), prurito (19%), disminución del apetito (17%), artralgia (17%), estreñimiento (16%), disnea (16%), dolor abdominal (15%), infección del tracto respiratorio superior (15%), pirexia (13%), cefalea (13%), anemia (13%) y vómitos (12%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 o 2). La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-5 fue del 44%, con un 0,3% de reacciones adversas mortales atribuibles al medicamento del ensayo. En CPNM no se han identificado nuevas señales de seguridad, con un seguimiento mínimo de 63 meses.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en el conjunto de datos agrupados de los pacientes tratados con nivolumab en monoterapia (n = 4 646) se presentan en la Tabla 18. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles tras comercialización). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 18: reacciones adversas con nivolumab en monoterapia

Nivolumab en monoterapia	
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	infección del tracto respiratorio superior
Frecuentes	neumonía ^a , bronquitis
Raras	meningitis aséptica

	Nivolumab en monoterapia
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	linfopenia ^b , anemia ^{b,i} , leucopenia ^b , neutropenia ^{a,b} , trombocitopenia ^b
Poco frecuentes	eosinofilia
Frecuencia no conocida	linfohistiocitosis hemofagocítica
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	reacción relacionada con la perfusión (incluido el síndrome de liberación de citocinas), hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica)
Poco frecuentes	sarcoidosis
Frecuencia no conocida	rechazo de trasplantes de órganos sólidos ^f
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis
Poco frecuentes	insuficiencia suprarrenal ^l , hipopituitarismo, hipofisitis, diabetes mellitus
Raras	cetoacidosis diabética, hipoparatiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	disminución del apetito, hiperglucemia ^b
Frecuentes	deshidratación, disminución de peso, hipoglucemia ^b
Poco frecuentes	acidosis metabólica
Frecuencia no conocida	síndrome de lisis tumoral ^g
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica, mareo
Poco frecuentes	polineuropatía, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis ^m
Raras	síndrome Guillain-Barré, desmielinización, síndrome miasténico, encefalitis ^{a,k} , neuritis óptica
Frecuencia no conocida	mielitis (incluyendo mielitis transversa)
Trastornos oculares	
Frecuentes	visión borrosa, ojo seco
Poco frecuentes	uveítis
Frecuencia no conocida	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^f
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	taquicardia, fibrilación auricular
Poco frecuentes	miocarditis ^a , trastornos pericárdicos ^h , arritmia (incluyendo arritmia ventricular)
Trastornos vasculares	
Frecuentes	hipertensión
Raras	vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	disnea ^a , tos
Frecuentes	neumonitis ^a , derrame pleural
Poco frecuentes	infiltración pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento
Frecuentes	colitis ^a , estomatitis, boca seca
Poco frecuentes	pancreatitis, gastritis
Raras	úlceras duodenales, insuficiencia pancreática exocrina, enfermedad celíaca

	Nivolumab en monoterapia
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	hepatitis, colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	erupción ^c , prurito
Frecuentes	vitiligo, piel seca, eritema, alopecia
Poco frecuentes	psoriasis, rosácea, eritema multiforme, urticaria
Raras	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,d} , síndrome de Stevens-Johnson ^a
Frecuencia no conocida	liquen escleroso ^g , otros trastornos del liquen
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético ^e , artralgia
Frecuentes	artritis
Poco frecuentes	polimialgia reumática
Raras	síndrome de Sjögren, miopatía, miositis (incluyendo polimiositis) ^a , rabdomiolisis ^{a,d}
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	fallo renal (incluyendo daño renal agudo) ^a
Raras	nefritis tubulointersticial, cistitis no infecciosa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, pirexia
Frecuentes	dolor, dolor torácico, edema ^l
Exploraciones complementarias^b	
Muy frecuentes	elevación de la AST, hiponatremia, hipoalbuminemia, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la creatinina, elevación de la ALT, elevación de la lipasa, hiperpotasemia, elevación de la amilasa, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipercalcemia
Frecuentes	elevación de la bilirrubina total, hipernatremia, hipermagnesemia

Las frecuencias de reacciones adversas presentadas en la Tabla 18 pueden no ser completamente atribuibles a nivolumab solo, sino que pueden contener contribuciones de la enfermedad subyacente.

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

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

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

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

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

^f Acontecimiento poscomercialización (ver también sección 4.4).

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

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

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

^j Incluye insuficiencia suprarrenal, insuficiencia corticosuprarrenal aguda e insuficiencia corticosuprarrenal secundaria.

^k Incluye encefalitis y encefalitis límbica.

^l Edema es un término compuesto que incluye edema generalizado, edema periférico, hinchazón periférica e hinchazón.

^m Se han notificado casos de síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis (que se presenta como una superposición de dos o tres de estas afecciones), algunos con desenlace mortal, con nivolumab y con nivolumab en combinación con otros agentes terapéuticos (ver sección 4.4).

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

Resumen del perfil de seguridad

Cuando nivolumab se administre en combinación, consulte la Ficha Técnica de los otros agentes terapéuticos para obtener información adicional sobre el perfil de seguridad antes del inicio del tratamiento.

Nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia)

En el conjunto de datos agrupados de nivolumab administrado en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia) en los distintos tipos de tumores (n = 2 626) con un seguimiento mínimo de 6 a 47 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron fatiga (47%), diarrea (35%), erupción (37%), náuseas (27%), prurito (29%), dolor musculoesquelético (26%), pirexia (23%), disminución del apetito (22%), tos (21%), dolor abdominal (18%), vómitos (18%), estreñimiento (18%), artralgia (18%), disnea (17%), hipotiroidismo (16%), cefalea (15%), infección del tracto respiratorio superior (13%), edema (13%) y mareos (10%). La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-5 fue del 66% para nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia), con un 1,0% de las reacciones adversas mortales atribuibles al medicamento del ensayo. En los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg para el melanoma, se notificaron fatiga (62%), erupción (57%), diarrea (52%), náuseas (42%), prurito (40%), pirexia (36%) y cefalea (26%) con una tasa de incidencia $\geq 10\%$ superior a las tasas de incidencia notificadas en el conjunto de datos agrupados de nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia). En los pacientes tratados con nivolumab 360 mg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg y quimioterapia para el CPNM, se notificaron anemia (32%) y neutropenia (15%) con una tasa de incidencia $\geq 10\%$ superior a las tasas de incidencia notificadas en el conjunto de datos agrupados de nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia).

Nivolumab en combinación con quimioterapia

En el conjunto de datos agrupados de nivolumab 240 mg cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia en los distintos tipos de tumores (n = 1 800), con un seguimiento mínimo de 7,4 a 23,6 meses o después de 3 ciclos de tratamiento para CPNM reseccable, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron náuseas (48%), fatiga (40%), neuropatía periférica (33%), disminución del apetito (31%), estreñimiento (31%), diarrea (28%), vómitos (24%), erupción (19%), dolor abdominal (18%), estomatitis (18%), dolor musculoesquelético (18%), pirexia (16%), tos (13%), edema (incluyendo edema periférico) (12%) y prurito (11%). La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-5 fue del 69% para nivolumab en combinación con quimioterapia, con un 1,2% de reacciones adversas mortales atribuidas a nivolumab en combinación con quimioterapia. La mediana de duración del tratamiento fue de 6,14 meses (IC del 95%: 5,78; 6,60) para nivolumab en combinación con quimioterapia. Para el CPNM reseccable, el noventa y tres por ciento (93%) de los pacientes recibieron 3 ciclos de nivolumab en combinación con quimioterapia.

Nivolumab en combinación con quimioterapia con AVD

En el conjunto de datos de nivolumab 240 mg o 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con quimioterapia con AVD como tratamiento de primera línea del LHC (n = 490) con un seguimiento mínimo de 30,4 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron náuseas (70,4%), neutropenia (61%), fatiga (59,0%), anemia (52%), estreñimiento (49,2%), leucopenia (45,1%), dolor musculoesquelético (42,7%), elevación de transaminasas (41,2%), neuropatía periférica (41%), vómitos (33,5%), estomatitis (30,6%), hiperglucemia (29,8%), diarrea (27,6%), linfopenia (25,9%), tos (25,7%), erupción (24,7%), cefalea (23,9%), alopecia (22,7%), dolor abdominal (21,8%), disnea (21,6%), pirexia (21,6%), dispepsia (20,4%), hipoalbuminemia (18%), elevación de la fosfatasa alcalina en sangre (17,6%), prurito (17,6%), hipertensión (16,3%), disminución del apetito (16,3%), dolor (15,7%), hipocalcemia (13,3%), trombocitopenia (12%), hiponatremia (12%), mareos (12%), hipocalemia (11%), taquicardia (10,8%), dolor torácico (10,8%) y disgeusia (10%). La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-5 fue del 71,2%, con un 0,6% de reacciones adversas mortales atribuibles a nivolumab en combinación con AVD.

Nivolumab en combinación con cabozantinib

En el conjunto de datos de nivolumab 240 mg cada 2 semanas en combinación con cabozantinib 40 mg diarios en CCR (n = 320), con un seguimiento mínimo de 16,0 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron diarrea (64,7%), fatiga (51,3%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (40,0%), estomatitis (38,8%), dolor musculoesquelético (37,5%), hipertensión (37,2%), erupción (36,3%), hipotiroidismo (35,6%), disminución del apetito (30,3%), náuseas (28,8%), dolor abdominal (25,0%), disgeusia (23,8%), infección del tracto respiratorio superior (20,6%), tos (20,6%), prurito (20,6%), artralgia (19,4%), vómitos (18,4%), disfonía (17,8%), cefalea (16,3%), dispepsia (15,9%), mareos (14,1%), estreñimiento (14,1%), fiebre (14,1%), edema (13,4%), espasmo muscular (12,2%), disnea (11,6%), proteinuria (10,9%) e hipertiroidismo (10,0%). La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-5 fue del 78%, con un 0,3% de las reacciones adversas mortales atribuibles al medicamento del ensayo.

Nivolumab en combinación con brentuximab vedotina

En el conjunto de datos de nivolumab 3 mg/kg cada 3 semanas en combinación con brentuximab vedotina 1,8 mg/kg cada 3 semanas en todos los pacientes tratados con LHC en recaída o refractario (n = 72), con un seguimiento mínimo de 40,7 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron náuseas (50,0%), erupción (29,2%), pirexia (26,4%), cefalea (25,0%), diarrea (25,0%), dolor musculoesquelético (25,0%), dolor abdominal (22,2%), hipersensibilidad (20,8%), reacción relacionada con la perfusión (18,1%), vómitos (18,1%), fatiga (18,1%), transaminasas elevadas (13,9%) y estreñimiento (11,1%). La incidencia de las reacciones adversas de Grado 3-5 fue del 36,1%. No se notificaron reacciones adversas mortales relacionadas con el medicamento.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en el conjunto de datos agrupados de pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia) (n = 2 626), nivolumab en combinación con quimioterapia (n = 1 800) y nivolumab en combinación con cabozantinib (n = 320) se presentan en la Tabla 19. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); 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 19: reacciones adversas con nivolumab en combinación con otros agentes terapéuticos

	Combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia)	Combinación con quimioterapia	Combinación con cabozantinib
Infecciones e infestaciones			
Muy frecuentes	infección del tracto respiratorio superior		infección del tracto respiratorio superior
Frecuentes	neumonía, bronquitis, conjuntivitis	infección del tracto respiratorio superior, neumonía ^a	neumonía
Raras	meningitis aséptica		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy frecuentes	anemia ^{b,j} , trombocitopenia ^b , leucopenia ^b , linfopenia ^b , neutropenia ^b	neutropenia ^b , anemia ^{b,j} , leucopenia ^b , linfopenia ^b , trombocitopenia ^b	anemia ^b , trombocitopenia ^b , leucopenia ^b , linfopenia ^b , neutropenia ^b
Frecuentes	eosinofilia	neutropenia febril ^a	eosinofilia
Poco frecuentes	neutropenia febril	eosinofilia	
Frecuencia no conocida	linfocitosis hemofagocítica		

	Combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia)	Combinación con quimioterapia	Combinación con cabozantinib
Trastornos del sistema inmunológico			
Frecuentes	reacción relacionada con la perfusión (incluido el síndrome de liberación de citocinas), hipersensibilidad	hipersensibilidad, reacción relacionada con la perfusión (incluido el síndrome de liberación de citocinas)	hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica)
Poco frecuentes			reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión
Raras	sarcoidosis		
Frecuencia no conocida	rechazo de trasplante de órganos sólidos ^g		
Trastornos endocrinos			
Muy frecuentes	hipotiroidismo		hipotiroidismo, hipertiroidismo
Frecuentes	hipertiroidismo, tiroiditis, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, hipopituitarismo, diabetes mellitus	hipotiroidismo, hipertiroidismo, diabetes mellitus	insuficiencia suprarrenal
Poco frecuentes	cetoacidosis diabética	insuficiencia suprarrenal, tiroiditis, hipopituitarismo, hipofisitis	hipofisitis, tiroiditis
Raras	hipoparatiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes	disminución del apetito, hiperglucemia ^b , hipoglucemia ^b	disminución del apetito, hiperglucemia ^b , hipoglucemia ^b	disminución del apetito, hipoglucemia ^b , hiperglucemia ^b , disminución de peso
Frecuentes	deshidratación, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, disminución de peso	hipoalbuminemia, hipofosfatemia	deshidratación
Poco frecuentes	acidosis metabólica		
Raras		síndrome de lisis tumoral	
Frecuencia no conocida	síndrome de lisis tumoral ^h		

	Combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia)	Combinación con quimioterapia	Combinación con cabozantinib
Trastornos del sistema nervioso			
Muy frecuentes	cefalea	neuropatía periférica	disgeusia, mareo, cefalea
Frecuentes	mareo, neuropatía periférica	parestesia, mareo, cefalea	neuropatía periférica
Poco frecuentes	polineuropatía, parálisis del nervio peroneo, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), encefalitis, miastenia gravis, síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis ^l	síndrome de Guillain-Barré	encefalitis autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico
Raras	síndrome de Guillain-Barré, neuritis, mielitis (incluyendo mielitis transversa), neuritis óptica	encefalitis, síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis ^l	
Frecuencia no conocida		mielitis (incluyendo mielitis transversa), neuritis óptica	síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis ^l
Trastornos del oído y del laberinto			
Frecuentes			tinnitus
Trastornos oculares			
Frecuentes	visión borrosa, ojo seco	ojo seco, visión borrosa	ojo seco, visión borrosa
Poco frecuentes	uveítis, epiescleritis	uveítis	uveítis
Raras	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada		
Trastornos cardíacos			
Frecuentes	taquicardia, fibrilación auricular	taquicardia, fibrilación auricular	fibrilación auricular, taquicardia
Poco frecuentes	miocarditis ^a , arritmia (incluyendo arritmia ventricular) ^a , bradicardia	miocarditis	miocarditis
Frecuencia no conocida	trastornos pericárdicos ⁱ		
Trastornos vasculares			
Muy frecuentes			hipertensión
Frecuentes	hipertensión	trombosis ^{a,k} , hipertensión, vasculitis	trombosis ^k
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Muy frecuentes	tos, disnea	tos	disfonía, disnea, tos
Frecuentes	neumonitis ^a , embolia pulmonar ^a , derrame pleural	neumonitis ^a , disnea	neumonitis, embolia pulmonar, derrame pleural, epistaxis

	Combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia)	Combinación con quimioterapia	Combinación con cabozantinib
Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes	diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento	diarrea ^a , estomatitis, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento	diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia
Frecuentes	colitis ^a , pancreatitis, estomatitis, gastritis, boca seca	colitis, boca seca	colitis, gastritis, dolor bucal, boca seca, hemorroides
Poco frecuentes	duodenitis	pancreatitis	pancreatitis, perforación del intestino delgado ^a , glosodinia
Raras	perforación intestinal ^a , insuficiencia pancreática exocrina, enfermedad celíaca		
Frecuencia no conocida		insuficiencia pancreática exocrina, enfermedad celíaca	insuficiencia pancreática exocrina, enfermedad celíaca
Trastornos hepatobiliares			
Frecuentes	hepatitis		hepatitis
Poco frecuentes		hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy frecuentes	erupción ^c , prurito	erupción ^c , prurito	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción ^c , prurito
Frecuentes	alopecia, vitíligo, urticaria, piel seca, eritema	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, hiperpigmentación de la piel, alopecia, piel seca, eritema	alopecia, piel seca, eritema, cambio de color del pelo
Poco frecuentes	síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, psoriasis, otros trastornos del liquen ^d		psoriasis, urticaria
Raras	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,e} , liquen escleroso		
Frecuencia no conocida			liquen escleroso, otros trastornos del liquen
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético ^f , artralgia	dolor musculoesquelético ^f	dolor musculoesquelético ^f , artralgia, espasmos musculares
Frecuentes	espasmos musculares, debilidad muscular, artritis	artralgia, debilidad muscular	artritis
Poco frecuentes	polimialgia reumática, miopatía, miositis (incluyendo polimiositis) ^a		miopatía, osteonecrosis de la mandíbula, fístula
Raras	espondiloartropatía, síndrome de Sjögren, rabdomiolisis ^a		

	Combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia)	Combinación con quimioterapia	Combinación con cabozantinib
Trastornos renales y urinarios			
Muy frecuentes			proteinuria
Frecuentes	insuficiencia renal (incluyendo lesión renal aguda) ^a	insuficiencia renal ^a	insuficiencia renal, lesión renal aguda
Poco frecuentes	nefritis tubulointersticial, nefritis	cistitis no infecciosa, nefritis	nefritis
Raras	cistitis no infecciosa		cistitis no infecciosa ^h
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy frecuentes	fatiga, pirexia, edema (incluyendo edema periférico)	fatiga, pirexia, edema (incluyendo edema periférico)	fatiga, pirexia, edema
Frecuentes	dolor torácico, dolor, escalofríos	malestar	dolor, dolor torácico
Exploraciones complementarias			
Muy frecuentes	elevación de la fosfatasa alcalina ^b , elevación de la AST ^b , elevación de la ALT ^b , elevación de la bilirrubina total ^b , elevación de la creatinina ^b , elevación de la amilasa ^b , elevación de la lipasa ^b , hiponatremia ^b , hiperpotasemia ^b , hipopotasemia ^b , hipercalcemia ^b , hipocalcemia ^b , hipomagnesemia ^b	hipocalcemia ^b , elevación de la AST ^b , elevación de la ALT ^b , hiponatremia ^b , elevación de la amilasa ^b , hipomagnesemia ^b , elevación de la fosfatasa alcalina ^b , hipopotasemia ^b , elevación de la creatinina ^b , elevación de la lipasa ^b , hiperpotasemia ^b , elevación de la bilirrubina total ^b	elevación de la fosfatasa alcalina ^b , elevación de la ALT ^b , elevación de la AST ^b , elevación de la bilirrubina total ^b , elevación de la creatinina ^b , elevación de la amilasa ^b , elevación de la lipasa ^b , hipopotasemia ^b , hipomagnesemia ^b , hiponatremia ^b , hipocalcemia ^b , hipercalcemia ^b , hipofosfatemia ^b , hiperpotasemia ^b , hipermagnesemia ^b , hipernatremia ^b
Frecuentes	hipernatremia ^b , hipermagnesemia ^b , elevación de la hormona estimulante tiroidea, elevación de la gamma-glutamyltransferasa	hipernatremia ^b , hipercalcemia ^b , hipermagnesemia ^b	aumento de colesterol en sangre, hipertrigliceridemia

Las frecuencias de las reacciones adversas presentadas en la Tabla 19 pueden no ser totalmente atribuibles a nivolumab solo o en combinación con otros agentes terapéuticos, sino que se pueden deber también a la enfermedad subyacente o al medicamento utilizado en combinación.

^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 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, erupción nodular y penfigoide.

^d Trastornos del liquen es un término compuesto que incluye queratosis liquenoide y liquen plano.

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

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

^g Acontecimiento poscomercialización (ver también sección 4.4).

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

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

- j Anemia es un término compuesto que incluye, entre otras causas, anemia hemolítica y anemia autoinmune, disminución de hemoglobina, anemia por deficiencia de hierro y disminución del recuento de glóbulos rojos.
- k Trombosis es un término compuesto que incluye trombosis venosa portal, trombosis venosa pulmonar, trombosis pulmonar, trombosis aórtica, trombosis arterial, trombosis venosa profunda, trombosis venosa pélvica, trombosis de la vena cava, trombosis venosa y trombosis venosa de las extremidades.
- l Se han notificado casos de síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis (que se presenta como una superposición de dos o tres de estas afecciones), algunos con desenlace mortal, con nivolumab y con nivolumab en combinación con otros agentes terapéuticos (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con nivolumab en combinación con brentuximab vedotina (n = 72) y nivolumab en combinación con AVD (n = 490) se presentan en la Tabla 20. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$).

Tabla 20: reacciones adversas con nivolumab en combinación con otros agentes terapéuticos

	Combinación con brentuximab vedotina	Combinación con AVD
Infecciones e infestaciones		
Muy frecuentes	infección del tracto respiratorio superior	
Frecuentes		infección del tracto respiratorio superior, neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes		neutropenia ^a , anemia, leucopenia ^b , linfopenia ^c , trombocitopenia
Frecuentes	neutropenia, anemia, linfopenia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia	neutropenia febril, eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico		
Muy frecuentes	hipersensibilidad ^d , reacción relacionada con la perfusión	
Frecuentes		reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad ^d
Poco frecuentes		sarcoidosis
Trastornos endocrinos		
Frecuentes	hipertiroidismo, hipotiroidismo	hipotiroidismo, hipertiroidismo
Poco frecuentes		tiroiditis, insuficiencia suprarrenal, hipoparatiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuentes	apetito disminuido, hiperglucemia, hipocalemia, hipernatremia	hiperglucemia, hipoalbuminemia, disminución del apetito, hipocalcemia, hiponatremia, hipopotasemia
Frecuentes		hipoglucemia, deshidratación, hipofosfatemia, hiperpotasemia, hipercalcemia, hipomagnesemia, hipernatremia, hipermagnesemia
Poco frecuentes		síndrome de lisis tumoral, diabetes mellitus
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	cefalea	neuropatía periférica, cefalea, mareo, disgeusia
Frecuentes	neuropatía periférica, mareo	
Poco frecuentes		encefalitis

	Combinación con brentuximab vedotina	Combinación con AVD
Trastornos cardíacos		
Muy frecuentes		taquicardia
Frecuentes		derrame pericárdico
Poco frecuentes		fibrilación auricular, pericarditis
Trastornos oculares		
Frecuentes		visión borrosa, ojo seco
Poco frecuentes		uveítis
Trastornos vasculares		
Muy frecuentes		hipertensión
Frecuentes	trombosis	trombosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes	tos	tos, disnea
Frecuentes	neumonitis, disnea	neumonitis, derrame pleural
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento	náuseas, estreñimiento, vómitos, estomatitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia
Frecuentes	estomatitis	boca seca, gastritis, colitis
Poco frecuentes		pancreatitis
Trastornos hepato biliarios		
Poco frecuentes		hepatitis inmunomediada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	erupción ^e	erupción ^e , alopecia, prurito
Frecuentes	alopecia, prurito, piel seca, eritema, urticaria	piel seca, hiperpigmentación de la piel
Poco frecuentes		síndrome de eritrodisestesia palmo plantar
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético ^f	dolor musculoesquelético ^f
Frecuentes		espasmos musculares, debilidad muscular
Poco frecuentes		artritis, miositis
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes	fallo renal	
Poco frecuentes		fallo renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes	pirexia, fatiga	fatiga, pirexia, dolor, dolor torácico
Frecuentes	edema	edema, escalofríos

	Combinación con brentuximab vedotina	Combinación con AVD
Exploraciones complementarias		
Muy frecuentes	elevación de las transaminasas ^g	elevación de las transaminasas ^g , elevación de la fosfatasa alcalina en sangre
Frecuentes	elevación de la bilirrubina total, elevación de la amilasa, elevación de la lipasa	elevación de la creatinina en sangre, disminución de peso, elevación de la bilirrubina en sangre
Poco frecuentes		elevación de la gamma glutamiltransferasa, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa

Las frecuencias de las reacciones adversas presentadas en la Tabla 20 pueden no ser totalmente atribuibles a nivolumab solo o en combinación con otros agentes terapéuticos, sino que se pueden deber también a la enfermedad subyacente o al medicamento utilizado en combinación.

^a La neutropenia incluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

^b La leucopenia incluye leucopenia y disminución del recuento de leucocitos.

^c La linfopenia incluye linfopenia y disminución del recuento de linfocitos.

^d La hipersensibilidad es un término compuesto que incluye reacción anafiláctica.

^e La erupción es un término compuesto que incluye erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción papular, dermatitis acneiforme y dermatitis alérgica.

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

^g Elevación de las transaminasas es un término compuesto que incluye alanina aminotransferasa elevada y aspartato aminotransferasa elevada.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Nivolumab o nivolumab en combinación con otros agentes terapéuticos se asocia con reacciones adversas inmunorrelacionadas. Con tratamiento médico adecuado, las reacciones adversas inmunorrelacionadas se resolvieron en la mayoría de los casos. Generalmente, la suspensión permanente del tratamiento fue necesaria en una mayor proporción de pacientes que recibieron nivolumab en combinación con otros agentes que en aquellos que recibieron nivolumab en monoterapia. La Tabla 21 indica el porcentaje de pacientes con reacciones adversas inmunorrelacionadas que llevaron a la suspensión permanente del tratamiento por pauta de administración. Adicionalmente, para los pacientes que experimentaron un acontecimiento, la Tabla 21 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 21: reacciones adversas inmunorrelacionadas que llevaron a la suspensión permanente o que requirieron dosis altas de corticosteroides por pauta de administración (nivolumab en monoterapia, nivolumab en combinación con ipilimumab [con o sin quimioterapia], nivolumab en combinación con quimioterapia o nivolumab en combinación con cabozantinib)

	Nivolumab en monoterapia %	Nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia) %	Nivolumab en combinación con quimioterapia %	Nivolumab en combinación con cabozantinib %
Reacción adversa inmunorrelacionada ue llevó a la suspensión permanente				
Neumonitis	1,4	2,1	2,0	2,5
Colitis	1,2	6	1,8	2,5
Hepatitis	1,1	5	0,7	4,1
Nefritis e insuficiencia renal	0,3	1,1	3,1	0,6
Endocrinopatías	0,5	2,2	0,6	1,3
Cutáneas	0,8	1,0	0,9	2,2
Hipersensibilidad/Reacciones a la perfusión	0,1	0,3	1,7	0
Reacción adversa inmunorrelacionada que requirió dosis altas de corticosteroides^{a,b}				
Neumonitis	65	59	59	56
Colitis	14	32	9	8
Hepatitis	21	39	7	23
Nefritis e insuficiencia renal	22	27	9	9
Endocrinopatías	5	18	4,3	4,2
Cutáneas	3,3	8	6	8
Hipersensibilidad/Reacciones a la perfusión	18	18	22	0

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

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

Neumonitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de neumonitis, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial e infiltración pulmonar, fue del 3,3% (155/4 646). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 o 2 en un 0,9% (42/4 646) y 1,7% (77/4 646) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en el 0,7% (33/4 646) y < 0,1% (1/4 646) de los pacientes, respectivamente. Seis pacientes (0,1%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 15,1 semanas (rango: 0,7-85,1). La resolución se produjo en 107 pacientes (69,0%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 6,7 semanas (rango: 0,1⁺-109,1⁺); ⁺ indica una observación censurada.

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de neumonitis, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, fue del 6,0% (157/2 626). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 3,0% (78/2 626), el 1,0% (27/2 626) y el 0,3% (8/2 626) de los pacientes, respectivamente. Cuatro pacientes (0,2%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 2,7 meses (rango: 0,1-56,8). La resolución se produjo en 129 pacientes (82,2%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 6,1 semanas (rango: 0,1⁺-149,3⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, la incidencia de neumonitis, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, fue del 4,4% (80/1 800). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 2,2% (40/1 800), 0,9% (17/1 800) y el 0,2% (3/1 800) de los pacientes, respectivamente. Tres pacientes (0,2%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo

hasta su aparición fue de 24,6 semanas (rango: 0,6-96,9). La resolución se produjo en 58 pacientes (72,5%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 10,4 semanas (rango: 0,3⁺-171,4⁺).

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

Colitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de diarrea, colitis o deposiciones frecuentes fue 15,4% (716/4 646). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 o 2 en un 9,9% (462/4 646) y 4,0% (186/4 646) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en el 1,4% (67/4 646) y < 0,1% (1/4 646) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 8,3 semanas (rango: 0,1-115,6). La resolución se produjo en 639 pacientes (90,3%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,9 semanas (rango: 0,1-124,4⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de diarrea o colitis fue del 26,0% (682/2 626). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 8,1% (212/2 626), el 6,4% (167/2 626) y el 0,2% (4/2 626) de los pacientes, respectivamente. Dos pacientes (< 0,1%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 1,4 meses (rango: 0,0-48,9). La resolución se produjo en 618 pacientes (91%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,9 semanas (rango: 0,1-170,0⁺). En los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg para el melanoma, la incidencia de diarrea o colitis fue del 46,7%, incluyendo Grado 2 (13,6%), Grado 3 (15,8%) y Grado 4 (0,4%).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, la incidencia de diarrea o colitis fue del 22,5% (405/1 800). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 7,2% (130/1 800), el 3,1% (56/1 800) y el 0,3% (6/1 800) de los pacientes, respectivamente. Un paciente (< 0,1%) tuvo un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 4,4 semanas (rango: 0,1-93,6). La resolución se produjo en 357 pacientes (88,6%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 1,6 semanas (rango: 0,1-212,3⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con cabozantinib, la incidencia de diarrea, colitis, movimientos intestinales frecuentes o enteritis fue del 59,1% (189/320). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en el 25,6% (82/320) y el 6,3% (20/320) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de Grado 4 en el 0,6% (2/320). La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 12,9 semanas (rango: 0,3-110,9 semanas). La resolución se produjo en 143 pacientes (76,1%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 12,9 semanas (rango: 0,1-139,7⁺ semanas).

Hepatitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue del 8,0% (371/4 646). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 o 2 en un 4,3% (200/4 646) y 1,8% (82/4 646) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en el 1,6% (74/4 646) y el 0,3% (15/4 646) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 10,6 semanas (rango: 0,1-132,0). La resolución se produjo en 298 pacientes (81,4%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 6,1 semanas (rango: 0,1-126,4⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de anomalías en las pruebas de la función hepática fue del 21,2% (556/2 626). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 5,0% (132/2 626), el 8,3% (218/2 626) y el 1,3% (34/2 626) de los pacientes, respectivamente. Siete pacientes (0,3%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 1,5 meses (rango: 0,0-36,6). La resolución se produjo en 482 pacientes (87,0%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 5,9 semanas

(rango: 0,1-175,9⁺). En los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg para el melanoma, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue del 30,1% incluyendo Grado 2 (6,9%), Grado 3 (15,8%) y Grado 4 (1,8%). En los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg para el CHC, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue del 34,3% incluyendo Grado 2 (8,4%), Grado 3 (14,2%) y Grado 4 (2,7%).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, la incidencia de anomalías de la función hepática fue del 18% (322/1 800). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 5,1% (92/1 800), el 2,6% (47/1 800) y < 0,1% (1/1 800) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 7,0 semanas (rango: 0,1-99,0). La resolución se produjo en 258 pacientes (81,1%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 7,4 semanas (rango: 0,4-240,0⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con AVD, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue del 41,2% (202/490). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 6,1% (30/490), el 4,7% (23/490) y el 0,6% (3/490) de los pacientes, respectivamente.

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

Nefritis inmunorrelacionada e insuficiencia renal

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue del 2,6% (121/4 646). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 o 2 en un 1,5% (69/4 646) y 0,7% (32/4 646) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en un 0,4% (18/4 646) y < 0,1% (2/4 646) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 12,1 semanas (rango: 0,1-79,1). La resolución se produjo en 80 pacientes (69,0%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 8,0 semanas (rango: 0,3-79,1⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue del 5,4% (141/2 626). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 2,0% (52/2 626), el 0,8% (21/2 626) y el 0,4% (11/2 626) de los pacientes, respectivamente. Dos pacientes (< 0,1%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 2,6 meses (rango: 0,0-34,8). La resolución se produjo en 110 pacientes (78,0%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 5,9 semanas (rango: 0,1-172,1⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue del 10,9% (196/1 800). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 3,7% (66/1 800), el 1,4% (25/1 800) y el 0,2% (3/1 800) de los pacientes, respectivamente. Dos pacientes (0,1%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 6,7 semanas (rango: 0,1-60,7). La resolución se produjo en 133 pacientes (67,9%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 9,1 semanas (rango: 0,1-226,0⁺).

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

Endocrinopatías inmunorrelacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de trastornos en la función tiroidea, incluyendo hipotiroidismo o hipertiroidismo, fue del 13,0% (603/4 646). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 o 2 en un 6,6% (305/4 646) y 6,2% (290/4 646) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 de alteraciones de la función tiroidea en el 0,2% (8/4 646) de los pacientes. Se notificaron hipofisitis (3 casos de Grado 1, 7 casos de Grado 2, 9 casos de Grado 3 y 1 caso de Grado 4), hipopituitarismo (6 casos de Grado 2 y 1 caso de Grado 3), insuficiencia suprarrenal (incluyendo insuficiencia corticosuprarrenal secundaria, insuficiencia corticosuprarrenal aguda y disminución de la corticotropina en sangre) (2 casos de Grado 1, 23 casos de Grado 2 y 11 casos de Grado 3), diabetes mellitus (incluyendo diabetes mellitus tipo I y cetoacidosis diabética) (1 caso de Grado 1, 3 casos de Grado 2, 8 casos de Grado 3 y 2 casos de Grado 4). La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue de 11,1 semanas (rango: 0,1-126,7). La resolución se produjo en 323 pacientes (48,7%). La mediana de tiempo hasta la resolución fue de 48,6 semanas (rango: 0,4-204,4⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de trastornos tiroideos fue del 23,2% (608/2 626). Se notificaron casos de trastornos tiroideos de Grado 2 y Grado 3 en el 12,7% (333/2 626) y el 1,0% (27/2 626) de los pacientes, respectivamente. Se produjo hipofisitis de Grado 2 y Grado 3 (incluyendo hipofisitis linfocítica) en el 1,9% (49/2 626) y el 1,5% (40/2 626) de los pacientes, respectivamente. Se produjo hipopituitarismo de Grado 2 y Grado 3 en el 0,6% (16/2 626) y el 0,5% (13/2 626) de los pacientes, respectivamente. Se produjo insuficiencia suprarrenal de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 (incluyendo insuficiencia corticosuprarrenal secundaria, insuficiencia corticosuprarrenal aguda, disminución en sangre de la corticotropina e insuficiencia suprarrenal inmunomediada) en el 2,7% (72/2 626), el 1,6% (43/2 626) y el 0,2% (4/2 626) de los pacientes, respectivamente. Se produjo diabetes mellitus de Grado 1, Grado 2, Grado 3 y Grado 4 (incluyendo diabetes mellitus de Tipo 1 y cetoacidosis diabética) en < 0,1% (1/2 626), el 0,3% (8/2 626), 0,3% (7/2 626) y el 0,2% (6/2 626) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue de 2,1 meses (rango: 0,0-28,1). La resolución se produjo en 297 pacientes (40,0%). El tiempo hasta la resolución varió de 0,3 hasta 257,1⁺ semanas.

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, la incidencia de trastornos tiroideos fue del 12,8% (230/1 800). Se notificaron casos de trastornos tiroideos de Grado 2 y Grado 3 en el 6,3% (114/1 800) y el 0,1% (2/1 800) de los pacientes, respectivamente. Se produjo hipofisitis de Grado 3 en 0,1% (2/1 800) de los pacientes. Se produjo hipopituitarismo de Grado 2 y Grado 3 en el 0,2% (4/1 800) de los pacientes, para cada uno. Se produjo insuficiencia suprarrenal de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 0,6% (11/1 800), el 0,2% (3/1 800) y < 0,1% (1/1 800) de los pacientes, respectivamente. Un paciente (< 0,1%) tuvo un desenlace mortal debido a insuficiencia suprarrenal. Se notificaron casos de diabetes mellitus incluyendo diabetes mellitus de Tipo 1 y diabetes mellitus de Tipo 1 fulminante (4 casos de Grado 2, 2 casos de Grado 3 y 1 caso de Grado 4), y cetoacidosis diabética (1 caso de Grado 2 y 1 caso de Grado 4). La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue de 15,3 semanas (rango: 1,1-124,3). La resolución se produjo en 101 pacientes (40,1%). El tiempo hasta la resolución varió de 0,3⁺ a 233,6⁺ semanas.

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

Reacciones adversas cutáneas inmunorrelacionadas

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de erupción fue del 30,0% (1 396/4 646). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 en un

22,8% (1 060/4 646) de los pacientes. Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en el 5,9% (274/4 646) y el 1,3% (62/4 646) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 6,7 semanas (rango: 0,1-121,1). La resolución se produjo en 896 pacientes (64,6%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 20,1 semanas (rango: 0,1-192,7⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de erupción fue del 46,1% (1 210/2 626). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 14,3% (375/2 626), el 4,6% (120/2 626) y 0,1% (3/2 626) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 0,7 meses (rango: 0,0-33,8). La resolución se produjo en 843 pacientes (70%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 12,1 semanas (rango: 0,1-268,7⁺). Entre los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg para el melanoma, la incidencia de erupción fue del 65,2%, incluyendo Grado 2 (20,3%) y Grado 3 (7,8%).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, la incidencia de erupción fue del 25,4% (457/1 800). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en el 6,2% (111/1 800) y el 2,3% (42/1 800) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 6,4 semanas (rango: 0,1-97,4). La resolución se produjo en 320 pacientes (70,2%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 12,1 semanas (rango: 0,1-258,7⁺).

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

Raramente, se han observado casos de SSJ y NET, algunos de ellos mortales (ver las 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 del 4,0% (188/4 646), incluyendo 9 casos de Grado 3 y 3 casos de Grado 4.

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue del 4,5% (118/2 626). Se notificaron casos de Grado 1, Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 1,9% (49/2 626), el 2,4% (62/2 626), el 0,2% (6/2 626) y < 0,1% (1/2 626) de los pacientes, respectivamente. Entre los pacientes con MPM tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg, la incidencia de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue del 12%.

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, la incidencia de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue del 8,2% (148/1 800). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 4,6% (83/1 800), el 1,1% (20/1 800) y el 0,2% (3/1 800) de los pacientes, respectivamente.

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

Complicaciones del TPH alogénico en linfoma de Hodgkin clásico

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

En 62 pacientes evaluados que habían tenido un TPH alogénico después de interrumpir nivolumab en monoterapia en los dos ensayos de LHc en los que se evaluaba el tratamiento de pacientes adultos con LHc en recaída o refractario después de un TAPH, se notificó EICH aguda Grado 3 o 4 en 17/62 pacientes (27,4%). Se notificó EICH hiperaguda, definida como EICH aguda ocurrida dentro de los 14 días después de la perfusión de los progenitores hematopoyéticos, en cuatro pacientes (6%). Se

notificó síndrome febril que requirió esteroides, sin causa infecciosa identificada, en seis pacientes (12%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante. Se utilizaron esteroides en cuatro pacientes y tres pacientes respondieron a los esteroides. Dos pacientes tuvieron enfermedad veno-oclusiva hepática, uno de los cuales murió de EICH y fallo multiorgánico. Diecinueve de 62 pacientes (30,6%) murieron por complicaciones del TPH alogénico tras nivolumab. Los 62 pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 38,5 meses después del TPH alogénico (rango: 0-68 meses).

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

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

Anomalías de laboratorio

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

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia), la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento desde el nivel basal hasta anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 fue la siguiente: 4,8% para anemia, 1,8% para trombocitopenia, 2,2% para leucopenia, 6,9% para linfopenia, 3,3% para neutropenia, 2,7% para elevación de la fosfatasa alcalina, 9,8% para elevación de la AST, 9,3% para elevación de la ALT, 2,3% para elevación de la bilirrubina total, 1,8% para elevación de la creatinina, 1,4% para hipoalbuminemia, 7,1% para hiperglucemia, 0,7% para hipoglucemia, 7,8% para elevación de la amilasa, 16,3% para elevación de la lipasa, 0,8% para hipocalcemia, 0,2% para hipernatremia, 0,8% para hipercalcemia, 2,0% para hiperpotasemia, 0,8% para hipermagnesemia, 0,4% para hipomagnesemia, 3,0% para hipopotasemia y 8,7% para hiponatremia.

En los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg para el melanoma, una mayor proporción de pacientes experimentaron un empeoramiento de la elevación de la ALT desde el nivel basal hasta Grado 3 o 4 (15,3%).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia la proporción de pacientes que habían experimentado un empeoramiento desde el nivel basal hasta anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 fue la siguiente: 14,7% para anemia, 6,2% para trombocitopenia, 11,7% para leucopenia, 13,6% para linfopenia, 26,3% para neutropenia, 2,0% para elevación de la fosfatasa alcalina, 3,3% para elevación de la AST, 2,6% para elevación de la ALT, 1,9% para elevación de la bilirrubina, 1,3% para elevación de la creatinina, 4,5% para elevación de la amilasa, 5,2% para elevación de la lipasa, 0,4% para hipernatremia, 8,1% para hiponatremia, 1,8% para hiperpotasemia, 5,1% para hipopotasemia, 0,7% para hipercalcemia, 1,8% para hipocalcemia, 1,5% para hipermagnesemia, 2,9% para hipomagnesemia, 3,7% para hiperglucemia y 0,6% para hipoglucemia.

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

Inmunogenicidad

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

La coadministración con quimioterapia no afectó la inmunogenicidad de nivolumab. De los 1 407 pacientes que fueron tratados con 240 mg de nivolumab cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-medicamento, el 7,2% dio positivo para anticuerpos anti-medicamento emergentes del tratamiento y el 0,5% dio positivo por anticuerpos neutralizantes.

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

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

De los pacientes tratados con nivolumab en combinación con brentuximab vedotina y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, las incidencias de anticuerpos anti-nivolumab en pacientes con bajo riesgo de recaída y en pacientes con riesgo estándar de recaída fueron 36% y 12,5%, respectivamente. Ningún paciente dio positivo para anticuerpos neutralizantes anti-nivolumab.

De los pacientes tratados con nivolumab en combinación con brentuximab vedotina y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-brentuximab vedotina, las incidencias de anticuerpos anti-brentuximab vedotina en pacientes con bajo riesgo de recaída y en pacientes con riesgo estándar de recaída fueron 95,8% y 58,5%, respectivamente. Todos los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-brentuximab vedotina también dieron positivo para anticuerpos neutralizantes anti-brentuximab vedotina.

Aunque el aclaramiento de nivolumab aumentó en un 20% cuando estaban presentes anticuerpos anti-nivolumab, la presencia de anticuerpos no se asoció a una pérdida de eficacia o alteración del

perfil de toxicidad en presencia de anticuerpos anti-nivolumab de acuerdo a los análisis farmacocinéticos y de respuesta a la exposición de ambos, monoterapia y combinación.

Población pediátrica

Nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con ipilimumab

La seguridad de nivolumab en monoterapia (3 mg/kg cada 2 semanas) y en combinación con ipilimumab (1 mg/kg o 3 mg/kg de nivolumab en combinación con 1 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas durante las primeras 4 dosis, seguido de 3 mg/kg de nivolumab en monoterapia cada 2 semanas) se evaluó en 97 pacientes pediátricos de edades entre ≥ 1 año y < 18 años (incluidos 53 pacientes de 12 a < 18 años) con tumores sólidos o hematológicos recurrentes o refractarios, incluyendo melanoma avanzado, en el ensayo clínico CA209070. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue, en general, similar al observado en adultos tratados con nivolumab en monoterapia o en combinación con ipilimumab. No se identificaron nuevas señales de seguridad. No hay disponibles datos de seguridad a largo plazo acerca del uso de nivolumab en adolescentes a partir de 12 años de edad.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (notificadas en al menos el 20% de los pacientes pediátricos tratados con nivolumab en monoterapia) fueron fatiga (35,9%) y disminución del apetito (21,9%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas para nivolumab en monoterapia fueron de Grado 1 o 2 de gravedad. Se notificaron una o más reacciones adversas de Grados 3 a 4 en veintiún pacientes (33%).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (notificadas en al menos el 20% de los pacientes pediátricos tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab) fueron fatiga (33,3%) y erupción maculopapular (21,2%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas para nivolumab en combinación con ipilimumab fueron de Grado 1 o 2 de gravedad. Se notificaron una o más reacciones adversas de Grados 3 a 4 en diez pacientes (30%).

Se evaluó la seguridad de nivolumab en monoterapia (3 mg/kg cada 2 semanas) y en combinación con ipilimumab (nivolumab 3 mg/kg seguido de ipilimumab 1 mg/kg, cada 3 semanas durante 4 dosis, seguido por nivolumab en monoterapia 3 mg/kg cada 2 semanas) en 151 pacientes pediátricos de ≥ 6 meses a < 18 años con neoplasias malignas primarias del SNC de alto grado. No se han identificado nuevas señales de seguridad (ver sección 5.1), en relación con los datos disponibles de ensayos en adultos en las distintas indicaciones.

Nivolumab en combinación con brentuximab vedotina

Se evaluó la seguridad de nivolumab (3 mg/kg cada 3 semanas) en combinación con brentuximab vedotina (1,8 mg/kg cada 3 semanas) en 49 pacientes pediátricos de ≥ 5 a < 18 años con LHC en recaída o refractario en el ensayo clínico CA209744. No se han identificado nuevas señales de seguridad.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en al menos el 20% de los pacientes pediátricos tratados con nivolumab en combinación con brentuximab vedotina fueron náuseas (57,1%), pirexia (30,6%), dolor abdominal (26,5%), erupción (24,5%), cefalea (22,4%), dolor musculoesquelético (22,4%), diarrea (20,4%), vómitos (20,4%), fatiga (20,4%), reacción relacionada con la perfusión (20,4%) e hipersensibilidad (20,4%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas para nivolumab en combinación con brentuximab vedotina fueron de Grado 1 o 2 de gravedad. Se notificaron reacciones adversas de Grados 3 a 4 en 17 pacientes (34,7%).

Nivolumab en combinación con AVD

Se evaluó la seguridad de nivolumab en combinación con AVD en 120 pacientes pediátricos a partir de 12 años de edad con LHC en estadio III o IV no tratado previamente en el ensayo clínico CA2098UT (ver sección 5.1). El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue, en general, similar al observado en adultos tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia con AVD.

Pacientes de edad avanzada

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

En pacientes con MPM, hubo una tasa más alta de reacciones adversas graves y una tasa más alta de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas en los pacientes de 75 años de edad o mayores (68% y 35%, respectivamente) en relación a todos los pacientes que recibieron nivolumab en combinación con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). En pacientes con CHC, hubo tasas más altas de reacciones adversas graves e interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas en los pacientes de 75 años de edad o mayores (67% y 35%, respectivamente) en relación a todos los pacientes que recibieron nivolumab con ipilimumab (53% y 27%, respectivamente).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con cabozantinib, los datos de pacientes con CCR de 75 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones sobre esta población (ver sección 5.1).

Entre los 30 pacientes de ≥ 65 años de edad que recibieron nivolumab en combinación con AVD, al 70% (21/30) se le administró G-CSF en comparación con el 56,1% (258/460) en pacientes de < 65 años. La incidencia notificada de neutropenia fue numéricamente inferior en pacientes que recibieron G-CSF (52,4%) en comparación con los que no lo recibieron (66,7%). La incidencia de neutropenia febril fue mayor en pacientes de ≥ 65 años (16,7%) en comparación con pacientes de < 65 años (5,9%).

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 y conjugados anticuerpo-fármaco, inhibidores de PD-1/PDL-1 (proteína de muerte celular programada 1/ ligando de muerte 1). Código ATC: L01FF01.

Mecanismo de acción

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

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

Eficacia clínica y seguridad

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

Melanoma

Tratamiento adyuvante del melanoma

Ensayo de fase 3 aleatorizado de nivolumab frente a placebo (CA20976K)

La seguridad y eficacia de nivolumab 480 mg en monoterapia para el tratamiento de pacientes con melanoma completamente resecado se evaluó en un ensayo de fase 3, aleatorizado y doble ciego (CA20976K). El ensayo incluyó pacientes con un estado funcional ECOG de 0 o 1, con melanoma histológicamente confirmado en estadio IIB o IIC de acuerdo con la 8ª edición del AJCC (American Joint Committee on Cancer) y completamente resecado por cirugía. El reclutamiento requería la resección completa del melanoma primario con márgenes negativos y una biopsia de ganglio linfático centinela negativa dentro de las 12 semanas previas a la aleatorización. Se incluyeron pacientes independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del ensayo los pacientes con melanoma ocular/uveal o mucoso, enfermedad autoinmune activa, 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 cirugía.

Se aleatorizaron un total de 790 pacientes (2:1) para recibir nivolumab (n = 526) administrado por vía intravenosa durante 30 minutos a 480 mg cada 4 semanas o placebo (n = 264) hasta un año o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó de acuerdo con la categoría T (T3b frente a T4a frente a T4b) de la 8ª edición del AJCC. Se realizaron evaluaciones del tumor cada 26 semanas durante los años 1-3 y cada 52 semanas desde los 3 años hasta los 5 años. La variable primaria de eficacia 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 ocurra primero. Las variables secundarias fueron la SG y la supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD).

Las características basales estaban generalmente equilibradas entre los dos grupos. La mediana de edad era de 62 años (rango: 19-92), el 61% eran hombres y el 98% eran de raza blanca. El estado

funcional ECOG a nivel basal era de 0 (94%) o 1 (6%). El 60% de los pacientes tenía estadio IIB y el 40% tenía estadio IIC.

En un análisis primario intermedio pre-especificado (seguimiento mínimo de 7,8 meses) se demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLR con nivolumab comparado con placebo con un HR de 0,42 (IC del 95%: 0,30; 0,59; $p < 0,0001$). En un análisis descriptivo actualizado de la SLR (con un seguimiento mínimo de 15,6 meses), nivolumab continuó demostrando una mejora de la SLR con un HR de 0,53 (IC del 95%: 0,40; 0,71). La SG no era madura. En un análisis descriptivo adicional de la SLR (con un seguimiento mínimo de 26,9 meses), nivolumab continuó demostrando una mejora de la SLR con un HR de 0,62 (IC del 95%: 0,47; 0,80). La mediana de seguimiento fue de 34,25 meses para el grupo de nivolumab y de 33,92 meses para el grupo de placebo. Los resultados fueron consistentes con el análisis intermedio formal. Los resultados notificados del análisis con un seguimiento mínimo de 15,6 meses se muestran en la Tabla 22 y en la Figura 1.

Tabla 22: resultados de eficacia (CA20976K)

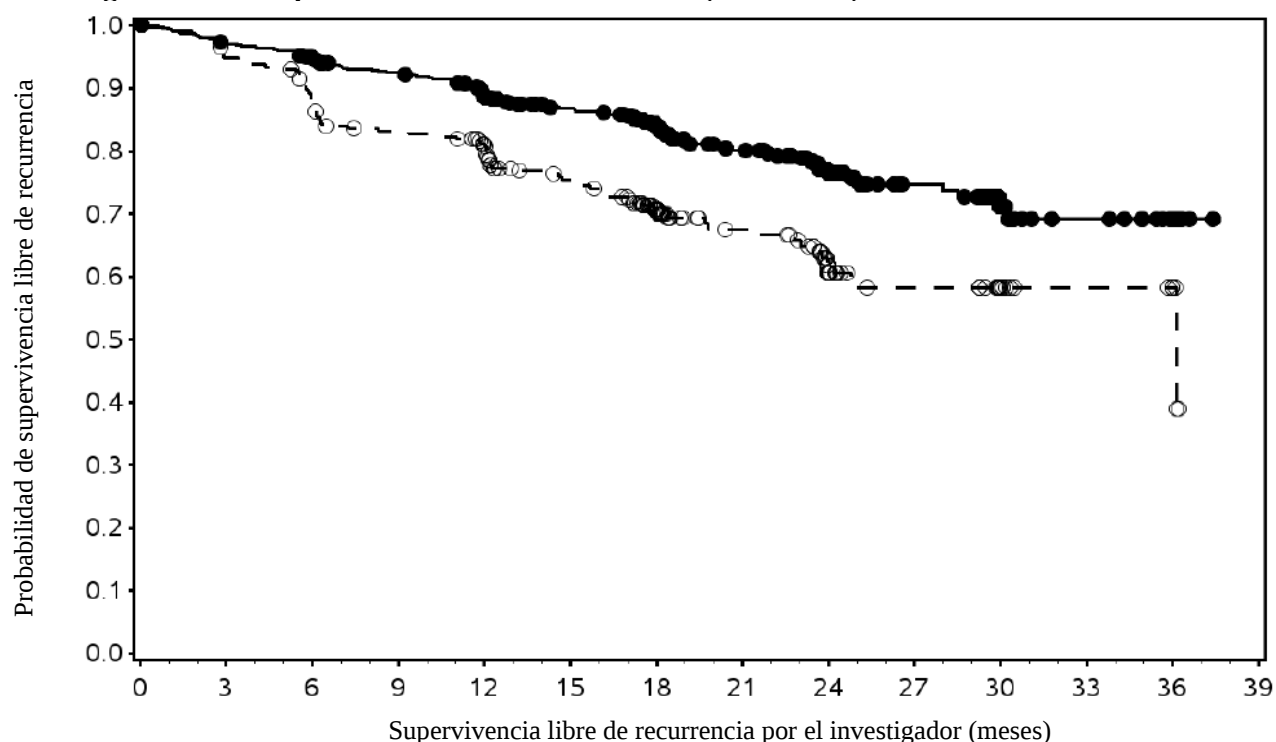
	nivolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
Supervivencia libre de recurrencia con un seguimiento mínimo de 15,6 meses		
Supervivencia libre de recurrencia		
Acontecimientos	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Hazard ratio ^a		0,53
IC del 95%		(0,40; 0,71)
Mediana (IC del 95%) meses	NA	36,14 (24,77; NA)
Tasa (IC del 95%) a 12 meses ^b	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
Tasa (IC del 95%) a 18 meses ^b	83,9 (80,3; 86,9)	70,7 (64,5; 76,1)

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

^b Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

El beneficio en la SLR fue consistente en todos los subgrupos clave, incluyendo el estadio de la enfermedad, la categoría T y la edad.

Figura 1: supervivencia libre de recurrencia (CA20976K)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab	526	492	474	456	422	386	291	210	122	74	40	22	13	0
Placebo	264	244	224	208	193	165	120	77	44	25	12	7	4	0

- Nivolumab (acontecimientos: 102/526), mediana e IC del 95%: NA
- - -○- - - Placebo (acontecimientos: 84/264), mediana e IC del 95%: 36,14 (24,77; NA)
- Nivolumab frente a placebo, HR (IC del 95%): 0,53 (0,40; 0,71)

Basado en el corte de datos: 21-febrero-2023, seguimiento mínimo de 15,6 meses

Se dispuso de datos sobre la expresión de PD-L1 en el tumor de 302/790 (38,2%) pacientes aleatorizados (36,3% y 42,0% en los grupos de nivolumab y placebo, respectivamente), ya que la expresión de PD-L1 no fue un factor de estratificación para la aleatorización. Los análisis exploratorios de la SLR según la expresión de PD-L1 mostraron un HR para nivolumab frente a placebo de 0,43 (IC del 95%: 0,22; 0,84) en pacientes (N = 167) con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, 0,82 (IC del 95%: 0,44; 1,54) en pacientes (N = 135) con expresión de PD-L1 $< 1\%$, y 0,50 (IC del 95%: 0,34; 0,73) en pacientes (N = 488) con expresión de PD-L1 indeterminada/no notificada/no evaluable.

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

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

Se aleatorizaron un total de 906 pacientes para recibir nivolumab 3 mg/kg (n = 453) administrados cada 2 semanas o ipilimumab 10 mg/kg (n = 453) administrados cada 3 semanas por un total de 4 dosis, y después cada 12 semanas comenzando en la semana 24 hasta 1 año. La aleatorización se estratificó por expresión de PD-L1 en el tumor ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ /indeterminado) y el estadio de la enfermedad de acuerdo al sistema de estadificación del AJCC. Se realizaron evaluaciones del tumor cada 12 semanas durante los primeros 2 años y después cada 6 meses. La variable primaria fue la supervivencia libre de recurrencia (SLR). La SLR, evaluada por el investigador, se definió como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (local, regional o metástasis a distancia), un nuevo melanoma primario o muerte debida a cualquier causa, lo que ocurra 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. Los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor se evaluaron utilizando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

En un análisis primario intermedio pre-especificado (seguimiento mínimo de 18 meses) se demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLR con nivolumab comparado con ipilimumab con un HR de 0,65 (IC del 97,56%: 0,51; 0,83; $p < 0,0001$ estratificado por log-rank). En un análisis descriptivo actualizado de la SLR con seguimiento mínimo de 24 meses, se confirmó la mejora de la SLR con un HR de 0,66 (IC del 95%: 0,54; 0,81; $p < 0,0001$) y la SG no era madura. Los resultados de eficacia con un seguimiento mínimo de 36 meses (análisis final pre-especificado de SLR) y de 48 meses (análisis final pre-especificado de SG) se muestran en la Tabla 23 y en las Figuras 2 y 3 (toda la población aleatorizada).

Tabla 23: resultados de eficacia (CA209238)

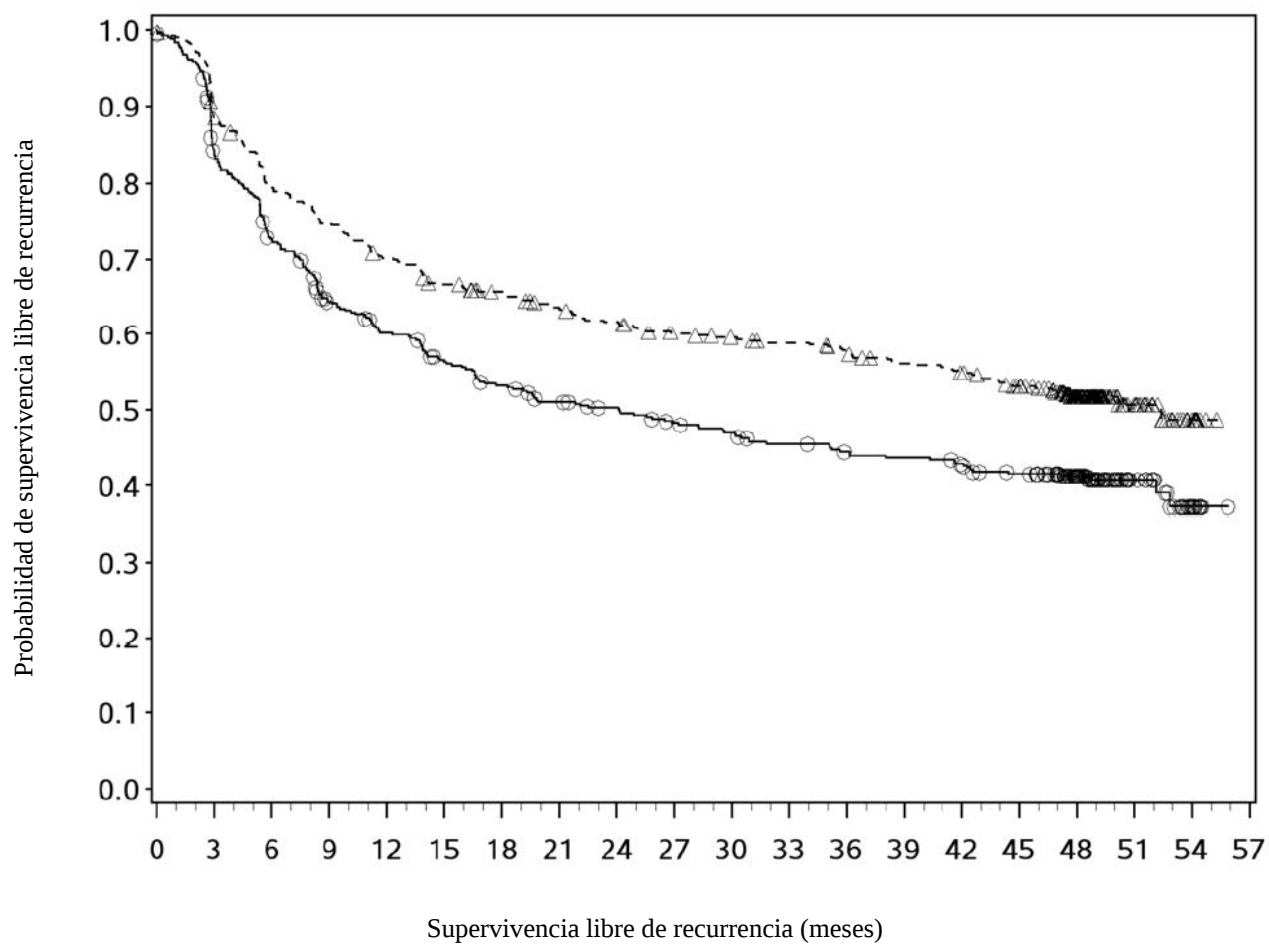
	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Análisis final pre-especificado		
Supervivencia libre de recurrencia con un seguimiento mínimo de 36 meses		
Acontecimientos	188 (41,5%)	239 (52,8%)
Hazard ratio ^a		0,68
IC del 95%		(0,56; 0,82)
valor-p		$p < 0,0001$
Mediana (IC del 95%) meses	NA (38,67; NA)	24,87 (16,62; 35,12)
Supervivencia libre de recurrencia con un seguimiento mínimo de 48 meses		
Acontecimientos	212 (46,8%)	253 (55,8%)
Hazard ratio ^a		0,71
IC del 95%		(0,60; 0,86)
Mediana (IC del 95%) meses	52,37 (42,51; NA)	24,08 (16,56; 35,09)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
Tasa (IC del 95%) a los 18 meses	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Tasa (IC del 95%) a los 24 meses	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)
Tasa (IC del 95%) a los 36 meses	57,6 (52,8; 62,1)	44,4 (39,6; 49,1)
Tasa (IC del 95%) a los 48 meses	51,7 (46,8; 56,3)	41,2 (36,4; 45,9)
Análisis final pre-especificado		
Supervivencia global con un seguimiento mínimo de 48 meses		
Acontecimientos	100 (22,1%)	111 (24,5%)
Hazard ratio ^a		0,87
IC 95,03%		(0,66; 1,14)
valor-p		0,3148
Mediana (IC del 95%) meses	No alcanzada	No alcanzada
Tasa (IC del 95%) a 12 meses	96,2 (93,9; 97,6)	95,3 (92,8; 96,9)
Tasa (IC del 95%) a los 18 meses	91,9 (88,9; 94,1)	91,8 (88,8; 94,0)
Tasa (IC del 95%) a los 24 meses	88,0 (84,6; 90,7)	87,8 (84,4; 90,6)
Tasa (IC del 95%) a los 36 meses	81,7 (77,8; 85,1)	81,6 (77,6; 85,0)
Tasa (IC del 95%) a los 48 meses	77,9 (73,7; 81,5)	76,6 (72,2; 80,3)

^a Derivado de un modelo de riesgo proporcional estratificado.

Con un seguimiento mínimo de 36 meses, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLR en los pacientes aleatorizados al grupo de nivolumab comparado con el grupo de ipilimumab 10 mg/kg. El beneficio en la SLR se demostró de manera consistente en todos los subgrupos, incluyendo expresión de PD-L1 en el tumor, estado BRAF y estadio de la enfermedad. Con un seguimiento mínimo de 48 meses, mostrado en la Figura 2, el ensayo continuó demostrando mejora en la SLR en el grupo de nivolumab comparado con el grupo de ipilimumab. El beneficio en la SLR se mantuvo en todos los subgrupos.

Figura 2: supervivencia libre de recurrencia (CA209238)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab

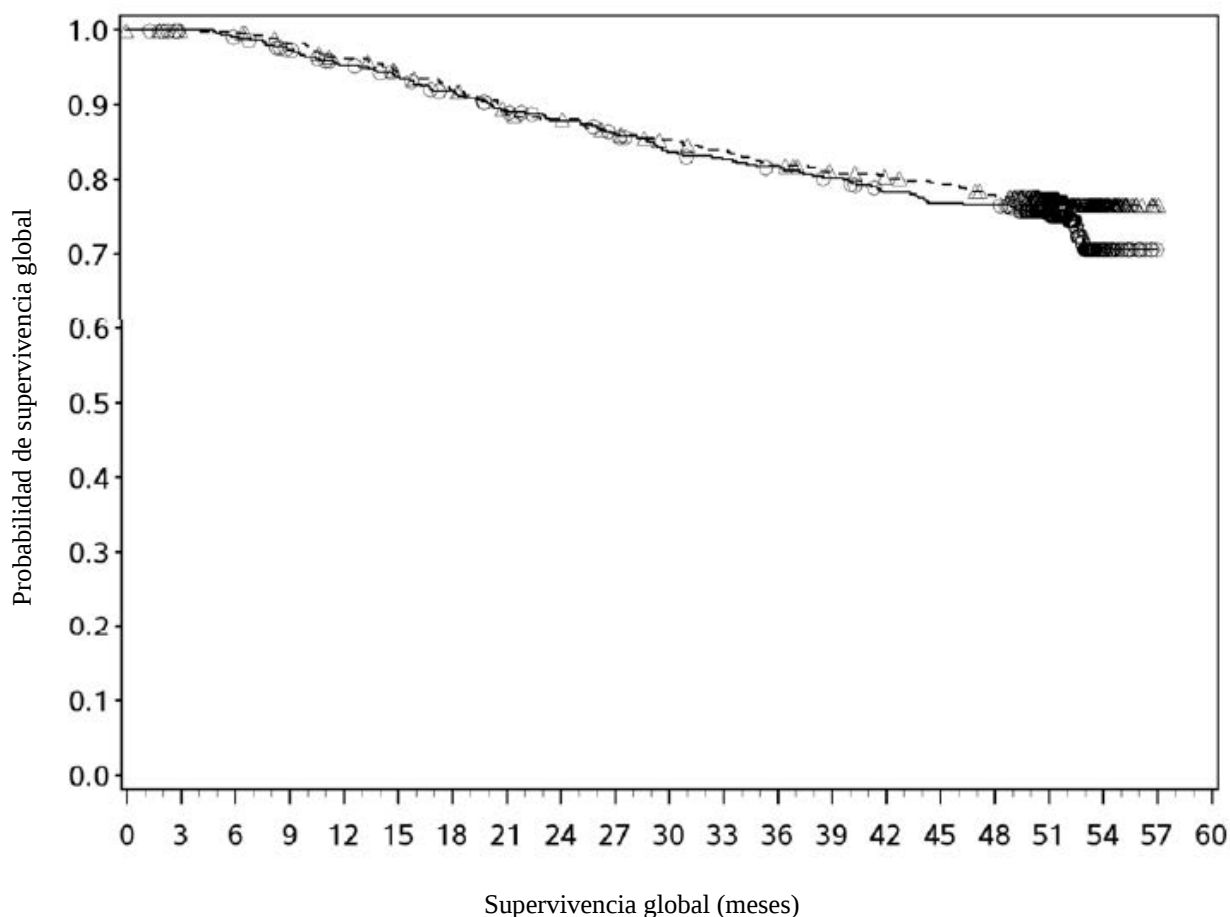
453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumab

453 366 316 273 253 234 220 208 201 191 185 177 171 168 163 154 113 32 10 0

---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

Figura 3: supervivencia global (CA209238)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab

453 450 447 438 427 416 405 388 383 373 366 359 350 341 337 332 324 237 45 1 0

Ipilimumab

453 447 442 430 416 407 395 382 373 363 350 345 340 333 322 316 315 218 40 0 0

---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

Con un seguimiento mínimo de 48 meses, mostrado en la Figura 3, la mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los grupos (HR = 0,87, IC del 95,03%: 0,66; 1,14; valor-p: 0,3148). Los datos de supervivencia global están influenciados por los efectos de tratamientos posteriores eficaces contra el cáncer. El 33% y el 42% de los pacientes en los grupos nivolumab e ipilimumab, respectivamente, recibieron tratamiento sistémico posterior. El 23% y el 34% de los pacientes en los grupos nivolumab e ipilimumab, respectivamente, recibieron inmunoterapia posterior (incluyendo tratamiento anti-PD1, anticuerpo anti-CTLA-4 u otra inmunoterapia).

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

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

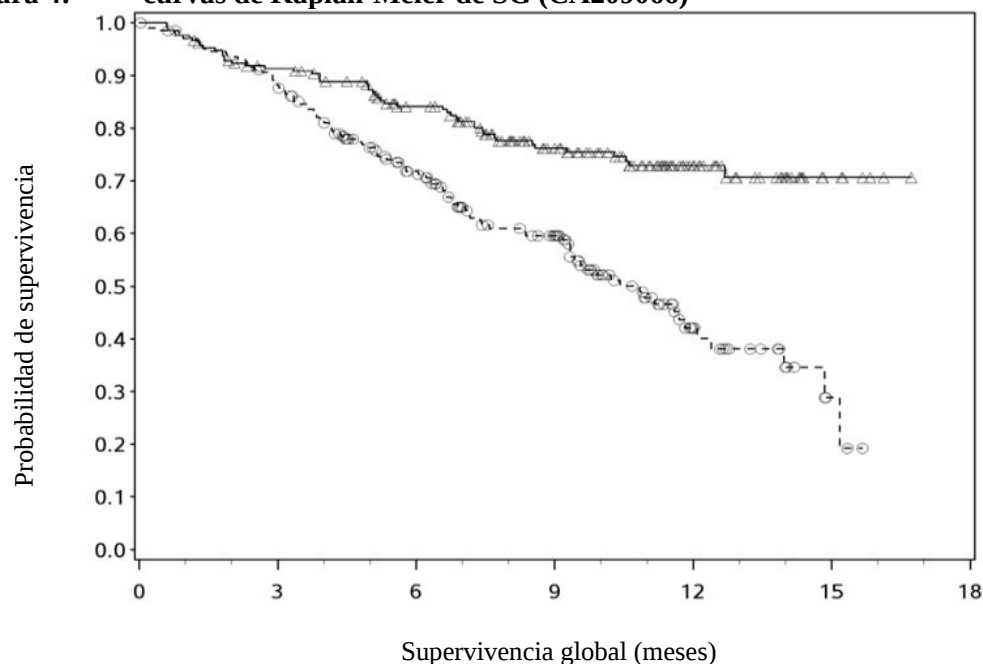
de 0 o 1. Se excluyeron del ensayo los pacientes con enfermedad autoinmune activa, melanoma ocular, o metástasis cerebrales o leptomeningeas activas.

Un total de 418 pacientes fueron aleatorizados 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 1 000 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 con el criterio del investigador. Las evaluaciones del tumor según los "Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos" (RECIST), versión 1.1, se realizaron 9 semanas después de la aleatorización y se siguieron efectuando cada 6 semanas durante el primer año y posteriormente cada 12 semanas. La variable primaria de eficacia fue SG. Las variables secundarias de eficacia evaluadas por el investigador fueron SLP y Tasa de Respuesta Objetiva (TRO).

Las características basales de los pacientes fueron similares en los dos grupos de pacientes. La mediana de edad fue de 65 años (rango: 18-87). El 59% de los pacientes fueron varones y el 99,5% de raza blanca. La mayoría de los 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 de Kaplan-Meier para la SG se muestran en la Figura 4.

Figura 4: curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209066)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab						
210	185	150	105	45	8	0
Dacarbacina						
208	177	123	82	22	3	0

—△— Nivolumab (acontecimientos: 50/210), mediana e IC 95%: N.A.
 ---○--- Dacarbacina (acontecimientos: 96/208), mediana e IC 95%: 10,84 (9,33; 12,09)

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 24.

Tabla 24: 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)

	nivolumab (n = 210)	dacarbacina (n = 208)
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 leptomeníngeas 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 (1 000 mg/m² cada 3 semanas) o carboplatino (AUC 6 cada 3 semanas) y paclitaxel (175 mg/m² cada 3 semanas). La aleatorización se estratificó por estado mutacional BRAF, expresión de PD-L1 en el tumor y la mejor respuesta previa a ipilimumab.

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

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

En el momento del análisis final de TRO, los resultados obtenidos de 120 pacientes tratados con nivolumab y 47 tratados con quimioterapia, durante un mínimo de 6 meses de seguimiento fueron analizados. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 25.

Tabla 25: mejor respuesta global, tiempo y duración de la respuesta (CA209037)

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

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

Análisis actualizado (24 meses de seguimiento)

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

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre nivolumab y quimioterapia en el análisis final de SG. El análisis primario de SG no fue ajustado para considerar los tratamientos posteriores, con 54 (40,6%) pacientes en el grupo 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 grupo de nivolumab había más pacientes con factores pronósticos peores (LDH elevada y metástasis cerebrales) que en el grupo de quimioterapia.

Eficacia por estado BRAF: Se observaron respuestas objetivas a nivolumab (de acuerdo a la definición de las variables primarias) en pacientes con melanoma con o sin mutación BRAF positiva. Las TROs en el subgrupo BRAF mutación positiva fueron 17% (IC 95%: 8,4; 29,0) para nivolumab y 11%

(IC 95%: 2,4; 29,2) para quimioterapia y en el subgrupo BRAF no mutado fueron 30% (IC 95%: 24,0; 36,7) y 9% (IC 95%: 4,6; 16,7), respectivamente.

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

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

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

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

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

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

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

La seguridad y tolerabilidad de nivolumab se investigaron en un ensayo de fase 1, abierto, de escalado 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 grupo (CA209172)

El ensayo CA209172 fue un ensayo abierto, de un solo grupo 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 primaria y la eficacia fue la variable secundaria. De los 1 008 pacientes tratados, 103 (10%) tenían melanoma ocular/uveal, 66 (7%) tenían un estado funcional ECOG de 2, 165 (16%) tenían metástasis en el SNC asintomáticas tratadas y sin tratar, el 13 (1,3%) tenían metástasis leptomeningeas tratadas, el 25 (2%) tenían enfermedad autoinmune y el 84 (8%) tenían acontecimientos adversos Grado 3-4 inmunorrelacionados 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 26 a continuación.

Tabla 26: tasa de respuesta en la semana 12 – todos los pacientes con respuestas evaluables y por subgrupo (CA209172)

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

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

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

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

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

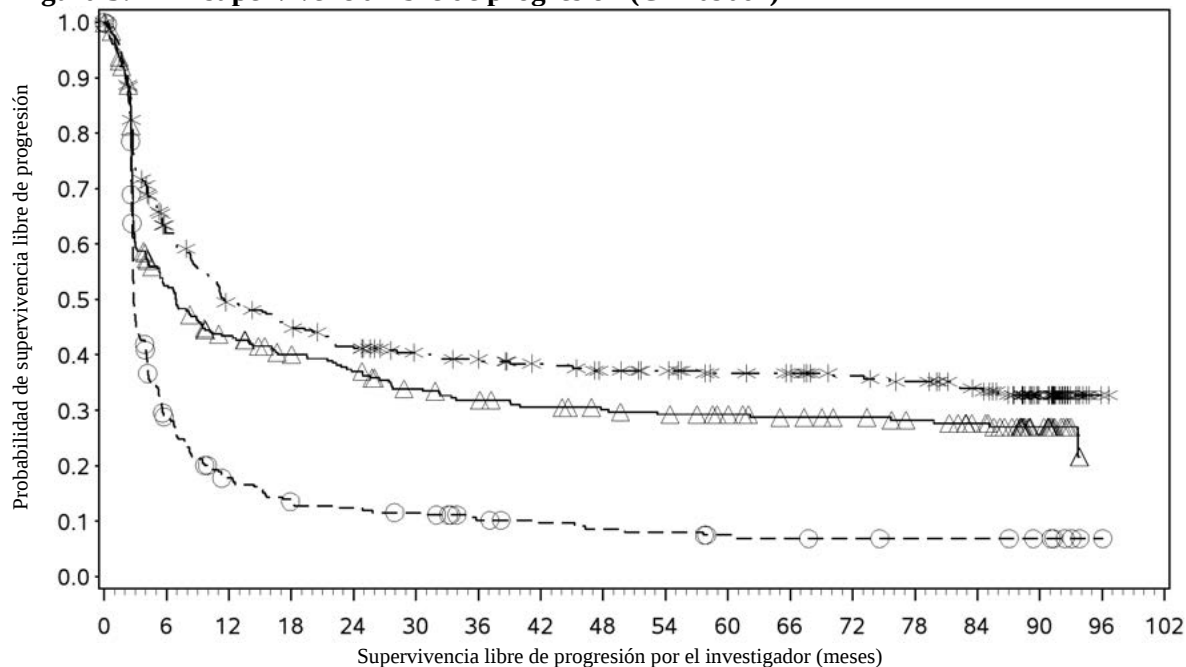
Las características basales de los pacientes fueron similares en los tres grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 61 años (rango: 18 a 90 años), el 65% de los pacientes fueron varones y el 97% eran de raza blanca. El nivel basal del estado funcional ECOG fue 0 (73%) o 1 (27%). La mayoría de los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

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

en combinación con ipilimumab, en comparación con 2,9 meses en el grupo de ipilimumab (HR = 0,42; IC 99,5%: 0,31; 0,57; $p < 0,0001$).

Los resultados de SLP del análisis descriptivo (con un seguimiento mínimo de 90 meses) se muestran en la Figura 5 (toda la población aleatorizada), Figura 6 (cut off del 5% de PD-L1 en el tumor) y Figura 7 (cut off del 1% de PD-L1 en el tumor).

Figura 5: supervivencia libre de progresión (CA209067)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab																	
314	175	138	126	112	103	99	93	87	84	78	76	70	66	57	33	1	-
Nivolumab																	
316	151	120	106	97	84	78	73	69	66	62	57	54	50	44	21	0	-
Ipilimumab																	
315	78	46	34	31	28	21	18	16	15	12	11	10	9	9	7	1	-

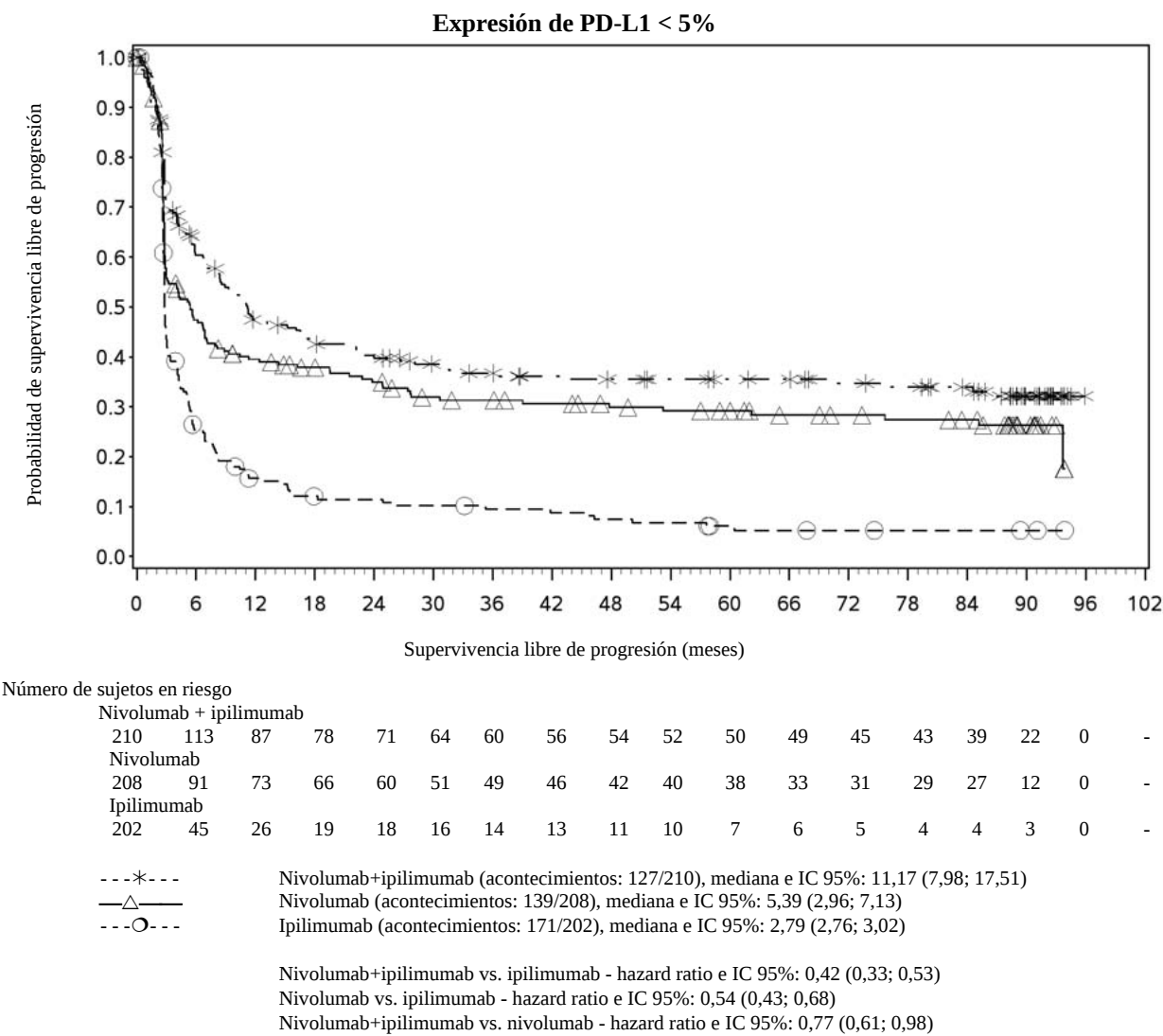
- - * - - Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 189/314), mediana e IC 95%: 11,50 (8,90; 20,04).
Tasa de SLP a 12 meses e IC 95%: 49% (44; 55), tasa de SLP a 60 meses e IC 95%: 36% (32; 42), tasa de SLP a 90 meses e IC 95%: 33% (27, 39)
- △— Nivolumab (acontecimientos: 208/316), mediana e IC 95%: 6,93 (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), tasa de SLP a 90 meses e IC 95%: 27% (22, 33)
- - ○ - - Ipilimumab (acontecimientos: 261/315), mediana e IC 95%: 2,86 (2,79; 3,09).
Tasa de SLP a 12 meses e IC 95%: 18% (14; 23), tasa de SLP a 60 meses e IC 95%: 8% (5; 12), tasa de SLP a 90 meses e IC 95%: 7% (4, 11)

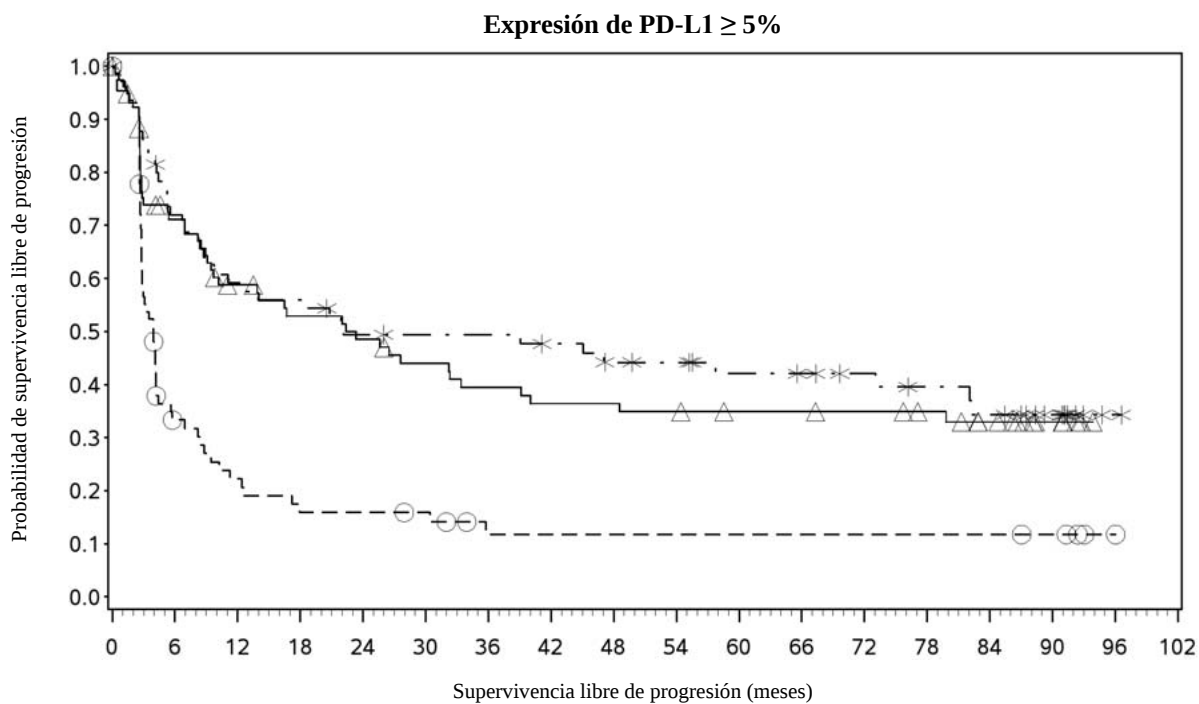
Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,42 (0,35; 0,51)

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 (0,65; 0,97)

Figura 6: supervivencia libre de progresión según la expresión de PD L1: cut off del 5% (CA209067)





Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab

68 45 37 35 30 29 29 27 24 23 20 19 17 15 13 8 1 -

Nivolumab

80 52 41 36 33 29 26 24 24 23 21 21 20 18 14 7 0 -

Ipilimumab

75 21 14 10 10 9 5 5 5 5 5 5 5 5 5 4 1 -

---*---

Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 36/68), mediana e IC 95%: 22,11 (9,72; 82,07)

---△---

Nivolumab (acontecimientos: 48/80), mediana e IC 95%: 22,34 (9,46; 39,13)

---○---

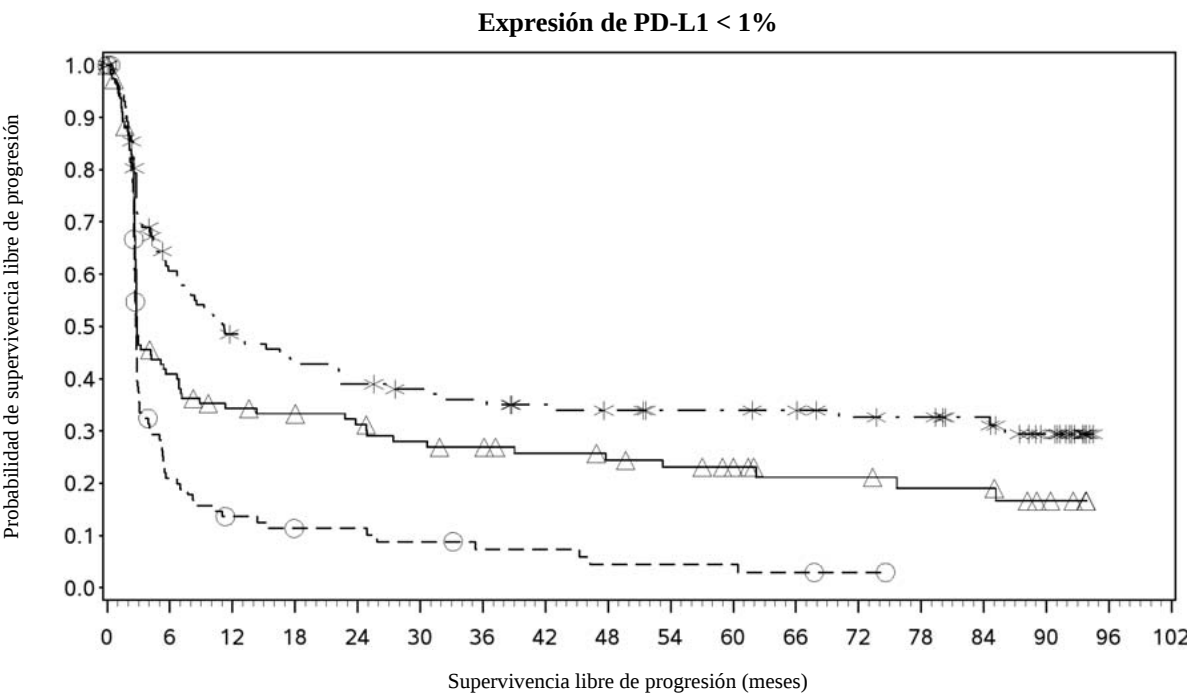
Ipilimumab (acontecimientos: 60/75), mediana e IC 95%: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,38 (0,25; 0,58)

Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,43 (0,29; 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio e IC 95%: 0,89 (0,58; 1,35)

Figura 7: 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	31	29	29	28	25	24	21	13	0
Nivolumab																
117	44	35	33	30	26	24	21	19	17	15	11	11	9	9	5	0
Ipilimumab																
113	20	12	9	9	7	5	5	3	3	3	2	1	0	0	0	0

---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 76/123), mediana e IC 95%: 11,17 (6,93; 22,18)

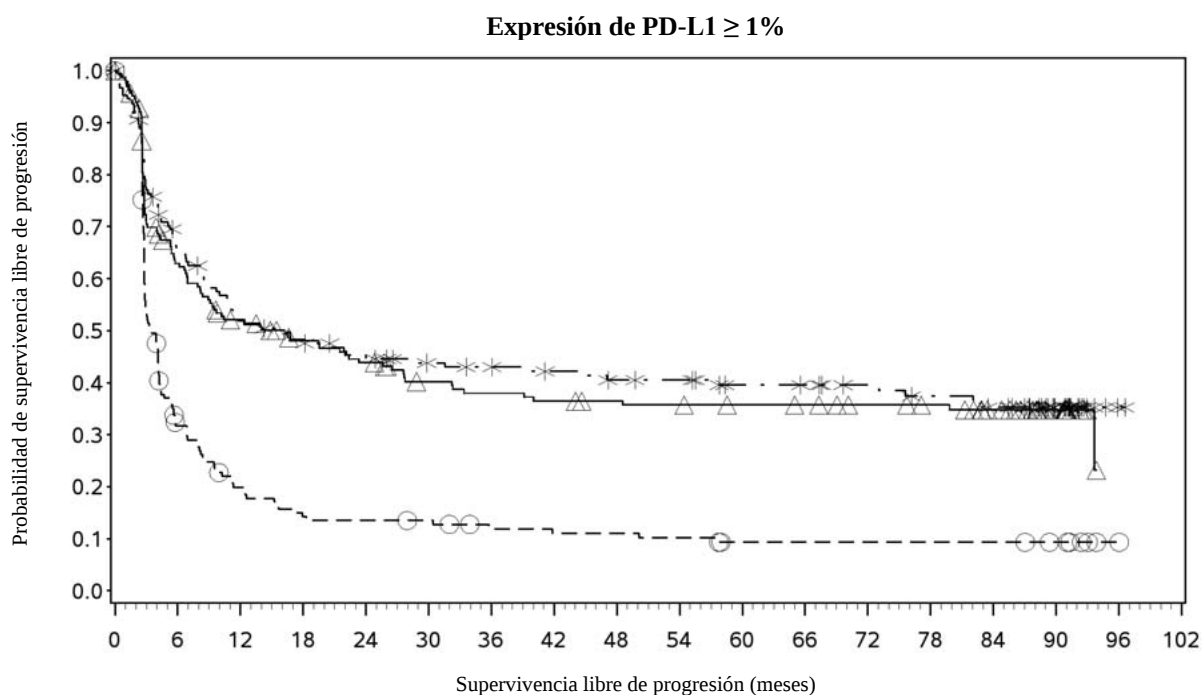
—△— Nivolumab (acontecimientos: 85/117), mediana e IC 95%: 2,83 (2,76; 5,62)

---○--- Ipilimumab (acontecimientos: 94/113), mediana e IC 95%: 2,73 (2,66; 2,83)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,39 (0,28; 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,59 (0,44; 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio e IC 95%: 0,66 (0,48; 0,90)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab																	
155	93	73	67	60	55	53	50	47	46	41	40	37	34	31	17	1	-
Nivolumab																	
171	99	79	69	63	54	51	49	47	46	44	43	40	38	32	14	0	-
Ipilimumab																	
164	46	28	20	19	18	14	13	13	12	9	9	9	9	9	7	1	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 90/155), mediana e IC 95%: 16,13 (8,90; 45,08)
 ---△--- Nivolumab (acontecimientos: 102/171), mediana e IC 95%: 16,20 (8,11; 27,60)
 ---○--- Ipilimumab (acontecimientos: 137/164), mediana e IC 95%: 3,48 (2,83; 4,17)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,42 (0,32; 0,55)

Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,45 (0,35; 0,59)

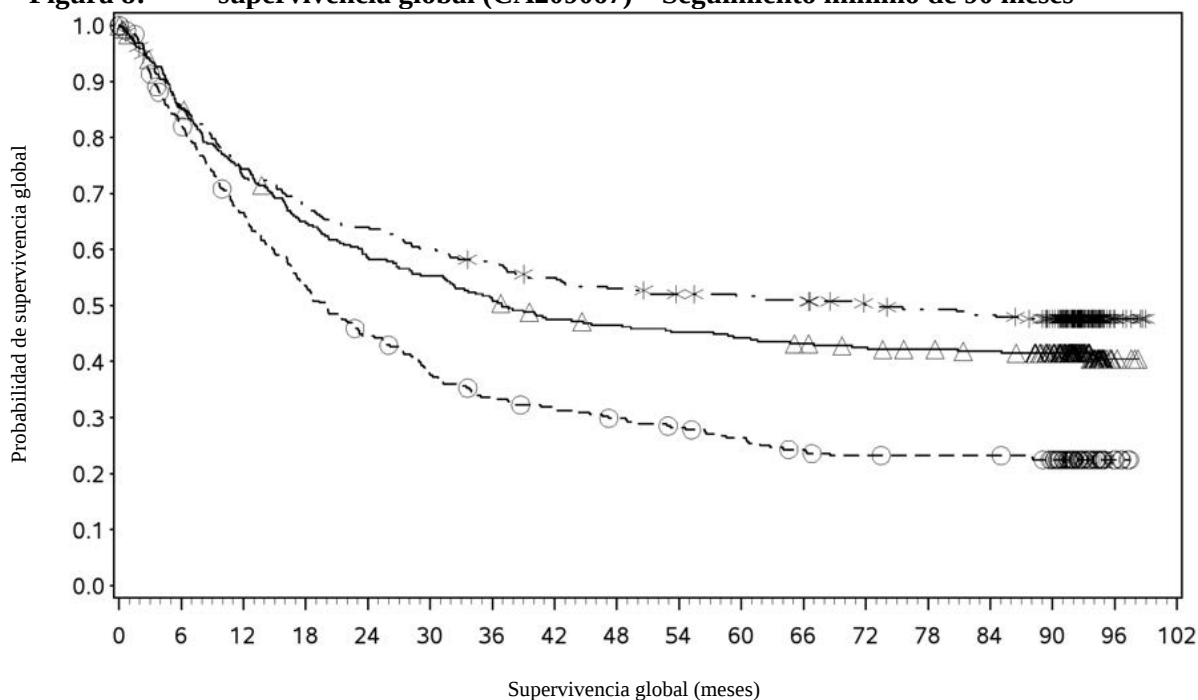
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio e IC 95%: 0,92 (0,69; 1,22)

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

Los resultados de SG en un análisis descriptivo adicional realizado con un seguimiento mínimo de 90 meses muestran resultados consistentes con el análisis primario original. Los resultados de este análisis de seguimiento de SG se muestran en la Figura 8 (todos los pacientes aleatorizados), Figuras 9 y 10 (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 36,0%, 49,1% y 66,3% de los pacientes en los grupos de la combinación, nivolumab en monoterapia e ipilimumab, respectivamente, recibieron tratamiento sistémico subsecuente. El 19,1%, 34,2% y 48,3% de los pacientes en los grupos de la combinación, nivolumab en monoterapia e ipilimumab, respectivamente, recibieron inmunoterapia subsecuente (incluido tratamiento anti-PD1, anticuerpo anti-CTLA-4 u otra inmunoterapia).

Figura 8: supervivencia global (CA209067) – Seguimiento mínimo de 90 meses



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab+ipilimumab																	
314	265	227	210	199	187	179	169	163	158	156	153	147	144	141	129	7	-
Nivolumab																	
316	266	231	201	181	171	158	145	141	137	134	130	126	123	120	107	4	-
Ipilimumab																	
315	253	203	163	135	113	100	94	87	81	75	68	64	63	63	57	5	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 162/314), mediana e IC 95%: 72,08 (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), 60 meses: 52% (46; 57) y 90 meses: 48% (42; 53)

—△— Nivolumab (acontecimientos: 182/316), 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), 60 meses: 44% (39; 50) y 90 meses: 42% (36; 47)

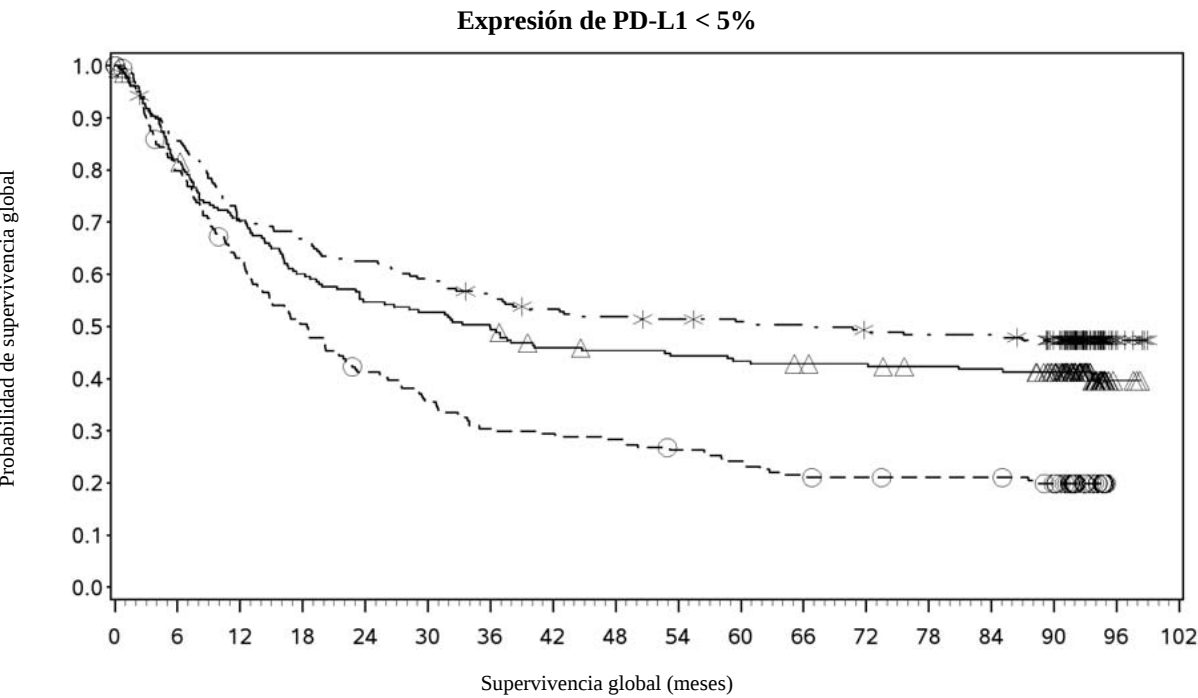
---○--- Ipilimumab (acontecimientos: 235/315), mediana e IC 95%: 19,94 meses (16,85; 24,61)
Tasa de SG e IC 95% a 12 meses: 67% (61; 72), 24 meses: 45% (39; 50), 36 meses: 34% (29; 39), 60 meses: 26% (22; 31) y 90 meses: 22% (18; 27)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (IC 95%): 0,53 (0,44; 0,65)

Nivolumab vs ipilimumab - HR (IC 95%): 0,63 (0,52; 0,77)

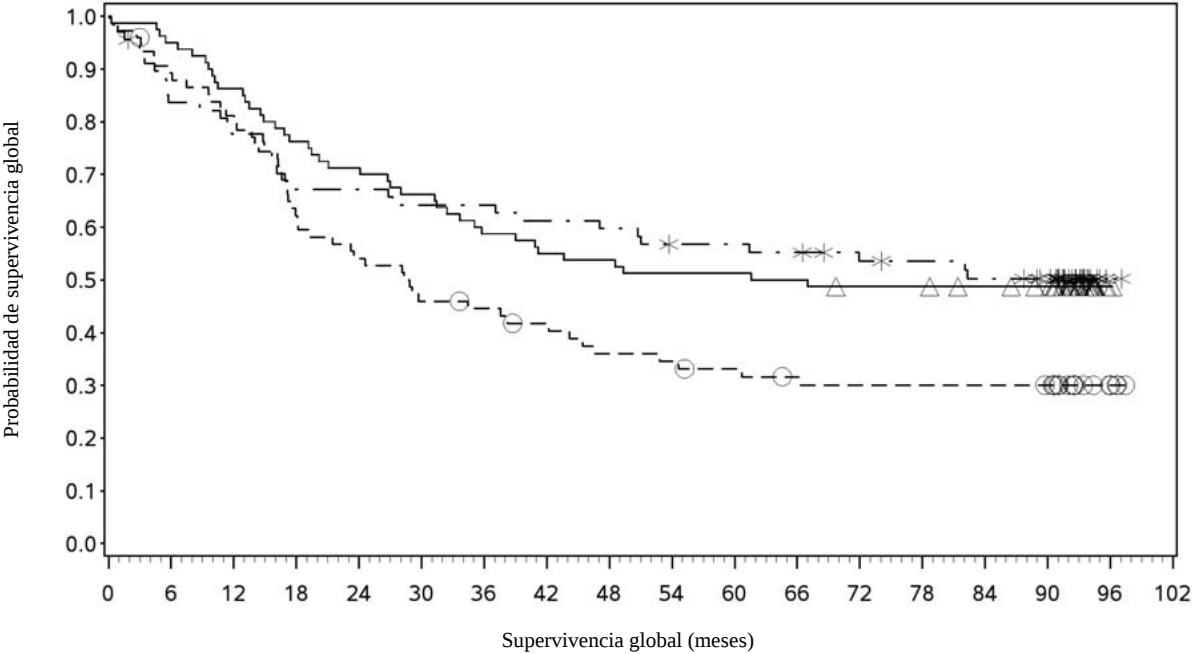
Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - HR (IC 95%): 0,84 (0,68; 1,04)

Figura 9: supervivencia global según la expresión de PD-L1: cut off del 5% (CA209067) - Seguimiento mínimo de 90 meses



Número de sujetos en riesgo																	
Nivolumab+ipilimumab																	
210	178	146	139	130	123	116	109	106	104	102	100	98	96	96	88	6	-
Nivolumab																	
208	169	144	123	112	108	102	92	90	88	86	84	83	80	79	70	3	-
Ipilimumab																	
202	158	124	99	80	69	59	57	55	50	46	41	39	38	38	33	0	-
---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 109/210), mediana e IC 95%: 65,94 (32,72; N.A.)																	
—△— Nivolumab (acontecimientos: 121/208), mediana e IC 95%: 35,94 meses (23,06; 60,91)																	
---○--- Ipilimumab (acontecimientos: 157/202), mediana e IC 95%: 18,40 meses (13,70; 22,51)																	
Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (IC 95%): 0,51 (0,40; 0,66)																	
Nivolumab vs. ipilimumab - HR (IC 95%): 0,62 (0,49; 0,79)																	
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (IC 95%): 0,83 (0,64; 1,07)																	

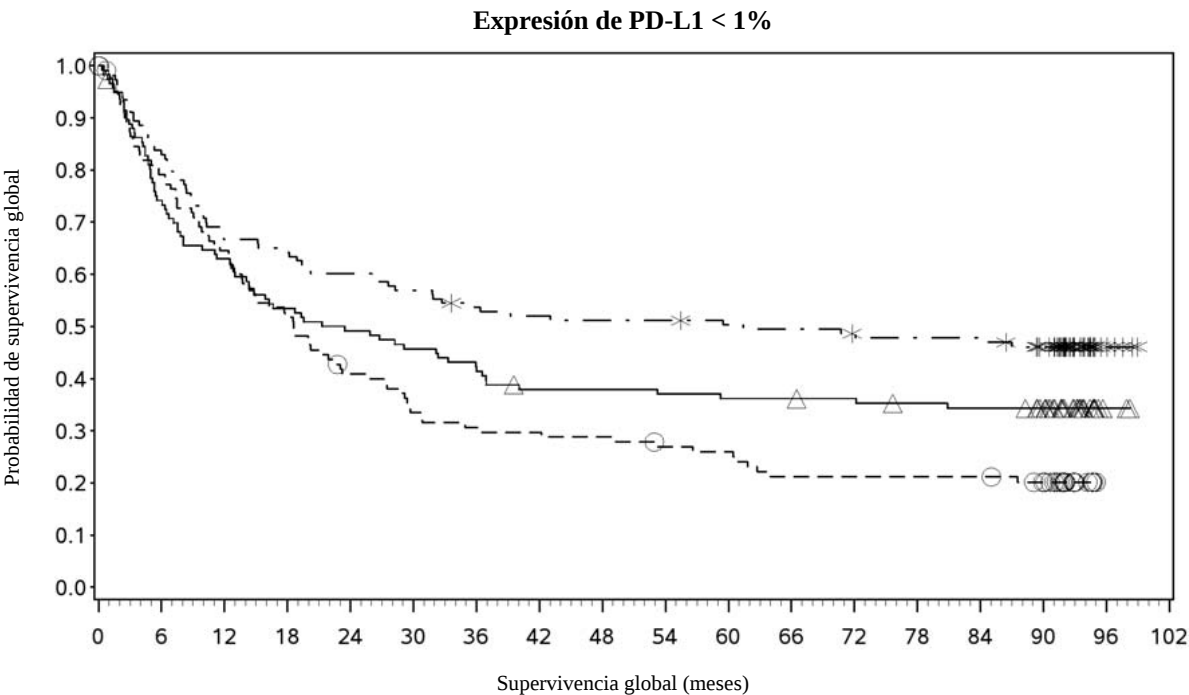
Expresión de PD-L1 ≥ 5%



Número de sujetos en riesgo																	
Nivolumab+ipilimumab																	
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1	-
Nivolumab																	
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1	-
Ipilimumab																	
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4	-
---*---																	
Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 33/68), mediana e IC 95%: N.A. (39,06; N.A.)																	
---△---																	
Nivolumab (acontecimientos: 41/80), mediana e IC 95%: 64,28 meses (33,64; N.A.)																	
---○---																	
Ipilimumab (acontecimientos: 51/75), mediana e IC 95%: 28,88 meses (18,10; 44,16)																	

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (IC 95%): 0,61 (0,39; 0,94)
Nivolumab vs. ipilimumab - HR (IC 95%): 0,61 (0,41; 0,93)
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (IC 95%): 0,99 (0,63; 1,57)

Figura 10: supervivencia global según la expresión de PD-L1: cut off del 1% (CA209067) - Seguimiento mínimo de 90 meses



Número de sujetos en riesgo																
Nivolumab+ipilimumab																
123	102	82	79	74	70	65	63	62	62	62	60	59	57	56	50	5
Nivolumab																
117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	41	40	38	37	33	2
Ipilimumab																
113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	22	22	22	22	18	0

---*---

—△—

---○---

Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 66/123), mediana e IC 95%: 61,44 (26,45; N.A.)

Nivolumab (acontecimientos: 76/117), mediana e IC 95%: 23,46 meses (13,01; 36,53)

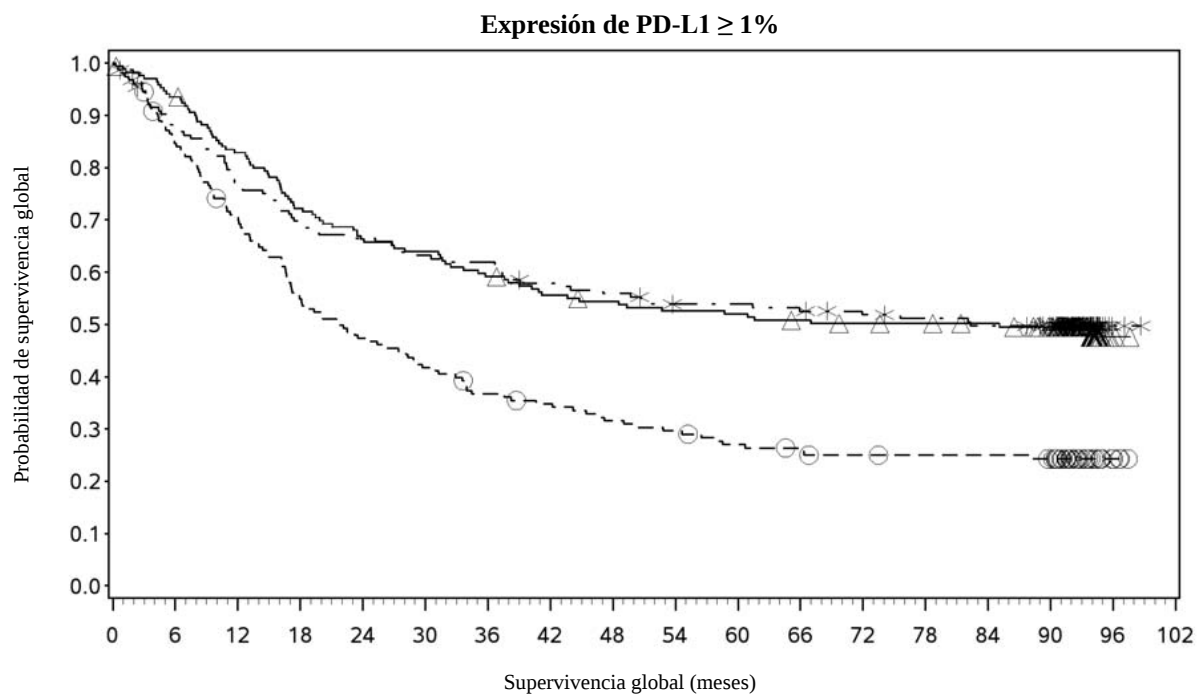
Ipilimumab (acontecimientos: 87/113), mediana e IC 95%: 18,56 meses (13,67; 23,20)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (IC 95%): 0,55 (0,40; 0,76)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (IC 95%): 0,77 (0,57; 1,05)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (IC 95%): 0,71 (0,51; 0,99)

69



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab+ipilimumab																	
155	132	116	105	101	96	94	87	84	79	79	77	74	72	70	65	2	-
Nivolumab																	
171	159	140	122	112	108	100	93	90	87	86	83	81	80	78	70	2	-
Ipilimumab																	
164	137	113	88	76	67	58	54	49	46	41	39	36	35	35	33	4	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 76/155), mediana e IC 95%: 82,30 (39,06; N.A.)

---△--- Nivolumab (acontecimientos: 86/171), mediana e IC 95%: 85,09 meses (39,00; N.A.)

---○--- Ipilimumab (acontecimientos: 121/164), mediana e IC 95%: 21,49 meses (16,85; 29,08)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (IC 95%): 0,52 (0,39; 0,70)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (IC 95%): 0,52 (0,39; 0,69)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (IC 95%): 1,01 (0,74; 1,37)

El seguimiento mínimo para el análisis de TRO fue 90 meses. Las respuestas se resumen en la Tabla 27.

Tabla 27: respuesta objetiva (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Respuesta objetiva	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(IC 95%)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Odds ratio (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(IC 95%)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Respuesta completa (RC)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Respuesta parcial (RP)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Enfermedad estable (EE)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Duración de la respuesta			
Mediana (rango), meses	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Proporción ≥12 meses en duración	68%	73%	44%
Proporción ≥24 meses en duración	58%	63%	30%
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	59% (47,2; 69,6) 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	55% (47,2; 62,6) n = 171	20% (13,7; 26,4) n = 164

Ambos grupos 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 cerebrales y LDH en el nivel basal. Esta observación se mantuvo con los resultados de SG con un seguimiento mínimo de 90 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 grupos 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 27) después de 90 meses de seguimiento, con una mejor respuesta global de respuesta completa que se correlaciona con una tasa de supervivencia mejorada.

Después de 90 meses de seguimiento, la mediana de la duración de la respuesta para pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor ≥5% fue 78,19 meses (rango: 18,07-N.A.) en el grupo de la combinación, 77,21 meses (rango: 26,25-N.A.) en el grupo de nivolumab en monoterapia y 31,28 meses (rango: 6,08-N.A.) en el grupo 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: 61,93-N.A.) en el grupo de la combinación, fue 90,84 meses (rango: 50,43-N.A.) en el grupo de nivolumab en monoterapia y 19,25 meses (rango: 5,32-47,44) en el grupo 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 90 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; 19,32), mientras que aquellos en el grupo de nivolumab en monoterapia tuvieron una mediana de SLP de 5,62 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 3,09 meses (IC 95%: 2,79; 5,19) y 2,83 meses (IC 95%: 2,76; 3,06), respectivamente.

Después de 90 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 48,2% (IC 95%: 41,4; 55,0; 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 90 meses de seguimiento, en los pacientes con mutación BRAF V600 positiva, la mediana de SG no se alcanzó en el grupo de la combinación y fue de 45,5 meses en el grupo de nivolumab en monoterapia. La mediana de la SG en los pacientes con mutación BRAF V600 positiva fue de 24,6 meses en el grupo de ipilimumab en monoterapia. En pacientes BRAF wild-type, la mediana de SG fue de 39,06 meses en el grupo de la combinación, 34,37 meses en el grupo de nivolumab en monoterapia y 18,5 meses en el grupo de ipilimumab en monoterapia. Los HRs de SG para nivolumab en combinación con ipilimumab vs. nivolumab en monoterapia fueron 0,66 (IC 95%: 0,44; 0,98) para los pacientes con mutación BRAF V600 positiva y 0,95 (IC 95%: 0,74; 1,22) para los pacientes BRAF wild-type.

Ensayo de fase 2 aleatorizado de nivolumab en combinación con ipilimumab frente a 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 grupo de combinación (n = 72) versus 11% (IC 95%: 3,0; 25,4) en el grupo de ipilimumab (n = 37). Las tasas de SG estimadas a los 2 y 3 años fueron del 68% (IC 95%: 56; 78) y del 61% (IC 95%: 49; 71) respectivamente para la combinación (n = 73) y del 53% (IC 95%: 36; 68) y del 44% (IC 95%: 28; 60) respectivamente para ipilimumab (n = 37).

Cáncer de pulmón no microcítico

Tratamiento neoadyuvante del CPNM

Ensayo de fase 3 aleatorizado y abierto de nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino frente a quimioterapia basada en platino (CA209816)

La seguridad y eficacia de nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino durante 3 ciclos se evaluaron en un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto (CA209816). El ensayo incluyó pacientes con estado funcional ECOG 0 o 1, enfermedad medible (de acuerdo a los criterios RECIST, versión 1.1) y cuyos tumores eran reseccables, confirmados histológicamente como CPNM en estadio IB (≥ 4 cm), II o IIIA (según los criterios de estadificación de la 7ª edición de la AJCC/Union for International Cancer Control [UICC]).

Los siguientes criterios de selección definen a los pacientes con alto riesgo de recurrencia que se incluyen en la indicación terapéutica y son reflejo de una población de pacientes con enfermedad en estadio II-IIIa según los criterios de estadificación de la 7ª edición de la AJCC/UICC: cualquier paciente con un tamaño del tumor ≥ 5 cm; cualquier paciente con enfermedad N1 o N2 (independientemente del tamaño del tumor primario); pacientes con múltiples nódulos tumorales en el mismo lóbulo o en diferentes lóbulos ipsilaterales; pacientes con tumores invasivos de estructuras torácicas (invaden directamente la pleura visceral, la pleura parietal, la pared torácica, el diafragma, el nervio frénico, la pleura mediastínica, el pericardio parietal, el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, el cuerpo vertebral o la carina); o tumores que afecten al bronquio principal; o tumores asociados a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extienda a la región hiliar o afecte a todo el pulmón.

El ensayo no incluyó a pacientes con estado N2 con tumores que también invadían el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, el cuerpo vertebral, la carina o con nódulos tumorales separados en un lóbulo ipsilateral diferente.

Se excluyeron del ensayo los pacientes con CPNM irreseccable o metastásico, con mutaciones conocidas de EGFR o translocaciones ALK (el análisis para las mutaciones de EGFR o las translocaciones ALK no era obligatorio en el momento de incorporarse al ensayo), neuropatía periférica de grado 2 o superior, enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica. La aleatorización se estratificó según el nivel de expresión de PD-L1 en el tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ o no cuantificable), el estadio de la enfermedad (IB/II vs. IIIA) y el sexo (hombre vs. mujer). Los pacientes se incluyeron con independencia de su expresión de PD-L1 en el tumor. Los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor se evaluaron utilizando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Un total de 358 pacientes se aleatorizaron para recibir nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino ($n = 179$) o quimioterapia basada en platino ($n = 179$). Los pacientes del grupo de nivolumab en combinación con quimioterapia recibieron 360 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia basada en platino cada 3 semanas durante un máximo de 3 ciclos. Los pacientes del grupo de quimioterapia recibieron quimioterapia basada en platino administrada cada 3 semanas durante un máximo de 3 ciclos. La quimioterapia basada en platino consistió en la elección del investigador de paclitaxel 175 mg/m^2 o 200 mg/m^2 y carboplatino AUC 5 o AUC 6 (cualquier histología); pemetrexed 500 mg/m^2 y cisplatino 75 mg/m^2 (histología no escamosa); o gemcitabina $1\,000 \text{ mg/m}^2$ o $1\,250 \text{ mg/m}^2$ y cisplatino 75 mg/m^2 (histología escamosa). En el grupo de quimioterapia, dos opciones adicionales de regímenes de tratamiento incluían vinorelbina 25 mg/m^2 o 30 mg/m^2 y cisplatino 75 mg/m^2 ; o docetaxel 60 mg/m^2 o 75 mg/m^2 y cisplatino 75 mg/m^2 (cualquier histología).

Las evaluaciones del tumor se realizaron al inicio, a los 14 días de la cirugía, cada 12 semanas después de la cirugía durante 2 años, luego cada 6 meses durante 3 años y cada año durante 5 años hasta recurrencia o progresión de la enfermedad. Las variables de eficacia primarias fueron la supervivencia libre de eventos (SLE) basada en la evaluación del comité de revisión central independiente y ciego (BICR) y la tasa de respuesta patológica completa (RCp) mediante una revisión patológica independiente ciega (RIPC). La SG fue una variable de eficacia secundaria clave y las variables exploratorias incluyeron la viabilidad de la cirugía.

Las características basales en la población de ITT estaban generalmente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 65 años (rango: 34-84), con un 51% de pacientes de ≥ 65 años y un 7% de pacientes de ≥ 75 años; el 50% de los pacientes eran asiáticos, el 47% eran blancos y el 71% eran hombres. El estado funcional basal ECOG fue 0 (67%) o 1 (33%); el 50% de los pacientes eran PD-L1 $\geq 1\%$ y el 43% eran PD-L1 $< 1\%$; el 5% presentaba enfermedad en estadio IB, el 17% en estadio IIA, el 13% en estadio IIB y el 64% en estadio IIIA; el 51% tenía histología escamosa y el 49% no escamosa y el 89% de ellos eran fumadores o exfumadores. La cirugía definitiva se realizó en el 83% de los pacientes del grupo de nivolumab en combinación con quimioterapia y en el 75% de los pacientes del grupo de quimioterapia. El 14,8% de los pacientes del grupo de nivolumab en

combinación con quimioterapia y el 25% de los pacientes del grupo de quimioterapia recibieron tratamiento sistémico adyuvante.

En el análisis final de RCp y en el análisis intermedio preespecificado de SLE (seguimiento mínimo de 21 meses), en todos los pacientes aleatorizados, se demostró una mejora estadísticamente significativa en la RCp y la SLE para los pacientes aleatorizados a nivolumab en combinación con quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola. La tasa de RCp fue del 24% en el grupo de nivolumab en combinación con quimioterapia, y de 2,2% en el grupo de quimioterapia (diferencia de RCp de 21,6%, IC 99%: 13,0; 30,3; odds ratio de RCp de 13,9%, IC 99%: 3,49; 55,75, valor-p estratificado < 0,0001). La mediana de SLE fue de 31,6 meses en el grupo de nivolumab en combinación con quimioterapia, y de 20,8 meses en el grupo de quimioterapia (HR = 0,63, IC 97,38%: 0,43; 0,91; valor-p estratificado por log-rank 0,0052). En un análisis intermedio preespecificado, el HR para la SG (seguimiento mínimo de 21 meses) fue 0,57 (IC del 99,67%: 0,30; 1,07) para nivolumab en combinación con quimioterapia vs. quimioterapia.

En el análisis final de la SG con un seguimiento mínimo de 59,9 meses, el HR para la SG fue 0,72 (IC del 95,18%: 0,52, 1,00), con un valor-p estadísticamente significativo de 0,0479 (prueba de rangos logarítmicos estratificada) para nivolumab en combinación con quimioterapia vs. quimioterapia.

Análisis de subgrupo exploratorio según el nivel de expresión de PD-L1 y el estadio de la enfermedad

Los resultados clave de eficacia para el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor y estadio de la enfermedad II-IIIa obtenidos de un análisis exploratorio con un seguimiento mínimo de 32,9 meses se resumen en la Tabla 28.

Tabla 28: resultados de eficacia en pacientes con tumor PD-L1 $\geq 1\%$ y enfermedad en estadio II-IIIa* (CA209816)

	nivolumab + quimioterapia (n = 81)	quimioterapia (n = 86)
Supervivencia libre de eventos según BICR		
Acontecimientos	22 (27,2%)	39 (45,3%)
Hazard ratio ^a (IC 95%)		0,49 (0,29; 0,83)
Mediana (meses) ^b (IC 95%)	NA (44,42; NA)	26,71 (13,40; NA)
Respuesta patológica completa según BIPR		
Respuestas (IC 95%) ^c	26 (32,1%) (22,2; 43,4)	2 (2,3%) (0,3; 8,1)
Diferencia de RCp (IC 95%) ^d	29,8% (19,0; 40,7)	

^a Basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox no estratificado.

^b Estimado de Kaplan-Meier.

^c Basado en el método de Clopper y Pearson.

^d El intervalo de confianza del 95% bilateral para la diferencia no ponderada se calculó utilizando el método de Newcombe.

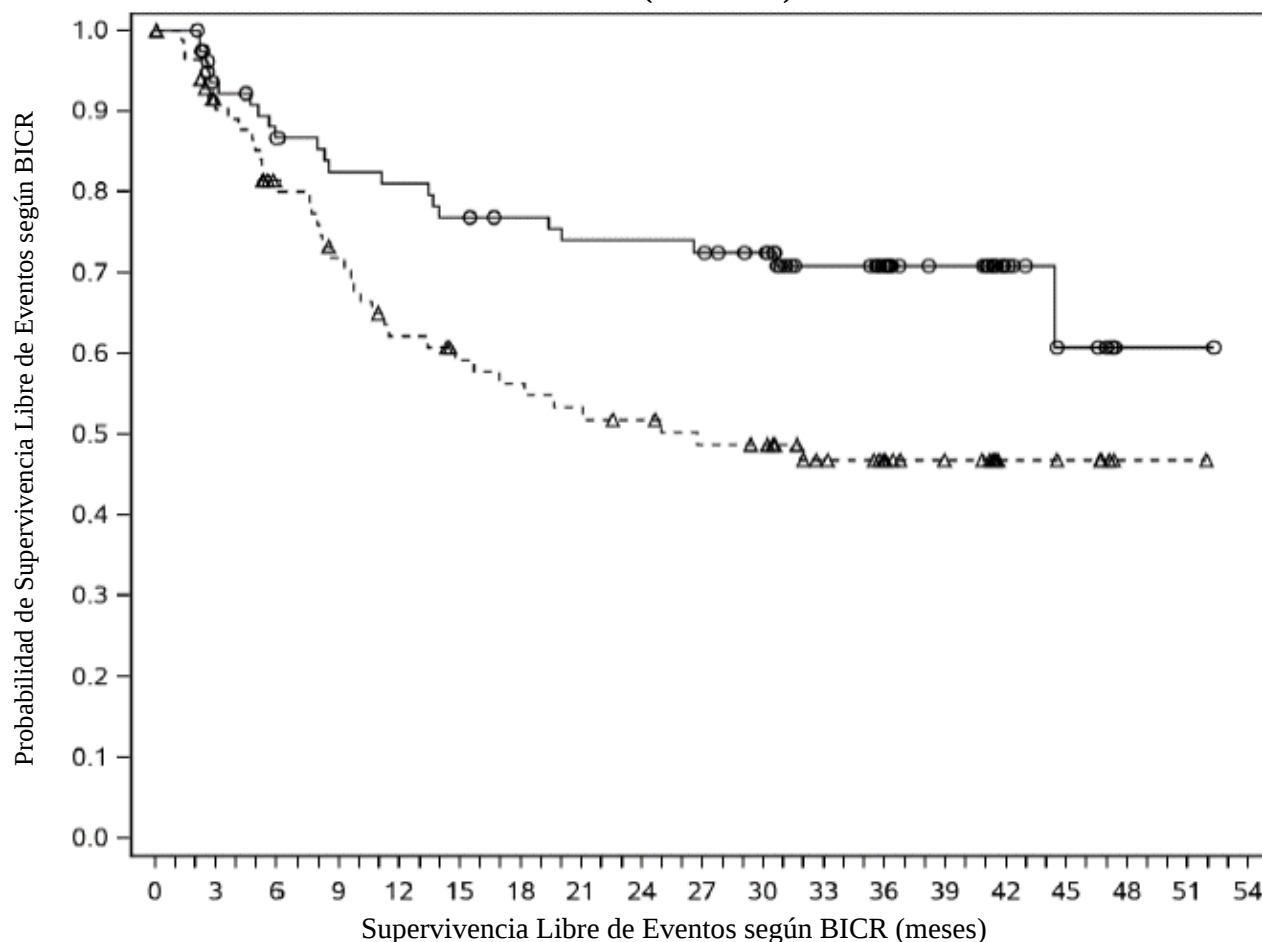
* Criterios de estadificación de la 7ª edición de la AJCC/UICC.

El seguimiento mínimo para la SLE fue de 32,9 meses, corte de datos: 06-sep-2022

Corte de datos de RCp: 28-jul-2020

Las curvas de Kaplan-Meier para la SLE para el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor y enfermedad en estadio II-IIIa, con un seguimiento mínimo de 32,9 meses, se muestran en la Figura 11.

Figura 11: curvas de Kaplan-Meier para la SLE en pacientes con tumor PD-L1 $\geq 1\%$ y enfermedad en estadio II-IIIa (CA209816)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + quimioterapia

81 69 62 59 58 55 53 51 51 50 47 37 32 21 10 5 1 1 0

Quimioterapia

86 71 60 52 44 40 38 36 34 31 30 23 18 14 7 6 1 1 0

—○— Nivolumab + quimioterapia (acontecimientos: 22/81), mediana e IC del 95%: NA (44,42; NA)

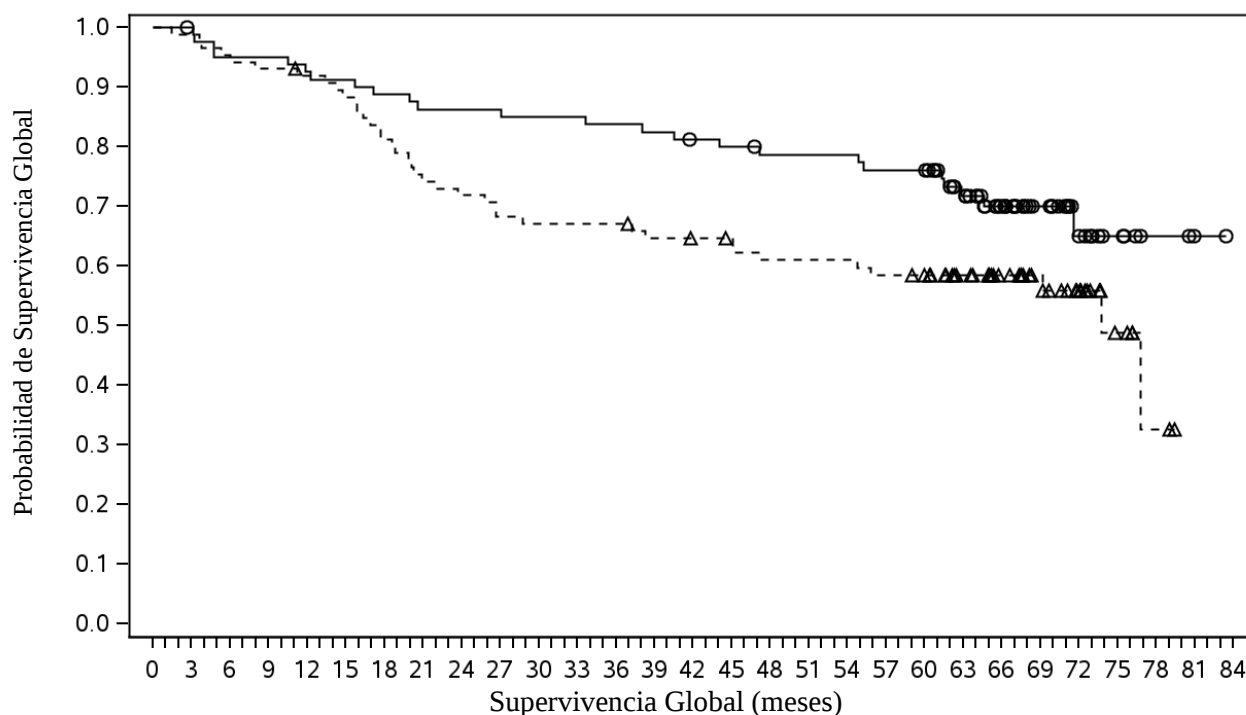
---△--- Quimioterapia (acontecimientos: 39/86), mediana e IC 95%: 26,71 (13,40; NA)

Basado en el corte de datos: 06-sep-2022, seguimiento mínimo de 32,9 meses

En el momento del análisis actualizado de la SLE, se realizó un análisis intermedio de la SG (seguimiento mínimo de 32,9 meses). El HR exploratorio y descriptivo para la SG en pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor y enfermedad en estadio II-IIIa fue 0,43 (IC 95%: 0,22; 0,83) para nivolumab en combinación con quimioterapia vs quimioterapia.

En el análisis final (seguimiento mínimo de 59,9 meses), el HR para la SG en pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor y enfermedad en estadio II-IIIa fue 0,59 (IC 95%: 0,35; 0,98) para nivolumab en combinación con quimioterapia vs. quimioterapia. Las curvas de Kaplan-Meier correspondientes para la SG se muestran en la Figura 12.

Figura 12: curvas de Kaplan-Meier para la SG en pacientes con tumor PD-L1 $\geq 1\%$ y enfermedad en estadio II-III A (CA209816)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + quimioterapia

81 80 76 76 74 73 71 69 69 69 68 68 67 66 64 63 61 61 61 59 59 48 35 23 12 7 3 1 0

Quimioterapia

86 85 81 80 78 75 69 63 61 58 57 57 57 54 53 52 49 49 49 47 45 38 30 22 15 6 2 0 0

—○— Nivolumab + quimioterapia (acontecimientos: 24/81), mediana e IC del 95%: NA (71,59; NA)

---△--- Quimioterapia (acontecimientos: 38/86), mediana e IC 95%: 73,72 (47,34; NA)

Basado en el corte de datos: 23-ene-2025, seguimiento mínimo de 59,9 meses

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del CPNM

Ensayo de fase 3, aleatorizado y doble ciego de nivolumab neoadyuvante en combinación con quimioterapia basada en platino frente a quimioterapia basada en platino y nivolumab adyuvante en monoterapia frente a placebo (CA20977T)

La seguridad y eficacia de nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino durante 4 ciclos, seguido de nivolumab en monoterapia, se evaluaron en un ensayo aleatorizado y doble ciego (CA20977T). En este ensayo se incluyeron pacientes con un estado funcional ECOG de 0 o 1 con CPNM reseccable, con sospecha o confirmación histológica de tumores en estadio IIA (> 4 cm) a IIIB (T3 T4 N2) (de acuerdo a la 8.ª edición del manual sobre los estadios del cáncer de la AJCC [American Joint Committee on Cancer Staging Manual]). Los pacientes se incluyeron con independencia de su expresión de PD-L1 en el tumor.

Los siguientes criterios de selección definen a los pacientes con alto riesgo de recurrencia que se incluyen en la indicación terapéutica y son reflejo de una población de pacientes con enfermedad en estadio IIA-IIIB según los criterios de estadificación de la 8.ª edición de la AJCC/UICC: cualquier paciente con un tamaño del tumor > 4 cm; cualquier paciente con enfermedad N1 o N2 (independientemente del tamaño del tumor primario); pacientes con múltiples nódulos tumorales en el mismo lóbulo o en diferentes lóbulos ipsilaterales; pacientes con tumores invasivos de estructuras torácicas (invaden directamente la pleura visceral, la pleura parietal, la pared torácica, el diafragma, el nervio frénico, la pleura mediastínica, el pericardio parietal, el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, el cuerpo vertebral o la carina); o tumores que afecten al bronquio principal; o tumores asociados a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extienda a la región hiliar o afecte a todo el pulmón.

Se excluyeron del ensayo los pacientes con CPNM irresecable o metastásico, con mutaciones de EGFR o translocaciones conocidas ALK (el análisis para las translocaciones ALK no era obligatorio en el momento de incorporarse al ensayo), metástasis cerebrales, neuropatía periférica de grado 2 o superior, enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis no infecciosa activa (síntomática o que requiera tratamiento), enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica.

Un total de 461 pacientes se aleatorizaron para recibir nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino seguida de nivolumab en monoterapia (n = 229) o quimioterapia basada en platino seguida de placebo (n = 232). En la fase neoadyuvante, los pacientes recibieron 360 mg de nivolumab por vía intravenosa durante 30 minutos y quimioterapia basada en doblete de platino administrada cada 3 semanas, o placebo y quimioterapia basada en doblete de platino administrada cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, durante un máximo de 4 ciclos. Los pacientes de ambos grupos de tratamiento podían recibir radioterapia posoperatoria (PORT) como tratamiento estándar. En la fase adyuvante, en los 90 días posteriores a la cirugía, los pacientes recibieron 480 mg de nivolumab por vía intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas, o placebo administrado cada 4 semanas hasta progresión de la enfermedad, recurrencia o toxicidad inaceptable, durante un máximo de 13 ciclos. La quimioterapia basada en platino consistió en paclitaxel 175 mg/m² o 200 mg/m² y carboplatino AUC 5 o AUC 6 (cualquier histología); pemetrexed 500 mg/m² y cisplatino 75 mg/m² o carboplatino 5 AUC o 6 AUC (histología no escamosa); o cisplatino 75 mg/m² y docetaxel 75 mg/m² (histología escamosa).

Los factores de estratificación para la aleatorización fueron el nivel de expresión de PD-L1 del tumor ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$ frente a indeterminado/no evaluado), el estadio de la enfermedad (estadio II frente a estadio III) y la histología tumoral (escamosa frente a no escamosa). Los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor se evaluaron utilizando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Las evaluaciones del tumor se realizaron al inicio, en los 14 días después de la última dosis del tratamiento neoadyuvante y antes de la cirugía, en los 7 días previos al inicio del tratamiento adyuvante tras la cirugía, cada 12 semanas tras la primera dosis del tratamiento adyuvante durante 2 años y, a partir de entonces, cada 24 semanas durante un máximo de 5 años y hasta que el BICR confirmase recurrencia o progresión de la enfermedad.

De los 442 pacientes de CA20977T, 256 (58%) tenían expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor según el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. La mediana de edad fue 66 años (rango: 35 a 86), con un 55% de pacientes de ≥ 65 años y un 7% de pacientes de ≥ 75 años; el 69% de los pacientes eran de raza blanca, el 28% eran asiáticos, el 2% eran de raza negra y el 75% eran hombres. El estado funcional basal ECOG fue 0 (59%) o 1 (41%); el 36% presentaba enfermedad en estadio II y el 64% en estadio III; el 24% eran N1 y el 39% eran N2, el 25% eran de estación única y el 14% de estaciones múltiples; el 61% tenían tumores con histología escamosa y el 39% no escamosa y el 91% de ellos eran fumadores o exfumadores.

El setenta y ocho por ciento de los pacientes del grupo de nivolumab neoadyuvante en combinación con quimioterapia basada en doblete de platino seguida de nivolumab adyuvante tuvieron cirugía definitiva, en comparación con el 77% de los pacientes del grupo de placebo neoadyuvante y quimioterapia basada en doblete de platino seguida de placebo. Aproximadamente el 5% de los pacientes de cada grupo de tratamiento recibieron PORT.

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de eventos (SLE) basada en la evaluación del BICR. Entre las variables de eficacia adicionales se incluyeron la supervivencia global (SG), la respuesta patológica completa (RCp) y la respuesta patológica mayor evaluadas mediante una revisión patológica independiente ciega (RIPC).

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLE en un análisis intermedio preespecificado en todos los pacientes aleatorizados con una mediana de seguimiento de 25,4 meses (rango: 15,7-44,2 meses). No se alcanzó la mediana de SLE (IC del 95%: 28,94; NE) en el grupo de nivolumab en combinación con quimioterapia/nivolumab, y esta fue de 18,43 meses (IC del 95%:

13,63; 28,06) en el grupo de placebo con quimioterapia/placebo (HR = 0,58, IC del 97,36%: 0,42; 0,81; valor-p estratificado por log-rank 0,00025). En un análisis intermedio pre-especificado en todos los pacientes aleatorizados con una mediana de seguimiento de 41 meses (rango: 31,3-59,8 meses), no se alcanzó la mediana de SG ni en el grupo de nivolumab en combinación con quimioterapia/nivolumab ni en el grupo de placebo con quimioterapia/placebo (HR = 0,85, IC del 97,63%: 0,58; 1,25).

Análisis exploratorio de subgrupo según el nivel de expresión de PD-L1

En la Tabla 29 y en la Figura 13 se presenta la SLE para el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor, con una mediana de seguimiento de 41 meses (rango: 31,3-59,8 meses).

Tabla 29: resultados de eficacia en pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor (CA20977T)

	nivolumab con quimioterapia/nivolumab (n = 128)	placebo con quimioterapia/placebo (n = 128)
Supervivencia libre de eventos (SLE) según BICR		
Acontecimientos (%)	47 (37%)	70 (55%)
Mediana (meses) ^a (IC del 95%)	46,55 (35,81; NE)	15,08 (9,33; 31,41)
Hazard ratio ^b (IC del 95%)	0,53 (0,36; 0,76)	

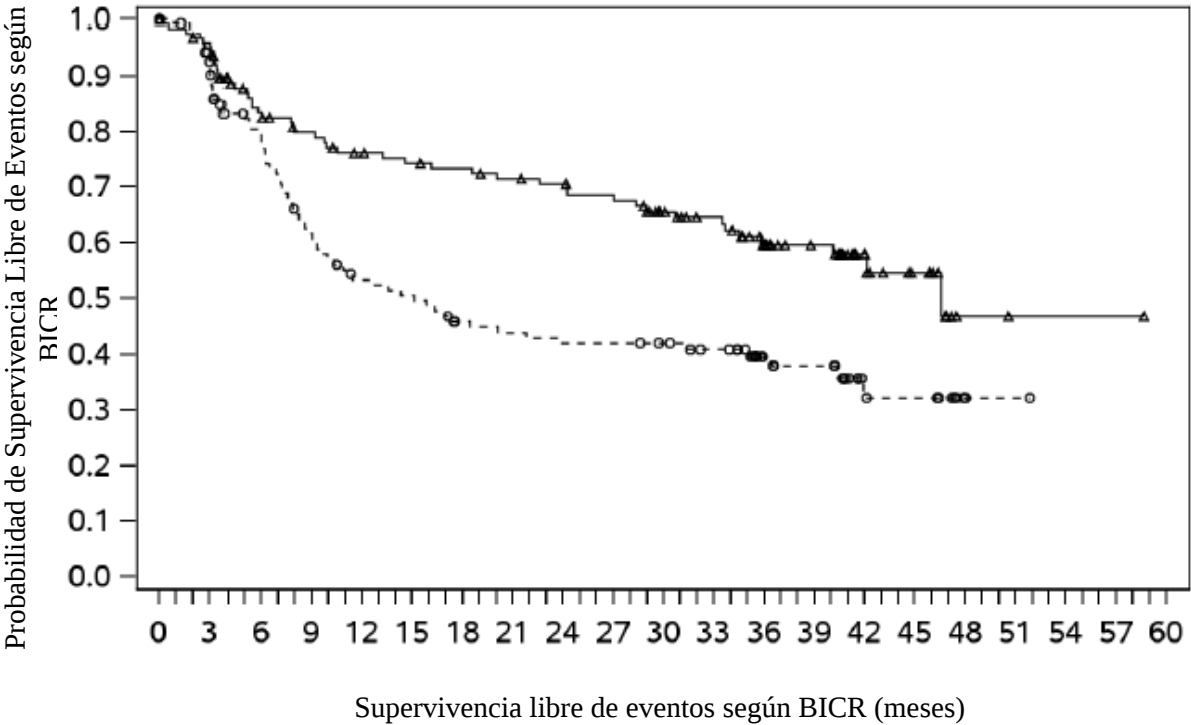
NE = no estimable

El seguimiento mínimo para la SLE fue de 31,3 meses; corte de datos: 11 de noviembre de 2024.

^a Estimado de Kaplan-Meier.

^b Basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox no estratificado.

Figura 13: curvas de Kaplan-Meier de SLE en pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor (CA20977T)

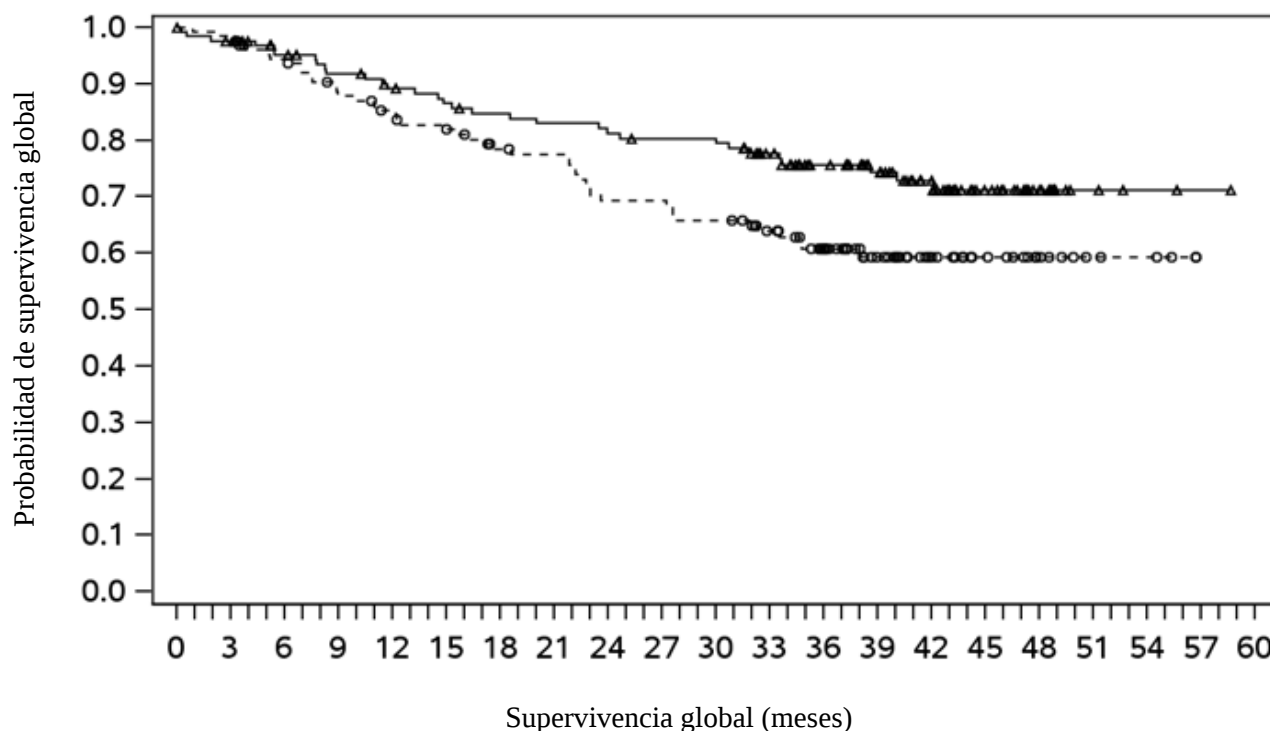


Número de sujetos en riesgo																			
Nivolumab + quimioterapia/nivolumab																			
128	119	95	89	83	80	78	75	73	70	61	55	44	35	17	11	2	1	1	0
Placebo + quimioterapia/placebo																			
128	110	87	68	57	54	46	44	42	42	40	36	23	20	9	8	2	1	0	0
—△— Nivolumab + quimioterapia/nivolumab (acontecimientos: 47/128), mediana e IC del 95%: 46,55 (35,81; NE)																			
---○--- Placebo + quimioterapia/placebo (acontecimientos: 70/128), mediana e IC del 95%: 15,08 (9,33; 31,41)																			

Basado en el corte de datos: 11 de noviembre de 2024, seguimiento mínimo de 31,3 meses

En el momento del análisis actualizado de la SLE, se realizó un análisis intermedio de la SG (seguimiento mínimo de 31,3 meses). El HR exploratorio y descriptivo para la SG en pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor fue 0,61 (IC del 95%: 0,39; 0,97) para el grupo de nivolumab en combinación con quimioterapia/nivolumab frente al grupo de placebo con quimioterapia/placebo. Las curvas de Kaplan-Meier para la SG del subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor se muestran en la Figura 14.

Figura 14: curvas de Kaplan-Meier de SG en pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor (CA20977T)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + quimioterapia/nivolumab

128 123 114 108 103 99 96 94 92 90 90 80 67 55 42 26 15 4 2 1 0

Placebo + quimioterapia/placebo

128 126 116 106 101 96 88 86 77 77 73 65 54 36 25 17 10 5 4 0 0

—△— Nivolumab + quimioterapia/nivolumab (acontecimientos: 31/128), mediana e IC del 95%: NA
 ---○--- Placebo + quimioterapia/placebo (acontecimientos: 46/128), mediana e IC del 95%: NA (38,08; NE)

Basado en el corte de datos: 11 de noviembre de 2024, seguimiento mínimo de 31,3 meses

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 7ª 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 estable o decreciente de <10 mg diarios de prednisona o equivalente. 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 grupo 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 grupo 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 se podía obtener 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% $\geq$ 65 años de edad y 10% $\geq$ 75 años de edad. La mayoría de los pacientes fueron de raza blanca (89%) y varones (70%). El estado funcional basal ECOG fue 0 (31%) o 1 (68%), 57% de pacientes con PD-L1 $\geq$ 1% y 37% con PD-L1 < 1%, un 31% eran de histología escamosa y un 69% de histología no escamosa, 17% tenían metástasis cerebrales, y un 86% eran ex fumadores /actualmente fumadores. Ningún paciente había recibido inmunoterapia previa.

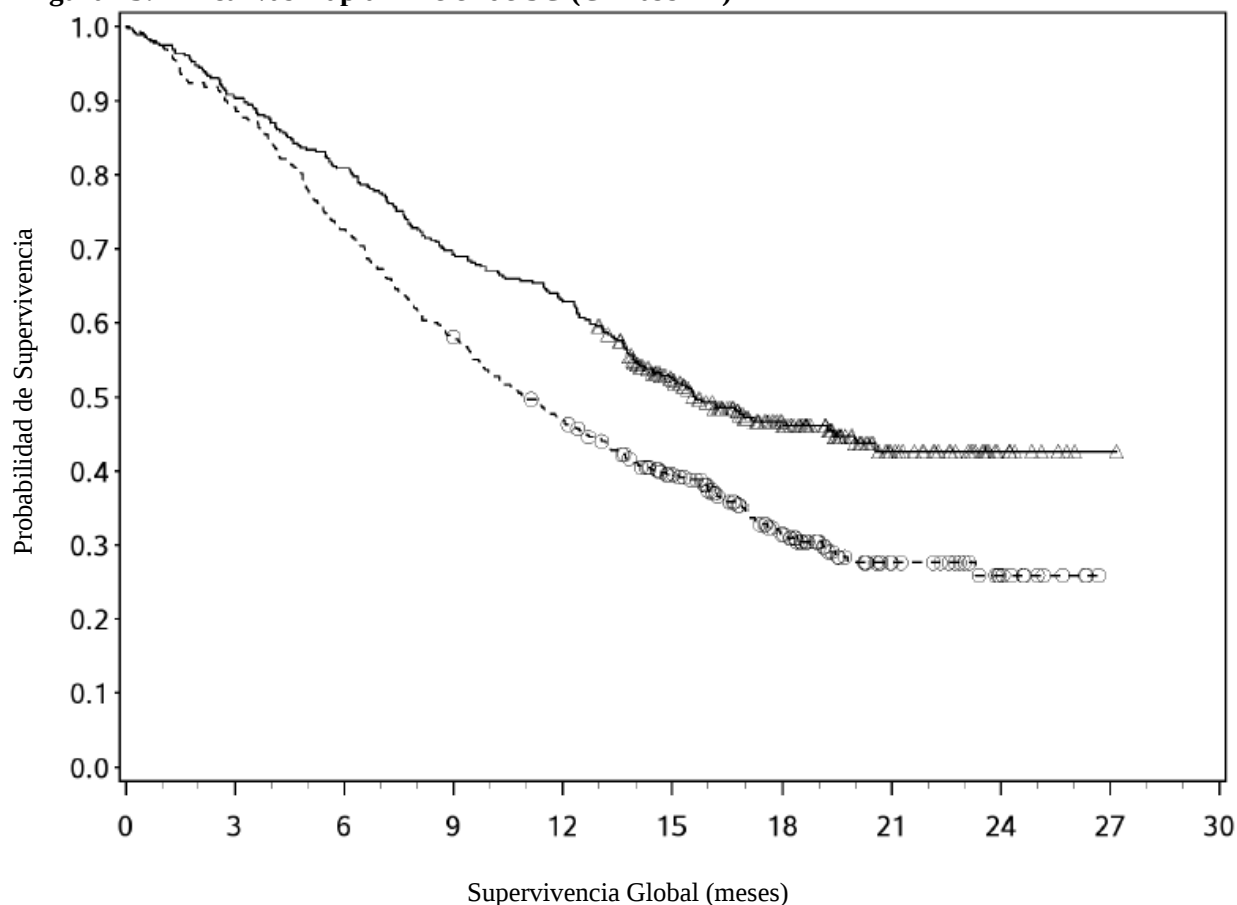
La variable primaria de eficacia del ensayo CA2099LA fue SG. Otras variables adicionales de eficacia fueron SLP, TRO y duración de la respuesta evaluadas por un comité de revisión central independiente y ciego (BICR, por sus siglas en inglés).

El ensayo demostró un beneficio estadísticamente significativo en SG, SLP y TRO para los pacientes aleatorizados en el grupo de nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia basada en platino, comparados con los pacientes incluidos en el grupo 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 15 (análisis de SG actualizada con un seguimiento mínimo de 12,7 meses) y la Tabla 30 (análisis primario con un seguimiento mínimo de 8,1 meses).

Se realizó un análisis de eficacia actualizado cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 12,7 meses (ver Figura 15). 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 15: 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 30: resultados de eficacia (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + quimio terapia (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)

	nivolumab + ipilimumab + quimio terapia (n = 361)	quimioterapia (n = 358)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Hazard ratio (IC 97,48%) ^a		0,70 (0,57; 0,86)
Valor-p ^c estratificado por log-rank		0,0001
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 grupos de combinación y de quimioterapia recibieron un tratamiento sistémico subsecuente, respectivamente. El 3,9% y 27,9% de pacientes en los grupos 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 31 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 31: resultados de eficacia por expresión de PD-L1 en el tumor (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + quimio- terapia	quimio- terapia	nivolumab + ipilimumab + quimio- terapia	quimio- terapia	nivolumab + ipilimumab + quimio- terapia	quimio- terapia	nivolumab + ipilimumab + quimio- terapia	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 del 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 del 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 grupo de nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia y 33 pacientes en el grupo de quimioterapia). Se observó un HR de 1,36 (IC del 95%: 0,74; 2,52) en SG y un HR de 1,12 (IC del 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 grupo de nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia y 15,2% en el grupo 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 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 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 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 a < 10 mg diarios de prednisona o equivalente.

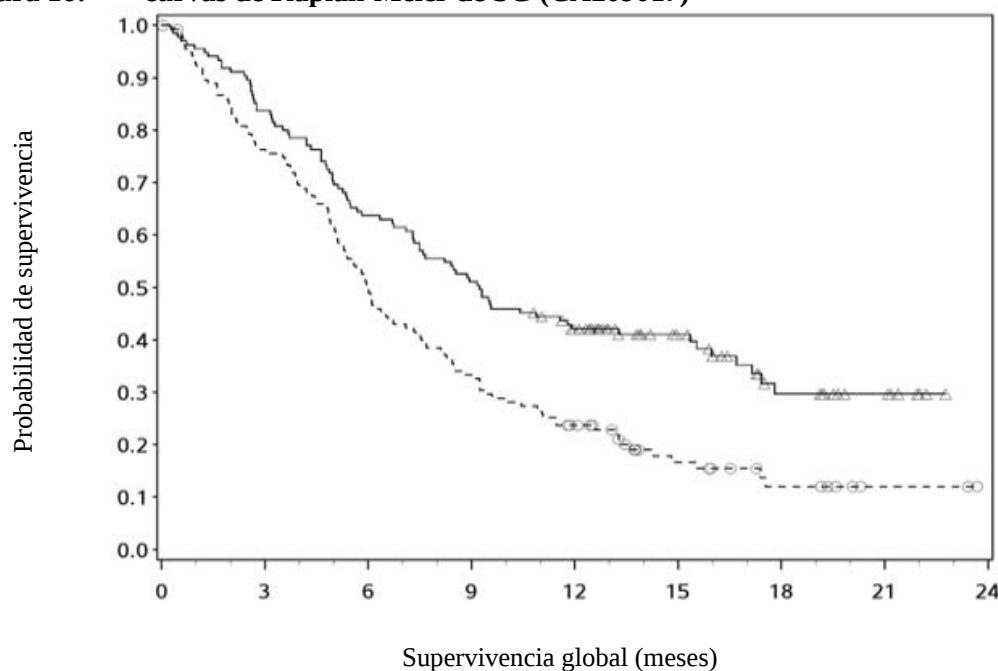
Un total de 272 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab 3 mg/kg; (n = 135) administrado de forma intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas o docetaxel (n = 137) 75 mg/m² cada 3 semanas. El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fue tolerado. Las evaluaciones del tumor según los RECIST, versión 1.1, se realizaron 9 semanas después de la aleatorización y se siguieron efectuando cada 6 semanas posteriormente. La variable

primaria de eficacia fue la SG y las variables secundarias de eficacia evaluadas por el investigador fueron la TRO y la SLP. Además, la mejoría en los síntomas y el estatus de salud global se evaluaron utilizando la media de la Escala de síntomas de cáncer de pulmón (ESCP) el índice de carga sintomática media y el EQ-5D la escala visual análoga (EQ-VAS), respectivamente.

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

Las curvas de Kaplan-Meier para la SG se muestran en la Figura 16.

Figura 16: curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209017)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab 3 mg/kg

135 113 86 69 52 31 15 7 0

Docetaxel

137 103 68 45 30 14 7 2 0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (acontecimientos: 86/135), mediana e IC del 95%: 9,23 (7,33; 13,27)
 ---○--- Docetaxel (acontecimientos: 113/137), mediana e IC del 95%: 6,01 (5,13; 7,33)

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 del 95%: 0,76; 4,51), SLP (HR = 1,76; IC del 95%: 0,77; 4,05) y TRO (9,1% vs. 16,7%). Debido al pequeño tamaño de muestra, no se pueden sacar conclusiones definitivas de estos datos.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 32.

Tabla 32: resultados de eficacia (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Análisis primario		
Seguimiento mínimo: 10,6 meses		
Supervivencia global		
Acontecimientos	86 (63,7%)	113 (82,5%)
Hazard ratio		0,59
IC del 96,85%		(0,43; 0,81)
valor-p		0,0002
Mediana (IC del 95%) meses	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Tasa (IC del 95%) a 12 meses	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Respuesta objetiva confirmada		
(IC del 95%)	27 (20,0%) (13,6; 27,7)	12 (8,8%) (4,6; 14,8)
Odds ratio (IC del 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 del 95%		(0,47; 0,81)
valor-p		< 0,0004
Mediana (IC del 95%) (meses)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Tasa (IC del 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 del 95%		(0,47; 0,80)
Tasa (IC del 95%) a 24 meses	22,9 (16,2; 30,3)	8 (4,3; 13,3)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Respuesta objetiva confirmada (IC del 95%)	20,0% (13,6; 27,7)	8,8% (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 del 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 (0,48; 0,79)
IC 95%		
Tasa (IC del 95%) a 60 meses	12,3 (7,4; 18,5)	3,6 (1,4; 7,8)
Respuesta objetiva confirmada (IC del 95%)	20,0% (13,6; 27,7)	8,8% (4,6; 14,8)
Mediana de la duración de la respuesta Meses (rango)	25,2 (2,9-70,6 ⁺)	7,5 (0,0 ⁺ -18,0 ⁺)
Supervivencia libre de progresión Tasa (IC del 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 grupo 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 grupo único de fase 2 (CA209063)

El ensayo CA209063 fue un ensayo de un solo grupo, 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 del 95%: 8,7; 22,2), una mediana de SG de 8,21 meses (IC del 95%: 6,05; 10,9) y una mediana de SLP de 1,87 meses (IC del 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 grupo (CA209171)

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

tratados, 103 (13%) tenían un estado funcional ECOG de 2, 686 (85%) tenían < 75 años y 125 (15%) tenían ≥ 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 33 a continuación.

Tabla 33: 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 del 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 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 o 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 a < 10 mg diarios de prednisona o equivalente.

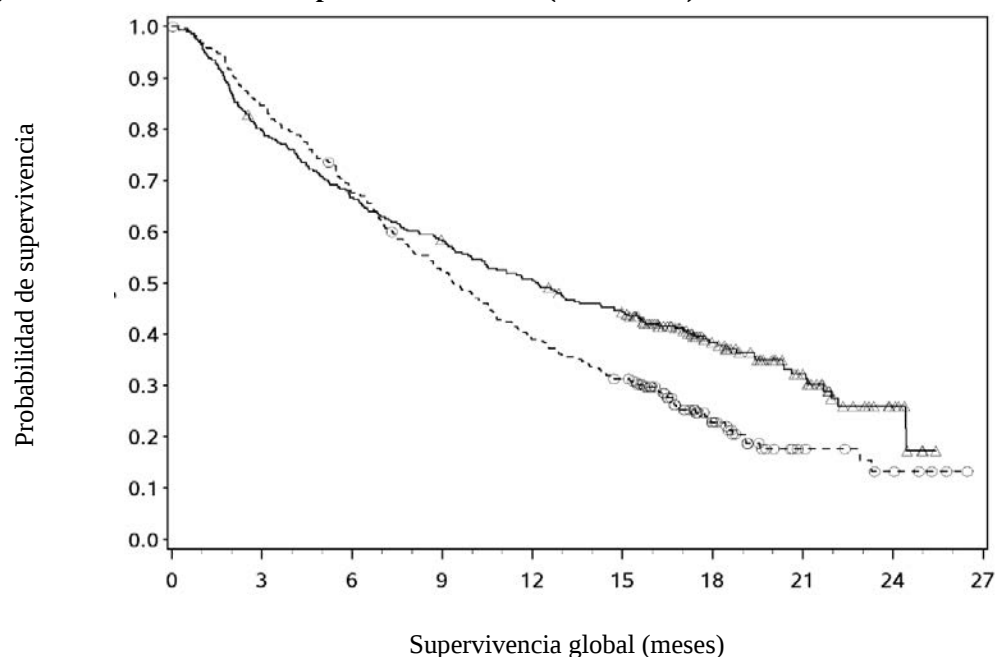
Un total de 582 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab 3 mg/kg administrado de forma intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n = 292) o docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas (n = 290). El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fue tolerado.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

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

La mediana de edad fue 62 años (rango: 21 a 85) con un 34% ≥ 65 años de edad y un 7% ≥ 75 años de edad. 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 17.

Figura 17: 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

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

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

El ensayo demostró aumento estadísticamente significativo en la SG en los pacientes aleatorizados en el grupo 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 34.

Tabla 34: resultados de eficacia (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Análisis intermedio preespecificado		
Seguimiento mínimo: 13,2 meses		
Supervivencia global		
Acontecimientos	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Hazard ratio ^a		0,73
(IC del 95,92%)		(0,59; 0,89)
valor-p ^b		0,0015
Mediana (IC del 95%) meses	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Tasa (IC del 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 del 95%)		1,68 (1,07; 2,64)
valor-p		0,0246

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
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 del 95%		(0,77; 1,11)
valor-p		0,3932
Mediana (IC del 95%) (meses)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Tasa (IC del 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		0,75
(IC del 95%)		(0,63; 0,91)
Tasa (IC del 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 del 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		0,70
(IC del 95%)		(0,58; 0,83)
Tasa (IC del 95%) a 60 meses	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)
Respuesta objetiva confirmada		
(IC del 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)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Supervivencia libre de progresión		
Tasa (IC del 95%) a 60 meses	7,5 (4,5; 11,4)	Todos los pacientes que habían progresado fueron censurados, o perdidos para el seguimiento
a	Derivado de un modelo de riesgo proporcional estratificado.	
b	Valor-p se obtiene a partir de una prueba de log-rank estratificada por tratamiento de mantenimiento previo y la línea del tratamiento; el correspondiente nivel O'Brien-Fleming de significación que limita la eficacia es 0,0408.	
c	Dieciséis pacientes (6%) aleatorizados al grupo de docetaxel cruzaron en cualquier momento para recibir tratamiento con nivolumab.	
d	Diecisiete pacientes (6%) aleatorizados al grupo 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 35 resume los resultados de TRO y SG según la expresión de PD-L1 en el tumor.

Tabla 35: TRO y SG según la expresión de PD-L1 en el tumor (CA209057)

Expresión de PD-L1	nivolumab	docetaxel	
TRO según la expresión de PD-L1 en el tumor			
Seguimiento mínimo: 13,2 meses			
			Odds Ratio (IC 95%)
< 1%	10/108 (9,3%) IC del 95%: 4,5; 16,4	15/101 (14,9%) IC del 95%: 8,6; 23,3	0,59 (0,22; 1,48)
$\geq 1\%$	38/123 (30,9%) IC del 95%: 22,9; 39,9	15/123 (12,2%) IC del 95%: 7,0; 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
$\geq 1\% \text{ a } < 10\%^a$	6/37 (16,2%) IC del 95%: 6,2; 32,0	5/44 (11,4%) IC del 95%: 3,8; 24,6	1,51 (0,35; 6,85)
$\geq 10\% \text{ a } < 50\%^a$	5/20 (25,0%) IC del 95%: 8,7; 49,1	7/33 (21,2%) IC del 95%: 9,0; 38,9	1,24 (0,26; 5,48)
$\geq 50\%^a$	27/66 (40,9%) IC del 95%: 29,0; 53,7	3/46 (6,5%) IC del 95%: 1,4; 17,9	9,92 (2,68; 54,09)
SG según la expresión de PD-L1 en el tumor			
Seguimiento mínimo: 13,2 meses			
	Número de acontecimientos (número de pacientes)		Hazard Ratio no estratificado (IC del 95%)
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
$\geq 1\%$	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
$\geq 1\% \text{ a } < 10\%^a$	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
$\geq 10\% \text{ a } < 50\%^a$	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30; 1,23)
$\geq 50\%^a$	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20; 0,53)

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

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

Mesotelioma pleural maligno

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

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

Los pacientes con mesotelioma con origen en peritoneo, pericardio, testículos, o túnica vaginal, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad autoinmune activa, situación clínica que requiera inmunosupresión sistémica y metástasis cerebrales (a menos que hayan sido resecadas quirúrgicamente o tratadas con radioterapia estereotáctica y sin evolución dentro de los 3 meses previos a su inclusión en el ensayo) se excluyeron del ensayo. La aleatorización se estratificó por histología (epitelioide vs. sarcomatoide o subtipos de histología mixta) y género (hombre vs. mujer).

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

El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses. El tratamiento podía continuar más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que se podía obtener beneficio clínico. A los pacientes que interrumpieron el tratamiento de combinación debido a una reacción adversa atribuida a ipilimumab se les permitió continuar recibiendo nivolumab como monoterapia. Las evaluaciones

tumorales se realizaron cada 6 semanas después de la primera dosis del tratamiento del ensayo, durante los primeros 12 meses, y después cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad o interrupción del tratamiento del ensayo.

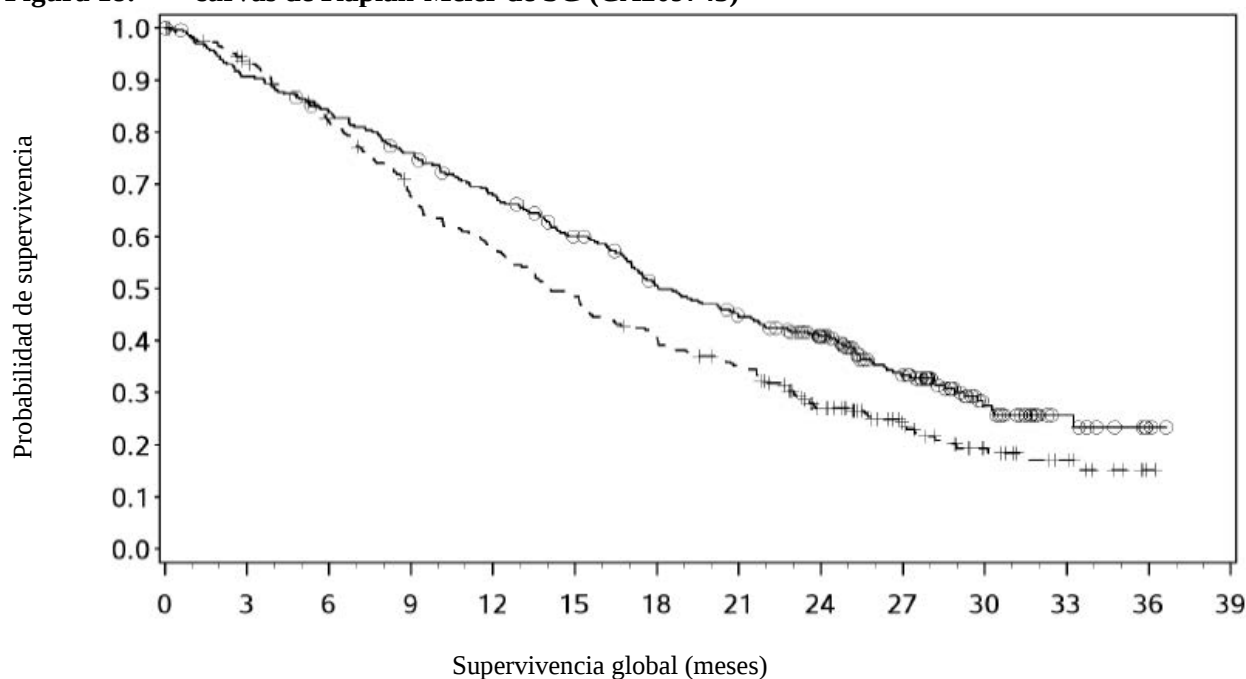
Las características basales del ensayo CA209743 estaban generalmente equilibradas en todos los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 69 años (rango: 25-89) con 72% $\geq$ 65 años de edad y 26% $\geq$ 75 años de edad. La mayoría de los pacientes fueron de raza blanca (85%) y hombres (77%). El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

La variable primaria de eficacia del ensayo CA209743 fue SG. Las variables de eficacia secundarias clave fueron SLP, TRG y duración de la respuesta evaluadas por un BICR utilizando criterios RECIST, modificados para mesotelioma pleural. En la Tabla 36 se presentan análisis descriptivos para estas variables secundarias.

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

Los resultados de eficacia se muestran en la Figura 18 y en la Tabla 36.

Figura 18: curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209743)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab

303 273 251 226 200 173 143 124 101 65 30 11 2 0

Quimioterapia

302 268 233 190 162 136 113 95 62 38 20 11 1 0

—○— Nivolumab + ipilimumab (acontecimientos: 200/303), mediana e IC del 95%: 18,07 (16,82; 21,45)

- - - + - - - Quimioterapia (acontecimientos: 219/302), mediana e IC del 95%: 14,09 (12,45; 16,23)

Tabla 36: resultados de eficacia (CA209743)

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

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

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

^c Estimado Kaplan-Meier.

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

La Tabla 37 resume los resultados de eficacia de SG, SLP y TRG por histología en el análisis de subgrupos pre-especificado.

Tabla 37: resultados de eficacia por histología (CA209743)

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

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

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

^c Mediana computada usando el método Kaplan-Meier

La tabla 38 resume los resultados de eficacia de SG, SLP y TRG por expresión basal de PD-L1 en el tumor en los subgrupos de análisis preespecificados.

Tabla 38: resultados de eficacia por expresión de PD-L1 en el tumor (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	quimioterapia (n = 78)	nivolumab + ipilimumab (n = 232)	quimioterapia (n = 219)
Supervivencia global				
Acontecimientos	40	58	150	157
Hazard ratio (IC del 95%) ^a	0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)	
Mediana (meses) (IC del 95%) ^b	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Tasa (IC del 95%) a 24 meses	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	quimioterapia (n = 78)	nivolumab + ipilimumab (n = 232)	quimioterapia (n = 219)
Supervivencia libre de progresión				
Hazard ratio (IC del 95%) ^a		1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)
Mediana (meses) (IC del 95%) ^b	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
Tasa de respuesta global				
(IC del 95%) ^c	21,1% (11,4; 33,9)	38,5% (27,7; 50,2)	43,5% (37,1; 50,2)	44,3% (37,6; 51,1)
^a Hazard ratio basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox no estratificado.				
^b Mediana computada usando el método Kaplan-Meier				
^c Intervalo de confianza basado en el “Método Clopper y Pearson”				

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

Carcinoma de células renales (CCR)

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

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

El tratamiento más allá de la progresión, establecida por el investigador según criterios RECIST, versión 1.1, se permitió si el paciente presentaba beneficio clínico y toleraba el medicamento del ensayo según lo determinado por el investigador. Las medidas primarias de los resultados de eficacia fueron SG, TRO y SLP determinadas por un BICR en pacientes de riesgo intermedio/alto.

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

Los resultados de eficacia para los pacientes de riesgo intermedio/alto se muestran en la Tabla 39 (análisis primario con un seguimiento mínimo de 17,5 meses y con un seguimiento mínimo de 60 meses) y en la Figura 19 (seguimiento mínimo de 60 meses).

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

Tabla 39: resultados de eficacia en pacientes de riesgo intermedio/alto (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Análisis primario seguimiento mínimo: 17,5 meses		
Supervivencia global		
Acontecimientos	140 (33%)	188 (45%)
Hazard ratio ^a		0,63
IC del 99,8%		(0,44; 0,89)
valor-p ^{b, c}		< 0,0001
Mediana (IC del 95%)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Tasa (IC del 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)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Hazard ratio ^a		0,82
IC del 99,1%		(0,64; 1,05)
valor-p ^{b,h}		0,0331
Mediana (IC del 95%)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Respuesta objetiva confirmada (BICR)	177 (41,6%)	112 (26,5%)
(IC del 95%)	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
Diferencia en TRO (IC del 95%) ^d		16,0 (9,8; 22,2)
valor-p ^{e,f}		< 0,0001
Respuesta completa (RC)	40 (9,4%)	5 (1,2%)
Respuesta parcial (RP)	137 (32,2%)	107 (25,4%)
Enfermedad estable (EE)	133 (31,3%)	188 (44,5%)
Mediana de la duración de la respuesta^g		
Meses (rango)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Mediana del tiempo hasta la respuesta		
Meses (rango)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)
Análisis actualizado* seguimiento mínimo: 60 meses		
Supervivencia global		
Acontecimientos	242 (57%)	282 (67%)
Hazard ratio ^a		0,68
IC del 95%		(0,58; 0,81)
Mediana (IC del 95%)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Tasa (IC del 95%)		
A los 24 meses	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
A los 36 meses	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
A los 48 meses	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
A los 60 meses	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Hazard ratio ^a		0,73
IC 95%		(0,61; 0,87)
Mediana (IC 95%)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
Respuesta objetiva confirmada (BICR)	179 (42,1%)	113 (26,8%)
(IC del 95%)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Diferencia en TRO (IC del 95%) ^{d,e}		16,2 (10,0; 22,5)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Respuesta completa (RC)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Respuesta parcial (RP)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Enfermedad estable (EE)	131 (30,8%)	187 (44,3%)

**Mediana de la duración de la
respuesta^g**

Meses (rango)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
---------------	---------------	---------------------

**Mediana del tiempo hasta la
respuesta**

Meses (rango)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)
---------------	----------------	----------------

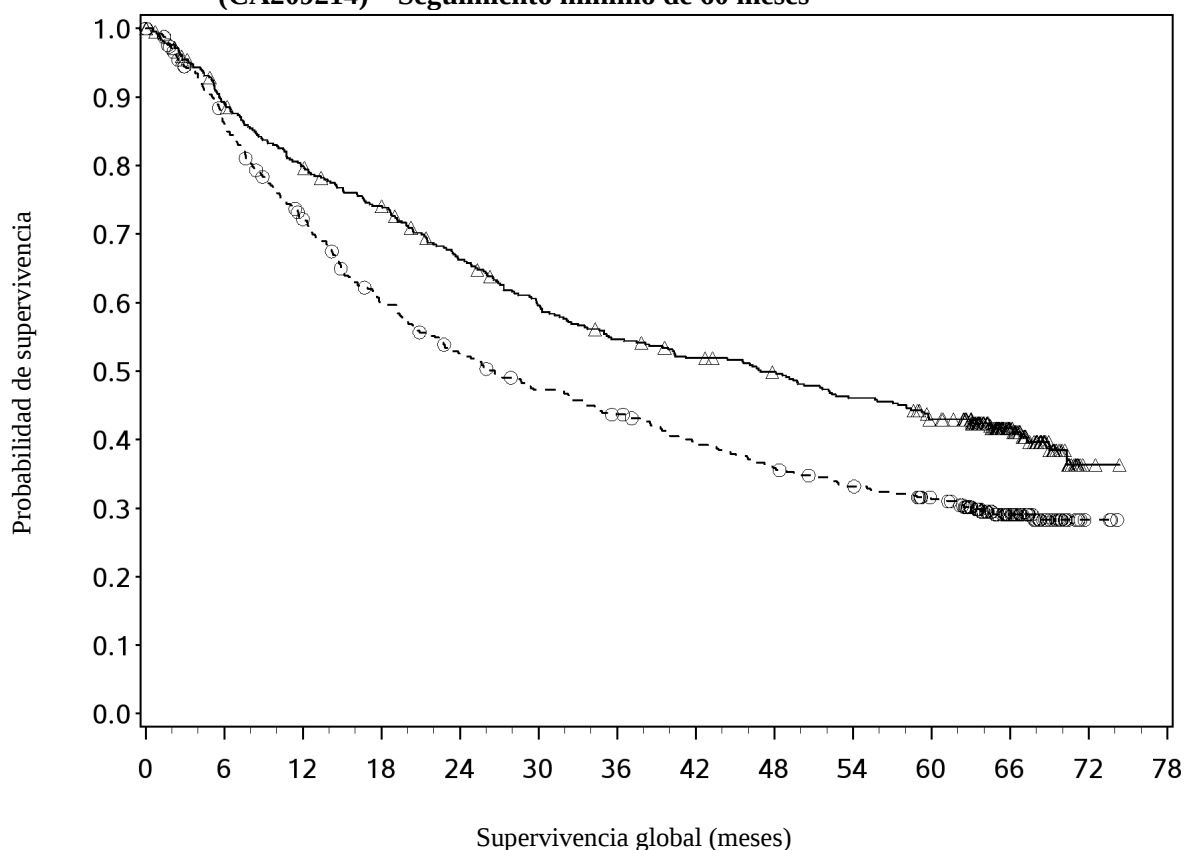
- ^a Basado en un modelo de riesgo proporcional estratificado.
^b Basado en una prueba de rangos logarítmicos estratificada.
^c El valor-p se compara con un alfa de 0,002 para conseguir significación estadística.
^d Diferencia ajustada por estrato.
^e Basado en el método DerSimonian-Laird estratificado.
^f El valor-p se compara con un alfa de 0,001 para conseguir significación estadística.
^g Calculada utilizando el método de Kaplan-Meier.
^h El valor-p se compara con un alfa de 0,009 para conseguir significación estadística.

"+" indica una observación censurada.

NE = no estimable

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

Figura 19: curvas de Kaplan-Meier para SG en pacientes de riesgo intermedio/alto (CA209214) – Seguimiento mínimo de 60 meses



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab

425 372 332 306 270 241 220 207 196 181 163 79 2 0

Sunitinib

422 353 291 237 206 184 169 151 137 125 112 58 3 0

—△— Nivolumab + ipilimumab (acontecimientos: 242/425), mediana e IC del 95,0%: 46,95 (35,35; 57,43)
 ---○--- Sunitinib (acontecimientos: 282/422), mediana e IC del 95,0%: 26,64 (22,08; 33,54)

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

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

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

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

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

La seguridad y eficacia de nivolumab 240 mg en combinación con cabozantinib 40 mg para el tratamiento de primera línea del CCR avanzado/metastásico, se evaluó en un ensayo de fase 3, aleatorizado, abierto (CA2099ER). El ensayo incluyó pacientes (18 años o mayores) con CCR con un componente de células claras avanzado o metastásico, estado funcional de Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$ y enfermedad medible según RECIST, versión 1.1 con independencia de su estado PD-L1 o grupo de riesgo IMDC. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune u otra condición médica que requiriera inmunosupresión sistémica, pacientes con tratamiento previo con un anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 o anti-CTLA-4, hipertensión mal controlada a pesar del tratamiento antihipertensivo, metástasis cerebrales activas e insuficiencia suprarrenal no controlada. Los pacientes se estratificaron por la puntuación pronóstica IMDC, la expresión tumoral PD-L1 y la región.

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

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

El ensayo demostró un beneficio estadísticamente significativo en SLP, SG y TRO para los pacientes aleatorizados a nivolumab en combinación con cabozantinib en comparación con sunitinib. Los resultados de eficacia del análisis primario (seguimiento mínimo de 10,6 meses; mediana de seguimiento de 18,1 meses) se muestran en la Tabla 40.

Tabla 40: resultados de eficacia (CA2099ER)

	nivolumab + cabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Hazard ratio ^a	0,51	
IC del 95%	(0,41; 0,64)	
valor-p ^{b, c}	< 0,0001	
Mediana (IC del 95%) ^d	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Supervivencia global		
Acontecimientos	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Hazard ratio ^a	0,60	
IC del 98,89%	(0,40; 0,89)	
valor-p ^{b, c, e}	0,0010	
Mediana (IC del 95%)	N.E.	N.E. (22,6; N.E.)
Tasa (IC del 95%)		
A 6 meses	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
Respuesta objetiva confirmada (BICR)		
	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(IC del 95%) ^f	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Diferencia en TRO (IC del 95%) ^g	28,6 (21,7; 35,6)	
valor-p ^h	< 0,0001	
Respuesta completa (RC)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Respuesta parcial (RP)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Enfermedad estable (EE)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Mediana de la duración de la respuesta^d		
Meses (rango)	20,17 (17,31-N.E.)	11,47 (8,31-18,43)
Mediana del tiempo hasta la respuesta		
Meses (rango)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

- ^a Modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado. El hazard ratio es nivolumab y cabozantinib sobre sunitinib.
- ^b Test de log-rank estratificado por puntuación pronóstica IMDC (0, 1-2, 3-6), expresión tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ o indeterminada) y región (EEUU/Canadá/Europa Occidental/Norte de Europa, Resto del mundo) como se incluyó en el IRT.
- ^c Valores-p bilaterales del test log-rank estratificado.
- ^d Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.
- ^e Límite para el valor-p de significación estadística $< 0,0111$.
- ^f IC basado en el método de Clopper y Pearson.
- ^g Diferencia ajustada por estratos en la tasa de respuesta objetiva (nivolumab + cabozantinib - sunitinib) basada en DerSimonian y Laird.
- ^h Valores-p bilaterales del test CMH.
- NE = no estimable

El análisis primario de SLP incluyó la censura de nuevos tratamientos contra el cáncer (Tabla 40). Los resultados de SLP con y sin censura de nuevos tratamientos contra el cáncer fueron consistentes.

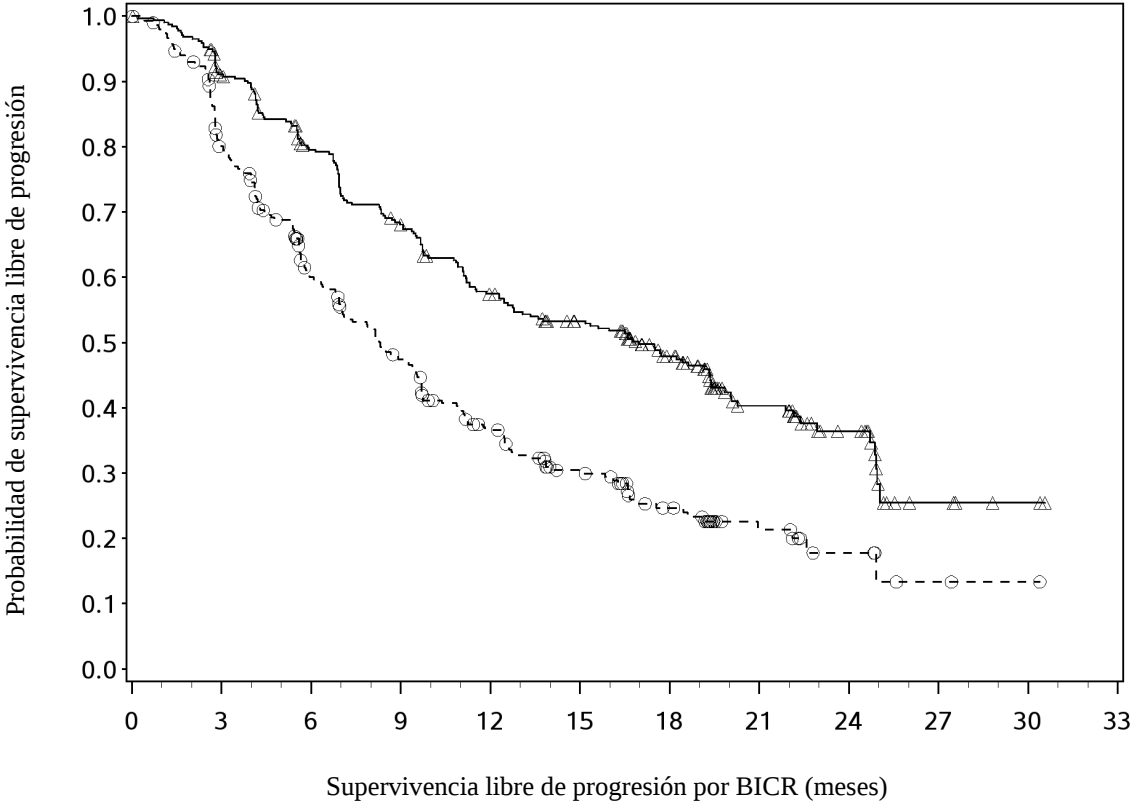
Se observó un beneficio en la SLP en el grupo de nivolumab en combinación con cabozantinib frente a sunitinib, independientemente de la categoría de riesgo IMDC. No se alcanzó la mediana de la SLP en el grupo de riesgo bajo para nivolumab en combinación con cabozantinib, y fue 12,81 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,60; IC del 95%: 0,37; 0,98). La mediana de la SLP en el grupo de riesgo intermedio fue 17,71 meses para nivolumab en combinación con cabozantinib y 8,38 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,54; IC del 95%: 0,41; 0,73). La mediana de la SLP en el grupo de riesgo

alto fue 12,29 meses para nivolumab en combinación con cabozantinib y 4,21 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,36; IC del 95%: 0,23; 0,58).

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

Se realizó un análisis actualizado de SLP y SG cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 16,0 meses y una mediana de seguimiento de 23,5 meses (ver Figuras 20 y 21). El hazard ratio de la SLP fue 0,52 (IC del 95%: 0,43; 0,64). El hazard ratio de la SG fue 0,66 (IC del 95%: 0,50; 0,87). Los datos actualizados de eficacia (SLP y SG) en subgrupos para las categorías de riesgo IMDC y los niveles de expresión de PD-L1 confirmaron los resultados originales. Con el análisis actualizado, se alcanzó la mediana de SLP para el grupo de riesgo bajo.

Figura 20: curva Kaplan-Meier de SLP (CA2099ER)

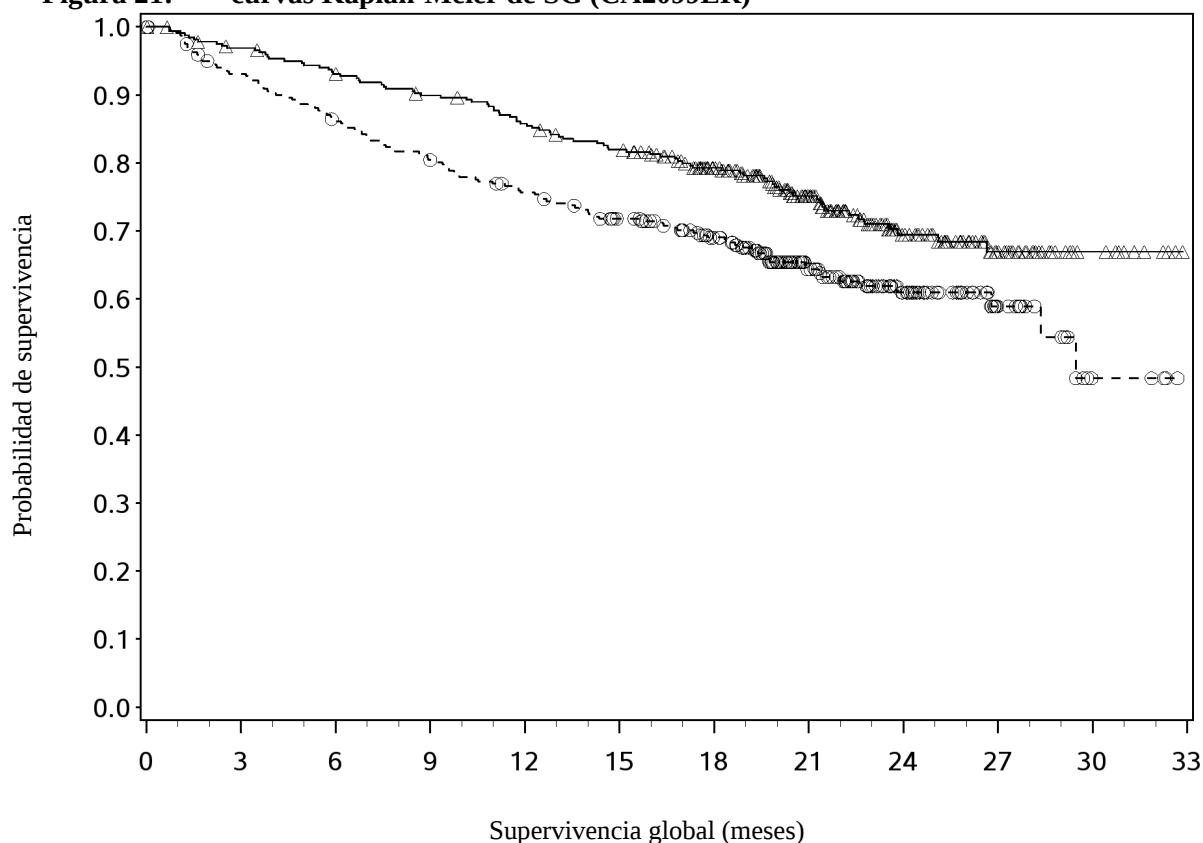


Número de sujetos en riesgo											
Nivolumab + cabozantinib											
323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Sunitinib											
328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

—△— Nivolumab + cabozantinib (acontecimientos: 175/323), mediana e IC del 95,0%: 16,95 (12,58; 19,38)

---○--- Sunitinib (acontecimientos: 206/328), mediana e IC del 95,0%: 8,31 (6,93; 9,69)

Figura 21: curvas Kaplan-Meier de SG (CA2099ER)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + cabozantinib

323 308 295 283 269 255 220 147 84 40 10 0

Sunitinib

328 295 272 254 236 217 189 118 62 22 4 0

—△— Nivolumab + cabozantinib (acontecimientos: 86/323), mediana e IC del 95%: NE

---○--- Sunitinib (acontecimientos: 116/328), mediana e IC del 95%: 29,47 (28,35; NE)

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 progresión de la enfermedad durante o después de 1 o 2 regímenes de tratamiento antiangiogénico y no más de 3 tratamientos sistémicos previos. Los pacientes tenían que tener una puntuación de $\geq 70\%$ del Karnofsky Performance Score (KPS). Este ensayo incluyó pacientes independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor. Pacientes con antecedentes o presencia de metástasis cerebrales, tratados previamente con un inhibidor de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR, por sus siglas en inglés, *mammalian Target of Rapamycin*), cualquier enfermedad autoinmune activa, o condición médica que requiriera tratamiento sistémico de inmunosupresión fueron excluidos del ensayo.

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

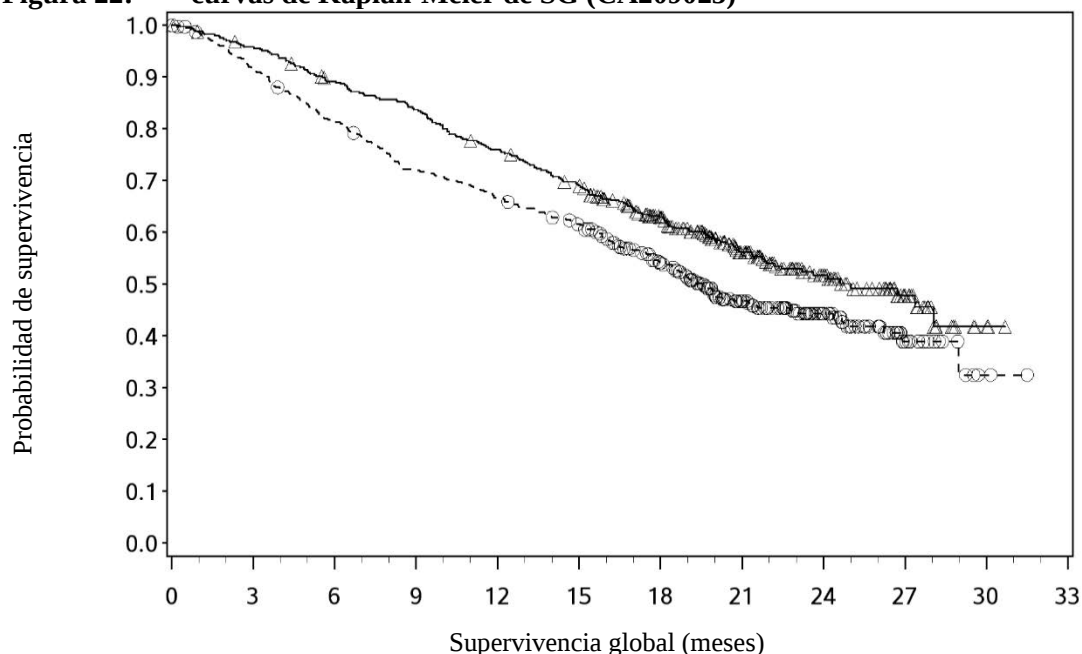
el investigador. La variable primaria de eficacia fue la SG y las variables secundarias de eficacia evaluadas por el investigador fueron TRO y SLP.

Las características basales fueron generalmente similares para ambos grupos. La mediana de edad fue 62 años (rango: 18-88) con 40% ≥ 65 años de edad y 9% ≥ 75 años de edad. 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 de KPS basal del 70 al 80% y del 90 al 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 22.

Figura 22: 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 del 95%: 25,00 (21,75; N.A.)
 ---○--- Everolimus 10 mg (acontecimientos: 215/411), mediana e IC del 95%: 19,55 (17,64; 23,06)

El ensayo demostró mejora estadísticamente significativa en la SG en los pacientes aleatorizados en el grupo 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 41 y Figura 22). 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 41.

Tabla 41: resultados de eficacia (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Supervivencia global		
Acontecimientos	183 (45%)	215 (52%)
Hazard ratio	0,73	
IC del 98,52%	(0,57; 0,93)	
valor-p	0,0018	
Mediana (IC del 95%)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6; 23,1)
Tasa (IC del 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 del 95%)	103 (25,1%) (21,0; 29,6)	22 (5,4%) (3,4; 8,0)
Odds ratio (IC del 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 de tiempo hasta la 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 del 95%	(0,75; 1,03)	
valor-p	0,1135	
Mediana (IC del 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 con 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 grupo de nivolumab. Aunque ambos grupos 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.

Linfoma de Hodgkin clásico

Ensayo de fase 3 aleatorizado de nivolumab en combinación con AVD frente a brentuximab vedotina en combinación con AVD (CA2098UT)

La seguridad y eficacia de nivolumab en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbacina (AVD) para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con LHc en estadio III o IV no tratado previamente se evaluaron en un ensayo clínico de fase 3, abierto, multicéntrico y aleatorizado.

Un total de 994 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir nivolumab con quimioterapia con AVD (n = 496) o brentuximab vedotina con quimioterapia con AVD (BV + AVD) (n = 498). Los factores de estratificación para la aleatorización fueron la edad (12-17 años frente a 18-60 años frente a > 60 años), la puntuación pronóstica internacional (IPS) (0-3 frente a 4-7) y radioterapia guiada por PET de enfermedad residual preespecificada (sí frente a no). Las evaluaciones del tumor se realizaron 4-8 semanas después del ciclo 6 de administración o en el momento de interrumpir el tratamiento del estudio. La variable primaria de eficacia fue la SLP evaluada por el investigador. Las variables de eficacia adicionales fueron la SG, la SLE y la tasa de respuesta metabólica completa al final del tratamiento.

La población del estudio estaba formada por sujetos recién diagnosticados de LHc en estadio III o IV no tratado previamente y confirmado histológicamente (nodular esclerosante, celularidad mixta, rico en linfocitos o con depleción linfocítica, o no especificado de otra manera) y enfermedad medible bidireccionalmente (al menos una lesión con un diámetro mayor > 1,5 cm). No se consideraron aptos los sujetos con linfoma de Hodgkin con predominio linfocitario nodular. Los sujetos se sometieron a una exploración PET-TAC de cuerpo entero o de cuerpo entero limitada en los 42 días previos a la aleatorización. Se excluyeron del ensayo clínico a los pacientes con enfermedad autoinmune activa, condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica, neuropatía periférica de Grado > 2, neumonitis intersticial activa o enfermedad pulmonar intersticial o linfoma del SNC.

Los pacientes de ambos grupos recibieron tratamiento por vía intravenosa los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos con:

- Nivolumab 240 mg durante 30 minutos con doxorubicina (25 mg/m²), vinblastina (6 mg/m²) y dacarbacina (375 mg/m²) cada 2 semanas en adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad y con un peso mínimo de 80 kg), o
- Nivolumab 3 mg/kg durante 30 minutos con doxorubicina (25 mg/m²), vinblastina (6 mg/m²) y dacarbacina (375 mg/m²) cada 2 semanas en adolescentes a partir de 12 años de edad y con un peso inferior a 80 kg, o
- Brentuximab vedotina 1,2 mg/kg con doxorubicina (25 mg/m²), vinblastina (6 mg/m²) y dacarbacina (375 mg/m²) cada 2 semanas en adultos y adolescentes.

Las características basales en todos los sujetos aleatorizados estaban equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad de la población del ensayo clínico fue de 27 años (intervalo: 12 a 83) y 31 (6%) ≥ 65 años. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (75%) y el 56% eran varones. El estado funcional basal ECOG fue 0 (56%), 1 (38%) o 2 (5%). El 36% de los pacientes

tenían LHC en estadio III y el 64% en estadio IV en el momento del diagnóstico. En el grupo de nivolumab + AVD, 338 pacientes (68,1%) tenían un índice pronóstico internacional (IPS) de 0-3 y 158 pacientes (31,9%) tenían una IPS de 4-7 en el momento del diagnóstico.

En el análisis intermedio preespecificado (seguimiento mínimo de 2,4 meses) se demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLP con nivolumab en combinación con quimioterapia con AVD en comparación con BV + AVD con un HR de 0,42 (IC del 95%: 0,27; 0,67). En un análisis descriptivo actualizado con un seguimiento mínimo de 30,4 meses, la SG no era madura. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 42 y la Figura 23.

Tabla 42: resultados de eficacia (CA2098UT)

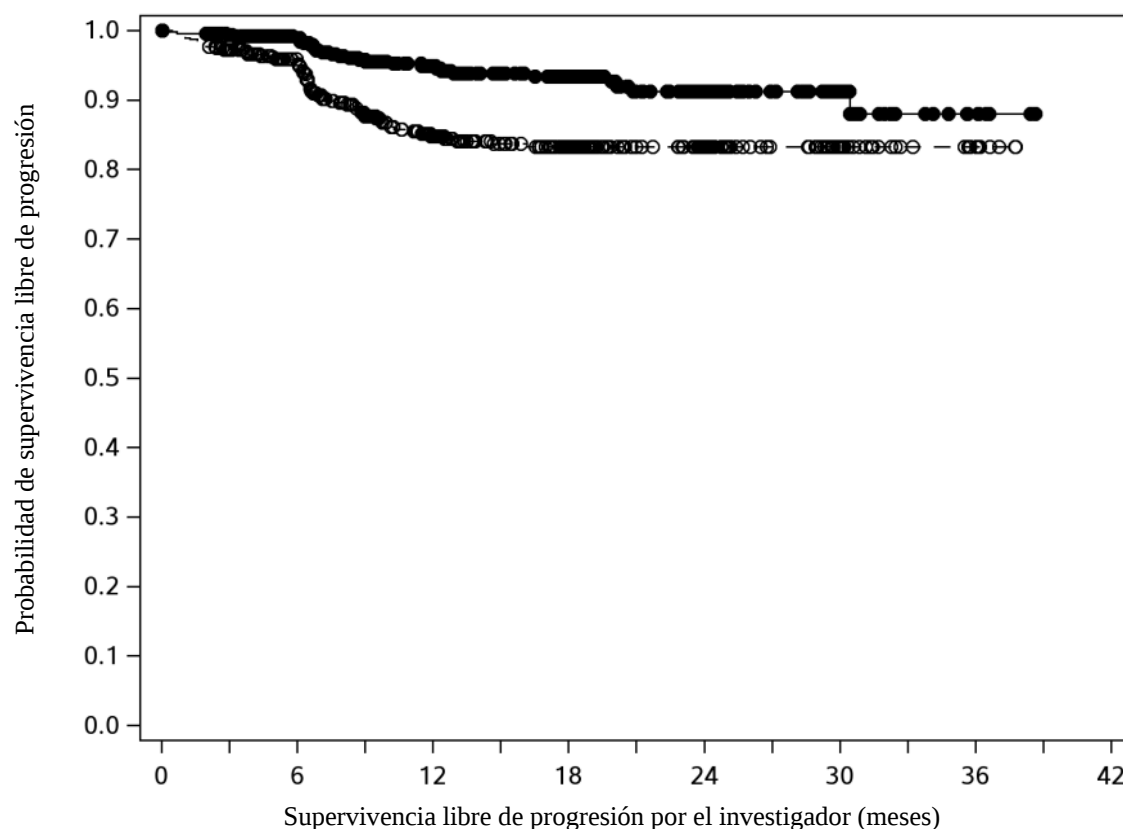
	nivolumab + AVD (n = 496)	BV + AVD (n = 498)
Seguimiento mínimo: 2,4 meses		
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos (%)	28/496 (5,6)	62/498 (12,4)
Hazard ratio	0,42	
(IC del 95%) ^a	0,27; 0,67)	
Valor de p ^b	< 0,0001	
Mediana (meses) ^c (IC del 95%)	NA	NA

^a El HR es de nivolumab + AVD frente a BV + AVD según el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por edad (12-17 frente a 18-60 frente a > 60 años), IPS (0-3 frente a 4-7) y plan preespecificado para utilizar RT guiada por PET de la enfermedad residual (sí frente a no) según lo realizado por la Oncology Patient Enrollment Network (OPEN).

^b Test de log-rank unilateral para la superioridad estratificado por el mismo factor utilizado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

^c Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

Figura 23: curvas de Kaplan-Meier de SLP (CA2098UT)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + AVD

496 412 285 189 93 36 6 0

BV + AVD

498 396 249 165 89 32 9 0

—●— Nivolumab + AVD (acontecimientos: 28/496), mediana e IC del 95%: NA

---○--- BV + AVD (acontecimientos: 62/498), mediana e IC del 95%: NA

Basado en el corte de datos clínicos: 15-diciembre-2022, seguimiento mínimo de 2,4 meses.

Ensayo de fase 2 abierto de nivolumab en combinación con brentuximab vedotina (CA209744)

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de nivolumab 3 mg/kg en combinación con brentuximab vedotina 1,8 mg/kg para el tratamiento del LHC en recaída o refractario después de una línea de tratamiento previa en un ensayo de fase 2 abierto, basado en el riesgo y adaptado a la respuesta. La cohorte R1 incluía a 28 pacientes con bajo riesgo de recaída y la cohorte R2 incluía a 44 pacientes con riesgo estándar de recaída. La estratificación del riesgo se basó en el estadio en el momento del diagnóstico inicial, el tiempo hasta la recaída (desde el final del tratamiento), los síntomas B o la enfermedad extraganglionar en el momento de la recaída, la enfermedad diseminada en la que estaba contraindicada la radioterapia en el momento de la recaída o la recaída en un campo de radiación previa, como se muestra en la Tabla 43. No se midió la expresión de CD30 antes del reclutamiento de pacientes en el ensayo.

Tabla 43: algoritmo de estratificación del riesgo para el ensayo CA209744

Estadio en el momento del diagnóstico inicial	Tiempo hasta la recaída (desde el final del tratamiento)	Síntomas B o enfermedad extraganglionar en el momento de la recaída, enfermedad extendida en la que la radioterapia estaba contraindicada o recaída en un campo de radiación previa	Categoría de riesgo de recaída
IA, IIA	≥ 12 meses	No	Cohorte R1 Bajo riesgo
	3-12 meses (≤ 3 ciclos y sin RT)	No	
IB, IIB, IIIA	> 12 meses	No	
Todos los demás			Cohorte R2 Riesgo estándar

La primera evaluación del tumor se realizó 6 semanas después del inicio del tratamiento y continuó a partir de entonces hasta progresión de la enfermedad, finalización del tratamiento o suspensión del tratamiento. Las variables de eficacia coprimarias en la cohorte R1 fueron la tasa de respuesta metabólica completa (RMC) evaluada por un BICR en cualquier momento antes de la radioterapia y la tasa de SLE evaluada por un BICR a los 3 años. La variable de eficacia primaria en la cohorte R2 fue la tasa de RMC evaluada por un BICR en cualquier momento antes de la quimioterapia de dosis altas y TAPH (QTDA/TAPH). Las variables de eficacia adicionales incluían TRG evaluada por un BICR tras 4 ciclos de nivolumab en combinación con brentuximab vedotina y la tasa de SLP evaluada por un BICR a los 3 años. Se excluyó del ensayo a los pacientes con exposición previa a anticuerpos anti-PD(L) 1/2 o a brentuximab vedotina.

Todos los pacientes entraron en la fase de inducción y recibieron tratamiento con nivolumab en combinación con brentuximab vedotina. Se retiró el tratamiento a los pacientes con progresión del tumor después de dos ciclos según la evaluación del investigador. Los pacientes que no alcanzaron una RMC después de 4 ciclos de nivolumab en combinación con brentuximab vedotina se pasaron a la fase de intensificación y recibieron 2 ciclos (cohorte R1) o 2-4 ciclos (cohorte R2) de brentuximab vedotina con 90 mg/m²/día de bendamustina para ayudar a alcanzar una RMC. Los pacientes que alcanzaron una RMC tras 4 ciclos de nivolumab en combinación con brentuximab vedotina en la cohorte R1 recibieron 2 ciclos adicionales de nivolumab en combinación con brentuximab vedotina antes de la fase de consolidación. Los pacientes que alcanzaron una RMC tras la inducción o intensificación pasaron a la fase de consolidación en la que recibieron radioterapia (cohorte R1) o QTDA/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) (cohorte R2).

Las características basales estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes pertenecían al grupo de edad de ≥ 5 años a < 18 años tanto en la cohorte R1 como R2 (64,3% y 70,5%, respectivamente). En la cohorte R1 recibieron tratamiento 3 niños (5-11 años), 15 adolescentes (12-17 años) y 10 adultos (18-30 años) y en la cohorte R2 recibieron tratamiento 4 niños (5-11 años), 27 adolescentes (12-17 años) y 13 adultos (18-30 años). En la cohorte R1, el 64,3% eran mujeres, mientras que en la cohorte R2, el 65,9% eran hombres. En la cohorte R1, el 64,3% presentaba enfermedad en estadio IIA en el momento de incorporarse al ensayo, mientras que en la cohorte R2, el 25%, el 22,7% y el 25% presentaban enfermedad en estadios IIA, IIB y IVA en el momento de incorporarse al ensayo, respectivamente. La media del estado funcional de Karnofsky y Lansky era > 95% en ambas cohortes. En el 82,1% de los sujetos de la cohorte R1, el tiempo desde el final del tratamiento previo a la recaída fue ≥ 12 meses. En el 36,4% de los sujetos de la cohorte R2, el tiempo desde el final de tratamiento previo a la recaída fue < 3 meses, mientras que en el 40,9% el tiempo desde el final del tratamiento previo hasta la recaída fue de ≥ 3 meses a < 12 meses. El 96,4% de los sujetos de la cohorte R1 habían recaído después de la línea de tratamiento previa, mientras que en la cohorte R2, en general, presentaba una distribución uniforme entre las respuestas de recaída (45,5%) y refractaria (54,5%) a la línea de tratamiento previa.

Todos los pacientes recibieron tratamiento anti-cancerígeno previo en las cohortes R1 y R2. El tratamiento anti-cancerígeno previo más frecuente fue OEPA/COPDAC tanto en la cohorte R1 (42,9%) como en la cohorte R2 (45,5%).

Las características basales y los tratamientos anti-cancerígenos previos de los pacientes pediátricos tratados coincidían con los de todos los pacientes tratados en el ensayo CA209744.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 44.

Tabla 44: resultados de eficacia (CA209744)

	Cohorte R1		Cohorte R2	
	Bajo riesgo de recaída		Riesgo estándar de recaída	
	Todos los pacientes tratados (n = 28)	Pacientes pediátricos tratados (n = 18)	Todos los pacientes tratados (n = 44)	Pacientes pediátricos tratados (n = 31)
Respuesta metabólica completa previa a la consolidación^{a,b}				
n (%)	26 (92,9)	16 (88,9)	39 (88,6)	28 (90,3)
IC del 95%	(76,5; 99,1)	(65,3; 98,6)	(75,4; 96,2)	(74,2; 98,0)
Tasa de respuesta global después de 4 ciclos de inducción^c				
n (%)	27 (96,4)	17 (94,4)	41 (93,2)	29 (93,5)
IC del 95%	(81,7; 99,9)	(72,7; 99,9)	(81,3; 98,6)	(78,6; 99,2)
Respuesta metabólica completa, n (%)	23 (82,1)	13 (72,2)	33 (75,0)	23 (74,2)
Respuesta metabólica parcial, n (%)	4 (14,3)	4 (22,2)	8 (18,2)	6 (19,4)

- ^a El denominador es el número de pacientes evaluables para la respuesta. Todos los pacientes tratados/pacientes pediátricos tratados fueron evaluables para la respuesta.
- ^b Seis pacientes de la cohorte R1 y 11 pacientes de la cohorte R2 recibieron brentuximab vedotina en combinación con bendamustina como quimioterapia de intensificación, antes del tratamiento de consolidación, puesto que no alcanzaron una RMC después de 4 ciclos de inducción con nivolumab en combinación con brentuximab vedotina.
- ^c En la cohorte R1, 22 pacientes continuaron con la consolidación con RT en el ensayo. En la cohorte R2, 41 pacientes se sometieron a QTDA + TAPH como consolidación (32 en el ensayo y 9 fuera del ensayo a discreción del investigador principal).
- ^c El denominador es el número de sujetos que eran evaluables después de 4 ciclos de nivolumab + brentuximab vedotina.

Ensayo de fase 2 abierto (CA209205) y ensayo de fase 1b abierto (CA209039) de nivolumab en monoterapia

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 grupo único (CA209205 y CA209039).

CA209205 es un ensayo Fase 2, abierto, multi-cohorte, de grupo 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 escalado 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 45 a continuación).

Tabla 45: 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 46.

Tabla 46: 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 del 95%)	63 (66%); (56, 76)	54 (68%); (56, 78)	9 (60%); (32, 84)
Remisión Completa (RC); n (%); (IC del 95%)	6 (6%); (2, 13)	6 (8%); (3, 16)	0 (0%); (0, 22)
Remisión Parcial (RP); n (%); (IC del 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)

	CA209205 cohorte B ^a y CA209039	CA209205 cohorte B ^a	CA209039
Número (n)/ Seguimiento mínimo (meses)	(n = 95/12,0)	(n = 80/12,0)	(n = 15/12,0)
Supervivencia libre de progresión			
Tasa (IC 95%) a los 12 meses	57 (45; 68)	55 (41; 66)	69 (37; 88)

^a "+" 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 47 se presentan datos actualizados de eficacia de mayor seguimiento para la cohorte B (mínimo de 68,7 meses) y para la cohorte C (mínimo de 61,9 meses) del ensayo CA209205.

Tabla 47: 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 (n = 80/68,7)	CA209205 cohorte C (n = 100/61,9) ^a
Número (n)/ seguimiento mínimo (meses)		
Respuesta objetiva, n (%); (IC del 95%)	57 (71%); (60, 81)	75 (75%); (65, 83)
Remisión completa (RC), n (%); (IC del 95%)	11 (14%); (7, 23)	21 (21%); (14, 30)
Remisión parcial (RP), n (%); (IC del 95%)	46 (58%); (46, 69)	54 (54%); (44, 64)
Enfermedad estable, n (%)	14 (18%)	12 (12%)
Duración de la respuesta en todos los respondedores (meses)^b		
Mediana (IC del 95%)	16,6 (9,3; 25,7)	18,2 (11,6;30,9)
Rango	0,0 ⁺ -71,0 ⁺	0,0 ⁺ -59,8 ⁺
Duración de la respuesta en RC (meses)		
Mediana (IC del 95%)	30,3 (2,4; NE)	26,4 (7,1; NE)
Rango	0,7 ⁺ -50,0 ⁺	0,0 ⁺ -55,7 ⁺
Duración de la repuesta en RP (meses)		
Mediana (IC del 95%)	10,6 (7,5; 25,3)	14,7 (9,4; 30,4)
Rango	0,0 ⁺ -67,9 ⁺	0,0 ⁺ -55,9 ⁺
Mediana del tiempo hasta respuesta		
Meses (rango)	2,2 (1,6-11,1)	2,1 (0,8; 17,9)
Mediana de duración del seguimiento		
Meses (rango)	58,5 (1,9-74,3)	53,5 (1,4; 70,4)
Supervivencia libre de progresión		
Mediana (IC del 95%)	14,8 (11,0; 19,8)	15,1 (11,1; 19,1)
Tasa (IC del 95%) a 12 meses	52 (39, 63)	53 (42, 64)
Tasa (IC del 95%) a 24 meses	36 (24, 48)	37 (25, 48)
Tasa (IC del 95%) a 60 meses	16 (6, 29)	15 (6, 28)
Supervivencia global		
Mediana	No alcanzada	No alcanzada
Tasa (IC del 95%) a 12 meses	95 (87, 98)	90 (82, 94)
Tasa (IC del 95%) a 24 meses	87 (77, 93)	86 (77, 91)
Tasa (IC del 95%) a 60 meses	72 (60, 81)	67 (56, 75)

^a "+" representa una observación censurada.

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

^b Determinada para los sujetos con RC o RP

NE = no estimado

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

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

Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg en monoterapia para el tratamiento del CCECC metastásico o recurrente se evaluó en un ensayo abierto de fase 3 y aleatorizado (CA209141). El ensayo incluyó pacientes (18 años de edad o mayores), con CCECC recurrente o metastásico histológicamente confirmado (cavidad oral, faringe, laringe), de estadio III/IV y que no eran candidatos a tratamiento local con intención curativa (cirugía o radioterapia con o sin quimioterapia) y que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses tras recibir una pauta de tratamiento basada en platino y tuvieron un estado funcional, ECOG, de 0 o 1. La pauta de tratamiento previo basada 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.

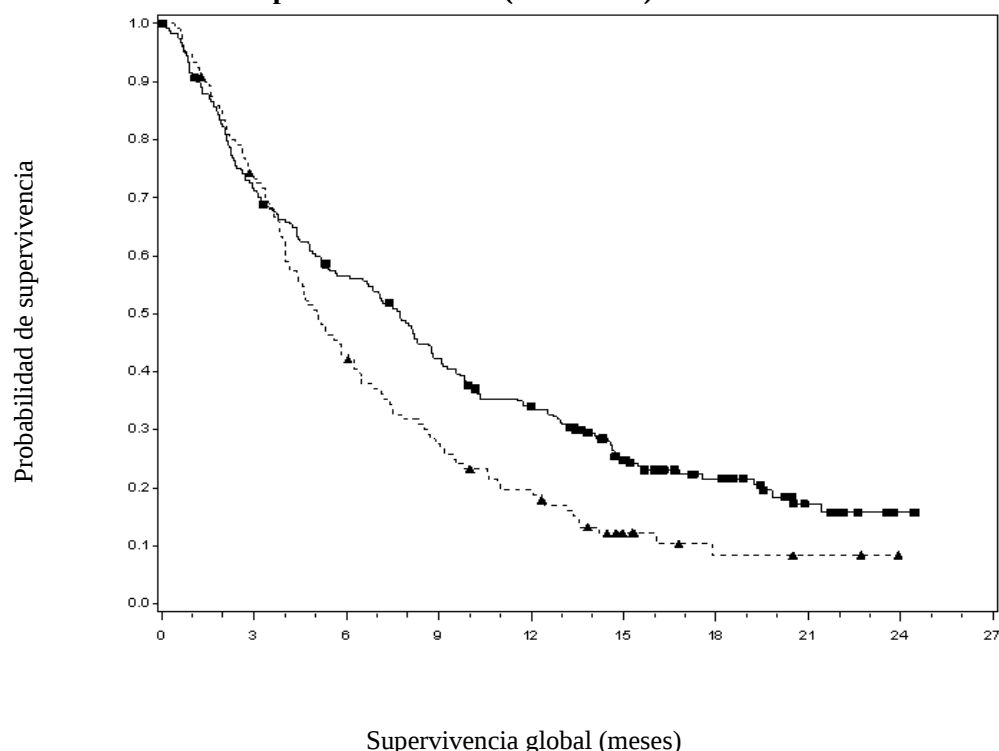
Un total de 361 pacientes fueron aleatorizados para recibir o nivolumab 3 mg/kg (n = 240) administrados por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas o el tratamiento de elección del investigador cetuximab (n = 15), 400 mg/m² dosis de carga seguido por 250 mg/m² semanales o metotrexato (n = 52) 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 primaria de eficacia fue SG. Las variables secundarias de eficacia, fueron SLP y TRO evaluados por el investigador. Se realizaron análisis de subgrupos pre-especificados para evaluar la eficacia por expresión de PD-L1 en el tumor a niveles predefinidos de 1%, 5% y 10%.

Se recogieron de forma sistemática muestras de tejido tumoral, antes del tratamiento para realizar los análisis de eficacia previamente planificados de acuerdo a la expresión de PD-L1 en el tumor. Los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor se evaluaron utilizando el test 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 de edad y un 5% ≥ 75 años de edad, 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 24. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 48.

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

Tabla 48: resultados de eficacia (CA209141)

	nivolumab (n = 240)	Elección del investigador (n = 121)
Supervivencia global		
Acontecimientos	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Hazard ratio ^a		0,71
(IC del 95%)		(0,55; 0,90)
valor-p ^b		0,0048
Mediana (IC del 95%) (meses)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Tasa (IC del 95%) a 6 meses	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Tasa (IC del 95%) a 12 meses	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Tasa (IC del 95%) a 18 meses	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)

	nivolumab (n = 240)	Elección del investigador (n = 121)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Hazard ratio		0,87
IC del 95%		(0,69; 1,11)
valor-p		0,2597
Mediana (IC del 95%) (meses)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Tasa (IC del 95%) a 6 meses	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Tasa (IC del 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%)	7 (5,8%)
	(9,3; 18,3)	(2,4; 11,6)
Odds ratio (IC del 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 49).

Tabla 49: 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)
$\geq 1\%$	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37; 0,77)
$\geq 5\%$	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32; 0,80)
$\geq 10\%$	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 50). 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 50: 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 del 95%)		HR ^b (IC del 95%)		(IC 95%) ^c	
	nivolumab	elección del investigador	nivolumab	elección del investigador	nivolumab	elección del investigador
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC abundante^d (61 nivolumab, 47 elección del investigador)	9,10 0,43 (0,28; 0,67)	4,60	3,19 0,48 (0,31; 0,75)	1,97	19,7 (10,6; 31,8)	0 (0; 7,5)
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC rara^d (27 nivolumab, 14 elección del investigador)	6,67 0,89 (0,44; 1,80)	4,93	1,99 0,93 (0,46; 1,88)	2,04	11,1 (2,4; 29,2)	7,1 (0,2; 33,9)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC abundante^d (43 nivolumab, 25 elección del investigador)	11,73 0,67 (0,38; 1,18)	6,51	2,10 0,96 (0,55; 1,67)	2,73	18,6 (8,4; 33,4)	12,0 (2,5; 31,2)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC rara^d (27 nivolumab, 10 elección del investigador)	3,71 1,09 (0,50; 2,36)	4,85	1,84 1,91 (0,84; 4,36)	2,12	3,7 (< 0,1; 19,0)	10,0 (0,3; 44,5)

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

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

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

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

Los pacientes evaluados por el investigador como cáncer orofaríngeo primario se analizaron para el VPH (determinación de p16 por inmunohistoquímica [IHC]). El beneficio de SG se observó con independencia del estado del VPH (VPH-positivo: HR = 0,63; IC del 95%: 0,38; 1,04, VPH-negativo: HR = 0,64; IC del 95%: 0,40; 1,03, y VPH-desconocido HR = 0,78; IC del 95%: 0,55; 1,10).

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

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

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

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

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

Las características basales estaban generalmente equilibradas entre los grupos de tratamiento. En pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, la mediana de edad era de 66 años (rango: 34-92 años), el 76% eran hombres y el 76% eran de raza blanca. El 82% tenía cáncer de vejiga músculo invasivo, el 18% tenía carcinoma urotelial del tracto superior (pelvis renal y uréter), el 42% de los pacientes recibieron previamente cisplatino en el entorno neoadyuvante, el 45% de los pacientes eran N+ en resección radical, los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 (61%), 1 (37%) o 2 (2%) y el 7% de los pacientes tenía una hemoglobina < 10 g/dl.

En el análisis intermedio preespecificado primario en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (seguimiento mínimo de 6,3 meses y mediana de seguimiento de 22,1 meses para el grupo de nivolumab), el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLE para los pacientes aleatorizados a nivolumab en comparación con placebo. No se alcanzó la mediana de la SLE determinada por el investigador (IC del 95%: 21,19; NA) para nivolumab versus 8,41 meses (IC del 95%: 5,59; 21,19) para placebo, HR 0,55 (IC del 98,72%: 0,35; 0,85), valor-p = 0,0005. El análisis primario de la SLE incluyó la censura de nuevos tratamientos contra el cáncer. Los resultados de la SLE con y sin censura para un nuevo tratamiento contra el cáncer fueron consistentes.

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

Los resultados de eficacia de este análisis descriptivo actualizado se muestran en la Tabla 51 y la Figura 25.

Tabla 51: resultados de eficacia en pacientes con PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (CA209274)

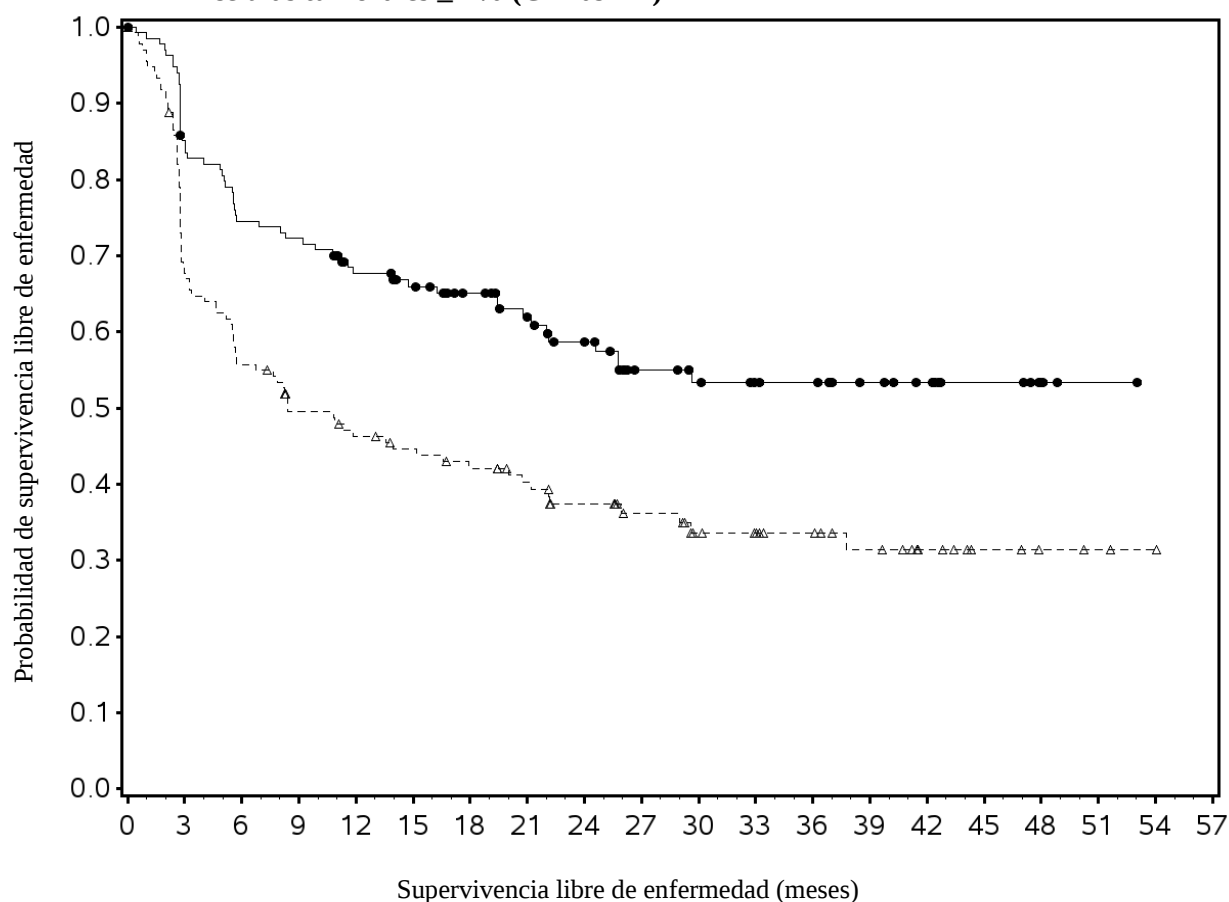
	nivolumab (n = 140)	placebo (n = 142)
Supervivencia libre de enfermedad	Seguimiento mínimo 11,4 meses	
Acontecimientos (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Hazard ratio (IC del 95%) ^a	0,53 (0,38; 0,75)	
Mediana (IC del 95%) (meses) ^b	NA (22,11; NE)	8,41 (5,59; 20,04)
Tasa (IC del 95%) a los 6 meses	74,5 (66,2;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

NA: no alcanzada, NE: no estimable.

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

^b Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

Figura 25: curvas de Kaplan-Meier para SLE en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (CA209274)



Número de sujetos en riesgo

Placebo

142 90 74 62 57 53 49 44 36 29 23 21 18 14 9 5 3 2 1 0

Nivolumab

140 113 99 96 85 75 67 58 50 38 33 30 29 22 19 8 3 1 0 0

---△--- Placebo (acontecimientos: 85/142), mediana e IC del 95%: 8,41 (5,59; 20,04)

—●— Nivolumab (acontecimientos: 56/140), mediana e IC del 95%: N.A. (22,11; N.A.)

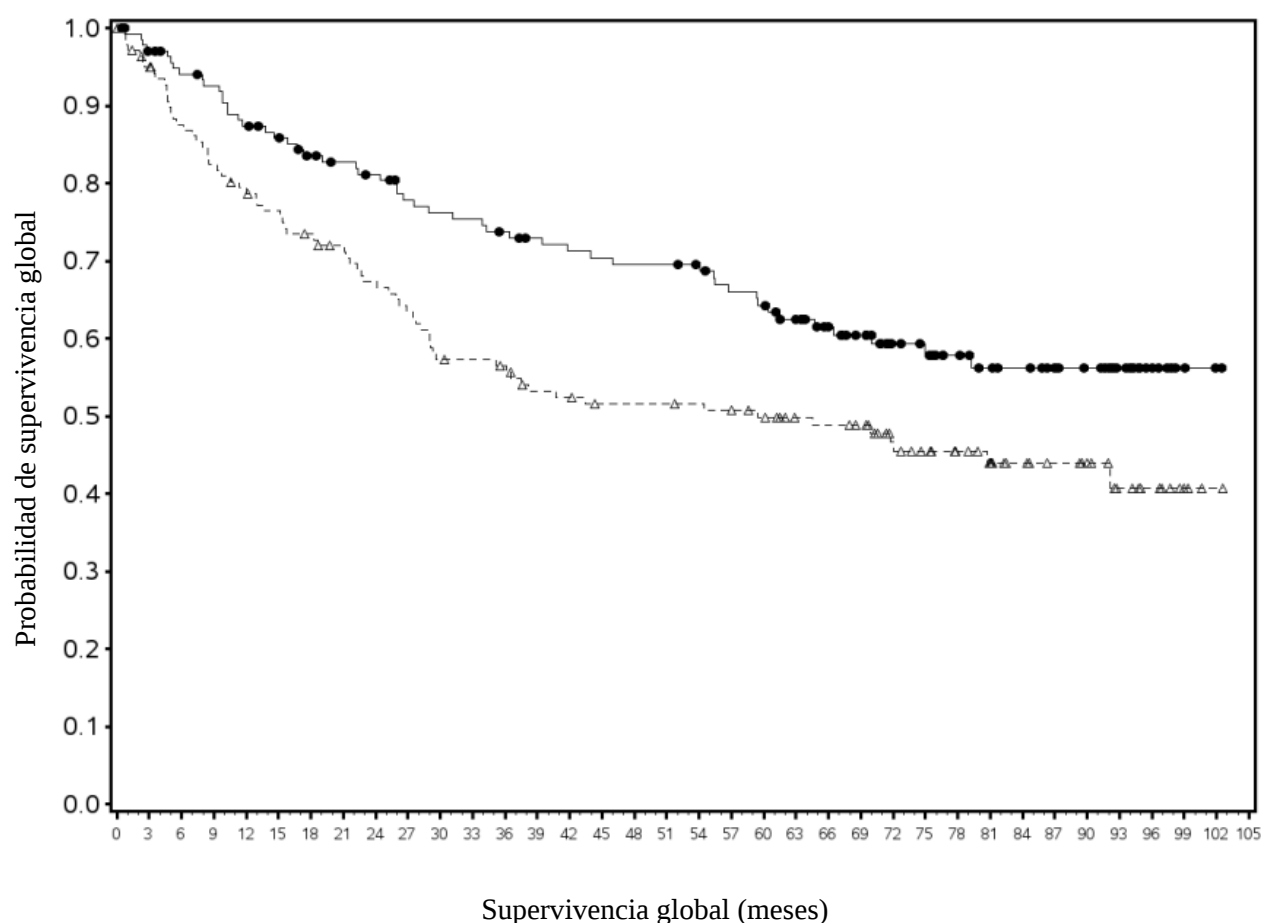
Seguimiento mínimo de 11,4 meses

En un análisis intermedio de la SG, los datos de SG eran inmaduros, con un HR = 0,63; (IC del 99,26%: 0,38; 1,02; valor de $p = 0,0099$). La mediana de la SG no se alcanzó en el grupo de nivolumab, mientras que fue de 59,43 meses (IC del 95%: 29,14; N.A.) en el grupo de control (ver Figura 26).

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

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

Figura 26: curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global en pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209274)



Número de sujetos en riesgo

Placebo

142 131 119 112 107 102 97 93 87 82 74 73 71 65 64 61 61 61 60 59 56 51 50 48 40 36 31 27 22 19 16 11 8 3 1 0

Nivolumab

140 133 127 124 117 113 107 104 101 95 93 92 89 86 84 83 82 82 80 75 73 67 60 54 45 43 36 32 30 26 23 17 9 4 1 0

---△--- Placebo

—●— Nivolumab

Seguimiento mínimo de 52,9 meses

Ensayo de fase 3 aleatorizado y abierto de nivolumab en combinación con quimioterapia frente a quimioterapia (CA209901)

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de nivolumab en combinación con cisplatino y gemcitabina seguido de nivolumab en monoterapia en un ensayo aleatorizado y abierto, el ensayo CA209901, llevado a cabo con pacientes con carcinoma urotelial irresecable o metastásico elegibles para el tratamiento con cisplatino. El ensayo incluyó pacientes (18 años o mayores) con evidencia citológica o histológica de carcinoma de células transicionales (CCT) del urotelio de la pelvis renal, uréter, vejiga o uretra con enfermedad metastásica o quirúrgicamente irresecable, que fueron elegibles para el tratamiento con cisplatino y gemcitabina. Se aceptaron variantes histológicas menores (< 50% del total) (el CCT debía ser la histología dominante). Se requirió que todos los pacientes presentaran enfermedad medible mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), de acuerdo con los criterios RECIST, versión 1.1. No se permitió ningún tratamiento anti-cancerígeno sistémico previo para el carcinoma urotelial metastásico o quirúrgicamente irresecable. Se permitieron la quimioterapia neoadyuvante previa o la quimioterapia adyuvante previa basada en platino posteriores a una cistectomía radical, siempre y cuando la recurrencia de la enfermedad se produjera ≥ 12 meses después de la finalización del tratamiento. Se permitió el tratamiento intravesical previo si se completó al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento del ensayo. Se permitió la radioterapia

(con o sin quimioterapia) con intención curativa si el tratamiento se completó al menos ≥ 12 meses antes del reclutamiento. Se permitió la radioterapia paliativa siempre y cuando se completara al menos 2 semanas antes del tratamiento.

Un total de 608 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab en combinación con cisplatino y gemcitabina (n = 304) o cisplatino y gemcitabina (n = 304). La aleatorización se estratificó por estado de PD-L1 del tumor ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$ o indeterminado) y metástasis hepáticas (sí frente a no). La mediana de edad fue de 65 años de edad (rango: 32 a 86), con un 51% de pacientes ≥ 65 años de edad y un 12% de pacientes ≥ 75 años de edad; el 23% eran asiáticos, el 72% eran de raza blanca y el 0,3% eran de raza negra; y el 77% eran hombres y el 23% eran mujeres. El estado funcional basal ECOG fue 0 (53%) o 1 (46%). Los pacientes del grupo de nivolumab en combinación con cisplatino y gemcitabina recibieron tratamiento con 360 mg de nivolumab cada tres semanas en combinación con cisplatino y gemcitabina durante un máximo de 6 ciclos, tras lo cual recibieron 480 mg de nivolumab en monoterapia cada 4 semanas durante un total de hasta 24 meses. Los pacientes recibieron 1000 mg/m² de gemcitabina por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 8 del ciclo de tratamiento de 3 semanas, y 70 mg/m² de cisplatino por vía intravenosa durante 30-120 minutos el día 1 del ciclo de tratamiento de 3 semanas. Un total de 92 pacientes (49 en el grupo de nivolumab en combinación con cisplatino y gemcitabina y 43 en el grupo de cisplatino y gemcitabina) cambiaron de cisplatino a carboplatino después de al menos un ciclo de cisplatino.

El ensayo demostró un beneficio estadísticamente significativo en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a nivolumab en combinación con cisplatino y gemcitabina en comparación con cisplatino y gemcitabina solos. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 52 y las Figuras 27 y 28.

Tabla 52: resultados de eficacia (CA209901)

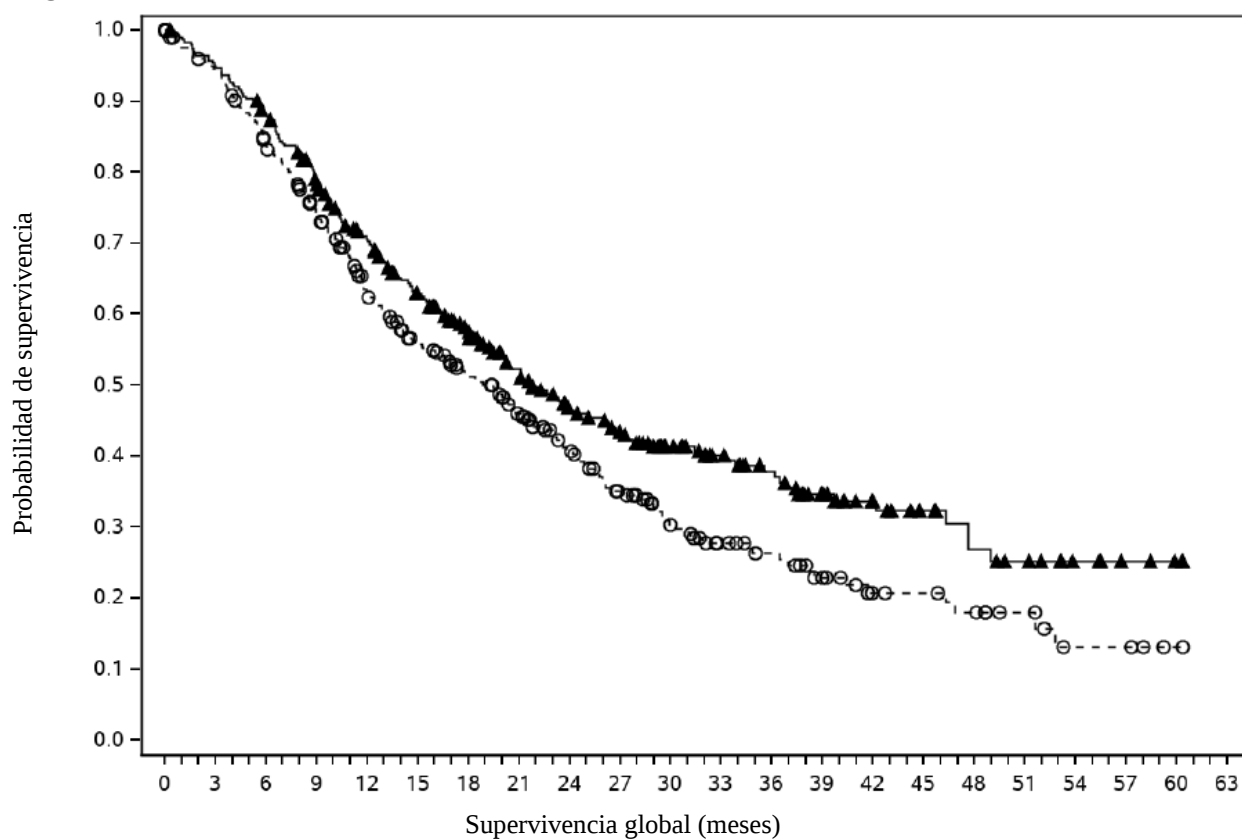
	nivolumab y quimioterapia con cisplatino y gemcitabina (n = 304)	quimioterapia con cisplatino y gemcitabina (n = 304)
Supervivencia global^a		
Acontecimientos	172 (56,6)	193 (63,5)
Mediana (meses) (IC del 95%)	21,7 (18,6; 26,4)	18,9 (14,7; 22,4)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,78 (0,63; 0,96)	
Valor de p ^c	0,0171	
Supervivencia libre de progresión^a		
Acontecimientos	211 (69,4)	191 (62,8)
Mediana (meses) (IC del 95%)	7,92 (7,62; 9,49)	7,56 (6,05; 7,75)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,72 (0,59; 0,88)	
Valor de p ^c	0,0012	
Tasa de respuesta objetiva		
Respondedores	175 (57,6)	131 (43,1)
(IC del 95%)	(51,8; 63,2)	(37,5; 48,9)

^a Basado en estimados de Kaplan-Meier.

^b Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

^c Valor de p bilateral a partir del test de log-rank estratificado.

Figura 27: curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209901)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + quimioterapia con gemcitabina y cisplatino

304 286 264 228 196 167 142 119 97 84 69 58 48 36 25 20 15 12 7 4 2 0

Quimioterapia con gemcitabina y cisplatino

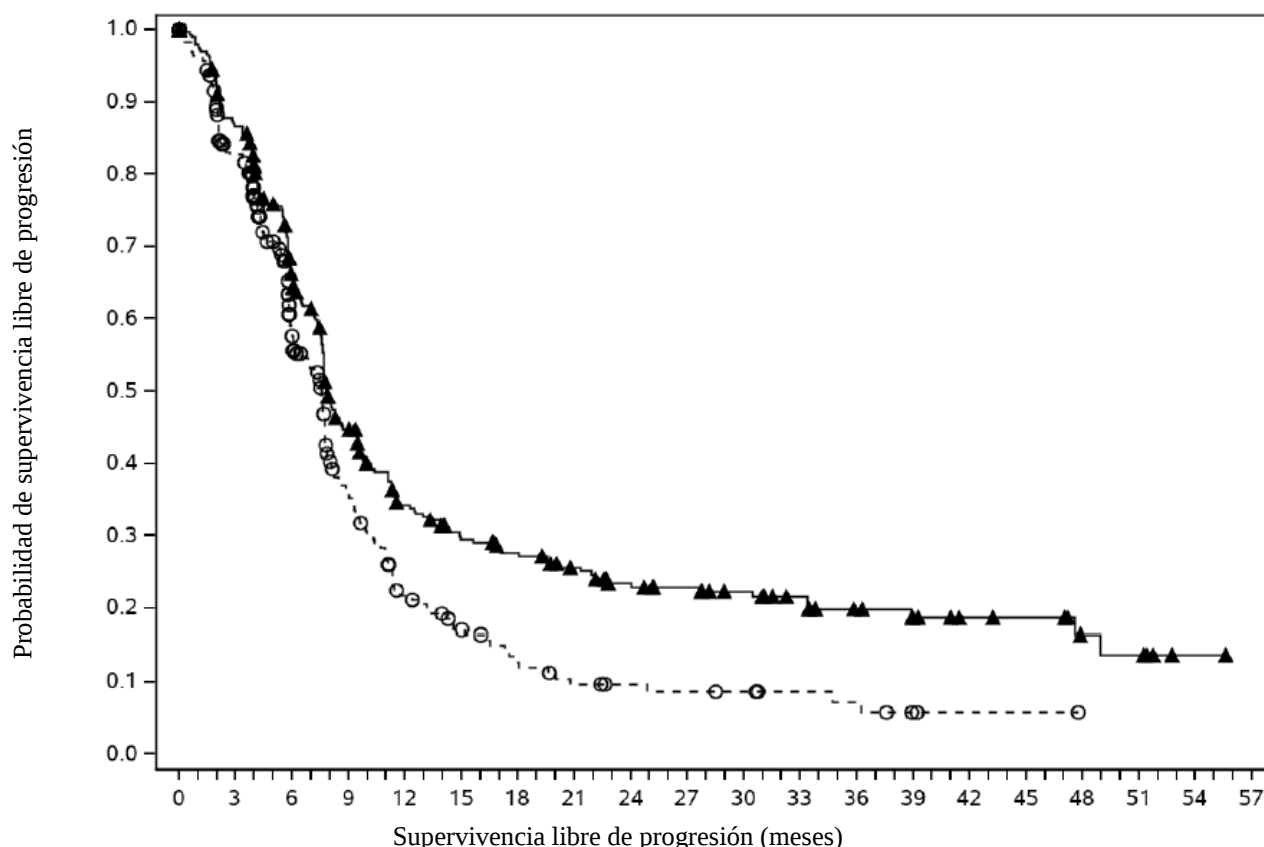
304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

—▲— Nivolumab + quimioterapia con gemcitabina y cisplatino (acontecimientos: 172/304), mediana e IC del 95%: 21,72 (18,63; 26,38)

---○--- Quimioterapia con gemcitabina y cisplatino (acontecimientos: 193/304), mediana e IC del 95%: 18,85 (14,72; 22,44)

Basado en el corte de datos clínicos: 09-mayo-2023, seguimiento mínimo de 7,4 meses

Figura 28: curvas de Kaplan-Meier de SLP (CA209901)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + quimioterapia con gemcitabina y cisplatino

304 253 179 116 82 65 57 49 41 36 31 26 19 14 11 10 10 6 5 1 0

Quimioterapia con gemcitabina y cisplatino

304 223 119 63 35 25 17 12 12 10 9 8 6 5 2 1 1 0 0 0 0

- ▲— Nivolumab + quimioterapia con gemcitabina y cisplatino (acontecimientos: 211/304), mediana e IC del 95%: 7,92 (7,62; 9,49)
- Quimioterapia con gemcitabina y cisplatino (acontecimientos: 191/304), mediana e IC del 95%: 7,56 (6,05; 7,75)

Basado en el corte de datos clínicos: 09-mayo-2023, seguimiento mínimo de 7,4 meses

El análisis primario de la SLP incluyó la censura de nuevos tratamientos anti-cancerígenos antes de la progresión de la enfermedad (Tabla 52). Los resultados de la SLP con y sin censura de nuevos tratamientos anti-cancerígenos antes de la progresión de la enfermedad fueron consistentes.

Ensayo abierto fase 2 (CA209275)

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

El ensayo incluyó pacientes (18 años de edad o mayores) que tuvieron progresión de la enfermedad durante o tras quimioterapia basada en platino para enfermedad avanzada o metastásica, o que tuvieron progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino. Los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1 y fueron incluidos independientemente de su estado de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del ensayo los pacientes con metástasis cerebrales activas o metástasis leptomeníngicas, 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 ocurra más tarde. Las evaluaciones tumorales continuaron después de la suspensión del tratamiento en los pacientes que suspendieron el tratamiento por motivos diferentes a la progresión. Se permitió el tratamiento tras la progresión inicial definida por RECIST, versión 1.1 evaluada por el investigador si el paciente presentaba un beneficio clínico, no presentaba progresión rápida de la enfermedad y toleraba el tratamiento del ensayo a criterio del evaluador. La variable primaria de eficacia fue la TRO determinada por un BICR. Las variables adicionales de eficacia incluyeron la duración de la respuesta, SLP y SG.

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

Tabla 53: resultados de eficacia (CA209275)^a

nivolumab (n = 270)	
Respuesta objetiva confirmada (IC del 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 del 95%) meses	2,0 (1,9; 2,6)
Tasa (IC del 95%) a 6 meses	26,1 (20,9; 31,5)
Supervivencia global ^c	
Acontecimientos (%)	154 (57)
Mediana (IC del 95%) meses	8,6 (6,05; 11,27)
Tasa (IC del 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 del 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 del 95%) meses	1,9 (1,8; 2,0)
Tasa (IC del 95%) a 6 meses	3,6 (1,9; 3,7)
	22,0 (15,6; 29,2)
	30,8 (22,7; 39,3)
Supervivencia global	
Mediana (IC del 95%) meses	5,9 (4,37; 8,08)
Tasa (IC del 95%) a 12 meses	11,6 (9,10; NE)
	34,0 (26,1; 42,1)
	49,2 (39,6; 58,1)

^a“+” indica una observación censurada.

- ^a mediana de seguimiento de 11,5 meses.
- ^b dato inestable debido a la duración de la respuesta limitada.
- ^c incluyó 4 muertes relacionadas con el medicamento: 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 < 10 g/dl y estado funcional ECOG = 1) pueden contribuir al resultado clínico.

Ensayo abierto fase 1/2 (CA209032)

CA209032 fue un ensayo fase 1/2 abierto de múltiples cohortes que incluyó una cohorte de 78 pacientes (incluidos 18 sujetos que recibieron tratamiento cruzado planeado con la combinación de nivolumab 3 mg/kg más ipilimumab 1 mg/kg) con criterios de inclusión similares al ensayo 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 del 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 del 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.

Cáncer colorrectal dMMR o MSI-H

Ensayo abierto de nivolumab en combinación con ipilimumab frente a quimioterapia en pacientes con CRC dMMR o MSI-H sin tratamiento previo en el estadio metastásico

La seguridad y eficacia de nivolumab 240 mg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas durante un máximo de 4 dosis, seguidas de nivolumab 480 mg en monoterapia cada 4 semanas, como primera línea de tratamiento del CRC irresecable o metastásico con estado de MSI-H o dMMR conocidos, se evaluaron en un ensayo abierto, aleatorizado, de varios grupos y de fase 3 (CA2098HW). Los grupos del ensayo fueron nivolumab en monoterapia, nivolumab en combinación con ipilimumab o quimioterapia a elección del investigador. El estado de MSI-H o dMMR del tumor se determinó de acuerdo con las prácticas locales estándar mediante ensayos de PCR, NGS o IHC. Se llevó a cabo una evaluación central del estado de MSI-H mediante un ensayo de PCR (Idylla MSI) y del estado de dMMR mediante un ensayo de IHC (Omnis MMR) de forma retrospectiva en muestras tumorales de los pacientes utilizadas para la determinación local del estado de MSI-H/dMMR. Los pacientes con estado de MSI-H/dMMR confirmado por cualquier tipo de evaluación central constituyeron la población principal de eficacia. Se excluyeron del ensayo a los pacientes con metástasis cerebrales que eran sintomáticos, con enfermedad autoinmune activa, que utilizaban corticoesteroides sistémicos o inmunosupresores o que habían recibido un tratamiento con inhibidores de los puntos de control. La aleatorización se estratificó según la localización del tumor (derecha frente a izquierda). Los pacientes aleatorizados al grupo de quimioterapia podían recibir la combinación de nivolumab más ipilimumab tras progresión evaluada por BICR.

Se aleatorizó en el ensayo a un total de 303 pacientes sin tratamiento previo en estadio metastásico; 202 pacientes recibieron nivolumab en combinación con ipilimumab y 101 pacientes recibieron quimioterapia. De ellos, 255 pacientes tenían estado de MSI-H/dMMR confirmado centralmente, 171 en el grupo de nivolumab en combinación con ipilimumab y 84 en el grupo de quimioterapia. Los pacientes del grupo de nivolumab más ipilimumab recibieron 240 mg de nivolumab cada 3 semanas en combinación con 1 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas durante un máximo de 4 dosis, seguidas de 480 mg de nivolumab en monoterapia cada 4 semanas. Los pacientes del grupo de quimioterapia recibieron: mFOLFOX6 (oxaliplatino, leucovorina y fluorouracilo) con o sin bevacizumab o cetuximab: oxaliplatino 85 mg/m², leucovorina 400 mg/m² y fluorouracilo 400 mg/m² en bolo seguidos de fluorouracilo 2 400 mg/m² en el transcurso de 46 horas cada 2 semanas. Bevacizumab 5 mg/kg o cetuximab 500 mg/m² administrados antes de mFOLFOX6 cada 2 semanas; o FOLFIRI (irinotecán, leucovorina y fluorouracilo) con o sin bevacizumab o cetuximab: Irinotecán 180 mg/m², leucovorina 400 mg/m² y fluorouracilo 400 mg/m² en bolo y fluorouracilo 2 400 mg/m² en el transcurso de 46 horas cada 2 semanas. Bevacizumab 5 mg/kg o cetuximab 500 mg/m² administrados antes de FOLFIRI cada 2 semanas. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, la

toxicidad inaceptable o, para nivolumab en combinación con ipilimumab, hasta 24 meses. A los pacientes que interrumpieron el tratamiento de combinación debido a una reacción adversa atribuida a ipilimumab se les permitió continuar recibiendo nivolumab como monoterapia. Se realizaron evaluaciones del tumor mediante RECIST, versión 1.1 cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas, posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 96, posteriormente cada 16 semanas hasta la semana 146 y, por último, cada 24 semanas.

Las características basales de todos los pacientes aleatorizados con enfermedad metastásica sin tratamiento previo fueron: mediana de edad 63 años (rango: 21 a 87), con el 46% $\geq$ 65 años de edad y el 18% $\geq$ 75 años de edad; 46% hombres y 86% de raza blanca. El estado funcional ECOG basal fue 0 (54 %) y $\geq$ 1 (46%), la localización del tumor fue un 68% en el lado derecho y un 32% en el lado izquierdo, y 39 pacientes tenían síndrome de Lynch confirmado de entre los 223 pacientes con un estado conocido. Las características basales de los pacientes con enfermedad metastásica sin tratamiento previo con confirmación central de MSI-H/dMMR fueron consistentes con las de todos los pacientes aleatorizados sin tratamiento previo. De los 101 pacientes aleatorizados para recibir quimioterapia, 88 recibieron quimioterapia según el protocolo, incluyendo regímenes basados en oxaliplatino (58%) y regímenes basados en irinotecán (42%). Adicionalmente, 66 pacientes recibieron un medicamento dirigido, ya fuera bien bevacizumab (64%) o cetuximab (11%).

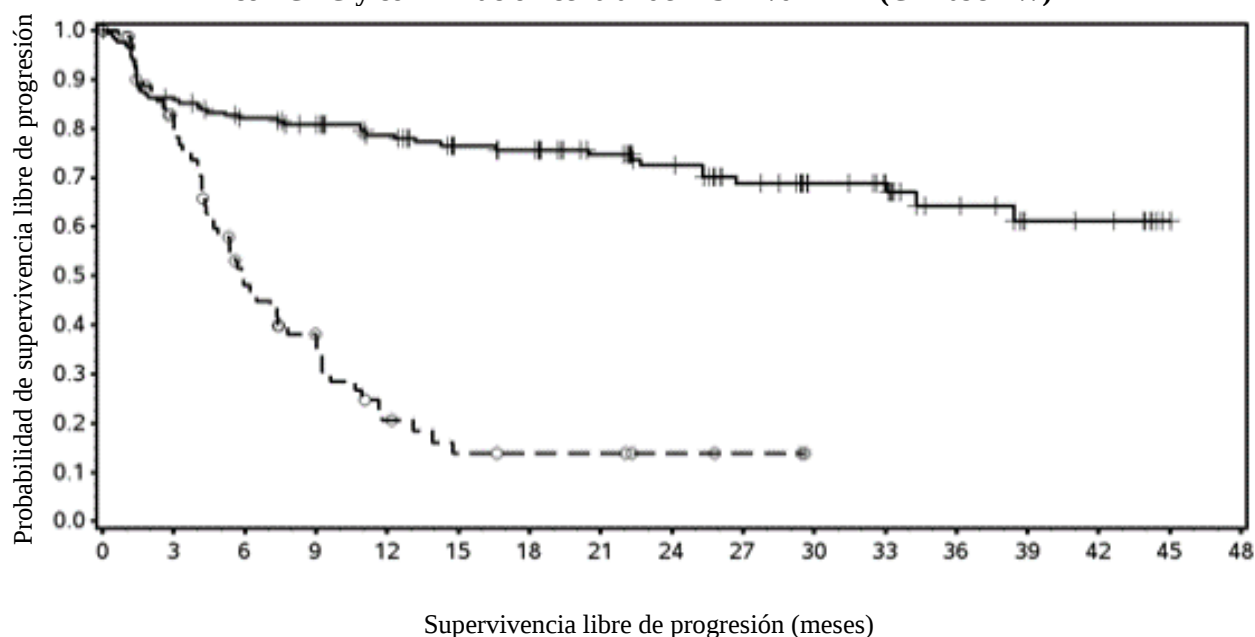
La variable primaria de eficacia del ensayo fue la SLP evaluada por RECIST, versión 1.1 y evaluada por BICR. Las variables adicionales de eficacia incluyeron la TRO evaluada por BICR, la SG y la duración de la respuesta.

En el ensayo se alcanzó la variable primaria en el análisis intermedio planificado y se demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP evaluada por BICR para los pacientes con confirmación central de MSI-H/dMMR en el grupo de nivolumab en combinación con ipilimumab, en comparación con los pacientes del grupo de quimioterapia. Los resultados de SLP evaluados por BICR se presentan en la Tabla 54 y en la Figura 29. En el momento de este análisis intermedio no se evaluaron el resto de variables, incluyendo los datos del grupo de monoterapia con nivolumab, debido a la jerarquía de los análisis.

Tabla 54: resultados de eficacia en primera línea en CRC con confirmación central de MSI-H/dMMR (CA2098HW)^a

	nivolumab + ipilimumab (n = 171)	quimioterapia (n = 84)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	48 (28%)	52 (62%)
Hazard ratio	0,21	
IC del 95%	(0,14; 0,32)	
valor de p ^b	< 0,0001	
Mediana (IC del 95%) (meses)	NA (38,4; NA)	5,9 (4,4; 7,8)
^a	Mediana de seguimiento de 31,5 meses (rango: 6,1 a 48,4 meses).	
^b	Basado en un análisis estratificado de log-rank bilateral.	

Figura 29: curva de Kaplan-Meier de la SLP en el tratamiento de primera línea de pacientes con CRC y confirmación central de MSI-H/dMMR (CA2098HW)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab

171 144 132 122 108 95 92 77 64 53 42 37 22 10 9 1 0

Quimioterapia

84 53 29 20 10 6 5 5 3 2 0 0 0 0 0 0 0

—+— Nivolumab + ipilimumab (acontecimientos: 48/171), mediana e IC del 95%: N.A. (38,44; N.A.)

--- O --- Quimioterapia (acontecimientos: 52/84), mediana e IC del 95%: 5,85 (4,37; 7,79)

Ensayo abierto de nivolumab en combinación con ipilimumab en pacientes con CRC dMMR o MSI-H que han recibido quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina

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

El ensayo incluyó pacientes (18 años o mayores) con estatus dMMR o MSI-H determinados localmente, que habían experimentado progresión de la enfermedad durante, después o fueron intolerantes a un tratamiento previo con fluoropirimidina y oxaliplatino o irinotecan. Los pacientes que habían recibido su tratamiento previo más reciente en el escenario de adyuvancia debían haber progresado durante o dentro de los 6 meses de haber completado la quimioterapia adyuvante. Los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1 y fueron reclutados independientemente de su estatus de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del ensayo los pacientes con metástasis cerebrales activas, enfermedad autoinmune activa, o cualquier condición médica que requiera inmunosupresión sistémica.

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

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

Los resultados de eficacia (seguimiento mínimo de 46,9 meses; mediana de seguimiento de 51,1 meses) se muestran en la Tabla 55.

Tabla 55: resultados de eficacia (CA209142)*

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

* por evaluación del investigador

“+” indica una observación censurada.

NA = no alcanzada

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

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

Carcinoma de células escamosas de esófago

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

La seguridad y eficacia de nivolumab en combinación con ipilimumab y nivolumab en combinación con quimioterapia fueron evaluadas en un ensayo aleatorizado, con control activo, abierto (CA209648). El ensayo incluyó pacientes adultos (18 años o mayores) con CCEE no tratado previamente, irreseccable avanzado, recurrente o metastásico. Los pacientes se reclutaron independientemente del estatus de PD-L1 en las células tumorales y los niveles de expresión de PD-L1 en células tumorales se evaluaron utilizando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Se requirió que los pacientes tuvieran carcinoma de células escamosas o carcinoma de células adenoescamosas de esófago, no susceptibles a quimiorradiación y/o cirugía. Se permitió la quimioterapia, radioterapia o quimiorradioterapia previa adyuvante, neoadyuvante o definitiva si se administró como parte de un régimen con intención curativa antes del reclutamiento en el ensayo. Se excluyeron del ensayo los pacientes que tenían un estado funcional basal $\geq$ 2, metástasis cerebrales sintomáticas, enfermedad autoinmune activa, usaban corticosteroides sistémicos o inmunosupresores o pacientes con alto riesgo

de sangrado o fístula debido a la aparente invasión tumoral de órganos adyacentes al tumor esofágico. La aleatorización se estratificó por estatus de PD-L1 en las células tumorales ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$ o indeterminado), región (Asia oriental frente a resto de Asia frente a resto del mundo), estado funcional ECOG (0 frente a 1) y número de órganos con metástasis (≤ 1 frente a ≥ 2).

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

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

Nivolumab en combinación con ipilimumab vs quimioterapia

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

En el análisis primario preespecificado, con un seguimiento mínimo de 13,1 meses, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 56.

Tabla 56: resultados de eficacia en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (CA209648)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	quimioterapia ^a (n = 157)
Supervivencia global		
Acontecimientos	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Hazard ratio (IC del 98.6%) ^b		0,64 (0,46; 0,90)
Valor de p ^c		0,0010
Mediana (IC del 95%) (meses) ^d	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses ^d	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)

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

^a Fluorouracilo y cisplatino.

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

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

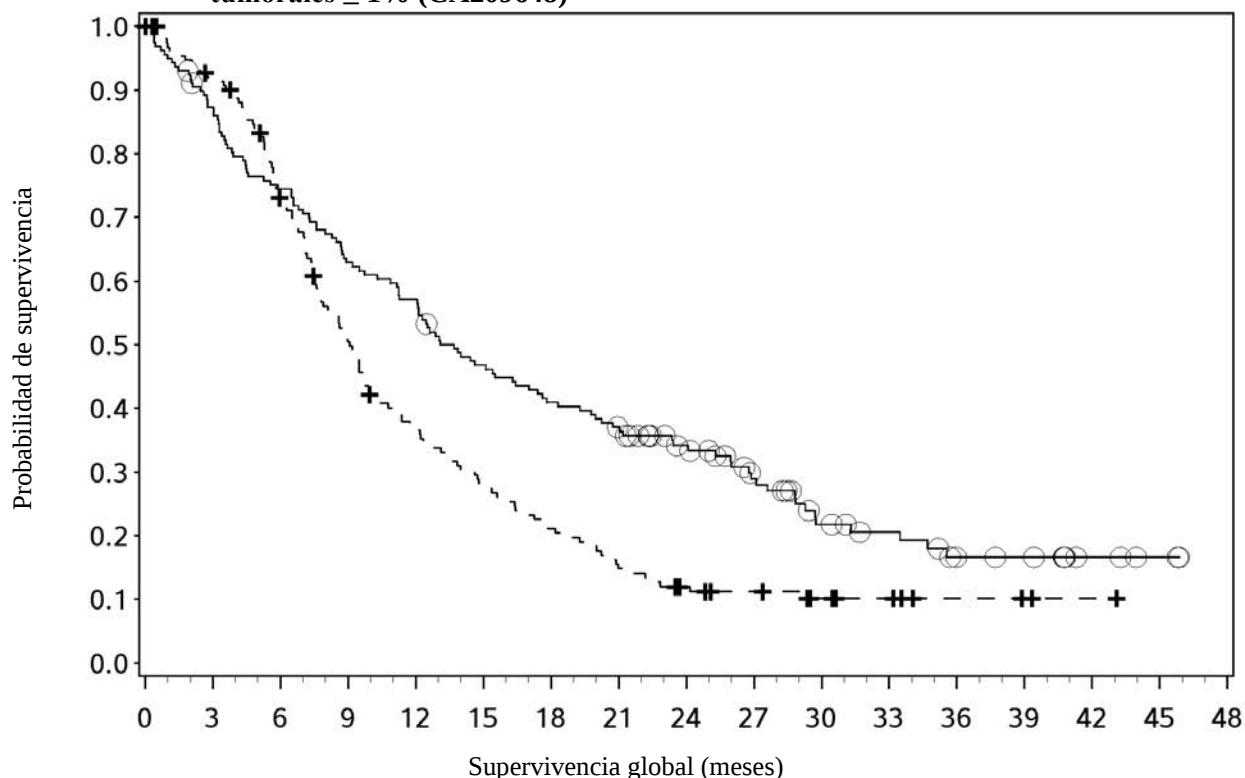
^d Basado en los estimados de Kaplan-Meier.

^e Evaluado por BICR.

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

Las curvas de Kaplan-Meier para la SG con un seguimiento mínimo de 20 meses se muestran en la Figura 30.

Figura 30: curvas de Kaplan-Meier de SG en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (CA209648)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab

158 136 116 98 89 72 63 55 43 31 20 16 10 9 4 2 0

Quimioterapia

157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0 0

—○— Nivolumab + ipilimumab (acontecimientos: 119/158), mediana e IC del 95%: 13,70 (11,24; 17,41)
 ---+--- Quimioterapia (acontecimientos: 130/157), mediana e IC del 95%: 9,07 (7,69; 10,02)

Basado en el corte de datos: 23-agosto-2021, seguimiento mínimo de 20 meses

Nivolumab en combinación con quimioterapia vs quimioterapia

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

En el análisis primario preespecificado, con un seguimiento mínimo de 12,9 meses, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 57.

Tabla 57: resultados de eficacia en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (CA209648)

	nivolumab + quimioterapia (n = 158)	quimioterapia ^a (n = 157)
Supervivencia global		
Acontecimientos	98 (62,0%)	121 (77,1%)
Hazard ratio (IC del 99,5%) ^b	0,54 (0,37; 0,80)	
Valor de p ^c	< 0,0001	
Mediana (IC del 95%) (meses) ^d	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses ^d	58,0 (49,8; 65,3)	37,1 (29,2; 44,9)
Supervivencia libre de progresión^e		
Acontecimientos	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Hazard ratio (IC del 98,5%) ^b	0,65 (0,46; 0,92)	
Valor de p ^c	0,0023	
Mediana (IC del 95%) (meses) ^d	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89; 5,82)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses ^d	25,4 (18,2; 33,2)	10,5 (4,7; 18,8)
Tasa de respuesta objetiva, n (%)^e		
(IC del 95%)	84 (53,2) (45,1; 61,1)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Respuesta completa	26 (16,5)	8 (5,1)
Respuesta parcial	58 (36,7)	23 (14,6)
Duración de la respuesta^e		
Mediana (IC del 95%) (meses) ^d	8,38 (6,90; 12,35)	5,68 (4,40; 8,67)
Rango	1,4 ⁺ ; 34,6	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

^a Fluorouracilo y cisplatino.

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

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

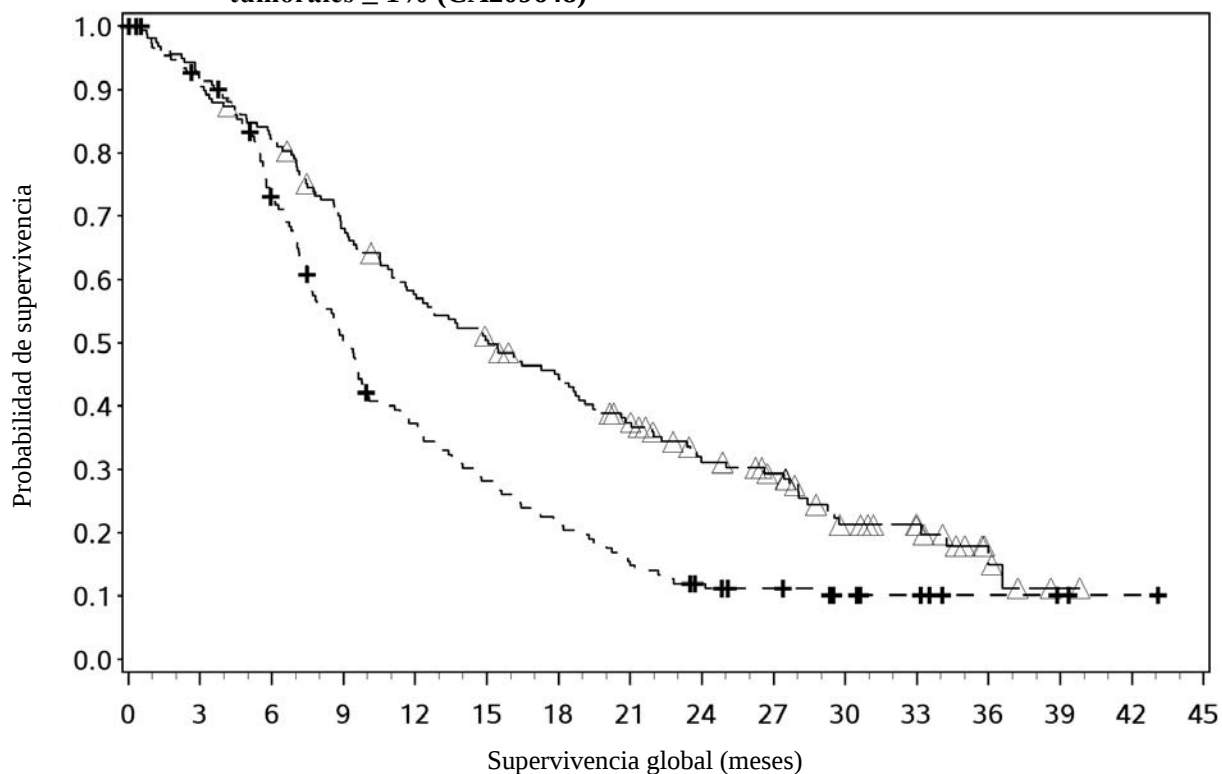
^d Basado en los estimados de Kaplan-Meier.

^e Evaluado por BICR.

En un análisis descriptivo actualizado con un seguimiento mínimo de 20 meses, las mejoras en la SG fueron consistentes con el análisis primario. La mediana de SG fue de 15,05 meses (IC del 95%: 11,93; 18,63) para nivolumab en combinación con quimioterapia frente a 9,07 meses (IC del 95%: 7,69; 10,02) para quimioterapia (HR=0,59; IC del 95%: 0,46; 0,76). La mediana de SLP fue de 6,93 meses (IC del 95%: 5,68; 8,35) para nivolumab en combinación con quimioterapia frente a 4,44 meses (IC del 95%: 2,89; 5,82) para quimioterapia (HR=0,66; IC del 95%: 0,50; 0,87). La TRO fue del 53,2% (IC del 95%: 45,1; 61,1) para nivolumab en combinación con quimioterapia frente al 19,7% (IC del 95%: 13,8; 26,8) para la quimioterapia.

Las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP con un seguimiento mínimo de 20 meses se muestran en las Figuras 31 y 32.

Figura 31: curvas de Kaplan-Meier de SG en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (CA209648)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + quimioterapia

158 143 129 105 88 76 66 52 38 32 19 15 5 1 0 0

Quimioterapia

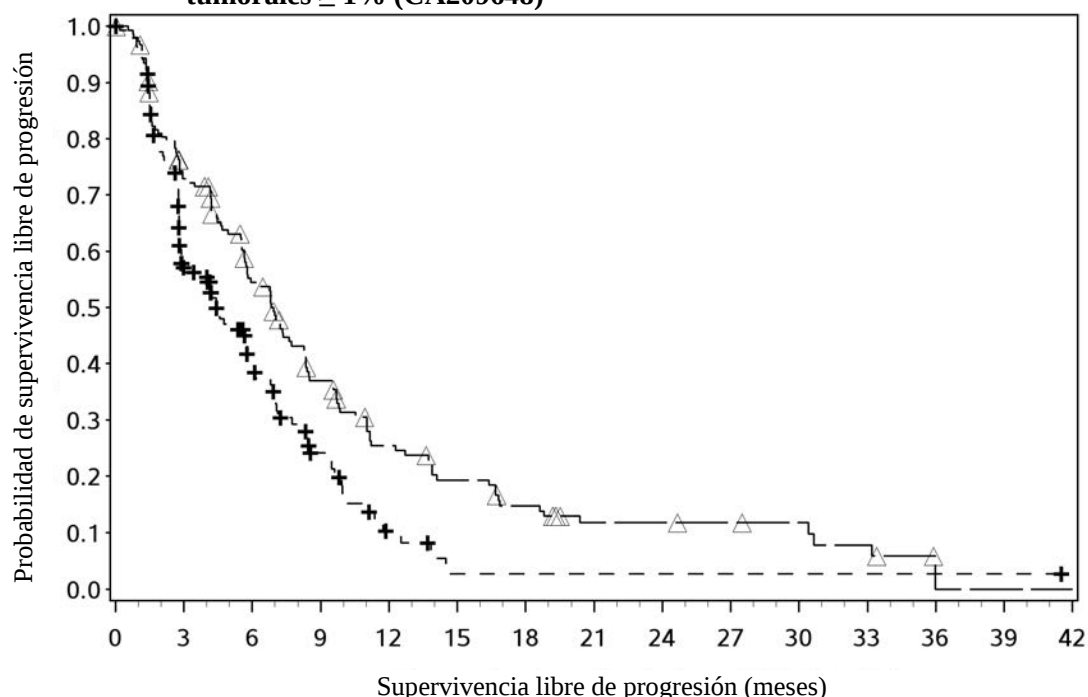
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumab + quimioterapia (acontecimientos: 118/158), mediana e IC del 95%: 15,05 (11,93; 18,63)

---+--- Quimioterapia (acontecimientos: 130/157), mediana e IC del 95%: 9,07 (7,69; 10,02)

Basado en el corte de datos: 23-agosto-2021, seguimiento mínimo de 20 meses

Figura 32: curvas de Kaplan-Meier de SLP en Pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (CA209648)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + quimioterapia

158 107 75 47 30 22 16 10 10 7 6 4 0 0 0

Quimioterapia

157 68 36 17 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0

---△--- Nivolumab + quimioterapia (acontecimientos: 123/158), mediana e IC del 95%: 6,93 (5,65; 8,35)

---+--- Quimioterapia (acontecimientos: 101/157), mediana e IC del 95%: 4,44 (2,89; 5,82)

Basado en el corte de datos: 23-agosto-2021, seguimiento mínimo de 20 meses

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

La seguridad y eficacia de nivolumab 240 mg en monoterapia para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE) irresecable avanzado, recurrente o metastásico fue evaluado en un ensayo fase 3 aleatorizado con control activo, abierto (ONO-4538-24/CA209473). El ensayo incluyó pacientes adultos (20 años o mayores) que eran refractarios o intolerantes a al menos un régimen de combinación basado en fluoropirimidina y platino, y los pacientes se reclutaron con independencia de los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del ensayo los pacientes que eran refractarios o intolerantes al tratamiento con taxanos, tenían metástasis cerebrales sintomáticas o requerían tratamiento, tenían 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 frente al resto del mundo), el número de órganos con metástasis (≤ 1 frente a ≥ 2) y la expresión de PD-L1 en el tumor ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$ 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

evaluado 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 para los 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 clave evaluadas por el investigador fueron la TRO y la SLP. Se realizaron análisis pre-especificados de subgrupos adicionales para evaluar la eficacia de la expresión de PD-L1 en el tumor a un nivel predefinido del 1%. Los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor se evaluaron utilizando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Las características basales estuvieron, en general, equilibradas entre los dos grupos. La mediana de edad fue de 65 años (rango: 33-87), el 53% tenía ≥ 65 años de edad, el 10% tenía ≥ 75 años, el 87% eran hombres, el 96% eran asiáticos y el 4% eran de raza blanca. 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 58 y la Figura 33.

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

Tabla 58: resultados de eficacia (ONO-4538-24/CA209473)

	nivolumab (n = 210)	elección del investigador (n = 209)
Supervivencia global^a		
Acontecimientos	160 (76%)	173 (83%)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,77 (0,62; 0,96)	
Valor-p ^c	0,0189	
Mediana (IC del 95%) (meses)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)
Tasa de respuesta objetiva^{d,e}		
(IC del 95%)	33 (19,3%) (13,7; 26,0)	34 (21,5%) (15,4; 28,8)
Respuesta completa	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Respuesta parcial	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Enfermedad estable	31 (18,1%)	65 (41,1%)
Mediana de duración de la respuesta (IC del 95%) (meses)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
Supervivencia libre de progresión^a		
Acontecimientos	187 (89%)	176 (84%)
Mediana (IC del 95%) (meses)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	1,1 (0,9; 1,3)	

^a Basado en el análisis de ITT.

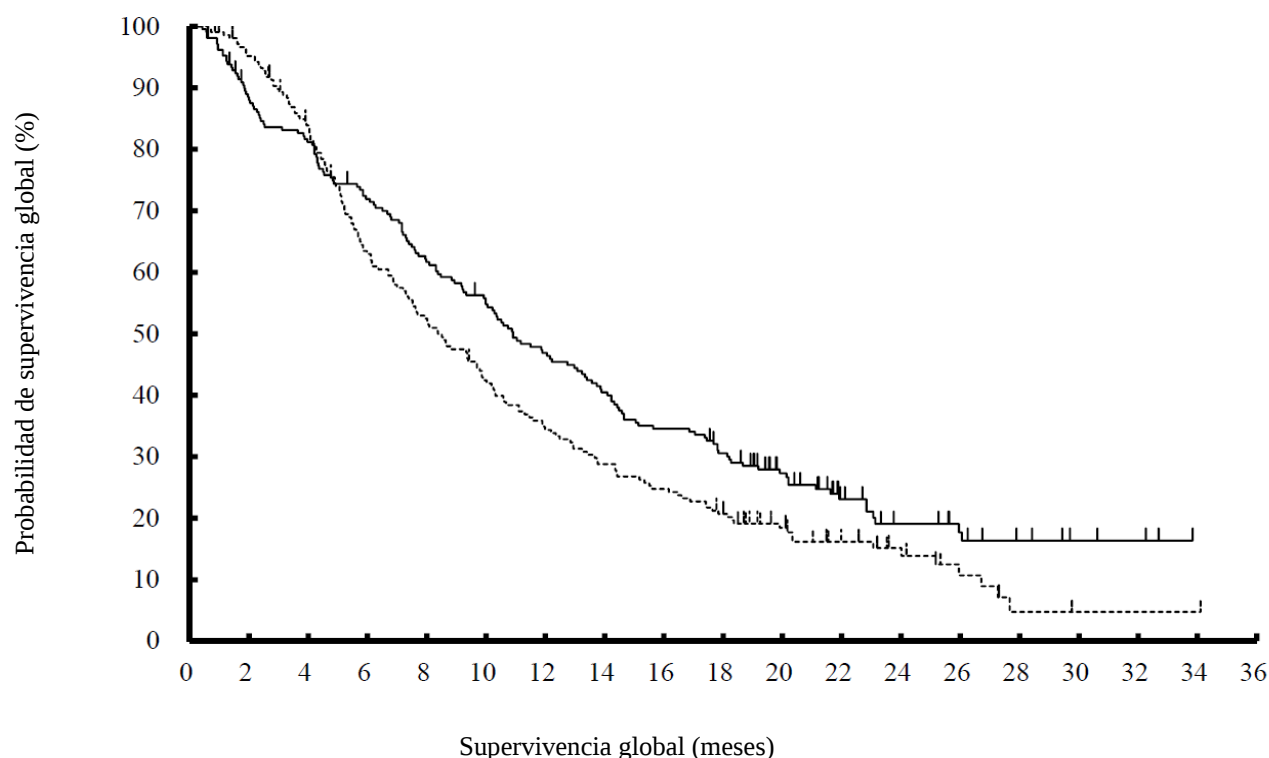
^b Basado en el modelo de riesgo proporcional estratificado.

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

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

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

Figura 33: 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 grupos 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 grupos de nivolumab y quimioterapia, respectivamente.

Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica

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

Un total de 794 pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir nivolumab 240 mg (n=532) o placebo (n=262). A los pacientes se les administró nivolumab por vía intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas durante 16 semanas, seguido de 480 mg perfundidos durante 30 minutos cada 4 semanas a

partir de la semana 17. A los pacientes se les administró placebo durante 30 minutos con el mismo esquema de dosificación que nivolumab. La aleatorización se estratificó según el estado de PD-L1 del tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ o indeterminado o no evaluable), estado patológico de los ganglios linfáticos (positivo $\geq$ ypN1 vs. negativo ypN0) e histología (escamoso vs. adenocarcinoma). El tratamiento continuó hasta recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un año de duración total. La variable primaria de eficacia fue la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE), evaluada por el investigador, definida como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (local, regional o distancia de la localización primaria reseada) o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. Los pacientes en tratamiento se sometieron a pruebas de imagen cada 12 semanas durante 2 años para la recurrencia del tumor, y un mínimo de una tomografía cada 6 a 12 meses durante los años 3 a 5.

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

En el análisis primario intermedio preespecificado (mínimo de 6,2 meses y una mediana de seguimiento de 24,4 meses), el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLE para los pacientes aleatorizados a nivolumab en comparación con placebo. La mediana de SLE determinada por el investigador fue de 22,41 meses (IC del 95%: 16,62; 34,00) para nivolumab versus 11,04 meses (IC del 95%: 8,34; 14,32) para placebo, HR 0,69 (IC del 96,4%: 0,56; 0,86), valor de $p < 0,0003$. El análisis primario de la SLE incluyó la censura de nuevos tratamientos contra el cáncer. Los resultados de la SLE con y sin censura por un nuevo tratamiento contra el cáncer fueron consistentes. En un análisis descriptivo actualizado de la SLE con un seguimiento mínimo de 14 meses y una mediana de 32,2 meses de seguimiento se confirmó la mejora de la SLE. Los resultados de eficacia de este análisis secundario descriptivo se muestran en la Tabla 59 y la Figura 34.

Tabla 59: resultados de eficacia (CA209577)

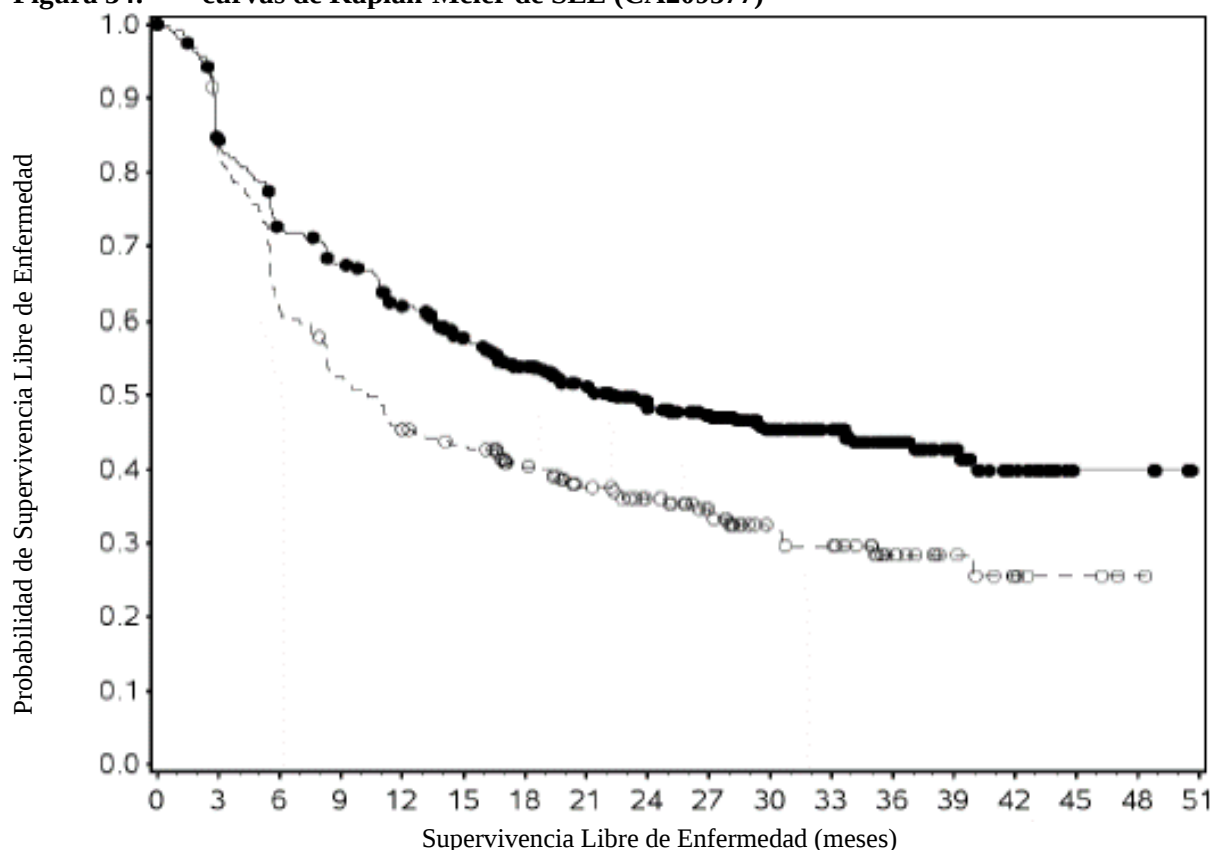
	nivolumab (n = 532)	placebo (n = 262)
Supervivencia Libre de Enfermedad^a con un seguimiento mínimo de 14 meses^c		
Acontecimientos (%)	268 (50)	171(65)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,67 (0,55; 0,81)	
Mediana (IC del 95%) (meses)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Tasa (IC del 95%) a los 6 meses	72,6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

^a Basado en todos los pacientes aleatorizados.

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

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

Figura 34: curvas de Kaplan-Meier de SLE (CA209577)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab

532 433 371 342 307 272 228 194 160 137 106 84 57 34 19 4 4 0

Placebo

262 211 158 134 114 107 88 73 62 50 33 30 18 11 5 3 1 0

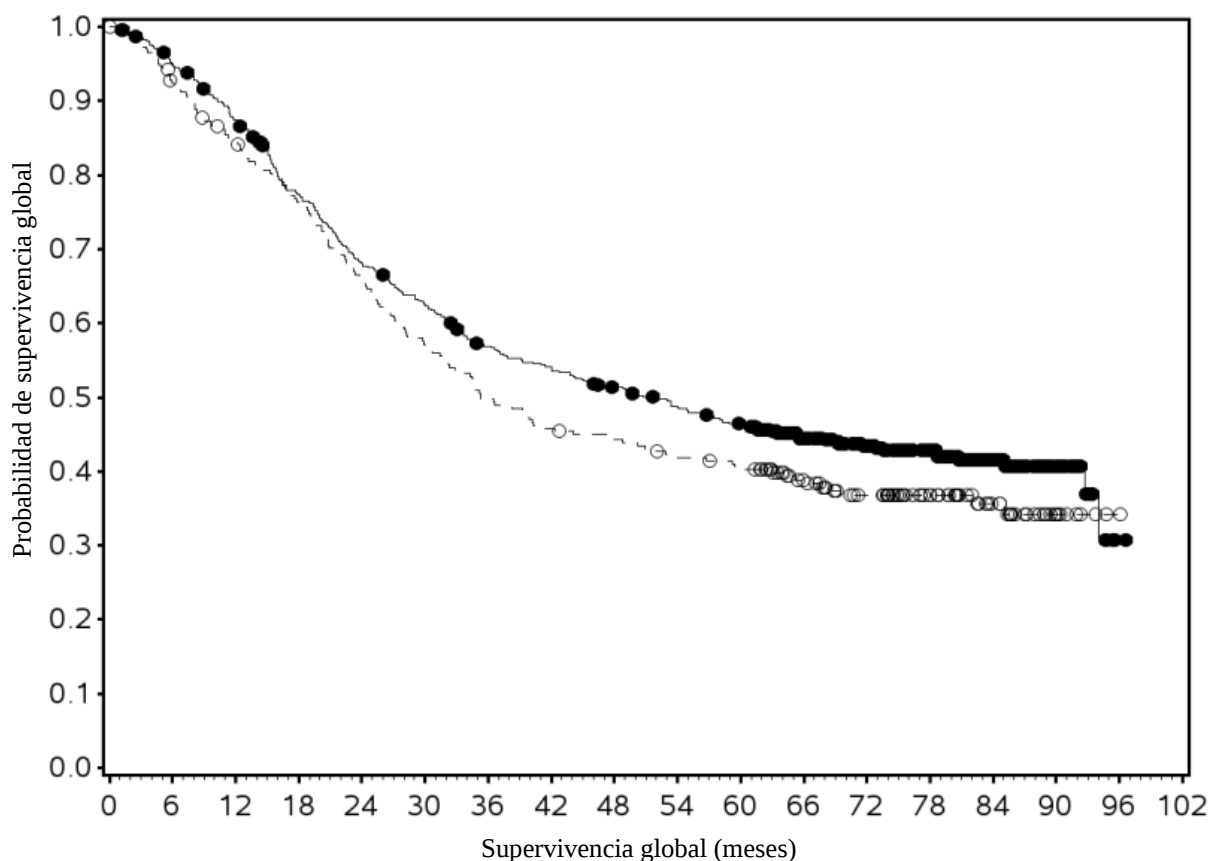
—●— Nivolumab (acontecimientos: 268/532), mediana e IC del 95%: 22,41 (16,95; 33,64)

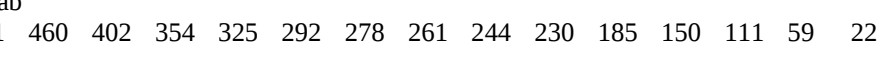
---○--- Placebo (acontecimientos: 171/262), mediana e IC del 95%: 10,35 (8,31; 13,93)

Basado en el corte de datos: 18-feb-2021, seguimiento mínimo de 14 meses

En el análisis final de la SG con un seguimiento mínimo de 60 meses, el HR para la SG fue 0,85 (IC del 95,87%: 0,70; 1,04), con un valor-p = 0,1064. La mediana de la SG fue de 51,71 (IC del 95%: 41,03; 61,63) meses en el grupo de nivolumab en comparación con 35,25 (IC del 95%: 30,72; 48,76) meses en el grupo de placebo. Las curvas de Kaplan-Meier para la SG con un seguimiento mínimo de 60 meses se muestran en la Figura 35.

Figura 35: curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209577)



Nivolumab																		
532	501	460	402	354	325	292	278	261	244	230	185	150	111	59	22	1	0	
Placebo																		
262	239	217	195	168	146	127	117	112	105	101	80	64	46	26	8	1	0	
																		
—●— Nivolumab (acontecimientos: 299/532), mediana e IC del 95%: 51,71 (41,03; 61,63)																		
---○--- Placebo (acontecimientos: 162/262), mediana e IC del 95%: 35,25 (30,72; 48,76)																		
Basado en el corte de datos: 17-diciembre-2024, seguimiento mínimo de 60 meses																		

Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago

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

Un total de 1581 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab en combinación con quimioterapia o quimioterapia. De estos, 955 pacientes tenían PD-L1 CPS ≥ 5 ; 473 en el grupo de nivolumab más quimioterapia y 482 en el grupo de quimioterapia. Los pacientes del grupo de nivolumab más quimioterapia recibieron nivolumab 240 mg mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos en combinación con FOLFOX (85 mg/m² de oxaliplatino, 400 mg/m² de leucovorina y 400 mg/m² de fluorouracilo por vía intravenosa el día 1 y 1 200 mg/m² de fluorouracilo por vía intravenosa mediante perfusión continua durante 24 horas al día o según el estándar local los días 1 y 2) cada 2 semanas, o nivolumab 360 mg mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos en combinación con CapeOX (oxaliplatino 130 mg/m² por vía intravenosa el día 1 y capecitabina 1 000 mg/m² por vía oral dos veces al día los días 1-14) cada 3 semanas. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses únicamente para nivolumab solo. En los pacientes que recibieron nivolumab más quimioterapia y en los que se interrumpió la quimioterapia, se permitió administrar nivolumab en monoterapia a 240 mg cada 2 semanas, 360 mg cada 3 semanas o 480 mg cada 4 semanas hasta 24 meses tras el inicio del tratamiento. Las evaluaciones de los tumores se realizaron cada 6 semanas hasta la semana 48 incluida y luego cada 12 semanas a partir de entonces.

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

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

En un análisis descriptivo actualizado con un seguimiento mínimo de 19,4 meses, las mejoras en la SG fueron consistentes con el análisis primario. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 60 y las Figuras 36 y 37.

Tabla 60: resultados de eficacia en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

	nivolumab + quimioterapia (n=473)	quimioterapia (n=482)
Seguimiento mínimo 19,4 meses ^a		
Supervivencia Global		
Acontecimientos	344 (73%)	397 (82%)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,69 (0,60; 0,81)	
Mediana (IC del 95%) (meses) ^c	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)
Supervivencia Libre de progresión^d		
Acontecimientos	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,68 (0,59; 0,79)	
Mediana (IC del 95%) (meses) ^c	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)

	nivolumab + quimioterapia (n=473)	quimioterapia (n=482)
Tasa de Respuesta Objetiva, n^{d,e}	227/378 (60%)	176/390 (45%)
(IC del 95%)	(54,9; 65,0)	(40,1; 50,2)
Respuesta Completa	12,2%	6,7%
Respuesta Parcial	47,9%	38,5%
Duración de la respuesta^{d,e}		
Mediana (IC del 95%) (meses) ^c	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

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

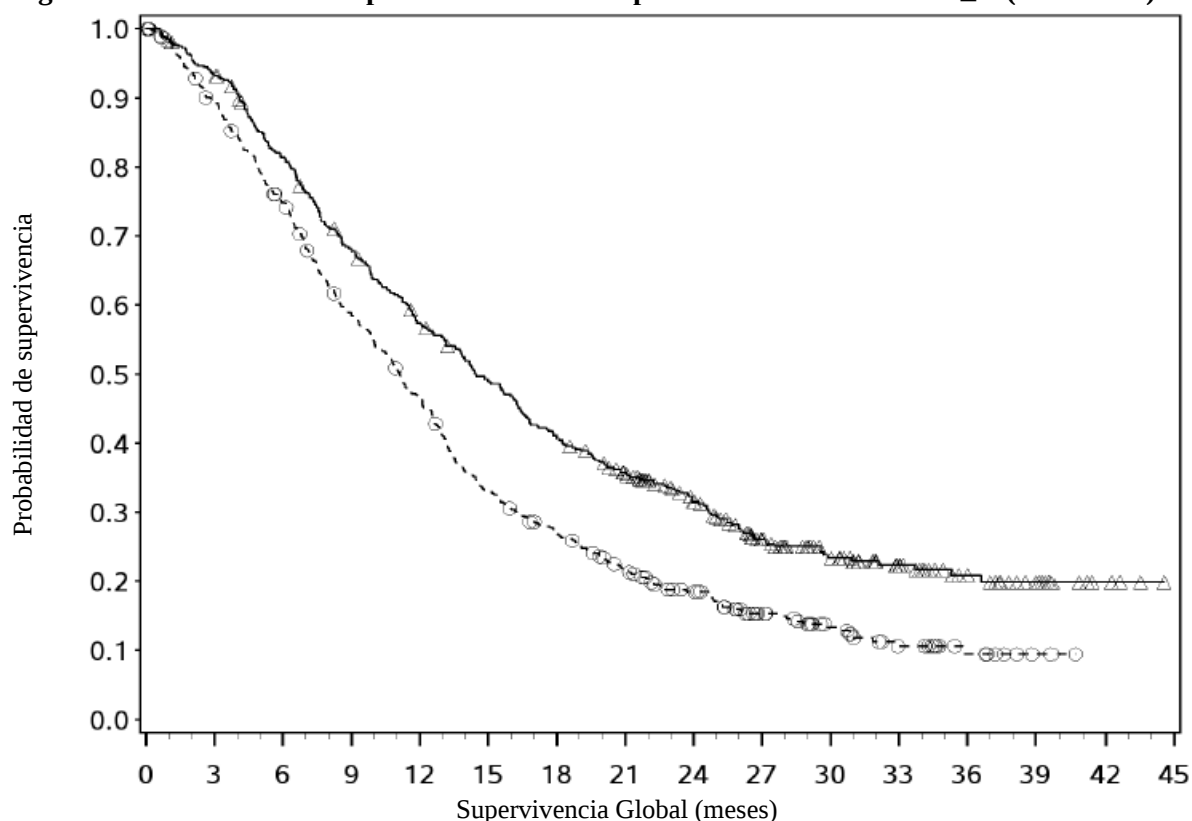
^b Basado en un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

^c Estimado de Kaplan-Meier.

^d Confirmado por BICR.

^e Basado en pacientes con enfermedad basalmente medible.

Figura 36: curvas de Kaplan-Meier de SG en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + quimioterapia

473 439 378 314 263 223 187 155 118 78 56 37 23 13 4 0

Quimioterapia

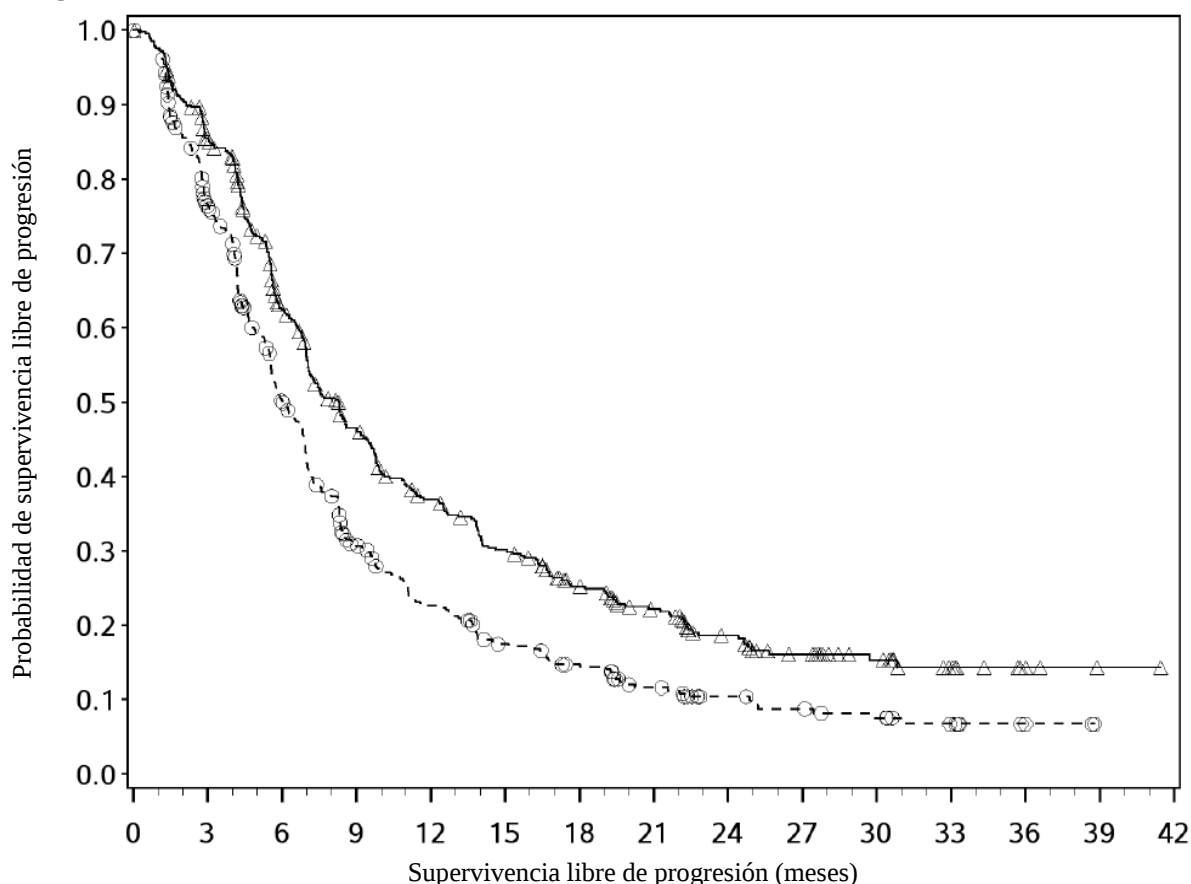
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + quimioterapia (acontecimientos: 344/473), mediana e IC del 95%: 14,42 (13,14; 16,26)

- - -○- - - Quimioterapia (acontecimientos: 397/482), mediana e IC del 95%: 11,10 (10,02; 12,09)

Seguimiento mínimo de 19,4 meses

Figura 37: curvas de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + quimioterapia

473 386 259 186 143 115 88 67 47 31 20 11 4 1 0

Quimioterapia

482 328 202 114 81 58 46 30 20 16 12 7 3 0 0

—△— Nivolumab + quimioterapia (acontecimientos: 342/473), mediana e IC del 95%: 8,31 (7,03; 9,26)

---○--- Quimioterapia (acontecimientos: 397/482), mediana e IC del 95%: 6,05 (5,55; 6,90)

Seguimiento mínimo de 19,4 meses

Carcinoma hepatocelular

La seguridad y eficacia de nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas hasta un máximo de 4 dosis, seguidos de nivolumab 480 mg en monoterapia cada 4 semanas, como tratamiento de primera línea del carcinoma hepatocelular (CHC) irresecable o avanzado se evaluaron en un ensayo fase 3 abierto, aleatorizado, con control activo (CA2099DW). El ensayo incluyó pacientes adultos (18 años o mayores) con CHC histológicamente confirmado, clase A según la escala ChildPugh, estado funcional ECOG 0 o 1 y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. No era obligatorio realizar una esofagogastroduodenoscopia antes del reclutamiento. El ensayo incluyó adultos cuya enfermedad no era susceptible de cirugía o habían progresado después de cirugía y/o tratamientos locorregionales. Se permitió el uso de tratamiento sistémico neoadyuvante o adyuvante previo. Se excluyeron del ensayo los pacientes con enfermedad autoinmune activa, metástasis cerebrales o leptomeningeas, trasplante hepático previo, antecedentes de encefalopatía hepática (dentro de los 12 meses de la aleatorización), ascitis clínicamente relevante, condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica, infección por VIH o coinfección activa por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) o por el VHB y el virus de la hepatitis D (VHD). La aleatorización se estratificó por etiología (VHB frente a VHC frente a no vírica), invasión macrovascular y/o diseminación extrahepática (presente o ausente), y niveles de alfafetoproteína (≥ 400 o < 400 ng/ml).

Un total de 668 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab en combinación con ipilimumab (n = 335), o bien lenvatinib o sorafenib, a elección del investigador (n = 333). En el grupo de elección del investigador, el 85% y el 15% de los pacientes tratados recibieron lenvatinib o sorafenib, respectivamente. Los pacientes en el grupo de nivolumab más ipilimumab recibieron 1 mg/kg de nivolumab cada 3 semanas en combinación con 3 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas hasta un máximo de 4 dosis, seguidas de 480 mg de nivolumab en monoterapia cada 4 semanas. Los pacientes en el grupo de elección del investigador recibieron 8 mg de lenvatinib diarios por vía oral (si el peso corporal era < 60 kg) o 12 mg diarios por vía oral (si el peso corporal era ≥ 60 kg), o 400 mg de sorafenib dos veces al día por vía oral. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses. A los pacientes que interrumpieron el tratamiento de combinación debido a una reacción adversa atribuida a ipilimumab se les permitió continuar recibiendo nivolumab como agente único. Las evaluaciones tumorales se realizaron en el estado basal, después de la aleatorización en la semana 9 y en la semana 16, posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 48 y, desde ese momento, cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad, la suspensión del tratamiento o el comienzo de un tratamiento posterior.

Las características basales estuvieron equilibradas en general entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 66 años (rango: 20 a 89), con un 53% de pacientes de ≥ 65 años y un 16% de pacientes de ≥ 75 años; el 53% de los pacientes eran de raza blanca, el 44% eran asiáticos, el 2,2% eran de raza negra y el 82% eran hombres. El estado funcional basal ECOG fue 0 (71%) o 1 (29%). El 34% de los pacientes tenía infección por el VHB, el 28% tenía infección por el VHC y el 36% no presentaba evidencias de infección por el VHB ni por el VHC. El diecinueve (19%) de los pacientes tenía enfermedad hepática alcohólica y el 11% tenía enfermedad por hígado graso no alcohólico. En el momento basal, la mayoría de los pacientes tenía enfermedad en estadio C según el estadiaje BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) (73%); el 19% tenían enfermedad en estadio B y el 6% en estadio A. Los porcentajes de pacientes con puntuación ChildPugh de 5, 6 y ≥ 7 fueron del 77%, 20% y 3%, respectivamente. El 54% de los pacientes tenía diseminación extrahepática, el 25% tenía invasión macrovascular y el 33% tenía niveles de AFP ≥ 400 µg/l.

El ensayo demostró un beneficio estadísticamente significativo en la SG y la TRO para los pacientes aleatorizados a nivolumab en combinación con ipilimumab en comparación con lenvatinib o sorafenib como elección del investigador. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 61 y la Figura 38.

Tabla 61: resultados de eficacia en el tratamiento de primera línea del CHC (CA2099DW)^a

	nivolumab + ipilimumab (n = 335)	lenvatinib o sorafenib (n = 333)
Supervivencia global		
Acontecimientos	194 (58%)	228 (68%)
Mediana (meses)	23,7	20,6
(IC del 95%)	(18,8; 29,4)	(17,5; 22,5)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,79 (0,65; 0,96)	
Valor de p ^c	0,0180	
Tasa de respuesta objetiva, n (%) ^d		
	121 (36,1)	44 (13,2)
(IC del 95%)	(31,0; 41,5)	(9,8; 17,3)
Valor de p ^e	< 0,0001	
Respuesta completa (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Respuesta parcial (%)	98 (29,3)	38 (11,4)
Duración de la respuesta (meses) ^d		
Mediana	30,4	12,9
(IC del 95%)	(21,2; NA)	(10,2; 31,2)

^a Seguimiento mínimo de 26,8 meses. Mediana de seguimiento de 35,2 meses.

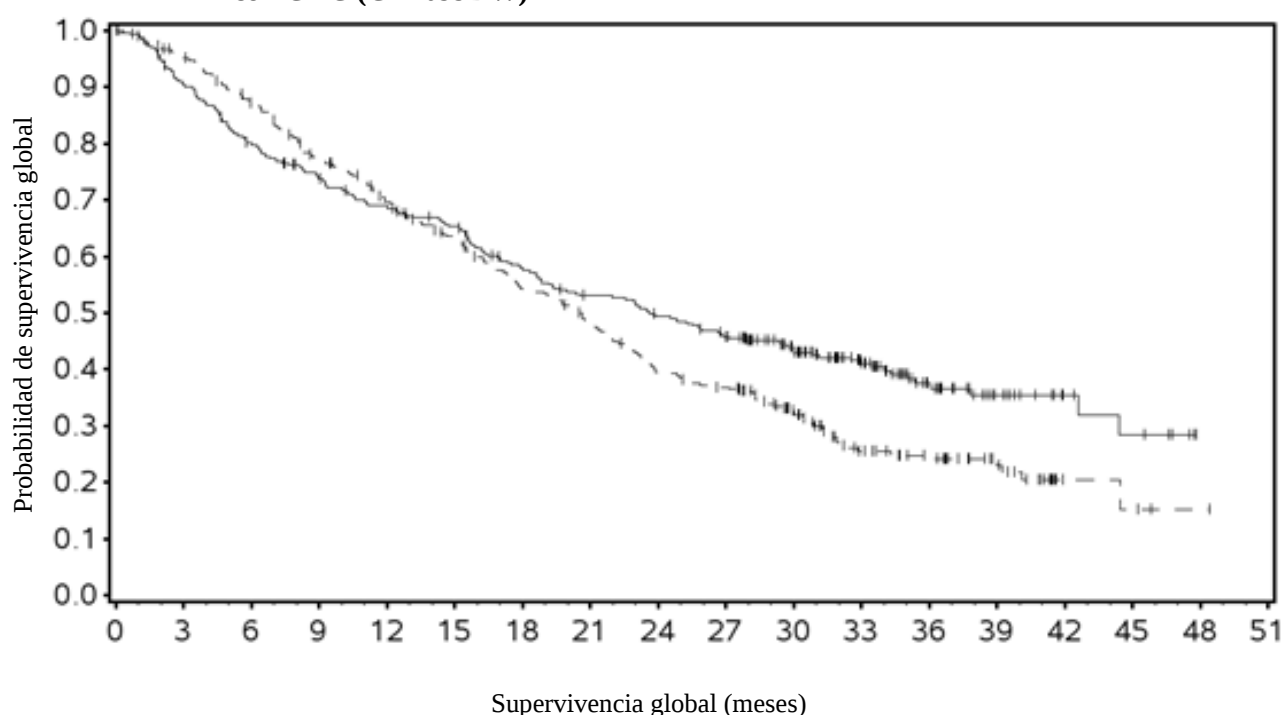
^b Basado en un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

^c Basado en un análisis estratificado de log-rank bilateral. Límite de significación estadística: valor de p ≤ 0,0257.

^d Evaluado por BICR utilizando RECIST, versión 1.1.

^e Basado en un análisis estratificado Cochran-Mantel-Haenszel bilateral. Límite de significación estadística: valor de p ≤ 0,025.

Figura 38: curva de Kaplan-Meier de la SG en el tratamiento de primera línea de pacientes con CHC (CA2099DW)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab

335 300 264 239 220 206 179 162 150 137 104 71 42 24 11 8 0 0

Elección del investigador

333 310 280 245 216 194 164 144 116 106 76 44 34 20 4 3 1 0

—+— Nivolumab + ipilimumab (acontecimientos: 194/335), mediana e IC del 95%: 23,66 (18,33; 29,44)

- - -+ - - - Lenvatinib o sorafenib (acontecimientos: 228/333), mediana e IC del 95%: 20,63 (17,48; 22,54)

Población pediátrica

Ensayo abierto fase 1/2 (CA209070)

El ensayo CA209070 fue un ensayo abierto, de un solo grupo, de confirmación y ampliación de dosis y de fase 1/2 de nivolumab como agente único y en combinación con ipilimumab en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con tumores sólidos o hematológicos recurrentes o refractarios, incluidos el neuroblastoma, el osteosarcoma, el rhabdomyosarcoma, el sarcoma de Ewing, el melanoma avanzado, el linfoma de Hodgkin clásico (LHc) y el linfoma no Hodgkin (LNH). De los 126 pacientes tratados, 97 fueron pacientes pediátricos de entre 12 meses y < 18 años. De los 97 pacientes pediátricos, 64 fueron tratados con nivolumab en monoterapia (3 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas) y 33 fueron tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (1 mg/kg o 3 mg/kg de nivolumab administrados por vía intravenosa durante 60 minutos en combinación con 1 mg/kg de ipilimumab administrado por vía intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas durante las primeras 4 dosis, seguido de 3 mg/kg de nivolumab en monoterapia cada 2 semanas). Los pacientes recibieron nivolumab en monoterapia durante una mediana de 2 dosis (rango: 1, 89) o nivolumab en combinación con ipilimumab durante una mediana de 2 dosis (rango: 1, 24). Las variables primarias principales fueron la seguridad, la tolerabilidad y la actividad antitumoral evaluada mediante TRO y SG descriptivas.

De los 64 pacientes pediátricos tratados con nivolumab en monoterapia, 60 pacientes presentaron una respuesta evaluable (melanoma n = 1, tumores sólidos n = 47 y tumores hematológicos n = 12). No se observaron respuestas objetivas en los 48 pacientes pediátricos que presentaron una respuesta evaluable con melanoma o tumores sólidos. En los 12 pacientes pediátricos que presentaron una

respuesta evaluable con tumores hematológicos, la TRO fue del 25,0% (IC del 95%: 5,5; 57,2), incluida 1 respuesta completa en el LHC y 2 respuestas parciales, una en el LHC y otra en el LNH. En los análisis descriptivos de los 64 pacientes pediátricos tratados con nivolumab en monoterapia, la mediana de SG fue de 6,67 meses (IC del 95%: 5,98; NA); 6,14 meses (IC del 95%: 5,39; 24,67) para los pacientes con melanoma o tumores sólidos, y no se alcanzó para los pacientes con tumores hematológicos.

No se observaron respuestas objetivas en los 30 pacientes pediátricos que presentaron una respuesta evaluable y que fueron tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (otros tumores sólidos distintos del melanoma). Para los 33 pacientes pediátricos tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab, la mediana de SG fue de 8,25 meses (IC del 95%: 5,45; 16,95) en un análisis descriptivo.

Ensayo abierto fase 1b/2 (CA209908)

El ensayo CA209908 fue un ensayo clínico abierto, secuencial, de fase 1b/2 de nivolumab en monoterapia y nivolumab en combinación con ipilimumab en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con neoplasias malignas primarias del SNC de alto grado, incluyendo glioma pontino intrínseco difuso (DIPG, por sus siglas en inglés), glioma de alto grado, meduloblastoma, ependimoma y otros subtipos recurrentes de neoplasias malignas del SNC de alto grado (p. ej., pineoblastoma, tumor teratoide/rabdoide atípico y tumores embrionarios del SNC). De los 151 pacientes pediátricos (de ≥ 6 meses a < 18 años de edad) reclutados en el ensayo, 77 fueron tratados con nivolumab en monoterapia (3 mg/kg cada 2 semanas) y 74 fueron tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (3 mg/kg nivolumab seguido de 1 mg/kg ipilimumab, cada 3 semanas durante 4 dosis, seguido de nivolumab en monoterapia 3 mg/kg cada 2 semanas). Las variables primarias de eficacia fueron la SG en la cohorte DIPG y la SLP evaluada por el investigador, según los criterios RANO, para todos los demás tipos de tumores. La mediana de SG en la cohorte DIPG fue 10,97 meses (IC del 80%: 9,92; 12,16) en pacientes tratados con nivolumab en monoterapia y 10,50 meses (IC del 80%: 9,10; 12,32) en pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab. Para todos los otros tipos de tumores pediátricos del SNC estudiados, la mediana de SLP varía de 1,23 a 2,35 meses en pacientes tratados con nivolumab en monoterapia y de 1,45 a 3,09 meses en pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab. No se observaron respuestas objetivas en el ensayo, con la excepción de un paciente con ependimoma tratado con nivolumab en monoterapia que tuvo una respuesta parcial. Los resultados de SG, SLP y TRO observados en el ensayo CA209908 no sugieren un beneficio clínicamente significativo sobre lo que se puede esperar en estas poblaciones de pacientes.

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

Seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Nivolumab en monoterapia

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

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

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

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.

Población pediátrica

En el caso de nivolumab en monoterapia, se espera que la exposición a nivolumab en adolescentes a partir de 12 años de edad y con un peso mínimo de 50 kg sea comparable a la de los pacientes adultos que reciben la dosis recomendada. Se recomienda una dosificación en función del peso corporal en el caso de los adolescentes a partir de 12 años de edad y con un peso inferior a 50 kg.

En el caso de nivolumab en combinación con ipilimumab, se espera que la exposición a nivolumab e ipilimumab en adolescentes a partir de 12 años de edad sea comparable a la de los pacientes adultos que reciben la dosis recomendada.

De forma similar a la población adulta, el CL de nivolumab era menor en pacientes pediátricos con LHC en relación con tumores sólidos. La magnitud de la disminución del CL era similar en los pacientes pediátricos y adultos con LHC. Las exposiciones de nivolumab fueron similares (diferencia < 20% en las medias geométricas) en pacientes pediátricos con LHC que recibieron nivolumab 3 mg/kg i.v. cada 3 semanas y pacientes adultos con LHC que recibieron nivolumab 3 mg/kg i.v. cada 3 semanas, o pacientes adultos con tumores sólidos que recibieron nivolumab 3 mg/kg i.v. cada 2 semanas.

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 diferentes tipos de tumor (CPNM, CPM, melanoma, CCR, CCECC, CU, CG y LHC) e 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 = 351) y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total de $> 1,5 \times$ a $3 \times$ LSN y cualquier valor de AST; n = 10) comparado con los pacientes con una función hepática normal (bilirrubina total y AST $\leq$ LSN; n = 3 096) en un análisis FC poblacional. No se encontraron diferencias clínicamente relevantes en el CL de nivolumab entre pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y con una función hepática normal. Se observaron resultados similares en pacientes con CHC (insuficiencia hepática leve: n = 152; insuficiencia hepática moderada: n = 13). Nivolumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática 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 o 35 veces superiores a los observados a la dosis clínica de 3 mg/kg de nivolumab (de acuerdo al AUC). Hubo un aumento dosis-dependiente en pérdidas de fetos y un incremento de la mortalidad neonatal, al inicio del tercer trimestre.

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

No se han realizado estudios de fertilidad con nivolumab.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años

Tras la preparación de la perfusión

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

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

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

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

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Preparación y administración

Cálculo de la dosis

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

Nivolumab en monoterapia

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

Melanoma (avanzado o tratamiento adyuvante) en adolescentes. La dosis prescrita para adolescentes a partir de 12 años de edad y con un peso mínimo de 50 kg es 240 mg o 480 mg. Para adolescentes a partir de 12 años de edad y con un peso inferior a 50 kg, la dosis prescrita 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 de nivolumab en mg, dividida entre 10 (la potencia del concentrado de OPDIVO es 10 mg/ml).

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 (ver más arriba).

Nivolumab en combinación con ipilimumab en MPM

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

Nivolumab en combinación con ipilimumab en cáncer colorrectal avanzado

La dosis prescrita para un paciente puede ser en base al peso corporal (3 mg/kg) o 240 mg independientemente del peso corporal.

Nivolumab en combinación con ipilimumab en CCEE

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

Nivolumab en combinación con quimioterapia en CPNM resecable

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

Nivolumab en combinación con quimioterapia en CCEE

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

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

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

Nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia

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

Nivolumab en combinación con cabozantinib

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

Nivolumab en combinación con brentuximab vedotina

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

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 o 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 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
EU/1/15/1014/004

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

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OPDIVO 300 mg solución inyectable
OPDIVO 600 mg solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución inyectable contiene 120 mg de nivolumab.

Un vial de 2,5 ml contiene 300 mg de nivolumab.
Un vial de 5 ml contiene 600 mg de nivolumab.

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

Excipiente con efecto conocido

Cada vial de 2,5 ml de este medicamento contiene 1,25 mg de polisorbato 80.

Cada vial de 5 ml de este medicamento contiene 2,5 mg de polisorbato 80.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Líquido de transparente a opalescente, de incoloro a amarillo, esencialmente libre de partículas visibles. La solución tiene un pH de 5,5 - 6,5 y una osmolalidad de 296 - 444 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Melanoma

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

OPDIVO en monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos (ver sección 4.2).

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

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

OPDIVO en combinación con quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón no microcítico resecable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (ver sección 5.1 para los criterios de selección).

OPDIVO, en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de OPDIVO en monoterapia como tratamiento adyuvante, está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico reseccable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (ver sección 5.1 para los criterios de selección).

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 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 las secciones 4.2 y 5.1).

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

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

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 (CU)

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

OPDIVO en combinación con cisplatino y gemcitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma urotelial irreseccable o metastásico (ver las secciones 4.2 y 5.1).

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.

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

OPDIVO en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos o inestabilidad de microsatélites alta en los siguientes casos:

- tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal irreseccable o metastásico (ver las secciones 4.2 y 5.1);
- tratamiento del cáncer colorrectal metastásico después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina (ver las secciones 4.2 y 5.1).

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

OPDIVO en combinación con quimioterapia de combinación basada en fluoropirimidina y platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas

de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$.

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

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

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

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

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

Carcinoma hepatocelular (CHC)

OPDIVO en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular irresecable o avanzado.

4.2 Posología y forma de administración

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

Los pacientes que estén recibiendo nivolumab por vía intravenosa en monoterapia o en combinación con quimioterapia o con cabozantinib pueden cambiar a OPDIVO solución inyectable.

Evaluación de PD-L1

Si se especifica en la indicación, la selección del paciente para el tratamiento con OPDIVO en función de la expresión de PD-L1 en el tumor se debe evaluar mediante un producto sanitario para diagnóstico *in vitro* con marcado CE. Si no se dispone de un diagnóstico *in vitro* con marcado CE, se debe utilizar una prueba validada alternativa (ver las secciones 4.1, 4.4 y 5.1).

Evaluación de MSI/MMR

Si se especifica en la indicación, la selección del paciente para el tratamiento con OPDIVO en función del estado MSI-H/dMMR del tumor se debe evaluar mediante un producto sanitario para diagnóstico *in vitro* con marcado CE y previsto para este uso. Si no se dispone de un producto sanitario para diagnóstico *in vitro* con marcado CE, se debe utilizar una prueba validada alternativa (ver las secciones 4.1, 4.4 y 5.1).

Posología

OPDIVO en monoterapia

La dosis recomendada de OPDIVO solución inyectable es nivolumab 600 mg cada 2 semanas o 1 200 mg cada 4 semanas (ver sección 5.1).

Si los pacientes necesitan cambiar de la pauta posológica de 600 mg cada 2 semanas a 1 200 mg cada 4 semanas, la primera dosis de 1 200 mg se debe administrar dos semanas después de la última dosis de 600 mg. Al contrario, si los pacientes necesitan cambiar de la pauta posológica de 1 200 mg cada 4 semanas a 600 mg cada 2 semanas, la primera dosis de 600 mg se debe administrar cuatro semanas después de la última dosis de 1 200 mg.

OPDIVO en combinación con ipilimumab

Melanoma

Tabla 1: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración de OPDIVO solución para perfusión en combinación con ipilimumab seguido de OPDIVO solución inyectable en monoterapia para melanoma (ver sección 5.1)

	Fase de combinación OPDIVO solución para perfusión, por vía intravenosa (IV) e ipilimumab, durante 4 ciclos de administración	Fase de monoterapia OPDIVO solución inyectable, por vía subcutánea (SC)
Nivolumab	1 mg/kg cada 3 semanas durante 30 minutos	600 mg cada 2 semanas o 1 200 mg cada 4 semanas La primera dosis se debe administrar: • 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab IV e ipilimumab si se administran 600 mg cada 2 semanas; o • 6 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab IV e ipilimumab si se administran 1 200 mg cada 4 semanas.
Ipilimumab	3 mg/kg cada 3 semanas durante 30 minutos	-

Carcinoma de células renales (CCR)

Tabla 2: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración de OPDIVO solución para perfusión en combinación con ipilimumab seguido de OPDIVO solución inyectable en monoterapia para CCR

	Fase de combinación OPDIVO solución para perfusión, por vía intravenosa (IV) e ipilimumab, durante 4 ciclos de administración	Fase de monoterapia OPDIVO solución inyectable, por vía subcutánea (SC)
Nivolumab	3 mg/kg cada 3 semanas durante 30 minutos	600 mg cada 2 semanas o 1 200 mg cada 4 semanas La primera dosis se debe administrar: • 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab IV e ipilimumab si se administran 600 mg cada 2 semanas; o • 6 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab IV e ipilimumab si se administran 1 200 mg cada 4 semanas.
Ipilimumab	1 mg/kg cada 3 semanas durante 30 minutos	-

Tabla 3: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración de OPDIVO solución para perfusión en combinación con ipilimumab seguido de OPDIVO solución inyectable en monoterapia para CRC dMMR o MSI-H

		Fase de combinación, OPDIVO solución para perfusión, por vía intravenosa (IV), e ipilimumab durante un máximo de 4 ciclos de administración	Fase de monoterapia OPDIVO solución inyectable, por vía subcutánea (SC)
Nivolumab	Tratamiento de primera línea	240 mg cada 3 semanas durante 30 minutos	600 mg cada 2 semanas o 1 200 mg cada 4 semanas La primera dosis de nivolumab se debe administrar 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab IV e ipilimumab. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.
	Tratamiento tras quimioterapia de combinación de primera línea previa basada en fluoropirimidina	3 mg/kg cada 3 semanas durante 30 minutos	600 mg cada 2 semanas o 1 200 mg cada 4 semanas La primera dosis de nivolumab se debe administrar 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab IV e ipilimumab.
Ipilimumab		1 mg/kg cada 3 semanas durante 30 minutos	-

Carcinoma hepatocelular (CHC)

Tabla 4: dosis recomendadas y tiempos de perfusión para la administración de OPDIVO solución para perfusión en combinación con ipilimumab seguido de OPDIVO solución inyectable en monoterapia para el tratamiento de CHC (ver las secciones 5.1 y 5.2)

	Fase de combinación OPDIVO solución para perfusión, por vía intravenosa (IV) e ipilimumab, durante un máximo de 4 ciclos de administración	Fase de monoterapia* OPDIVO solución inyectable, por vía subcutánea (SC)
Nivolumab	1 mg/kg cada 3 semanas durante 30 minutos	600 mg cada 2 semanas o 1 200 mg cada 4 semanas La primera dosis de nivolumab se debe administrar 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab IV e ipilimumab.
Ipilimumab	3 mg/kg cada 3 semanas durante 30 minutos	-

*Se recomienda el tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses.

OPDIVO en combinación con cabozantinib

Carcinoma de células renales (CCR)

Tabla 5: dosis recomendadas de OPDIVO solución inyectable en combinación con cabozantinib para el tratamiento de CCR

	Tratamiento de combinación*
Nivolumab	600 mg cada 2 semanas o 1 200 mg cada 4 semanas
Cabozantinib	40 mg cada día, por vía oral

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

OPDIVO en combinación con quimioterapia

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

Tabla 6: dosis recomendadas para la administración de OPDIVO solución inyectable en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino para el tratamiento de CCEE (ver sección 5.1)*

	Tratamiento de combinación
Nivolumab	600 mg cada 2 semanas o 1 200 mg cada 4 semanas
Quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino	Cada 4 semanas

*Se recomienda el tratamiento con nivolumab hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.

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

Tabla 7: dosis recomendadas para la administración de OPDIVO solución inyectable en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino para el tratamiento de adenocarcinoma gástrico, de UGE o de esófago (ver sección 5.1)*

	Tratamiento de combinación
Nivolumab	600 mg cada 2 semanas o 900 mg cada 3 semanas
Quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino	Cada 2 semanas o cada 3 semanas, dependiendo de la pauta posológica de nivolumab

*Se recomienda el tratamiento con nivolumab hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Carcinoma urotelial (CU)

Tabla 8: dosis recomendadas para la administración de OPDIVO solución inyectable en combinación con cisplatino y gemcitabina seguido de OPDIVO en monoterapia para CU (ver sección 5.1)

	Fase de combinación durante 6 ciclos de administración	Fase de monoterapia*
Nivolumab	900 mg cada 3 semanas	600 mg cada 2 semanas o 1 200 mg cada 4 semanas
Cisplatino y gemcitabina	Cada 3 semanas	-

*Se recomienda el tratamiento con nivolumab hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses desde la primera dosis, lo que ocurra primero.

Tratamiento neoadyuvante del CPNM

Tabla 9: dosis recomendadas para la administración de OPDIVO solución inyectable en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento neoadyuvante del CPNM (ver sección 5.1)

	Tratamiento de combinación durante 3 ciclos
Nivolumab	900 mg cada 3 semanas
Quimioterapia basada en platino	Cada 3 semanas

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Tabla 10: dosis recomendadas para la administración de OPDIVO solución inyectable en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento neoadyuvante seguido de OPDIVO en monoterapia para el tratamiento adyuvante del CPNM

	Fase de combinación (tratamiento neoadyuvante) durante 4 ciclos	Fase de monoterapia* (tratamiento adyuvante)
Nivolumab	900 mg cada 3 semanas	1 200 mg cada 4 semanas
Quimioterapia basada en platino	Cada 3 semanas	-

*Se recomienda el tratamiento hasta progresión o recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 13 ciclos (ver sección 5.1).

Duración del tratamiento

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

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

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 escalado ni reducción de la dosis para OPDIVO en monoterapia o en combinación con otros agentes terapéuticos. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual. Las directrices para la interrupción permanente del tratamiento o la suspensión de la administración de alguna dosis se describen en la Tabla 10. Las directrices detalladas para el manejo de las reacciones adversas inmunorrelacionadas se describen en la sección 4.4. Cuando nivolumab se administre en combinación con otros agentes terapéuticos, consultar la Ficha Técnica de los otros agentes terapéuticos de la combinación con respecto a la dosificación.

Tabla 11: modificaciones del tratamiento recomendadas para OPDIVO u OPDIVO en combinación

Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunorrelacionada	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 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Colitis inmunorrelacionada	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 inmunorrelacionada NOTA: para los pacientes con CCR tratados con OPDIVO en combinación con cabozantinib con elevación de las enzimas hepáticas, ver las pautas de dosificación a continuación de esta tabla.	Elevación de 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 o 4 o bilirrubina total	Suspender de forma permanente el tratamiento
Nefritis inmunorrelacionada e insuficiencia renal	Elevación de creatinina de Grado 2 o 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

Reacción adversa inmunorrelacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Endocrinopatías inmunorrelacionadas	Hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisitis sintomáticos de Grado 2 o 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 o 4 Diabetes de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Reacciones adversas cutáneas inmunorrelacionadas	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
	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Suspender de forma permanente el tratamiento (ver sección 4.4)
Miocarditis inmunorrelacionada	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
Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas	Grado 3 (la primera vez que ocurre)	Detener la administración
	Grado 4 o Grado 3 recurrente; Grado 2 o 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
Síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis ^d	Síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis de Grado 2	Suspender temporalmente la(s) dosis hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado
	Síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis de Grado 3 o 4	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.

^d Se presenta como una superposición de dos o tres de estas afecciones. Para evaluar la modificación recomendada del tratamiento, se debe tener en cuenta el grado según CTCAE más grave de entre los acontecimientos por separado.

El tratamiento con OPDIVO en monoterapia o en combinación con otros agentes terapéuticos se debe suspender de forma permanente en los siguientes casos:

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

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

Cuando se administra OPDIVO por vía intravenosa 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 por vía intravenosa, como la monoterapia con OPDIVO administrada por vía intravenosa o subcutánea se deben continuar en base a la evaluación individual de cada paciente.

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

OPDIVO en combinación con cabozantinib en CCR

Cuando OPDIVO se utiliza en combinación con cabozantinib, las modificaciones del tratamiento indicadas arriba en la Tabla 10 también aplican al componente OPDIVO. Además, para las elevaciones de las enzimas hepáticas, en pacientes con CCR tratados con OPDIVO en combinación con cabozantinib:

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Insuficiencia renal

De acuerdo con los resultados de la farmacocinética (FC) poblacional para nivolumab por vía intravenosa, 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 para nivolumab por vía intravenosa, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 5.2). Los datos de pacientes con insuficiencia hepática grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población. OPDIVO se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total $> 3 \times$ LSN y cualquier valor de AST).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OPDIVO solución inyectable en niños menores de 18 años de edad.

Forma de administración

OPDIVO solución inyectable es para uso por vía subcutánea.

Es importante comprobar las etiquetas del vial para asegurarse de que se va a administrar al paciente la formulación (intravenosa o subcutánea) y las dosis adecuadas, según se haya prescrito.

OPDIVO solución inyectable no está previsto para administración intravenosa y se debe administrar mediante inyección subcutánea únicamente a las dosis especificadas. Puede ser necesario más de un vial de OPDIVO solución inyectable para suministrar la dosis total al paciente. Para consultar las instrucciones sobre el uso y manejo de OPDIVO solución inyectable antes de la administración, ver sección 6.6.

Administre todo el contenido de la jeringa de OPDIVO solución inyectable en el tejido subcutáneo del abdomen o del muslo en un periodo de tiempo de entre 3 y 5 minutos. La dosis no se debe dividir en dos jeringas ni en dos lugares de administración distintos. Alterne el sitio de inyección en inyecciones consecutivas. No inyecte en zonas en las que la piel esté sensible o enrojecida ni en zonas con hematomas, cicatrices o lunares. Si se interrumpe la administración de OPDIVO solución inyectable, esta se puede reanudar en el mismo sitio de inyección o en otro.

Durante el curso de tratamiento con OPDIVO solución inyectable, es preferible que otros medicamentos administrados por vía subcutánea se inyecten en lugares diferentes.

OPDIVO solución para perfusión (formulación intravenosa)

Consulte la Ficha Técnica de OPDIVO concentrado para solución para perfusión para obtener información sobre las instrucciones de administración y el método de dosificación.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Evaluación del estado de PD-L1

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

Evaluación del estado de MSI/MMR

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

Reacciones adversas inmunorrelacionadas

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

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

También se han notificado reacciones adversas cardíacas y pulmonares, incluida embolia pulmonar, con el tratamiento de combinación. Los pacientes se deben vigilar de forma continuada para detectar reacciones adversas cardíacas y pulmonares, así como signos clínicos, síntomas y alteraciones de los valores de laboratorio que indican alteraciones de electrolitos y deshidratación, previa y periódicamente durante el tratamiento. La administración de nivolumab en combinación con ipilimumab se debe interrumpir 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 inmunorrelacionadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar esta etiología o excluir otra causa. De acuerdo con la gravedad de la reacción adversa, 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.

En pacientes con enfermedad autoinmune preexistente (EAI), los datos de los estudios observacionales sugieren que el riesgo de reacciones adversas inmunomediadas tras el tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario podría ser mayor en comparación con el riesgo en pacientes sin EAI preexistente. Además, los brotes de EAI subyacente fueron frecuentes, pero la mayoría fueron leves y manejables.

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

Neumonitis inmunorrelacionada

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

En el caso de neumonitis de Grado 3 o 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 de 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente.

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 de 1 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente. 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 de corticosteroides se debe aumentar hasta 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente y

suspender de forma permanente el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab.

Colitis inmunorrelacionada

Se ha observado diarrea o colitis grave asociada a nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con ipilimumab (ver sección 4.8). Los pacientes se deben vigilar con 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 inmunorrelacionada 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 inmunorrelacionada 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 de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente.

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 de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente. 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 de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente.

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 de 0,5 a 1 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente. 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 de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente y suspender de forma permanente el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab.

Hepatitis inmunorrelacionada

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

En el caso de elevaciones de transaminasas o bilirrubina total de Grado 3 o 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 de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente.

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 de 1 a 2 mg/kg/día de

metilprednisolona o equivalente y suspender de forma permanente el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab.

Nefritis inmunorrelacionada e insuficiencia renal

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

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

En el caso del aumento de la creatinina sérica de Grado 2 o 3, detener la administración de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab e iniciar tratamiento 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 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 de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente y suspender de forma permanente el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab.

Endocrinopatías inmunorrelacionadas

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

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

Para hipotiroidismo sintomático, 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 se podría considerar el tratamiento con corticosteroides a una dosis entre 1 y 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente, si se sospecha 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 hormonal de sustitución adecuado. El tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se debe 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 adecuado con corticosteroides.

Para hipofisitis sintomática de Grado 2 o 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 entre 1 y 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente 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 hormonal de sustitución 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 inmunorrelacionadas

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 suspender de forma permanente con erupciones de Grado 4. Las erupciones graves se deben manejar con dosis altas de corticosteroides a dosis de 1 a 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente.

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

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

Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas

Las siguientes reacciones adversas inmunorrelacionadas se notificaron en menos del 1% de los pacientes tratados con nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con ipilimumab en ensayos clínicos 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 gravis, síndrome miasténico, meningitis aséptica, encefalitis, gastritis, sarcoidosis, duodenitis, miositis, miocarditis, síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis, rabdomiolisis y mielitis. Tras la comercialización se han notificado casos del síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, hipoparatiroidismo y cistitis no infecciosa (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Para sospecha de reacciones adversas inmunorrelacionadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar su etiología y excluir otras causas. De acuerdo con la gravedad de la reacción adversa, 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 inmunorrelacionada recurrente y por cualquier reacción adversa inmunorrelacionada potencialmente mortal.

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

Se han notificado casos de síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis (que se presenta como una superposición de dos o tres de estas afecciones), algunos con desenlace mortal, con nivolumab y con nivolumab en combinación con otros agentes terapéuticos. Un reconocimiento temprano y un tratamiento agresivo son esenciales para controlar la morbilidad asociada y el riesgo de mortalidad.

Para el síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis de Grado 3 o Grado 4, se debe suspender permanentemente el tratamiento con nivolumab o con nivolumab en combinación con ipilimumab (ver sección 4.2). Se iniciará el tratamiento con corticosteroides si está clínicamente indicado.

Para el síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis de Grado 2, se suspenderá temporalmente el tratamiento con nivolumab o con nivolumab en combinación con ipilimumab y se iniciará el tratamiento con corticosteroides si está clínicamente indicado (ver sección 4.2). Una vez que se produzca la mejoría, se puede considerar reanudar el tratamiento con nivolumab tras la disminución gradual de la dosis de corticosteroides. Si se produce un empeoramiento o no se observase una mejoría a pesar del inicio del tratamiento con corticosteroides, la dosis de corticosteroides se debe ajustar según esté clínicamente indicado, y se debe suspender de forma permanente el tratamiento con nivolumab o con nivolumab en combinación con ipilimumab.

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

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

Se han observado casos de enfermedad del injerto contra el huésped aguda (EICH) y mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) en el seguimiento de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico que han recibido un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) después de una exposición previa a nivolumab por vía intravenosa. Se deben valorar detenidamente caso a caso los beneficios potenciales de un TPH y el posible aumento del riesgo de complicaciones relacionadas con el trasplante. Se han notificado, en la experiencia posterior a la comercialización, casos de inicio rápido y graves de EICH en los pacientes tratados con nivolumab por vía intravenosa 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.

Reacciones a la perfusión (formulación intravenosa)

Se han notificado reacciones graves a la perfusión en los ensayos clínicos de nivolumab por vía intravenosa o nivolumab en combinación con ipilimumab por vía intravenosa (ver sección 4.8). En caso de una reacción a la perfusión grave o que pueda resultar potencialmente mortal, el tratamiento con nivolumab por vía intravenosa o nivolumab en combinación con ipilimumab por vía intravenosa, se debe suspender de forma permanente y administrar tratamiento médico adecuado. Los pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas pueden recibir nivolumab por vía intravenosa o nivolumab en combinación con ipilimumab por vía intravenosa 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 leptomeníngicas, 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 leptomeníngicas 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 leptomeníngicas activas, nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de considerar de forma cuidadosa 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 considerar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

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 considerar de forma cuidadosa 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).

Tratamiento neoadyuvante del CPNM

Los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , con enfermedad autoinmune activa, enfermedad pulmonar intersticial sintomática, condiciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica, enfermedad irresecable o metastásica, que hubieran recibido tratamiento anticanceroso previo para enfermedad resecable o que tuvieran mutaciones conocidas de EGFR o translocaciones ALK se excluyeron del ensayo pivotal para el tratamiento neoadyuvante del CPNM resecable (ver sección 5.1). En ausencia de datos, nivolumab en combinación con quimioterapia se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de considerar de forma cuidadosa el beneficio/riesgo potencial de forma individual.

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del CPNM

Los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , con neuropatía periférica de Grado 2 o superior, con enfermedad autoinmune activa, enfermedad pulmonar intersticial sintomática, condiciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica, enfermedad irresecable o metastásica, que hubieran recibido tratamiento contra el cáncer previo para enfermedad resecable, que tuvieran mutaciones de EGFR o translocaciones conocidas de ALK o que tuvieran metástasis cerebrales se excluyeron del ensayo pivotal para el tratamiento neoadyuvante y el tratamiento adyuvante del CPNM (ver las secciones 4.5 y 5.1). En ausencia de datos, nivolumab en combinación con quimioterapia se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de considerar de forma cuidadosa el beneficio/riesgo potencial de forma individual.

Carcinoma de células renales (CCR)

Nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab

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

Nivolumab en combinación con cabozantinib

Se excluyeron de los ensayos clínicos de nivolumab en combinación con cabozantinib los pacientes con metástasis cerebrales activas, enfermedad autoinmune o condición médica que requiriera

inmunosupresión sistémica (ver las secciones 4.5 y 5.1). Ante la ausencia de datos, nivolumab en combinación con cabozantinib se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de considerar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

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

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

Tratamiento del carcinoma urotelial avanzado

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

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

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

Cáncer colorrectal (CRC) dMMR o MSI-H

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

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

Tratamiento de primera línea del CCEE

Se excluyeron del ensayo clínico en CCEE los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , cualquier antecedente de metástasis cerebrales concurrentes, enfermedad autoinmune activa, condiciones

médicas que requerían inmunosupresión sistémica o con alto riesgo de sangrado o fístula debido a la aparente invasión tumoral de los órganos adyacentes al tumor esofágico (ver las secciones 4.5 y 5.1). En ausencia de datos, nivolumab en combinación con quimioterapia se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de considerar de forma cuidadosa el beneficio/riesgo potencial de forma individual.

Tratamiento del CCEE tras una quimioterapia de primera línea previa

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

Se excluyeron del ensayo clínico en CCEE los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , metástasis cerebrales sintomáticas o que requerían tratamiento, invasión tumoral aparente en órganos adyacentes al esófago (p. ej., aorta o tracto respiratorio), enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica (ver 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 de forma individual.

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

Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica

Se excluyeron del ensayo clínico de cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2 , que no recibieron quimiorradioterapia simultánea (QRT) previa a la cirugía, con enfermedad resecable en estadio IV, con enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica (ver 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 de forma individual.

Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago

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

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

Carcinoma hepatocelular (CHC)

Se excluyeron del ensayo clínico de CHC los pacientes con un estado funcional basal ECOG ≥ 2 , trasplante hepático previo, enfermedad hepática clase C según la escala ChildPugh, antecedentes de metástasis cerebrales concurrentes, antecedentes de encefalopatía hepática (dentro de los 12 meses de la aleatorización), ascitis clínicamente relevante, infección por el VIH, o coinfección activa por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) o por el VHB y el virus de la hepatitis D (VHD), enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica (ver las secciones 4.5 y 5.1). Se dispone de datos limitados en pacientes con CHC y ChildPugh B. Ante la ausencia de datos, nivolumab en combinación con ipilimumab seguido de nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de considerar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo de forma individual en cada paciente.

En el CHC, se observó un mayor número de muertes en el plazo de 6 meses con nivolumab en combinación con ipilimumab en comparación con lenvatinib o sorafenib. Las características de peor pronóstico se pueden asociar a un mayor riesgo de muerte. Los médicos deben tener en cuenta este

riesgo antes de iniciar el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab en pacientes con características de peor pronóstico.

OPDIVO contiene polisorbato 80 (E433)

Este medicamento contiene 1,25 mg de polisorbato 80 en cada vial de 2,5 ml y 2,5 mg de polisorbato 80 en cada vial de 5 ml equivalente a 5 mg/10 ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

Tarjeta de información para el paciente

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Otras formas de interacción

Inmunosupresión sistémica

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos 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 los anticuerpos, se excretan a través de la leche materna, no se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/lactantes. Se debe tomar una decisión acerca de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con nivolumab, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Nivolumab en monoterapia (ver sección 4.2)

Resumen del perfil de seguridad

En el conjunto de datos agrupados de nivolumab en monoterapia administrado por vía intravenosa en los diferentes tumores (n = 4 646) con un seguimiento mínimo de 2,3 a 28 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron fatiga (44%), dolor musculoesquelético (28%), diarrea (26%), erupción (24%), tos (22%), náuseas (22%), prurito (19%), disminución del apetito (17%), artralgia (17%), estreñimiento (16%), disnea (16%), dolor abdominal (15%), infección del tracto respiratorio superior (15%), pirexia (13%), cefalea (13%), anemia (13%) y vómitos (12%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 o 2). La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-5 fue del 44%, con un 0,3% de reacciones adversas mortales atribuibles al medicamento del ensayo. En CPNM no se han identificado nuevas señales de seguridad, con un seguimiento mínimo de 63 meses.

El perfil de seguridad de nivolumab administrado por vía subcutánea fue similar al perfil de seguridad conocido de la formulación intravenosa de nivolumab, con una reacción adversa adicional de reacción en el lugar de la inyección (7% en el grupo de nivolumab por vía subcutánea [n = 247] frente al 0% en el grupo de nivolumab por vía intravenosa [n = 245]).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en el conjunto de datos agrupados de los pacientes tratados con nivolumab en monoterapia (n = 4 646) se presentan en la Tabla 12. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles tras comercialización). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 12: reacciones adversas con nivolumab en monoterapia

	Nivolumab en monoterapia
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	infección del tracto respiratorio superior
Frecuentes	neumonía ^a , bronquitis
Raras	meningitis aséptica
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
Raras	linfadenitis histiocítica necrotizante (linfadenitis Kikuchi)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	linfopenia ^b , anemia ^{b,i} , leucopenia ^b , neutropenia ^{a,b} , trombocitopenia ^b
Poco frecuentes	eosinofilia
Frecuencia no conocida	linfocitosis hemofagocítica
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	reacción relacionada con la perfusión (incluido el síndrome de liberación de citocinas), hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica)
Poco frecuentes	sarcoidosis
Frecuencia no conocida	rechazo de trasplantes de órganos sólidos ^f

	Nivolumab en monoterapia
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis
Poco frecuentes	insuficiencia suprarrenal ^l , hipopituitarismo, hipofisitis, diabetes mellitus
Raras	cetoacidosis diabética, hipoparatiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	disminución del apetito, hiperglucemia ^b
Frecuentes	deshidratación, disminución de peso, hipoglucemia ^b
Poco frecuentes	acidosis metabólica
Frecuencia no conocida	síndrome de lisis tumoral ^g
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica, mareo
Poco frecuentes	polineuropatía, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis ⁿ
Raras	síndrome Guillain-Barré, desmielinización, síndrome miasténico, encefalitis ^{a,k} , neuritis óptica
Frecuencia no conocida	mielitis (incluyendo mielitis transversa)
Trastornos oculares	
Frecuentes	visión borrosa, ojo seco
Poco frecuentes	uveítis
Frecuencia no conocida	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^f
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	taquicardia, fibrilación auricular
Poco frecuentes	miocarditis ^a , trastornos pericárdicos ^h , arritmia (incluyendo arritmia ventricular)
Trastornos vasculares	
Frecuentes	hipertensión
Raras	vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	disnea ^a , tos
Frecuentes	neumonitis ^a , derrame pleural
Poco frecuentes	infiltración pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento
Frecuentes	colitis ^a , estomatitis, boca seca
Poco frecuentes	pancreatitis, gastritis
Raras	úlcera duodenal, insuficiencia pancreática exocrina, enfermedad celíaca
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	hepatitis, colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	erupción ^c , prurito
Frecuentes	vitíligo, piel seca, eritema, alopecia
Poco frecuentes	psoriasis, rosácea, eritema multiforme, urticaria
Raras	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,d} , síndrome de Stevens-Johnson ^a
Frecuencia no conocida	liquen escleroso ^g , otros trastornos del liquen

	Nivolumab en monoterapia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético ^e , artralgia
Frecuentes	artritis
Poco frecuentes	polimialgia reumática
Raras	síndrome de Sjögren, miopatía, miositis (incluyendo polimiositis) ^a , rabdomiolisis ^{a,d}
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	insuficiencia renal (incluyendo lesión renal aguda) ^a
Raras	nefritis tubulointersticial, cistitis no infecciosa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, pirexia
Frecuentes	dolor, dolor torácico, edema ^l , reacción en el lugar de la inyección ^m
Exploraciones complementarias^b	
Muy frecuentes	elevación de la AST, hiponatremia, hipoalbuminemia, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la creatinina, elevación de la ALT, elevación de la lipasa, hiperpotasemia, elevación de la amilasa, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipercalcemia
Frecuentes	elevación de la bilirrubina total, hipernatremia, hipermagnesemia

Las frecuencias de reacciones adversas presentadas en la Tabla 12 pueden no ser completamente atribuibles a nivolumab solo, sino que pueden contener contribuciones de la enfermedad subyacente.

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

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

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

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

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

^f Acontecimiento poscomercialización (ver también sección 4.4).

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

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

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

^j Incluye insuficiencia suprarrenal, insuficiencia corticosuprarrenal aguda e insuficiencia corticosuprarrenal secundaria.

^k Incluye encefalitis y encefalitis límbica.

^l Edema es un término compuesto que incluye edema generalizado, edema periférico, hinchazón periférica e hinchazón.

^m Notificada en un ensayo fuera del conjunto de datos agrupados (relacionada con la inyección subcutánea). La frecuencia se basa en la exposición a OPDIVO solución inyectable en el ensayo CA20967T e incluye eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de aplicación, edema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de aplicación, erupción en el lugar de aplicación, cambio de color en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección y prurito en el lugar de la inyección.

ⁿ Se han notificado casos de síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis (que se presenta como una superposición de dos o tres de estas afecciones), algunos con desenlace mortal, con nivolumab y con nivolumab en combinación con otros agentes terapéuticos (ver sección 4.4).

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

Resumen del perfil de seguridad

Cuando nivolumab se administre en combinación, consulte la Ficha Técnica de los otros agentes terapéuticos para obtener información adicional sobre el perfil de seguridad antes del inicio del tratamiento.

Nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia)

En el conjunto de datos agrupados de nivolumab administrado en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia) en los distintos tipos de tumores (n = 2 626) con un seguimiento mínimo de 6 a 47 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron fatiga (47%), diarrea (35%), erupción (37%), náuseas (27%), prurito (29%), dolor musculoesquelético (26%), pirexia (23%), disminución del apetito (22%), tos (21%), dolor abdominal (18%), vómitos (18%), estreñimiento (18%), artralgia (18%), disnea (17%), hipotiroidismo (16%), cefalea (15%), infección del tracto respiratorio superior (13%), edema (13%) y mareos (10%). La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-5 fue del 66% para nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia), con un 1,0% de las reacciones adversas mortales atribuibles al medicamento del ensayo. En los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg para el melanoma, se notificaron fatiga (62%), erupción (57%), diarrea (52%), náuseas (42%), prurito (40%), pirexia (36%) y cefalea (26%) con una tasa de incidencia $\geq 10\%$ superior a las tasas de incidencia notificadas en el conjunto de datos agrupados de nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia). En los pacientes tratados con nivolumab 360 mg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg y quimioterapia para el CPNM, se notificaron anemia (32%) y neutropenia (15%) con una tasa de incidencia $\geq 10\%$ superior a las tasas de incidencia notificadas en el conjunto de datos agrupados de nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia).

Nivolumab en combinación con quimioterapia

En el conjunto de datos agrupados de nivolumab 240 mg cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia en los distintos tipos de tumores (n = 1 800), con un seguimiento mínimo de 7,4 a 23,6 meses, o después de 3 ciclos de tratamiento para CPNM resecable, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron náuseas (48%), fatiga (40%), neuropatía periférica (33%), disminución del apetito (31%), estreñimiento (31%), diarrea (28%), vómitos (24%), erupción (19%), dolor abdominal (18%), estomatitis (18%), dolor musculoesquelético (18%), pirexia (16%), tos (13%), edema (incluyendo edema periférico) (12%) y prurito (11%). La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-5 fue del 69% para nivolumab en combinación con quimioterapia, con un 1,2% de reacciones adversas mortales atribuidas a nivolumab en combinación con quimioterapia. La mediana de duración del tratamiento fue de 6,14 meses (IC 95%: 5,78; 6,60) para nivolumab en combinación con quimioterapia. Para el CPNM resecable, el noventa y tres por ciento (93%) de los pacientes recibieron 3 ciclos de nivolumab en combinación con quimioterapia.

Nivolumab en combinación con cabozantinib

En el conjunto de datos de nivolumab por vía intravenosa 240 mg cada 2 semanas en combinación con cabozantinib 40 mg diarios en CCR (n = 320), con un seguimiento mínimo de 16,0 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron diarrea (64,7%), fatiga (51,3%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (40,0%), estomatitis (38,8%), dolor musculoesquelético (37,5%), hipertensión (37,2%), erupción (36,3%), hipotiroidismo (35,6%), disminución del apetito (30,3%), náuseas (28,8%), dolor abdominal (25,0%), disgeusia (23,8%), infección del tracto respiratorio superior (20,6%), tos (20,6%), prurito (20,6%), artralgia (19,4%), vómitos (18,4%), disfonía (17,8%), cefalea (16,3%), dispepsia (15,9%), mareos (14,1%), estreñimiento (14,1%), fiebre (14,1%), edema (13,4%), espasmo muscular (12,2%), disnea (11,6%), proteinuria (10,9%) e hipertiroidismo (10,0%). La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-5 fue del 78%, con un 0,3% de las reacciones adversas mortales atribuibles al medicamento del ensayo.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en el conjunto de datos agrupados de pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia) (n = 2 626), nivolumab en combinación con quimioterapia (n = 1 800) y nivolumab en combinación con cabozantinib (n = 320) se presentan en la Tabla 13. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); 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 13: reacciones adversas con nivolumab en combinación con otros agentes terapéuticos

	Combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia)	Combinación con quimioterapia	Combinación con cabozantinib
Infecciones e infestaciones			
Muy frecuentes	infección del tracto respiratorio superior		infección del tracto respiratorio superior
Frecuentes	neumonía, bronquitis, conjuntivitis	infección del tracto respiratorio superior, neumonía ^a	neumonía
Raras	meningitis aséptica		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy frecuentes	anemia ^{b,j} , trombocitopenia ^b , leucopenia ^b , linfopenia ^b , neutropenia ^b	neutropenia ^b , anemia ^{b,j} , leucopenia ^b , linfopenia ^b , trombocitopenia ^b	anemia ^b , trombocitopenia ^b , leucopenia ^b , linfopenia ^b , neutropenia ^b
Frecuentes	eosinofilia	neutropenia febril ^a	eosinofilia
Poco frecuentes	neutropenia febril	eosinofilia	
Frecuencia no conocida	linfocitosis hemofagocítica		
Trastornos del sistema inmunológico			
Frecuentes	reacción relacionada con la perfusión (incluido el síndrome de liberación de citocinas), hipersensibilidad	hipersensibilidad, reacción relacionada con la perfusión (incluido el síndrome de liberación de citocinas)	hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica)
Poco frecuentes			reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión
Raras	sarcoidosis		
Frecuencia no conocida	rechazo de trasplante de órganos sólidos ^g		
Trastornos endocrinos			
Muy frecuentes	hipotiroidismo		hipotiroidismo, hipertiroidismo
Frecuentes	hipertiroidismo, tiroiditis, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, hipopituitarismo, diabetes mellitus	hipotiroidismo, hipertiroidismo, diabetes mellitus	insuficiencia suprarrenal
Poco frecuentes	cetoacidosis diabética	insuficiencia suprarrenal, tiroiditis, hipopituitarismo, hipofisitis	hipofisitis, tiroiditis
Raras	hipoparatiroidismo		

	Combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia)	Combinación con quimioterapia	Combinación con cabozantinib
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes	disminución del apetito, hiperglucemia ^b , hipoglucemia ^b	disminución del apetito, hiperglucemia ^b , hipoglucemia ^b	disminución del apetito, hipoglucemia ^b , hiperglucemia ^b , disminución de peso
Frecuentes	deshidratación, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, disminución de peso	hipoalbuminemia, hipofosfatemia	deshidratación
Poco frecuentes	acidosis metabólica		
Raras		síndrome de lisis tumoral	
Frecuencia no conocida	síndrome de lisis tumoral ^h		
Trastornos del sistema nervioso			
Muy frecuentes	cefalea	neuropatía periférica	disgeusia, mareo, cefalea
Frecuentes	mareo, neuropatía periférica	parestesia, mareo, cefalea	neuropatía periférica
Poco frecuentes	polineuropatía, parálisis del nervio peroneo, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), encefalitis, miastenia gravis, síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis ^l	síndrome de Guillain-Barré	encefalitis autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico
Raras	síndrome de Guillain-Barré, neuritis, mielitis (incluyendo mielitis transversa), neuritis óptica	encefalitis, síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis ^l	
Frecuencia no conocida		mielitis (incluyendo mielitis transversa), neuritis óptica	síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis ^l
Trastornos del oído y del laberinto			
Frecuentes			tinnitus
Trastornos oculares			
Frecuentes	visión borrosa, ojo seco	ojo seco, visión borrosa	ojo seco, visión borrosa
Poco frecuentes	uveítis, epiescleritis	uveítis	uveítis
Raras	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada		
Trastornos cardíacos			
Frecuentes	taquicardia, fibrilación auricular	taquicardia, fibrilación auricular	fibrilación auricular, taquicardia
Poco frecuentes	miocarditis ^a , arritmia (incluyendo arritmia ventricular) ^a , bradicardia	miocarditis	miocarditis
Frecuencia no conocida	trastornos pericárdicos ⁱ		

	Combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia)	Combinación con quimioterapia	Combinación con cabozantinib
Trastornos vasculares			
Muy frecuentes			hipertensión
Frecuentes	hipertensión	trombosis ^{a,k} , hipertensión, vasculitis	trombosis ^k
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Muy frecuentes	tos, disnea	tos	disfonía, disnea, tos
Frecuentes	neumonitis ^a , embolia pulmonar ^a , derrame pleural	neumonitis ^a , disnea	neumonitis, embolia pulmonar, derrame pleural, epistaxis
Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes	diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento	diarrea ^a , estomatitis, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento	diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia
Frecuentes	colitis ^a , pancreatitis, estomatitis, gastritis, boca seca	colitis, boca seca	colitis, gastritis, dolor bucal, boca seca, hemorroides
Poco frecuentes	duodenitis	pancreatitis	pancreatitis, perforación del intestino delgado ^a , glosodinia
Raras	perforación intestinal ^a , insuficiencia pancreática exocrina, enfermedad celíaca		
Frecuencia no conocida		insuficiencia pancreática exocrina, enfermedad celíaca	insuficiencia pancreática exocrina, enfermedad celíaca
Trastornos hepatobiliares			
Frecuentes	hepatitis		hepatitis
Poco frecuentes		hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy frecuentes	erupción ^c , prurito	erupción ^c , prurito	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción ^c , prurito
Frecuentes	alopecia, vitíligo, urticaria, piel seca, eritema	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, hiperpigmentación de la piel, alopecia, piel seca, eritema	alopecia, piel seca, eritema, cambio de color del pelo
Poco frecuentes	síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, psoriasis, otros trastornos del liquen ^d		psoriasis, urticaria
Raras	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,e} , liquen escleroso		
Frecuencia no conocida			liquen escleroso, otros trastornos del liquen

	Combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia)	Combinación con quimioterapia	Combinación con cabozantinib
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético ^f , artralgia	dolor musculoesquelético ^f	dolor musculoesquelético ^f , artralgia, espasmos musculares
Frecuentes	espasmos musculares, debilidad muscular, artritis	artralgia, debilidad muscular	artritis
Poco frecuentes	polimialgia reumática, miopatía, miositis (incluyendo polimiositis) ^a		miopatía, osteonecrosis de la mandíbula, fístula
Raras	espondiloartropatía, síndrome de Sjögren, rabdomiolisis ^a		
Trastornos renales y urinarios			
Muy frecuentes			proteinuria
Frecuentes	insuficiencia renal (incluyendo lesión renal aguda) ^a	insuficiencia renal ^a	insuficiencia renal, lesión renal aguda
Poco frecuentes	nefritis tubulointersticial, nefritis	cistitis no infecciosa, nefritis	nefritis
Raras	cistitis no infecciosa		cistitis no infecciosa ^h
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy frecuentes	fatiga, pirexia, edema (incluyendo edema periférico)	fatiga, pirexia, edema (incluyendo edema periférico)	fatiga, pirexia, edema
Frecuentes	dolor torácico, dolor, escalofríos	malestar	dolor, dolor torácico
Exploraciones complementarias			
Muy frecuentes	elevación de la fosfatasa alcalina ^b , elevación de la AST ^b , elevación de la ALT ^b , elevación de la bilirrubina total ^b , elevación de la creatinina ^b , elevación de la amilasa ^b , elevación de la lipasa ^b , hiponatremia ^b , hiperpotasemia ^b , hipopotasemia ^b , hipercalcemia ^b , hipocalcemia ^b , hipomagnesemia ^b	hipocalcemia ^b , elevación de la AST ^b , elevación de la ALT ^b , hiponatremia ^b , elevación de la amilasa ^b , hipomagnesemia ^b , elevación de la fosfatasa alcalina ^b , hipopotasemia ^b , elevación de la creatinina ^b , elevación de la lipasa ^b , hiperpotasemia ^b , elevación de la bilirrubina total ^b	elevación de la fosfatasa alcalina ^b , elevación de la ALT ^b , elevación de la AST ^b , elevación de la bilirrubina total ^b , elevación de la creatinina ^b , elevación de la amilasa ^b , elevación de la lipasa ^b , hipopotasemia ^b , hipomagnesemia ^b , hiponatremia ^b , hipocalcemia ^b , hipercalcemia ^b , hipofosfatemia ^b , hiperpotasemia ^b , hipermagnesemia ^b , hipernatremia ^b
Frecuentes	hipernatremia ^b , hipermagnesemia ^b , elevación de la hormona estimulante tiroidea, elevación de la gamma-glutamyltransferasa	hipernatremia ^b , hipercalcemia ^b , hipermagnesemia ^b	aumento de colesterol en sangre, hipertrigliceridemia

Las frecuencias de las reacciones adversas presentadas en la Tabla 13 pueden no ser totalmente atribuibles a nivolumab solo o en combinación con otros agentes terapéuticos, sino que se pueden deber también a la enfermedad subyacente o al medicamento utilizado en combinación.

^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 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, erupción nodular y penfigoide.
- ^d Trastornos del liquen es un término compuesto que incluye queratosis liquenoide y liquen plano.
- ^e Notificado también en ensayos fuera del conjunto de datos agrupados. La frecuencia se basa en la exposición durante todo el programa.
- ^f El dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, molestias musculoesqueléticas, mialgia, mialgia intercostal, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor en la columna vertebral.
- ^g Acontecimiento poscomercialización (ver también sección 4.4).
- ^h Notificados en ensayos clínicos y después de la comercialización.
- ⁱ Trastornos pericárdicos es un término compuesto que incluye pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco y síndrome de Dressler.
- ^j Anemia es un término compuesto que incluye, entre otras causas, anemia hemolítica y anemia autoinmune, disminución de hemoglobina, anemia por deficiencia de hierro y disminución del recuento de glóbulos rojos.
- ^k Trombosis es un término compuesto que incluye trombosis venosa portal, trombosis venosa pulmonar, trombosis pulmonar, trombosis aórtica, trombosis arterial, trombosis venosa profunda, trombosis venosa pélvica, trombosis de la vena cava, trombosis venosa y trombosis venosa de las extremidades.
- ^l Se han notificado casos de síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis (que se presenta como una superposición de dos o tres de estas afecciones), algunos con desenlace mortal, con nivolumab y con nivolumab en combinación con otros agentes terapéuticos (ver sección 4.4).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Nivolumab o nivolumab en combinación con otros agentes terapéuticos se asocia con reacciones adversas inmunorrelacionadas. Con tratamiento médico adecuado, las reacciones adversas inmunorrelacionadas se resolvieron en la mayoría de los casos. Generalmente, la suspensión permanente del tratamiento fue necesaria en una mayor proporción de pacientes que recibieron nivolumab en combinación con otros agentes que en aquellos que recibieron nivolumab en monoterapia. La Tabla 14 indica el porcentaje de pacientes con reacciones adversas inmunorrelacionadas que llevaron a la suspensión permanente del tratamiento por pauta de administración. Adicionalmente, para los pacientes que experimentaron un acontecimiento, la Tabla 14 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 14: reacciones adversas inmunorrelacionadas que llevaron a la suspensión permanente o que requirieron dosis altas de corticosteroides por pauta de administración (nivolumab en monoterapia, nivolumab en combinación con ipilimumab [con o sin quimioterapia], nivolumab en combinación con quimioterapia o nivolumab en combinación con cabozantinib)

	Nivolumab en monoterapia %	Nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia) %	Nivolumab en combinación con quimioterapia %	Nivolumab en combinación con cabozantinib %
Reacción adversa inmunorrelacionada que llevó a la suspensión permanente				
Neumonitis	1,4	2,1	2,0	2,5
Colitis	1,2	6	1,8	2,5
Hepatitis	1,1	5	0,7	4,1
Nefritis e insuficiencia renal	0,3	1,1	3,1	0,6
Endocrinopatías	0,5	2,2	0,6	1,3
Cutáneas	0,8	1,0	0,9	2,2
Hipersensibilidad/Reacciones a la perfusión	0,1	0,3	1,7	0

	Nivolumab en monoterapia %	Nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia) %	Nivolumab en combinación con quimioterapia %	Nivolumab en combinación con cabozantinib %
Reacción adversa inmunorrelacionada que requirió dosis altas de corticosteroides^{a,b}				
Neumonitis	65	59	59	56
Colitis	14	32	9	8
Hepatitis	21	39	7	23
Nefritis e insuficiencia renal	22	27	9	9
Endocrinopatías	5	18	4,3	4,2
Cutáneas	3,3	8	6	8
Hipersensibilidad/Reacciones a la perfusión	18	18	22	0

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

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

Neumonitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de neumonitis, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial e infiltración pulmonar, fue del 3,3% (155/4 646). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 o 2 en un 0,9% (42/4 646) y 1,7% (77/4 646) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en el 0,7% (33/4 646) y < 0,1% (1/4 646) de los pacientes, respectivamente. Seis pacientes (0,1%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 15,1 semanas (rango: 0,7-85,1). La resolución se produjo en 107 pacientes (69,0%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 6,7 semanas (rango: 0,1⁺-109,1⁺); ⁺ indica una observación censurada.

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de neumonitis, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, fue del 6,0% (157/2 626). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 3,0% (78/2 626), el 1,0% (27/2 626) y el 0,3% (8/2 626) de los pacientes, respectivamente. Cuatro pacientes (0,2%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 2,7 meses (rango: 0,1-56,8). La resolución se produjo en 129 pacientes (82,2%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 6,1 semanas (rango: 0,1⁺-149,3⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, la incidencia de neumonitis, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, fue del 4,4% (80/1 800). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 2,2% (40/1 800), 0,9% (17/1 800) y el 0,2% (3/1 800) de los pacientes, respectivamente. Tres pacientes (0,2%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 24,6 semanas (rango: 0,6-96,9). La resolución se produjo en 58 pacientes (72,5%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 10,4 semanas (rango: 0,3⁺-171,4⁺).

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

Colitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de diarrea, colitis o deposiciones frecuentes fue 15,4% (716/4 646). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 o 2 en un 9,9% (462/4 646) y 4,0% (186/4 646) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en el 1,4% (67/4 646) y < 0,1% (1/4 646) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 8,3 semanas (rango: 0,1-115,6). La resolución se produjo en

639 pacientes (90,3%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,9 semanas (rango: 0,1-124,4⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de diarrea o colitis fue del 26,0% (682/2 626). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 8,1% (212/2 626), el 6,4% (167/2 626) y el 0,2% (4/2 626) de los pacientes, respectivamente. Dos pacientes (< 0,1%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 1,4 meses (rango: 0,0-48,9). La resolución se produjo en 618 pacientes (91%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,9 semanas (rango: 0,1-170,0⁺). En los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg para el melanoma, la incidencia de diarrea o colitis fue del 46,7%, incluyendo Grado 2 (13,6%), Grado 3 (15,8%) y Grado 4 (0,4%).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, la incidencia de diarrea o colitis fue del 22,5% (405/1 800). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 7,2% (130/1 800), el 3,1% (56/1 800) y el 0,3% (6/1 800) de los pacientes, respectivamente. Un paciente (< 0,1%) tuvo un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 4,4 semanas (rango: 0,1-93,6). La resolución se produjo en 357 pacientes (88,6%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 1,6 semanas (rango: 0,1-212,3⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con cabozantinib, la incidencia de diarrea, colitis, movimientos intestinales frecuentes o enteritis fue del 59,1% (189/320). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en el 25,6% (82/320) y el 6,3% (20/320) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de Grado 4 en el 0,6% (2/320). La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 12,9 semanas (rango: 0,3-110,9 semanas). La resolución se produjo en 143 pacientes (76,1%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 12,9 semanas (rango: 0,1-139,7⁺ semanas).

Hepatitis inmunorrelacionada

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue del 8,0% (371/4 646). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 o 2 en un 4,3% (200/4 646) y 1,8% (82/4 646) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en el 1,6% (74/4 646) y el 0,3% (15/4 646) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 10,6 semanas (rango: 0,1-132,0). La resolución se produjo en 298 pacientes (81,4%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 6,1 semanas (rango: 0,1-126,4⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de anomalías en las pruebas de la función hepática fue del 21,2% (556/2 626). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 5,0% (132/2 626), el 8,3% (218/2 626) y el 1,3% (34/2 626) de los pacientes, respectivamente. Siete pacientes (0,3%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 1,5 meses (rango: 0,0-36,6). La resolución se produjo en 482 pacientes (87,0%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 5,9 semanas (rango: 0,1-175,9⁺). En los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg para el melanoma, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue del 30,1% incluyendo Grado 2 (6,9%), Grado 3 (15,8%) y Grado 4 (1,8%). En los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg para el CHC, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue del 34,3% incluyendo Grado 2 (8,4%), Grado 3 (14,2%) y Grado 4 (2,7%).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, la incidencia de anomalías de la función hepática fue del 18% (322/1 800). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 5,1% (92/1 800), el 2,6% (47/1 800) y < 0,1% (1/1 800) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 7,0 semanas (rango: 0,1-99,0). La resolución se produjo en 258 pacientes (81,1%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 7,4 semanas (rango: 0,4-240,0⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con cabozantinib, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue del 41,6% (133/320). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y

Grado 4 en el 14,7% (47/320), el 10,3% (33/320) y el 0,6% (2/320) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 8,3 semanas (rango: 0,1-107,9 semanas). La resolución se produjo en 101 pacientes (75,9%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 9,6 semanas (rango: 0,1-89,3⁺ semanas).

Nefritis inmunorrelacionada e insuficiencia renal

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue del 2,6% (121/4 646). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 o 2 en un 1,5% (69/4 646) y 0,7% (32/4 646) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 y 4 en un 0,4% (18/4 646) y < 0,1% (2/4 646) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 12,1 semanas (rango: 0,1-79,1). La resolución se produjo en 80 pacientes (69,0%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 8,0 semanas (rango: 0,3-79,1⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue del 5,4% (141/2 626). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 2,0% (52/2 626), el 0,8% (21/2 626) y el 0,4% (11/2 626) de los pacientes, respectivamente. Dos pacientes (< 0,1%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 2,6 meses (rango: 0,0-34,8). La resolución se produjo en 110 pacientes (78,0%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 5,9 semanas (rango: 0,1-172,1⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue del 10,9% (196/1 800). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 3,7% (66/1 800), el 1,4% (25/1 800) y el 0,2% (3/1 800) de los pacientes, respectivamente. Dos pacientes (0,1%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 6,7 semanas (rango: 0,1-60,7). La resolución se produjo en 133 pacientes (67,9%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 9,1 semanas (rango: 0,1-226,0⁺).

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

Endocrinopatías inmunorrelacionadas

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de trastornos en la función tiroidea, incluyendo hipotiroidismo o hipertiroidismo, fue del 13,0% (603/4 646). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 o 2 en un 6,6% (305/4 646) y 6,2% (290/4 646) de los pacientes, respectivamente. Se notificaron casos de Grado 3 de alteraciones de la función tiroidea en el 0,2% (8/4 646) de los pacientes. Se notificaron hipofisitis (3 casos de Grado 1, 7 casos de Grado 2, 9 casos de Grado 3 y 1 caso de Grado 4), hipopituitarismo (6 casos de Grado 2 y 1 caso de Grado 3), insuficiencia suprarrenal (incluyendo insuficiencia corticosuprarrenal secundaria, insuficiencia corticosuprarrenal aguda y disminución de la corticotropina en sangre) (2 casos de Grado 1, 23 casos de Grado 2 y 11 casos de Grado 3), diabetes mellitus (incluyendo diabetes mellitus de tipo 1 y cetoacidosis diabética) (1 caso de Grado 1, 3 casos de Grado 2, 8 casos de Grado 3 y 2 casos de Grado 4). La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue de 11,1 semanas (rango: 0,1-126,7). La resolución se produjo en 323 pacientes (48,7%). La mediana de tiempo hasta la resolución fue de 48,6 semanas (rango: 0,4-204,4⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de trastornos tiroideos fue del 23,2% (608/2 626). Se notificaron casos de trastornos tiroideos de Grado 2 y Grado 3 en el 12,7% (333/2 626) y el 1,0% (27/2 626) de los pacientes, respectivamente. Se produjo hipofisitis de Grado 2 y Grado 3 (incluyendo hipofisitis linfocítica) en el 1,9% (49/2 626) y el 1,5% (40/2 626) de los pacientes, respectivamente. Se produjo hipopituitarismo de Grado 2 y Grado 3 en el 0,6% (16/2 626) y el 0,5% (13/2 626) de los pacientes, respectivamente. Se produjo insuficiencia suprarrenal de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 (incluyendo insuficiencia

corticosuprarrenal secundaria, insuficiencia corticosuprarrenal aguda, disminución en sangre de la corticotropina e insuficiencia suprarrenal inmunomediada) en el 2,7% (72/2 626), el 1,6% (43/2 626) y el 0,2% (4/2 626) de los pacientes, respectivamente. Se produjo diabetes mellitus de Grado 1, Grado 2, Grado 3 y Grado 4 (incluyendo diabetes mellitus de tipo 1 y cetoacidosis diabética) en < 0,1% (1/2 626), el 0,3% (8/2 626), 0,3% (7/2 626) y el 0,2% (6/2 626) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue de 2,1 meses (rango: 0,0-28,1). La resolución se produjo en 297 pacientes (40,0%). El tiempo hasta la resolución varió de 0,3 hasta 257,1⁺ semanas.

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, la incidencia de trastornos tiroideos fue del 12,8% (230/1 800). Se notificaron casos de trastornos tiroideos de Grado 2 y Grado 3 en el 6,3% (114/1 800) y el 0,1% (2/1 800) de los pacientes, respectivamente. Se produjo hipofisitis de Grado 3 en 0,1% (2/1 800) de los pacientes. Se produjo hipopituitarismo de Grado 2 y Grado 3 en el 0,2% (4/1 800) de los pacientes cada uno. Se produjo insuficiencia suprarrenal de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 0,6% (11/1 800), el 0,2% (3/1 800) y < 0,1% (1/1 800) de los pacientes, respectivamente. Un paciente (< 0,1%) tuvo un desenlace mortal debido a insuficiencia suprarrenal. Se notificaron casos de diabetes mellitus incluyendo diabetes mellitus de tipo 1 y diabetes mellitus de tipo 1 fulminante (4 casos de Grado 2, 2 casos de Grado 3 y 1 caso de Grado 4) y cetoacidosis diabética (1 caso de Grado 2 y 1 caso de Grado 4). La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue de 15,3 semanas (rango: 1,1-124,3). La resolución se produjo en 101 pacientes (40,1%). El tiempo hasta la resolución varió de 0,3⁺ a 233,6⁺ semanas.

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

Reacciones adversas cutáneas inmunorrelacionadas

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de erupción fue del 30,0% (1 396/4 646). La mayoría de los casos notificados fueron de Grado 1 en un 22,8% (1 060/4 646) de los pacientes. Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en el 5,9% (274/4 646) y el 1,3% (62/4 646) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 6,7 semanas (rango: 0,1-121,1). La resolución se produjo en 896 pacientes (64,6%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 20,1 semanas (rango: 0,1-192,7⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de erupción fue del 46,1% (1 210/2 626). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 14,3% (375/2 626), el 4,6% (120/2 626) y 0,1% (3/2 626) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 0,7 meses (rango: 0,0-33,8). La resolución se produjo en 843 pacientes (70%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 12,1 semanas (rango: 0,1-268,7⁺). Entre los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg para el melanoma, la incidencia de erupción fue del 65,2%, incluyendo Grado 2 (20,3%) y Grado 3 (7,8%).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, la incidencia de erupción fue del 25,4% (457/1 800). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en el 6,2% (111/1 800) y el 2,3% (42/1 800) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 6,4 semanas (rango: 0,1-97,4). La resolución se produjo en 320 pacientes (70,2%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 12,1 semanas (rango: 0,1-258,7⁺).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con cabozantinib, la incidencia de erupción fue del 62,8% (201/320). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en el 23,1% (74/320) y el 10,6%

(34/320) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 6,14 semanas (rango: 0,1-104,4 semanas). La resolución se produjo en 137 pacientes (68,2%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 18,1 semanas (rango: 0,1-130,6⁺ semanas).

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

Reacciones a la perfusión (formulación intravenosa)

En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue del 4,0% (188/4 646), incluyendo 9 casos de Grado 3 y 3 casos de Grado 4.

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia), la incidencia de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue del 4,5% (118/2 626). Se notificaron casos de Grado 1, Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 1,9% (49/2 626), el 2,4% (62/2 626), el 0,2% (6/2 626) y < 0,1% (1/2 626) de los pacientes, respectivamente. Entre los pacientes con MPM tratados con nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg, la incidencia de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue del 12%.

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, la incidencia de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue del 8,2 (148/1 800). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 4,6% (83/1 800), el 1,1% (20/1 800) y el 0,2% (3/1 800) de los pacientes, respectivamente.

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

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

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

Anomalías de laboratorio

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

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia), la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento desde el nivel basal hasta anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 fue la siguiente: 4,8% para anemia, 1,8% para trombocitopenia, 2,2% para leucopenia, 6,9% para linfopenia, 3,3% para neutropenia, 2,7% para elevación de la fosfatasa

alcalina, 9,8% para elevación de la AST, 9,3% para elevación de la ALT, 2,3% para elevación de la bilirrubina total, 1,8% para elevación de la creatinina, 1,4% para hipoalbuminemia, 7,1% para hiperglucemia, 0,7% para hipoglucemia, 7,8% para elevación de la amilasa, 16,3% para elevación de la lipasa, 0,8% para hipocalcemia, 0,2% para hipernatremia, 0,8% para hipercalcemia, 2,0% para hiperpotasemia, 0,8% para hipermagnesemia, 0,4% para hipomagnesemia, 3,0% para hipopotasemia y 8,7% para hiponatremia.

En los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg para el melanoma, una mayor proporción de pacientes experimentaron un empeoramiento de la elevación de la ALT desde el nivel basal hasta Grado 3 o 4 (15,3%).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia la proporción de pacientes que habían experimentado un empeoramiento desde el nivel basal hasta anomalías de laboratorio de Grado 3 o 4 fue la siguiente: 14,7% para anemia, 6,2% para trombocitopenia, 11,7% para leucopenia, 13,6% para linfopenia, 26,3% para neutropenia, 2,0% para elevación de la fosfatasa alcalina, 3,3% para elevación de la AST, 2,6% para elevación de la ALT, 1,9% para elevación de la bilirrubina, 1,3% para elevación de la creatinina, 4,5% para elevación de la amilasa, 5,2% para elevación de la lipasa, 0,4% para hipernatremia, 8,1% para hiponatremia, 1,8% para hiperpotasemia, 5,1% para hipopotasemia, 0,7% para hipercalcemia, 1,8% para hipocalcemia, 1,5% para hipermagnesemia, 2,9% para hipomagnesemia, 3,7% para hiperglucemia y 0,6% para hipoglucemia.

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

Immunogenicidad

Formulación subcutánea

De los 202 pacientes que se trataron con nivolumab solución inyectable y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, aproximadamente el 23% (46/202) tuvieron un resultado positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes durante el tratamiento en un ensayo de electroquimioluminiscencia (EQL) y el 1% (2/202) presentaron anticuerpos neutralizantes frente a nivolumab. La incidencia de anticuerpos anti-hialuronidasa recombinante humana PH20 (anti-rHuPH20) emergentes durante el tratamiento en pacientes tratados con nivolumab solución inyectable fue del 8,8% (19/215).

Formulación intravenosa

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

La coadministración con quimioterapia no afectó la inmunogenicidad de nivolumab. De los 1 407 pacientes que fueron tratados con 240 mg de nivolumab cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-medicamento, el 7,2% dio positivo para anticuerpos anti-medicamento emergentes del tratamiento y el 0,5% dio positivo por anticuerpos neutralizantes.

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

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

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

Pacientes de edad avanzada

No se han notificado diferencias en la seguridad entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes (< 65 años). Los datos de CCECC, tratamiento adyuvante del melanoma y tratamiento adyuvante del CE o CUGE de los pacientes de 75 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población (ver sección 5.1). Los datos de pacientes con CRC dMMR o MSI-H de 75 años de edad o mayores son limitados (ver sección 5.1) En pacientes con CHC, hubo tasas más altas de reacciones adversas graves e interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas en los pacientes de 75 años de edad o mayores (67% y 35%, respectivamente) en relación a todos los pacientes que recibieron nivolumab con ipilimumab (53% y 27%, respectivamente).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con cabozantinib, los datos de pacientes con CCR de 75 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones sobre esta población (ver sección 5.1).

Insuficiencia hepática o renal

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

OPDIVO solución inyectable contiene el principio activo nivolumab, responsable del efecto terapéutico de este medicamento, y hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), una enzima utilizada para aumentar la dispersión y la absorción de las sustancias con las que se formula cuando se administra por vía subcutánea.

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

Formulación subcutánea

Los resultados de los análisis farmacocinéticos puente basados en simulaciones demostraron que, en todos los tipos de tumores sólidos evaluados, las pautas de administración de nivolumab por vía subcutánea (600 mg cada 2 semanas y 1 200 mg cada 4 semanas) producían exposiciones no inferiores (cociente de medias geométricas > 1) a las de las pautas de administración aprobadas de nivolumab por vía intravenosa (240 mg cada 2 semanas y 480 mg cada 4 semanas). Las medias geométricas de exposición también estuvieron por debajo de las de nivolumab por vía intravenosa 10 mg/kg cada 2 semanas, una pauta segura según se ha demostrado en los ensayos clínicos.

El perfil de seguridad clínico de nivolumab por vía subcutánea fue comparable al de nivolumab por vía intravenosa.

Melanoma

Tratamiento adyuvante del melanoma

Formulación intravenosa

Ensayo de fase 3 aleatorizado de nivolumab frente a placebo (CA20976K)

La seguridad y eficacia de nivolumab 480 mg en monoterapia para el tratamiento de pacientes con melanoma completamente reseccionado se evaluó en un ensayo de fase 3, aleatorizado y doble ciego (CA20976K). El ensayo incluyó pacientes con un estado funcional ECOG de 0 o 1, con melanoma histológicamente confirmado en estadio IIB o IIC de acuerdo a la 8ª edición del AJCC (American Joint Committee on Cancer) y completamente reseccionado por cirugía. El reclutamiento requería la resección completa del melanoma primario con márgenes negativos y una biopsia de ganglio linfático centinela negativa dentro de las 12 semanas previas a la aleatorización. Se incluyeron pacientes independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del ensayo los pacientes con melanoma ocular/uveal o mucoso, enfermedad autoinmune activa, 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 cirugía.

Se aleatorizaron un total de 790 pacientes (2:1) para recibir nivolumab (n = 526) administrado por vía intravenosa durante 30 minutos a 480 mg cada 4 semanas o placebo (n = 264) hasta un año o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó de acuerdo con la categoría T (T3b frente a T4a frente a T4b) de la 8ª edición del AJCC. Se realizaron evaluaciones del tumor cada 26 semanas durante los años 1-3 y cada 52 semanas desde los 3 años hasta los 5 años. La variable primaria de eficacia 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 variables secundarias fueron la SG y la supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD).

Las características basales estaban generalmente equilibradas entre los dos grupos. La mediana de edad era de 62 años (rango: 19-92), el 61% eran hombres y el 98% eran de raza blanca. El estado funcional ECOG a nivel basal era de 0 (94%) o 1 (6%). El 60% de los pacientes tenía estadio IIB y el 40% tenía estadio IIC.

En un análisis primario intermedio pre-especificado (seguimiento mínimo de 7,8 meses) se demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLR con nivolumab comparado con placebo con un HR de 0,42 (IC del 95%: 0,30; 0,59; $p < 0,0001$). En un análisis descriptivo actualizado de la SLR (con un seguimiento mínimo de 15,6 meses), nivolumab continuó demostrando una mejora de la SLR con un HR de 0,53 (IC del 95%: 0,40; 0,71). La SG no era madura. En un análisis descriptivo actualizado de la SLR (con un seguimiento mínimo de 26,9 meses), nivolumab continuó demostrando una mejora de la SLR con un HR de 0,62 (IC del 95%: 0,47; 0,80). La mediana de seguimiento fue de 34,25 meses para el grupo de nivolumab y de 33,92 meses para el grupo de placebo. Los resultados fueron consistentes con el análisis intermedio formal. Los resultados notificados del análisis con un seguimiento mínimo de 15,6 meses se muestran en la Tabla 15 y en la Figura 1.

Tabla 15: resultados de eficacia (CA20976K)

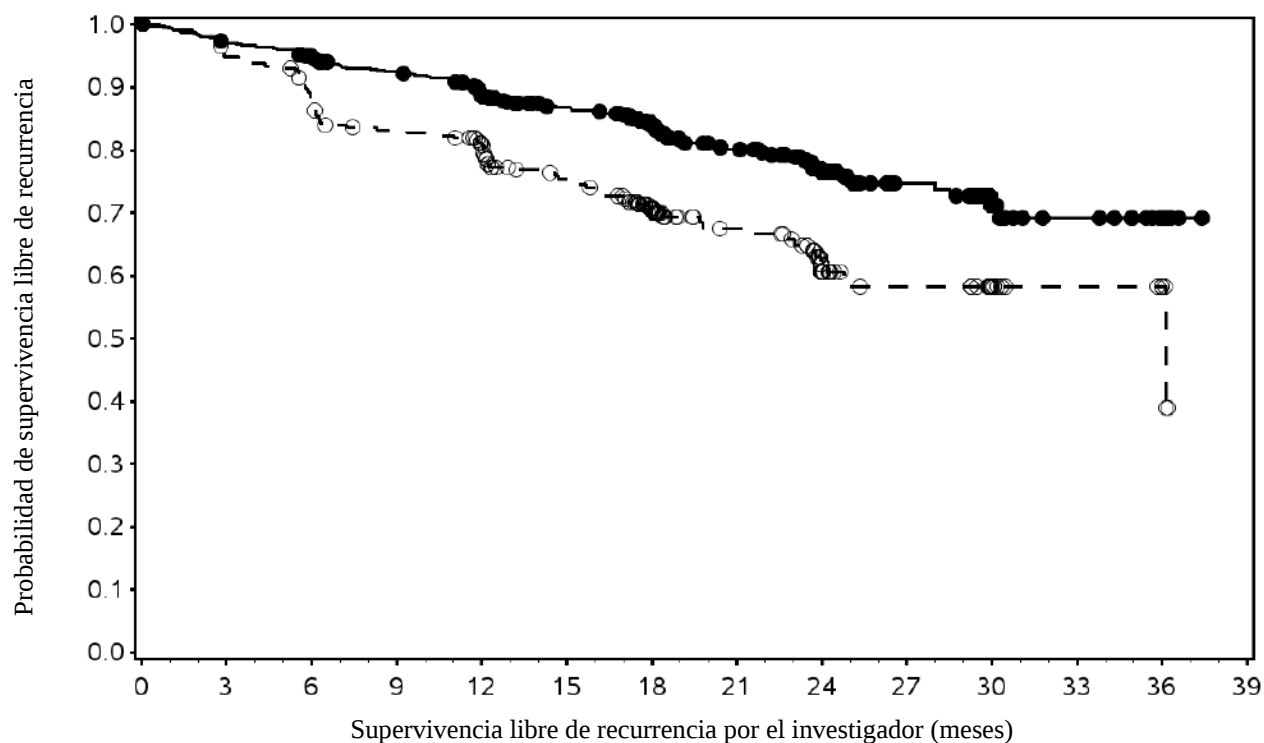
	nivolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
Supervivencia libre de recurrencia con un seguimiento mínimo de 15,6 meses		
Supervivencia libre de recurrencia		
Acontecimientos	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Hazard ratio ^a	0,53	
IC del 95%	(0,40; 0,71)	
Mediana (IC del 95%) meses	NA	36,14 (24,77; NA)
Tasa (IC del 95%) a 12 meses ^b	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
Tasa (IC del 95%) a 18 meses ^b	83,9 (80,3; 86,9)	70,7 (64,5; 76,1)

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

^b Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

El beneficio en la SLR fue consistente en todos los subgrupos clave, incluyendo el estadio de la enfermedad, la categoría T y la edad.

Figura 1: supervivencia libre de recurrencia (CA20976K)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab	526	492	474	456	422	386	291	210	122	74	40	22	13	0
Placebo	264	244	224	208	193	165	120	77	44	25	12	7	4	0

- Nivolumab (acontecimientos: 102/526), mediana e IC del 95%: NA
- - -○- - - Placebo (acontecimientos: 84/264), mediana e IC del 95%: 36,14 (24,77; NA)
- Nivolumab frente a placebo, HR (IC del 95%): 0,53 (0,40; 0,71)

Basado en el corte de datos: 21-febrero-2023, seguimiento mínimo de 15,6 meses

Se dispuso de datos sobre la expresión de PD-L1 en el tumor de 302/790 (38,2%) pacientes aleatorizados (36,3% y 42,0% en los grupos de nivolumab y placebo, respectivamente), ya que la expresión de PD-L1 no fue un factor de estratificación para la aleatorización. Los análisis exploratorios de la SLR según la expresión de PD-L1 mostraron un HR para nivolumab frente a placebo de 0,43 (IC del 95%: 0,22; 0,84) en pacientes (N = 167) con expresión de PD-L1 $\geq$ 1%, 0,82

(IC del 95%: 0,44; 1,54) en pacientes (N = 135) con expresión de PD-L1 < 1%, y 0,50 (IC del 95%: 0,34; 0,73) en pacientes (N = 488) con expresión de PD-L1 indeterminada/no notificada/no evaluable.

Formulación intravenosa

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 reseado 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 con la 7.ª edición del AJCC (American Joint Committee on Cancer), con melanoma histológicamente confirmado y completamente reseado por cirugía. De acuerdo con la 8.ª edición del AJCC, corresponde a pacientes con afectación de los ganglios linfáticos o metástasis. Se incluyeron pacientes independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del ensayo los pacientes con enfermedad autoinmune previa y cualquier condición que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (≥ 10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores, así como pacientes con tratamiento previo del melanoma (excepto pacientes con cirugía, radioterapia adyuvante tras resección neuroquirúrgica de las lesiones del sistema nervioso central y adyuvancia previa con interferón finalizada ≥ 6 meses antes de la aleatorización), tratamiento anterior con anticuerpos anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, o anti CTLA-4 (incluyendo ipilimumab o cualquier otro anticuerpo o medicamento dirigido específicamente a las vías de coestimulación o a los puntos de control de las células T).

Se aleatorizaron un total de 906 pacientes para recibir nivolumab 3 mg/kg (n = 453) administrados cada 2 semanas o ipilimumab 10 mg/kg (n = 453) administrados cada 3 semanas por un total de 4 dosis, y después cada 12 semanas comenzando en la semana 24 hasta 1 año. La aleatorización se estratificó por expresión de PD-L1 en el tumor ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ /indeterminado) y el estadio de la enfermedad de acuerdo al sistema de estadificación del AJCC. Se realizaron evaluaciones del tumor cada 12 semanas durante los primeros 2 años y después cada 6 meses. La variable primaria fue la supervivencia libre de recurrencia (SLR). La SLR, evaluada por el investigador, se definió como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (local, regional o metástasis a distancia), un nuevo melanoma primario o muerte debida a cualquier causa, lo que ocurra 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 equilibrada en los diferentes grupos de tratamiento. Los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor se evaluaron mediante el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

En un análisis primario intermedio pre-especificado (seguimiento mínimo de 18 meses) se demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLR con nivolumab comparado con ipilimumab con un HR de 0,65 (IC del 97,56%: 0,51; 0,83; $p < 0,0001$ estratificado por log-rank). En un análisis descriptivo actualizado de la SLR con seguimiento mínimo de 24 meses, se confirmó la mejora de la SLR con un HR de 0,66 (IC del 95%: 0,54; 0,81; $p < 0,0001$) y la SG no era madura. Los resultados de eficacia con un seguimiento mínimo de 36 meses (análisis final pre-especificado de SLR) y de 48 meses (análisis final pre-especificado de SG) se muestran en la Tabla 16 y en las Figuras 2 y 3 (toda la población aleatorizada).

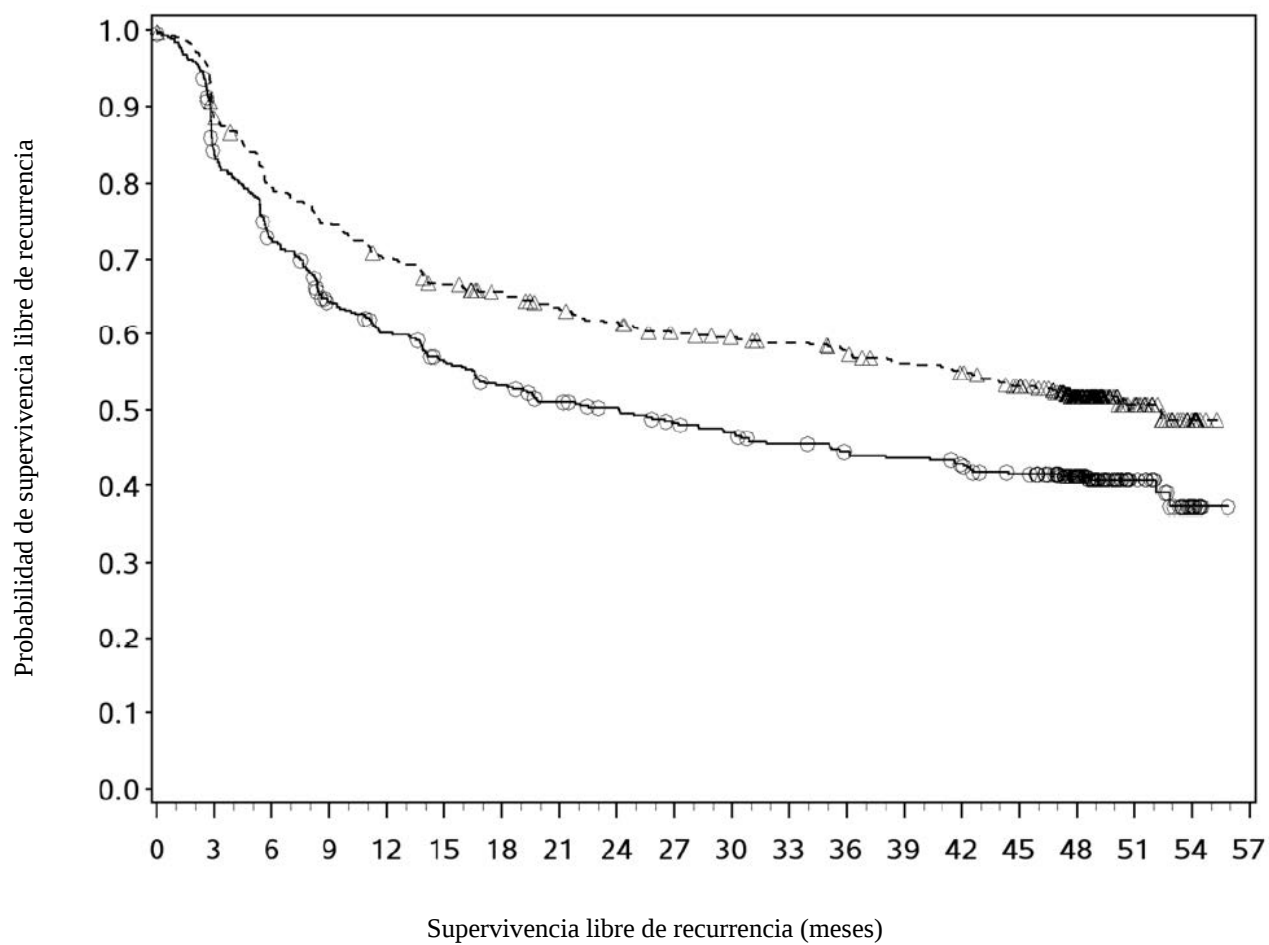
Tabla 16: resultados de eficacia (CA209238)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Análisis final pre-especificado		
Supervivencia libre de recurrencia con un seguimiento mínimo de 36 meses		
Acontecimientos	188 (41,5%)	239 (52,8%)
Hazard ratio ^a		0,68
IC del 95%		(0,56; 0,82)
valor-p		p < 0,0001
Mediana (IC del 95%) meses	NA (38,67; NA)	24,87 (16,62; 35,12)
Supervivencia libre de recurrencia con un seguimiento mínimo de 48 meses		
Acontecimientos	212 (46,8%)	253 (55,8%)
Hazard ratio ^a		0,71
IC del 95%		(0,60; 0,86)
Mediana (IC del 95%) meses	52,37 (42,51; NA)	24,08 (16,56; 35,09)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
Tasa (IC del 95%) a los 18 meses	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)
Tasa (IC del 95%) a los 24 meses	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)
Tasa (IC del 95%) a los 36 meses	57,6 (52,8; 62,1)	44,4 (39,6; 49,1)
Tasa (IC del 95%) a los 48 meses	51,7 (46,8; 56,3)	41,2 (36,4; 45,9)
Análisis final pre-especificado		
Supervivencia global con un seguimiento mínimo de 48 meses		
Acontecimientos	100 (22,1%)	111 (24,5%)
Hazard ratio ^a		0,87
IC del 95,03%		(0,66; 1,14)
valor-p		0,3148
Mediana (IC del 95%) meses	No alcanzada	No alcanzada
Tasa (IC del 95%) a 12 meses	96,2 (93,9; 97,6)	95,3 (92,8; 96,9)
Tasa (IC del 95%) a los 18 meses	91,9 (88,9; 94,1)	91,8 (88,8; 94,0)
Tasa (IC del 95%) a los 24 meses	88,0 (84,6; 90,7)	87,8 (84,4; 90,6)
Tasa (IC del 95%) a los 36 meses	81,7 (77,8; 85,1)	81,6 (77,6; 85,0)
Tasa (IC del 95%) a los 48 meses	77,9 (73,7; 81,5)	76,6 (72,2; 80,3)

^a Derivado de un modelo de riesgo proporcional estratificado.

Con un seguimiento mínimo de 36 meses, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLR en los pacientes aleatorizados al grupo de nivolumab comparado con el grupo de ipilimumab 10 mg/kg. El beneficio en la SLR se demostró de manera consistente en todos los subgrupos, incluyendo expresión de PD-L1 en el tumor, estado BRAF y estadio de la enfermedad. Con un seguimiento mínimo de 48 meses, mostrado en la Figura 2, el ensayo continuó demostrando mejora en la SLR en el grupo de nivolumab comparado con el grupo de ipilimumab. El beneficio en la SLR se mantuvo en todos los subgrupos.

Figura 2: supervivencia libre de recurrencia (CA209238)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab

453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumab

453 366 316 273 253 234 220 208 201 191 185 177 171 168 163 154 113 32 10 0

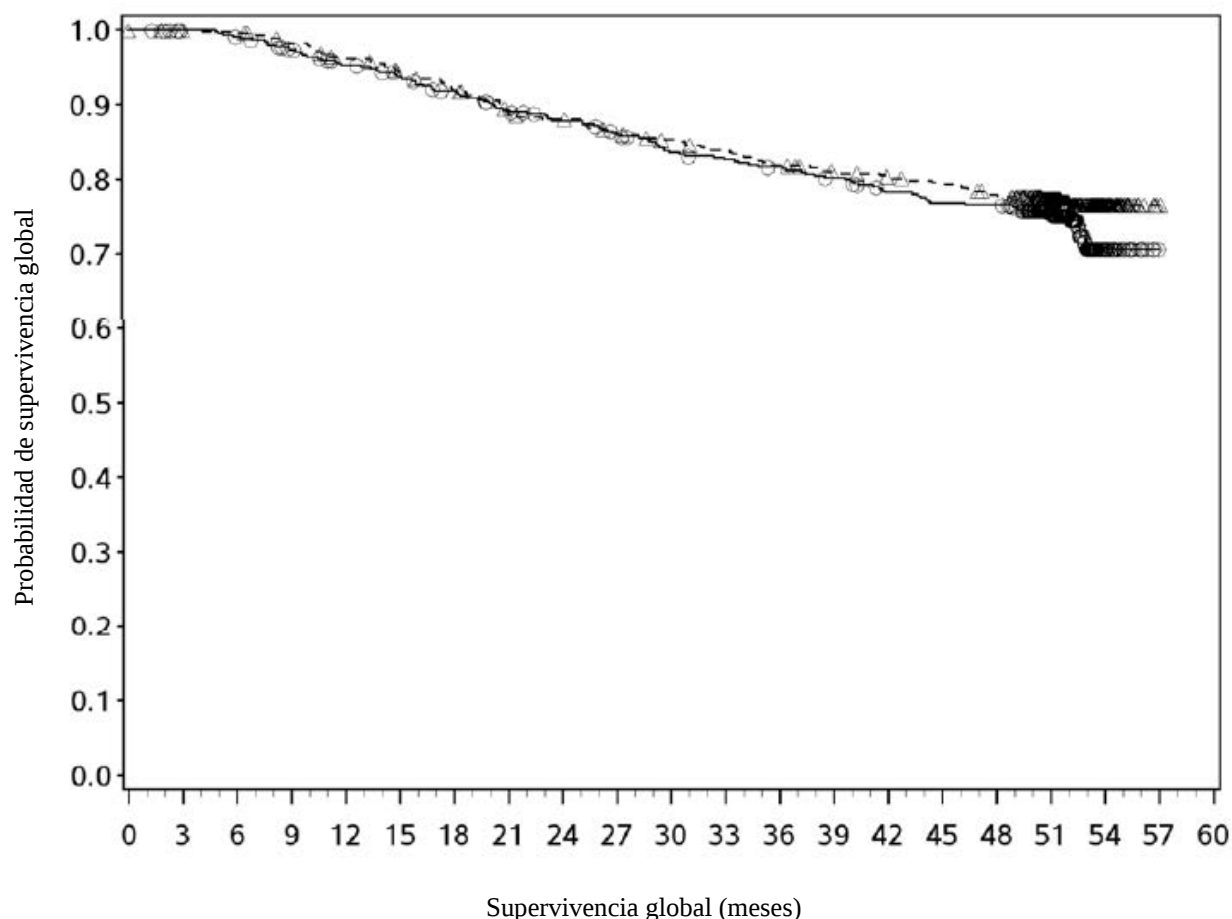
---△---

Nivolumab

---○---

Ipilimumab

Figura 3: supervivencia global (CA209238)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab

453 450 447 438 427 416 405 388 383 373 366 359 350 341 337 332 324 237 45 1 0

Ipilimumab

453 447 442 430 416 407 395 382 373 363 350 345 340 333 322 316 315 218 40 0 0

---△--- Nivolumab ---○--- Ipilimumab

Con un seguimiento mínimo de 48 meses, mostrado en la Figura 3, la mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los grupos (HR = 0,87, IC del 95,03%: 0,66; 1,14; valor-p: 0,3148). Los datos de supervivencia global están influenciados por los efectos de tratamientos posteriores eficaces contra el cáncer. El 33% y el 42% de los pacientes en los grupos nivolumab e ipilimumab, respectivamente, recibieron tratamiento sistémico posterior. El 23% y el 34% de los pacientes en los grupos nivolumab e ipilimumab, respectivamente, recibieron inmunoterapia posterior (incluyendo tratamiento anti-PD1, anticuerpo anti-CTLA-4 u otra inmunoterapia).

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

Tratamiento del melanoma avanzado

Formulación intravenosa

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),

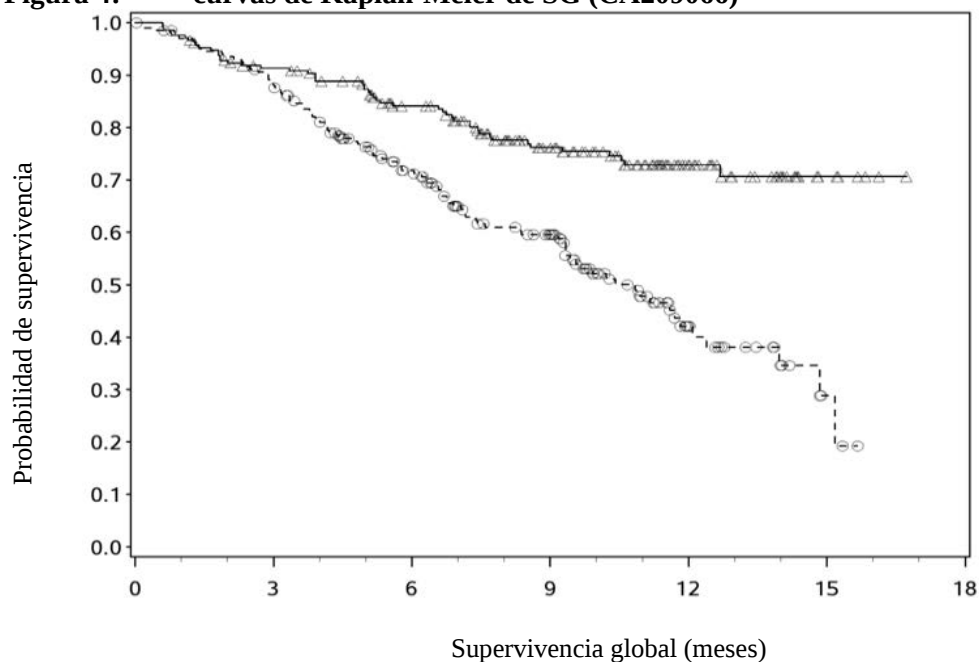
Estadio III o IV confirmado, BRAF no mutado y un estado funcional de acuerdo a la escala ECOG de 0 o 1. Se excluyeron del ensayo los pacientes con enfermedad autoinmune activa, melanoma ocular, o metástasis cerebrales o leptomeningeas activas.

Un total de 418 pacientes fueron aleatorizados 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 1 000 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 con el criterio del investigador. Las evaluaciones del tumor según los "Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos" (RECIST), versión 1.1, se realizaron 9 semanas después de la aleatorización y se siguieron efectuando cada 6 semanas durante el primer año y posteriormente cada 12 semanas. La variable primaria de eficacia fue SG. Las variables secundarias de eficacia evaluadas por el investigador fueron SLP y Tasa de Respuesta Objetiva (TRO).

Las características basales de los pacientes fueron similares en los dos grupos de pacientes. La mediana de edad fue de 65 años (rango: 18-87). El 59% de los pacientes fueron varones y el 99,5% de raza blanca. La mayoría de los 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 de Kaplan-Meier para la SG se muestran en la Figura 4.

Figura 4: curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209066)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab						
210	185	150	105	45	8	0
Dacarbacina						
208	177	123	82	22	3	0

---△--- Nivolumab (acontecimientos: 50/210), mediana e IC del 95%: N.A.

---○--- Dacarbacina (acontecimientos: 96/208), mediana e IC del 95%: 10,84 (9,33; 12,09)

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 17.

Tabla 17: resultados de eficacia (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dacarbacina (n = 208)
Supervivencia global		
Acontecimientos	50 (23,8%)	96 (46,2%)
Hazard ratio		0,42
IC del 99,79%		(0,25; 0,73)
IC del 95%		(0,30; 0,60)
valor-p		< 0,0001
Mediana (IC del 95%)	No alcanzada	10,8 (9,33; 12,09)
Tasa (IC del 95%)		
A los 6 meses	84,1 (78,3; 88,5)	71,8 (64,9; 77,6)
A los 12 meses	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)

	nivolumab (n = 210)		dacarbacina (n = 208)
Supervivencia libre de progresión			
Acontecimientos	108 (51,4%)		163 (78,4%)
Hazard ratio		0,43	
IC del 95%		(0,34; 0,56)	
valor-p		< 0,0001	
Mediana (IC del 95%)	5,1 (3,48; 10,81)		2,2 (2,10; 2,40)
Tasa (IC del 95%)			
A los 6 meses	48,0 (40,8; 54,9)		18,5 (13,1; 24,6)
A los 12 meses	41,8 (34,0; 49,3)		NA
Respuesta objetiva			
(IC del 95%)	84 (40,0%) (33,3; 47,0)		29 (13,9%) (9,5;19,4)
Odds ratio (IC del 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 de tiempo hasta la respuesta			
Meses (rango)	2,1 (1,2-7,6)		2,1 (1,8-3,6)

“+” indica una observación censurada.

Formulación intravenosa

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 (1 000 mg/m² cada 3 semanas) o carboplatino (AUC 6 cada 3 semanas) y paclitaxel (175 mg/m² cada 3 semanas). La aleatorización se estratificó por estado mutacional BRAF, expresión de PD-L1 en el tumor y la mejor respuesta previa a ipilimumab.

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

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

En el momento del análisis final de TRO, los resultados obtenidos de 120 pacientes tratados con nivolumab y 47 tratados con quimioterapia, durante un mínimo de 6 meses de seguimiento fueron analizados. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18: mejor respuesta global, tiempo y duración de la respuesta (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	quimioterapia (n = 47)
Respuesta objetiva confirmada (IRRC) (IC del 95%)	38 (31,7%) (23,5; 40,8)	5 (10,6%) (3,5; 23,1)
Respuesta completa (RC)	4 (3,3%)	0
Respuesta parcial (RP)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Enfermedad estable (EE)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
Mediana de la duración de la respuesta		
Meses (rango)	No alcanzado	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 del 95%: 22,0; 32,9) en el grupo de nivolumab y 9,8% (IC del 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 grupo 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 grupo de nivolumab había más pacientes con factores pronósticos peores (LDH elevada y metástasis cerebrales) que en el grupo de quimioterapia.

Eficacia por estado BRAF: Se observaron respuestas objetivas a nivolumab (de acuerdo a la definición de las variables primarias) en pacientes con melanoma con o sin mutación BRAF positiva. Las TROs en el subgrupo BRAF mutación positiva fueron 17% (IC del 95%: 8,4; 29,0) para nivolumab y 11%

(IC del 95%: 2,4; 29,2) para quimioterapia y en el subgrupo BRAF no mutado fueron 30% (IC del 95%: 24,0; 36,7) y 9% (IC del 95%: 4,6; 16,7), respectivamente.

Los HRs de SLP para nivolumab frente a quimioterapia fueron 1,58 (IC del 95%: 0,87; 2,87) para los pacientes con mutación BRAF positiva y 0,82 (IC del 95%: 0,60; 1,12) para los pacientes BRAF no mutado. Los HRs de SG para nivolumab frente a quimioterapia fueron 1,32 (IC del 95%: 0,75; 2,32) para los pacientes con mutación BRAF positiva y 0,83 (IC del 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 del 95%: 26,7; 40,9) y 13,5% para quimioterapia (n=74; IC del 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 del 95%: 6,1; 23,3) y 12,0% (n = 25; IC del 95%: 2,5; 31,2), respectivamente.

Los HRs de SLP para nivolumab frente a quimioterapia fueron 0,76 (IC del 95%: 0,54; 1,07) en pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor $\geq 1\%$ y 1,92 (IC del 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 del 95%: 0,49; 0,96) en pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor $\geq 1\%$ y 1,52 (IC del 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.

Formulación intravenosa

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

La seguridad y tolerabilidad de nivolumab se investigaron en un ensayo de fase 1, abierto, de escalado 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 del 95%: 17,0; NR). La mediana de la SLP fue 3,7 meses (IC del 95%: 1,9; 9,3). La mediana de la SG fue 17,3 meses (IC del 95%: 12,5; 37,8) y las tasas estimadas de la SG fueron 42% (IC del 95%: 32; 51) a 3 años, 35% (IC del 95%: 26; 44) a 4 años y 34% (IC del 95%: 25; 43) a 5 años (seguimiento mínimo de 45 meses).

Formulación intravenosa

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

El ensayo CA209172 fue un ensayo abierto, de un solo grupo de nivolumab en monoterapia en pacientes con melanoma en estadio III (irresecable) o estadio IV metastásico después de un tratamiento previo que incluyera un anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4. La seguridad fue la variable primaria y la eficacia fue la variable secundaria. De los 1 008 pacientes tratados, 103 (10%) tenían melanoma ocular/uveal, 66 (7%) tenían un estado funcional ECOG de 2, 165 (16%) tenían metástasis en el SNC asintomáticas tratadas y sin tratar, 13 (1,3%) tenían metástasis leptomeníngicas tratadas, 25 (2%) tenían enfermedad autoinmune y 84 (8%) tenían acontecimientos adversos Grado 3-4 inmunorrelacionados 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 19 a continuación.

Tabla 19: tasa de respuesta en la semana 12 – todos los pacientes con respuestas evaluables y por subgrupo (CA209172)

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

^a Las respuestas se evaluaron por RECIST, versión 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.

Formulación intravenosa

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

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

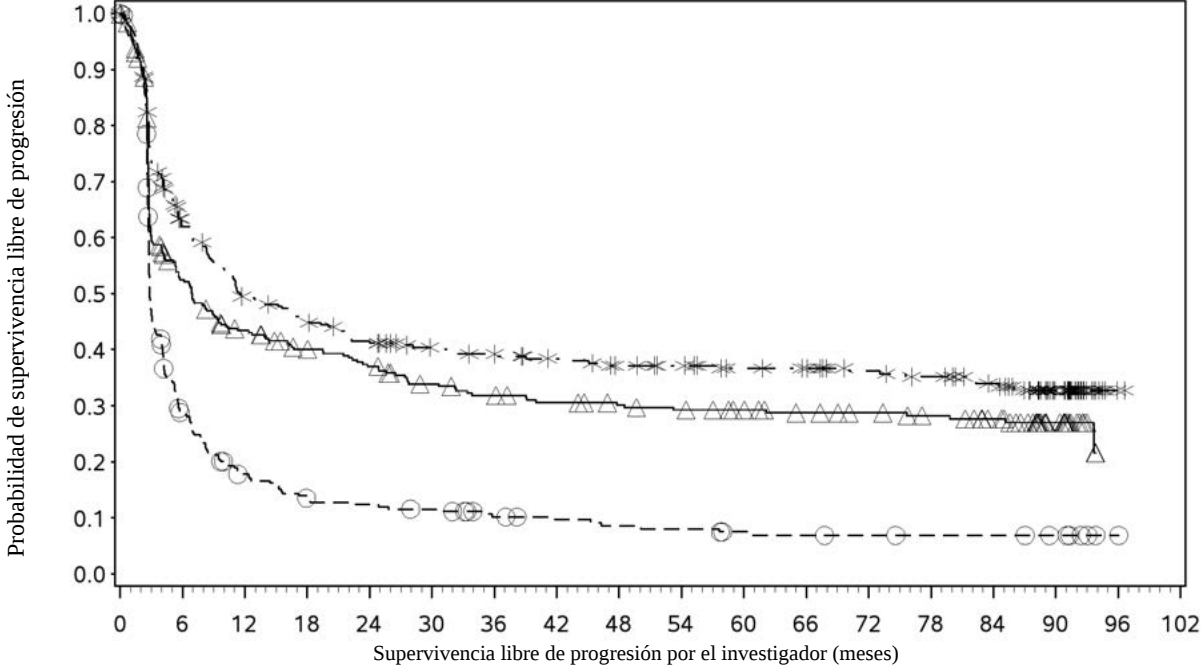
Un total de 945 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab en combinación con ipilimumab (n = 314), nivolumab en monoterapia (n = 316), o ipilimumab en monoterapia (n = 315). Los pacientes en el grupo de combinación recibieron nivolumab 1 mg/kg durante 60 minutos e ipilimumab 3 mg/kg durante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

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

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

Los resultados de SLP del análisis descriptivo (con un seguimiento mínimo de 90 meses) se muestran en la Figura 5 (toda la población aleatorizada), Figura 6 (cut off del 5% de PD-L1 en el tumor) y Figura 7 (cut off del 1% de PD-L1 en el tumor).

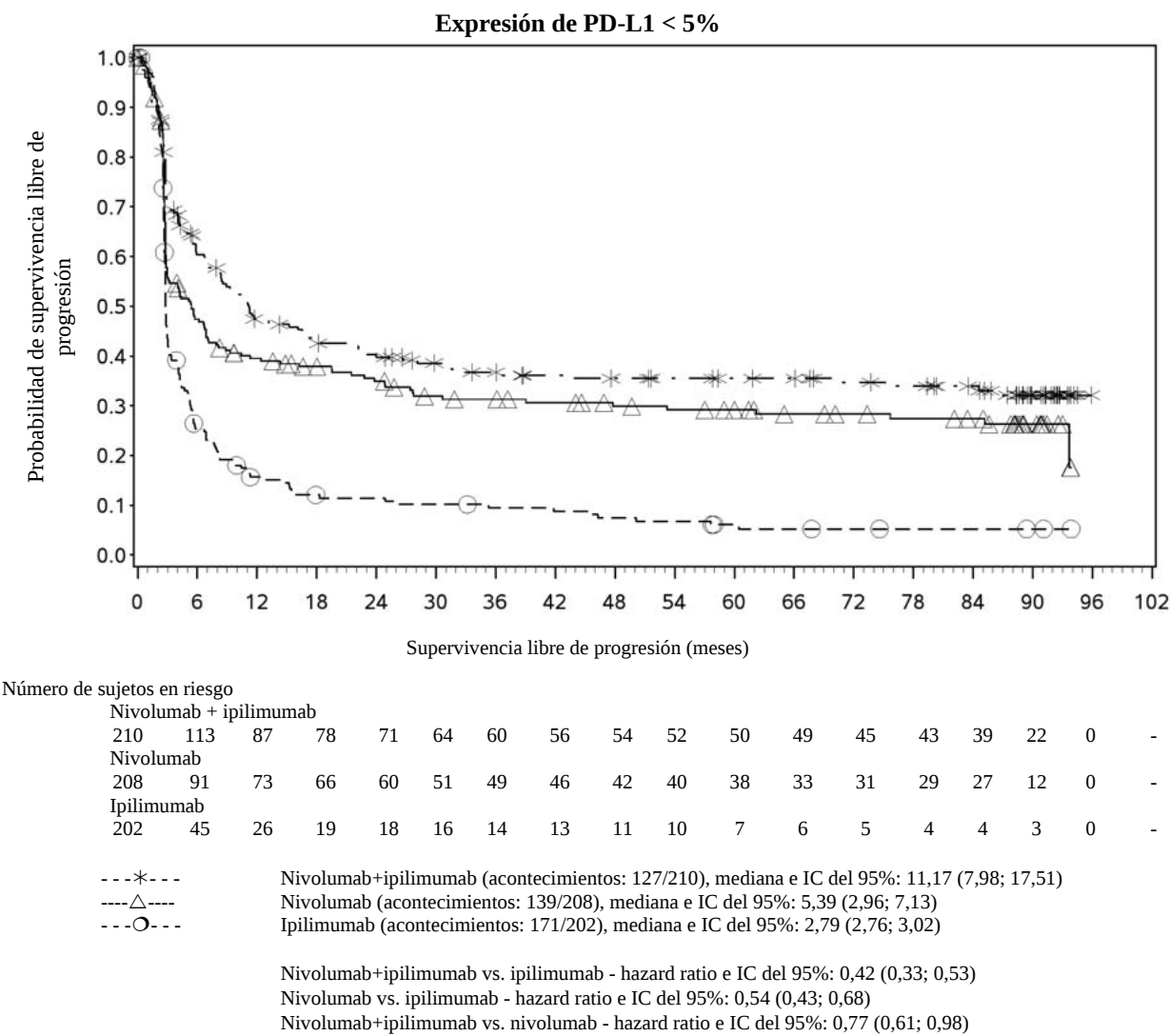
Figura 5: supervivencia libre de progresión (CA209067)

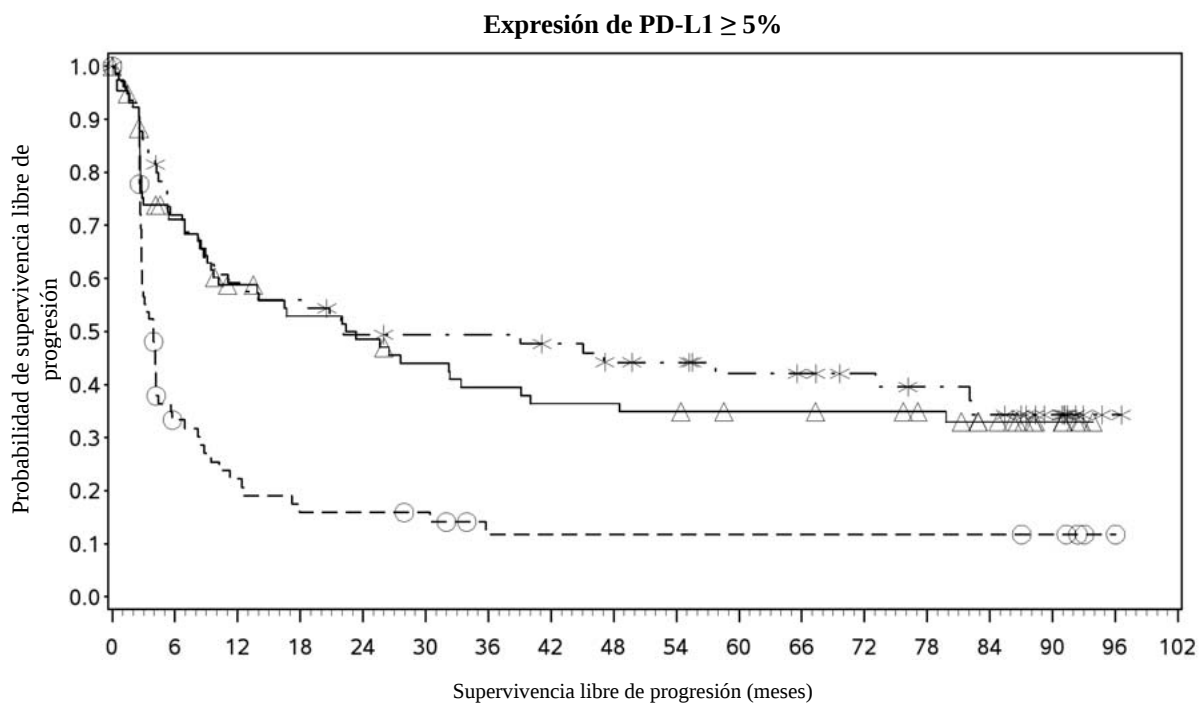


Número de sujetos en riesgo																
Nivolumab + ipilimumab																
314	175	138	126	112	103	99	93	87	84	78	76	70	66	57	33	1
Nivolumab																
316	151	120	106	97	84	78	73	69	66	62	57	54	50	44	21	0
Ipilimumab																
315	78	46	34	31	28	21	18	16	15	12	11	10	9	9	7	1

*--																
Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 189/314), mediana e IC del 95%: 11,50 (8,90; 20,04). Tasa de SLP a 12 meses e IC del 95%: 49% (44; 55), tasa de SLP a 60 meses e IC del 95%: 36% (32; 42), tasa de SLP a 90 meses e IC del 95%: 33% (27; 39)																
---△---																
Nivolumab (acontecimientos: 208/316), mediana e IC del 95%: 6,93 (5,13; 10,18). Tasa de SLP a 12 meses e IC del 95%: 42% (36; 47), tasa de SLP a 60 meses e IC del 95%: 29% (24; 35), tasa de SLP a 90 meses e IC del 95%: 27% (22; 33)																
---○---																
Ipilimumab (acontecimientos: 261/315), mediana e IC del 95%: 2,86 (2,79; 3,09). Tasa de SLP a 12 meses e IC del 95%: 18% (14; 23), tasa de SLP a 60 meses e IC del 95%: 8% (5; 12), tasa de SLP a 90 meses e IC del 95%: 7% (4; 11)																
Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC del 95%: 0,42 (0,35; 0,51)																
Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC del 95%: 0,53 (0,44; 0,64)																
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio e IC del 95%: 0,79 (0,65; 0,97)																

Figura 6: supervivencia libre de progresión según la expresión de PD L1: cut off del 5% (CA209067)





Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab

68 45 37 35 30 29 29 27 24 23 20 19 17 15 13 8 1 -

Nivolumab

80 52 41 36 33 29 26 24 24 23 21 21 20 18 14 7 0 -

Ipilimumab

75 21 14 10 10 9 5 5 5 5 5 5 5 5 5 4 1 -

---*---

Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 36/68), mediana e IC del 95%: 22,11 (9,72; 82,07)

---△---

Nivolumab (acontecimientos: 48/80), mediana e IC del 95%: 22,34 (9,46; 39,13)

---○---

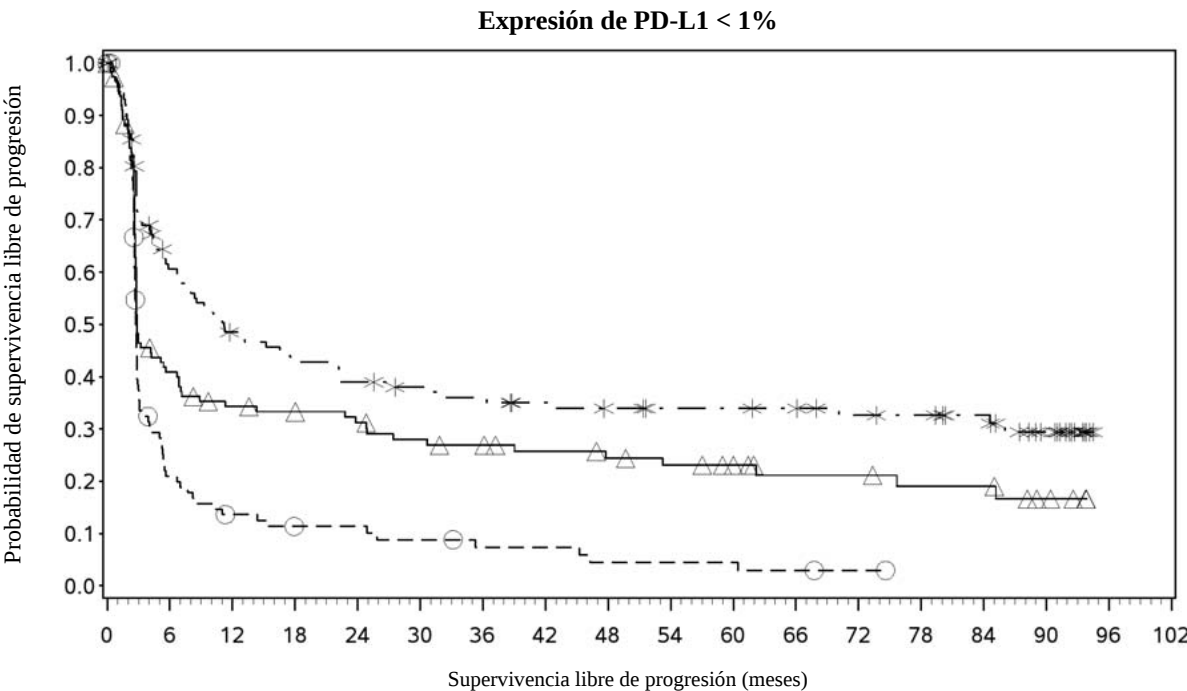
Ipilimumab (acontecimientos: 60/75), mediana e IC del 95%: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC del 95%: 0,38 (0,25; 0,58)

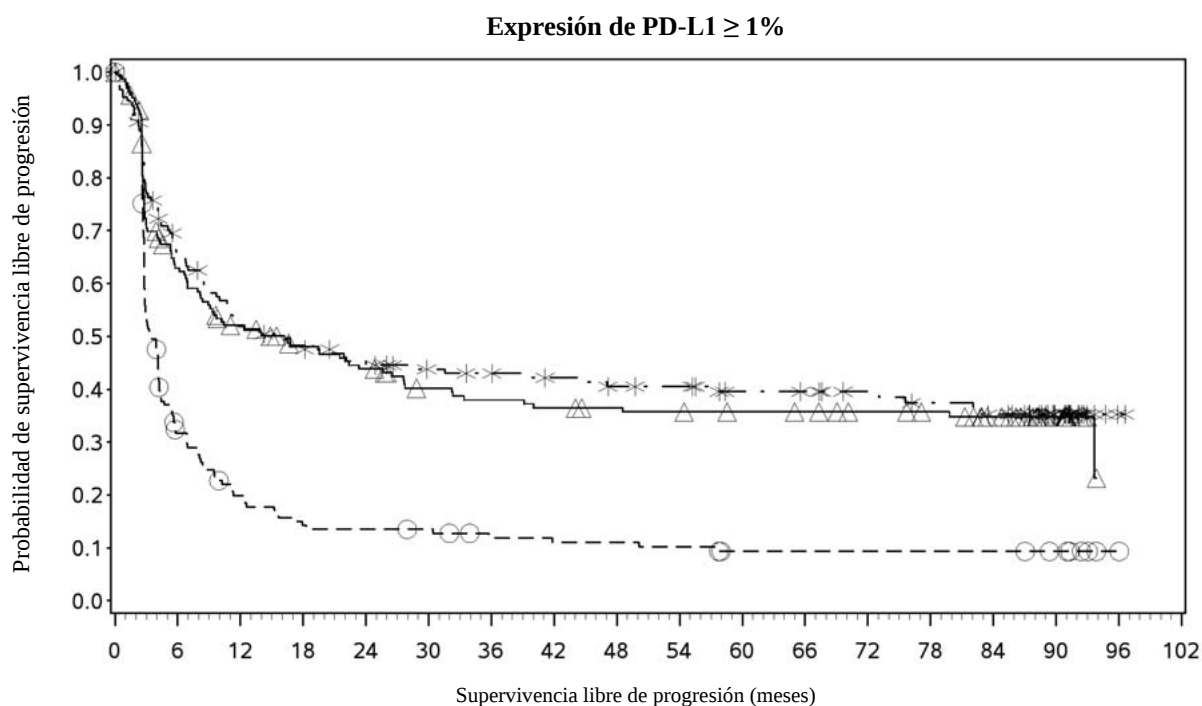
Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC del 95%: 0,43 (0,29; 0,64)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio e IC del 95%: 0,89 (0,58; 1,35)

Figura 7: 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	31	29	29	28	25	24	21	13	0	-
Nivolumab																	
117	44	35	33	30	26	24	21	19	17	15	11	11	9	9	5	0	-
Ipilimumab																	
113	20	12	9	9	7	5	5	3	3	3	2	1	0	0	0	0	-
---*---																	
Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 76/123), mediana e IC del 95%: 11,17 (6,93; 22,18)																	
---△---																	
Nivolumab (acontecimientos: 85/117), mediana e IC del 95%: 2,83 (2,76; 5,62)																	
---○---																	
Ipilimumab (acontecimientos: 94/113), mediana e IC del 95%: 2,73 (2,66; 2,83)																	
Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC del 95%: 0,39 (0,28; 0,53)																	
Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC del 95%: 0,59 (0,44; 0,79)																	
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio e IC del 95%: 0,66 (0,48; 0,90)																	



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab																
155	93	73	67	60	55	53	50	47	46	41	40	37	34	31	17	1
Nivolumab																
171	99	79	69	63	54	51	49	47	46	44	43	40	38	32	14	0
Ipilimumab																
164	46	28	20	19	18	14	13	13	12	9	9	9	9	9	7	1

---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 90/155), mediana e IC del 95%: 16,13 (8,90; 45,08)

---△--- Nivolumab (acontecimientos: 102/171), mediana e IC del 95%: 16,20 (8,11; 27,60)

---○--- Ipilimumab (acontecimientos: 137/164), mediana e IC del 95%: 3,48 (2,83; 4,17)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC del 95%: 0,42 (0,32; 0,55)

Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC del 95%: 0,45 (0,35; 0,59)

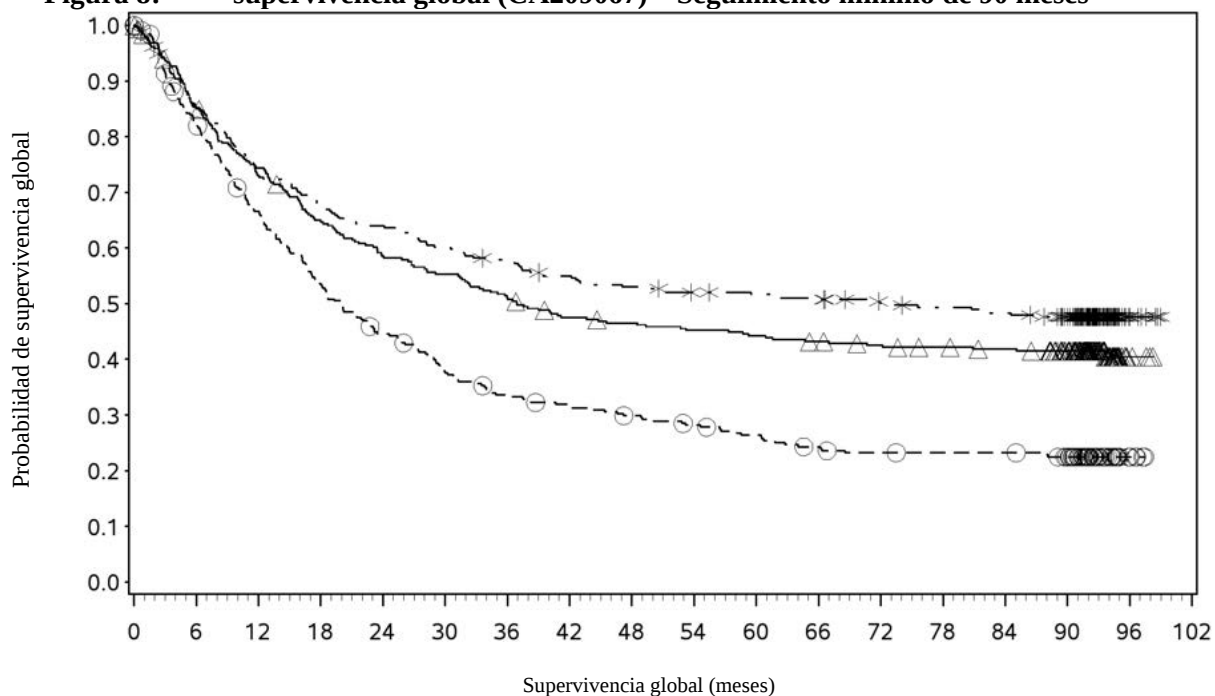
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio e IC del 95%: 0,92 (0,69; 1,22)

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

Los resultados de SG en un análisis descriptivo adicional realizado con un seguimiento mínimo de 90 meses muestran resultados consistentes con el análisis primario original. Los resultados de este análisis de seguimiento de SG se muestran en la Figura 8 (todos los pacientes aleatorizados), Figuras 9 y 10 (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 36,0%, 49,1% y 66,3% de los pacientes en los grupos de la combinación, nivolumab en monoterapia e ipilimumab, respectivamente, recibieron tratamiento sistémico subsecuente. El 19,1%, 34,2% y 48,3% de los pacientes en los grupos de la combinación, nivolumab en monoterapia e ipilimumab, respectivamente, recibieron inmunoterapia subsecuente (incluido tratamiento anti-PD1, anticuerpo anti-CTLA-4 u otra inmunoterapia).

Figura 8: supervivencia global (CA209067) – Seguimiento mínimo de 90 meses



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab+ipilimumab																
314	265	227	210	199	187	179	169	163	158	156	153	147	144	141	129	7
Nivolumab																
316	266	231	201	181	171	158	145	141	137	134	130	126	123	120	107	4
Ipilimumab																
315	253	203	163	135	113	100	94	87	81	75	68	64	63	63	57	5

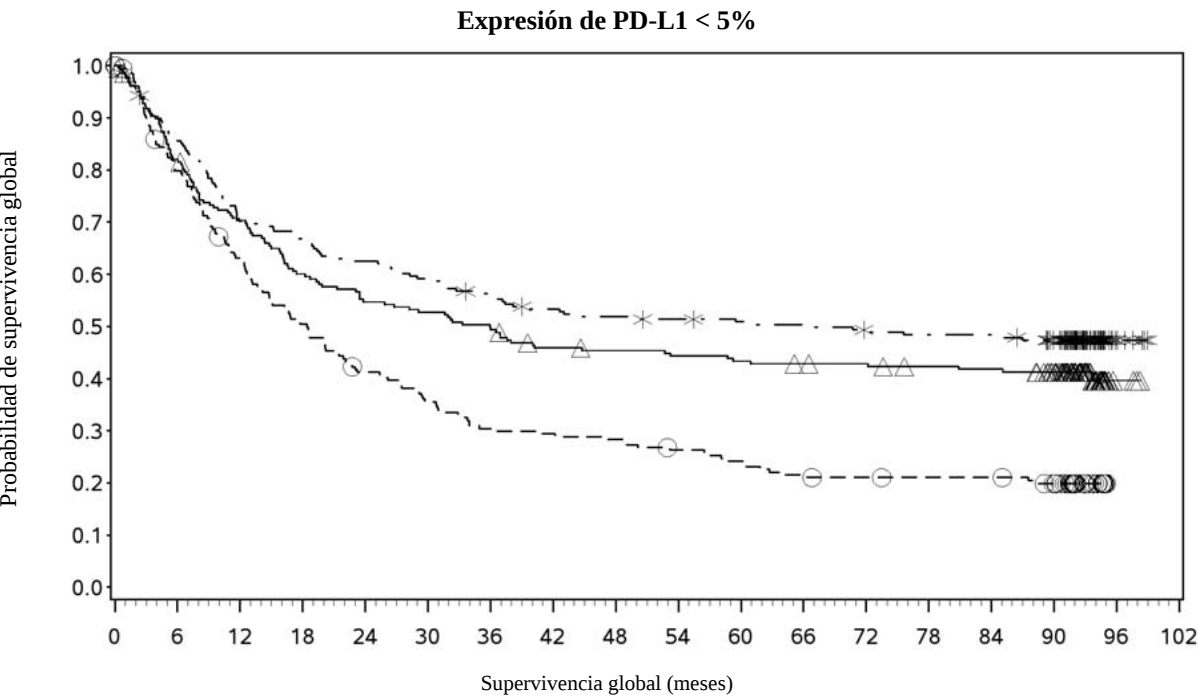
- - * - - Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 162/314), mediana e IC del 95%: 72,08 (38,18; N.A.)
Tasa de SG e IC del 95% a 12 meses: 73% (68; 78), 24 meses: 64% (59; 69), 36 meses: 58% (52; 63),
60 meses: 52% (46; 57) y 90 meses: 48% (42; 53)
- △--- Nivolumab (acontecimientos: 182/316), mediana e IC del 95%: 36,93 meses (28,25; 58,71)
Tasa de SG e IC del 95% a 12 meses: 74% (69; 79), 24 meses: 59% (53; 64), 36 meses: 52% (46; 57),
60 meses: 44% (39; 50) y 90 meses: 42% (36; 47)
- - ○ - - Ipilimumab (acontecimientos: 235/315), mediana e IC del 95%: 19,94 meses (16,85; 24,61)
Tasa de SG e IC del 95% a 12 meses: 67% (61; 72), 24 meses: 45% (39; 50), 36 meses: 34% (29; 39),
60 meses: 26% (22; 31) y 90 meses: 22% (18; 27)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (IC del 95%): 0,53 (0,44; 0,65)

Nivolumab vs ipilimumab - HR (IC del 95%): 0,63 (0,52; 0,77)

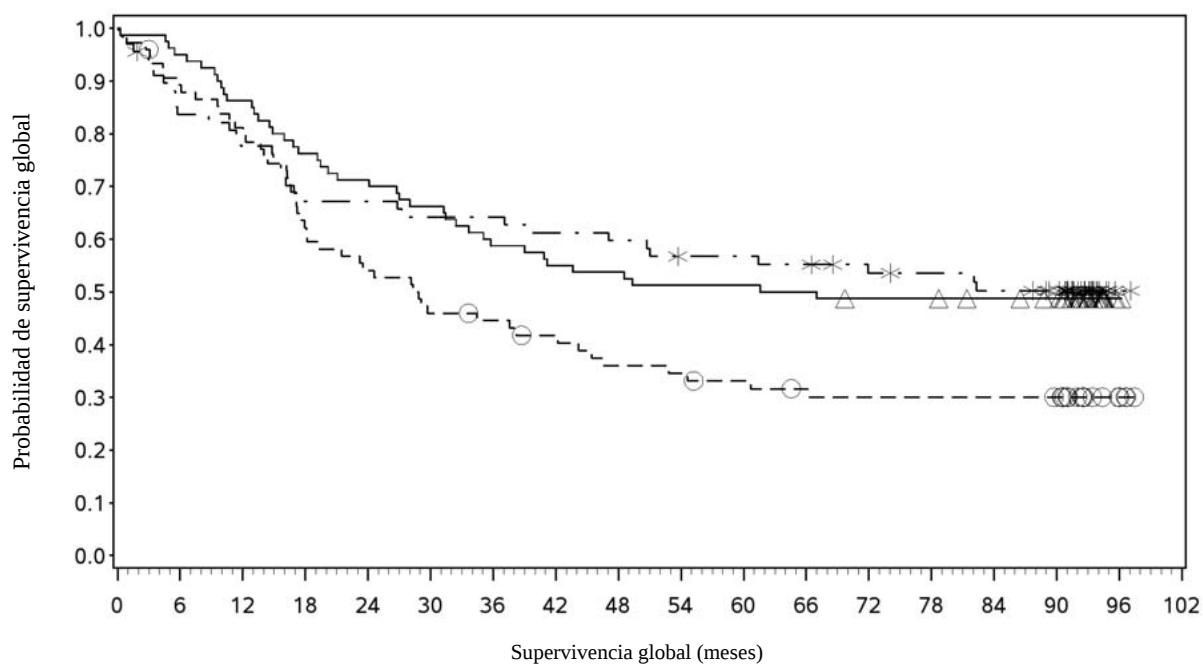
Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - HR (IC del 95%): 0,84 (0,68; 1,04)

Figura 9: supervivencia global según la expresión de PD-L1: cut off del 5% (CA209067) - Seguimiento mínimo de 90 meses



Número de sujetos en riesgo																	
Nivolumab+ipilimumab																	
210	178	146	139	130	123	116	109	106	104	102	100	98	96	96	88	6	-
Nivolumab																	
208	169	144	123	112	108	102	92	90	88	86	84	83	80	79	70	3	-
Ipilimumab																	
202	158	124	99	80	69	59	57	55	50	46	41	39	38	38	33	0	-
---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 109/210), mediana e IC del 95%: 65,94 (32,72; N.A.)																	
---△--- Nivolumab (acontecimientos: 121/208), mediana e IC del 95%: 35,94 meses (23,06; 60,91)																	
---○--- Ipilimumab (acontecimientos: 157/202), mediana e IC del 95%: 18,40 meses (13,70; 22,51)																	
Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (IC del 95%): 0,51 (0,40; 0,66)																	
Nivolumab vs. ipilimumab - HR (IC del 95%): 0,62 (0,49; 0,79)																	
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (IC del 95%): 0,83 (0,64; 1,07)																	

Expresión de PD-L1 $\geq 5\%$



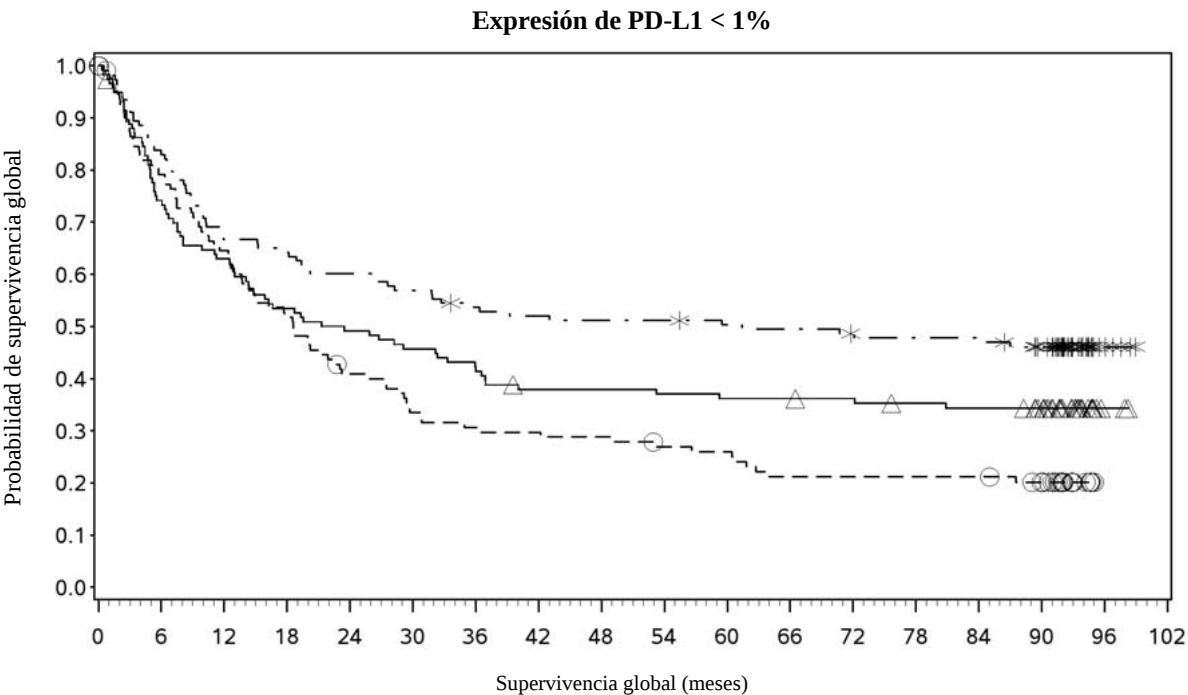
Número de sujetos en riesgo

Nivolumab+ipilimumab																
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1
Nivolumab																
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1
Ipilimumab																
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4

---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 33/68), mediana e IC del 95%: N.A. (39,06; N.A.)
 ---△--- Nivolumab (acontecimientos: 41/80), mediana e IC del 95%: 64,28 meses (33,64; N.A.)
 ---○--- Ipilimumab (acontecimientos: 51/75), mediana e IC del 95%: 28,88 meses (18,10; 44,16)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (IC del 95%): 0,61 (0,39; 0,94)
 Nivolumab vs. ipilimumab - HR (IC del 95%): 0,61 (0,41; 0,93)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (IC del 95%): 0,99 (0,63; 1,57)

Figura 10: supervivencia global según la expresión de PD-L1: cut off del 1% (CA209067) - Seguimiento mínimo de 90 meses



Número de sujetos en riesgo																
Nivolumab+ipilimumab																
123	102	82	79	74	70	65	63	62	62	62	60	59	57	56	50	5
Nivolumab																
117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	41	40	38	37	33	2
Ipilimumab																
113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	22	22	22	22	18	0

---*---

---△---

---○---

Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 66/123), mediana e IC del 95%: 61,44 (26,45; N.A.)

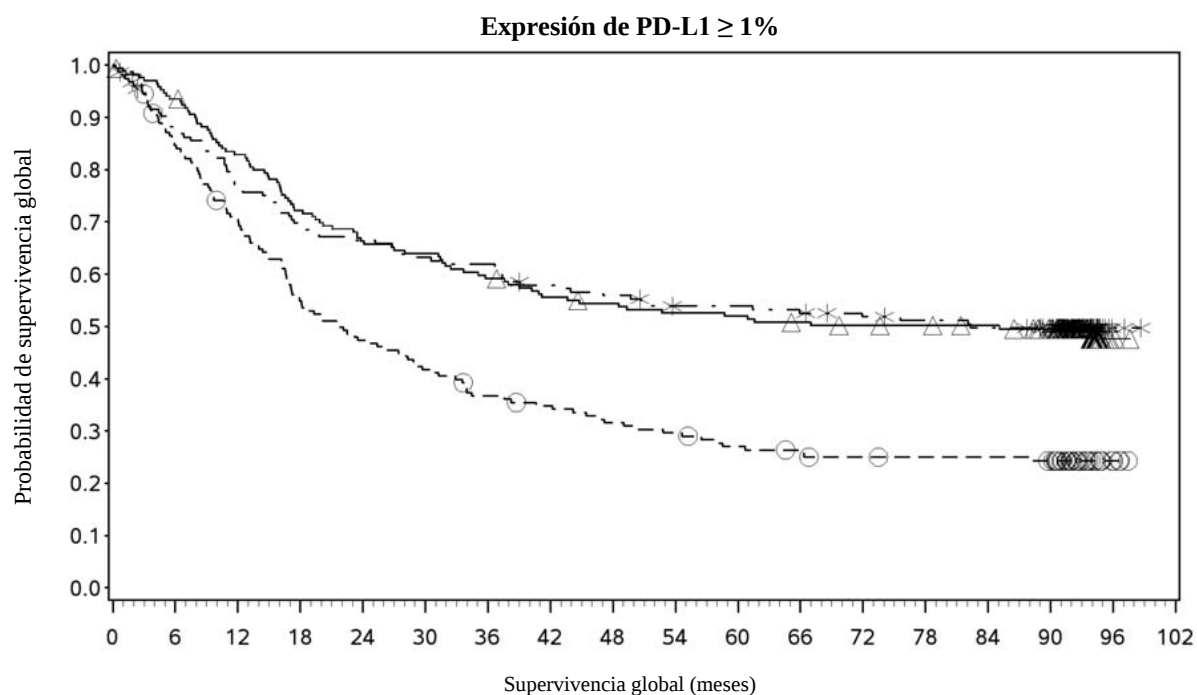
Nivolumab (acontecimientos: 76/117), mediana e IC del 95%: 23,46 meses (13,01; 36,53)

Ipilimumab (acontecimientos: 87/113), mediana e IC del 95%: 18,56 meses (13,67; 23,20)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (IC del 95%): 0,55 (0,40; 0,76)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (IC del 95%): 0,77 (0,57; 1,05)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (IC del 95%): 0,71 (0,51; 0,99)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab+ipilimumab																	
155	132	116	105	101	96	94	87	84	79	79	77	74	72	70	65	2	-
Nivolumab																	
171	159	140	122	112	108	100	93	90	87	86	83	81	80	78	70	2	-
Ipilimumab																	
164	137	113	88	76	67	58	54	49	46	41	39	36	35	35	33	4	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 76/155), mediana e IC del 95%: 82,30 (39,06; N.A.)

---△--- Nivolumab (acontecimientos: 86/171), mediana e IC del 95%: 85,09 meses (39,00; N.A.)

---○--- Ipilimumab (acontecimientos: 121/164), mediana e IC del 95%: 21,49 meses (16,85; 29,08)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (IC del 95%): 0,52 (0,39; 0,70)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (IC del 95%): 0,52 (0,39; 0,69)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (IC del 95%): 1,01 (0,74; 1,37)

El seguimiento mínimo para el análisis de TRO fue 90 meses. Las respuestas se resumen en la Tabla 20.

Tabla 20: respuesta objetiva (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Respuesta objetiva	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(IC del 95%)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Odds ratio (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(IC del 95%)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Respuesta completa (RC)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Respuesta parcial (RP)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Enfermedad estable (EE)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Duración de la respuesta			
Mediana (rango), meses	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Proporción ≥12 meses en duración	68%	73%	44%
Proporción ≥24 meses en duración	58%	63%	30%
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	59% (47,2; 69,6) 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	55% (47,2; 62,6) n=171	20% (13,7; 26,4) n=164

Ambos grupos 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 cerebrales y LDH en el nivel basal. Esta observación se mantuvo con los resultados de SG con un seguimiento mínimo de 90 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 grupos 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 19) después de 90 meses de seguimiento, con una mejor respuesta global de respuesta completa que se correlaciona con una tasa de supervivencia mejorada.

Después de 90 meses de seguimiento, la mediana de la duración de la respuesta para pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor ≥ 5% fue 78,19 meses (rango: 18,07-N.A.) en el grupo de la combinación, 77,21 meses (rango: 26,25-N.A.) en el grupo de nivolumab en monoterapia y 31,28 meses (rango: 6,08-N.A.) en el grupo 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: 61,93-N.A.) en el grupo de la combinación, fue 90,84 meses (rango: 50,43-N.A.) en el grupo de nivolumab en monoterapia y 19,25 meses (rango: 5,32-47,44) en el grupo 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 90 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 del 95%: 8,28; 32,0) y 11,7 meses (IC del 95%: 7,0; 19,32), mientras que aquellos en el grupo de nivolumab en monoterapia tuvieron una mediana de SLP de 5,62 meses (IC del 95%: 2,79; 9,46) y 8,18 meses (IC del 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 3,09 meses (IC del 95%: 2,79; 5,19) y 2,83 meses (IC del 95%: 2,76; 3,06), respectivamente.

Después de 90 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 del 95%: 57,0; 75,9; n = 103) y 54,0% (IC del 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 del 95%: 28,2; 48,1; n = 98) y 48,2% (IC del 95%: 41,4; 55,0; 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 del 95%: 15,2; 32,5; n = 100) y 17,2% (IC del 95%: 12,4; 22,9; n = 215).

Después de 90 meses de seguimiento, en los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva, la mediana de SG no se alcanzó en el grupo de la combinación y fue de 45,5 meses en el grupo de nivolumab en monoterapia. La mediana de la SG en los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva fue de 24,6 meses en el grupo de ipilimumab en monoterapia. En pacientes BRAF wild-type, la mediana de SG fue de 39,06 meses en el grupo de la combinación, 34,37 meses en el grupo de nivolumab en monoterapia y 18,5 meses en el grupo de ipilimumab en monoterapia. Los HRs de SG para nivolumab en combinación con ipilimumab vs. nivolumab en monoterapia fueron 0,66 (IC del 95%: 0,44; 0,98) para los pacientes con mutación BRAF[V600] positiva y 0,95 (IC del 95%: 0,74; 1,22) para los pacientes BRAF wild-type.

Formulación intravenosa

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

El ensayo CA209069 fue un ensayo de Fase 2, aleatorizado y 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 del 95%: 48,9; 72,4) en el grupo de combinación (n = 72) frente a 11% (IC del 95%: 3,0; 25,4) en el grupo de ipilimumab (n = 37). Las tasas de SG estimadas a los 2 y 3 años fueron del 68% (IC del 95%: 56; 78) y del 61% (IC del 95%: 49; 71) respectivamente para la combinación (n = 73) y del 53% (IC del 95%: 36; 68) y del 44% (IC del 95%: 28; 60) respectivamente para ipilimumab (n = 37).

Tratamiento neoadyuvante del CPNM

Formulación intravenosa

Ensayo de fase 3 aleatorizado y abierto de nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino frente a quimioterapia basada en platino (CA209816)

La seguridad y eficacia de nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino durante 3 ciclos se evaluaron en un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto (CA209816). El ensayo incluyó pacientes con estado funcional ECOG 0 o 1, enfermedad medible (de acuerdo a los criterios RECIST, versión 1.1) y cuyos tumores eran resecables, confirmados histológicamente como CPNM en estadio IB (≥ 4 cm), II o IIIA (según los criterios de estadificación de la 7ª edición de la AJCC/Union for International Cancer Control [UICC]).

Los siguientes criterios de selección definen a los pacientes con alto riesgo de recurrencia que se incluyen en la indicación terapéutica y son reflejo de una población de pacientes con enfermedad en estadio II-IIIa según los criterios de estadificación de la 7ª edición de la AJCC/UICC: cualquier paciente con un tamaño del tumor ≥ 5 cm; cualquier paciente con enfermedad N1 o N2 (independientemente del tamaño del tumor primario); pacientes con múltiples nódulos tumorales en el mismo lóbulo o en diferentes lóbulos ipsilaterales; pacientes con tumores invasivos de estructuras torácicas (invaden directamente la pleura visceral, la pleura parietal, la pared torácica, el diafragma, el nervio frénico, la pleura mediastínica, el pericardio parietal, el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, el cuerpo vertebral o la carina); o tumores que afecten al bronquio principal; o tumores asociados a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extienda a la región hiliar o afecte a todo el pulmón.

El ensayo no incluyó a pacientes con estado N2 con tumores que también invadían el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, el cuerpo vertebral, la carina o con nódulos tumorales separados en un lóbulo ipsilateral diferente.

Se excluyeron del ensayo los pacientes con CPNM irresecable o metastásico, con mutaciones conocidas de EGFR o translocaciones ALK (el análisis para las mutaciones de EGFR o las translocaciones ALK no era obligatorio en el momento de incorporarse al ensayo), neuropatía periférica de grado 2 o superior, enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica. La aleatorización se estratificó según el nivel de expresión de PD-L1 en el tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ o no cuantificable), el estadio de la enfermedad (IB/II vs. IIIA) y el sexo (hombre vs. mujer). Los pacientes se incluyeron con independencia de su expresión de PD-L1 en el tumor. Los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor se evaluaron utilizando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Un total de 358 pacientes se aleatorizaron para recibir nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino ($n = 179$) o quimioterapia basada en platino ($n = 179$). Los pacientes del grupo de nivolumab en combinación con quimioterapia recibieron 360 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia basada en platino cada 3 semanas durante un máximo de 3 ciclos. Los pacientes del grupo de quimioterapia recibieron quimioterapia basada en platino administrada cada 3 semanas durante un máximo de 3 ciclos. La quimioterapia basada en platino consistió en la elección del investigador de paclitaxel 175 mg/m^2 o 200 mg/m^2 y carboplatino AUC 5 o AUC 6 (cualquier histología); pemetrexed 500 mg/m^2 y cisplatino 75 mg/m^2 (histología no escamosa); o gemcitabina $1\,000 \text{ mg/m}^2$ o $1\,250 \text{ mg/m}^2$ y cisplatino 75 mg/m^2 (histología escamosa). En el grupo de quimioterapia, dos opciones adicionales de regímenes de tratamiento incluían vinorelbina 25 mg/m^2 o 30 mg/m^2 y cisplatino 75 mg/m^2 ; o docetaxel 60 mg/m^2 o 75 mg/m^2 y cisplatino 75 mg/m^2 (cualquier histología).

Las evaluaciones del tumor se realizaron al inicio, a los 14 días de la cirugía, cada 12 semanas después de la cirugía durante 2 años, luego cada 6 meses durante 3 años y cada año durante 5 años hasta recurrencia o progresión de la enfermedad. Las variables de eficacia primarias fueron la supervivencia

libre de eventos (SLE) basada en la evaluación del BICR y la tasa de respuesta patológica completa (RCp) mediante una revisión patológica independiente ciega (RIPC). La SG fue una variable de eficacia secundaria clave y las variables exploratorias incluyeron la viabilidad de la cirugía.

Las características basales en la población ITT estaban generalmente equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 65 años (rango: 34-84), con un 51% de pacientes de ≥ 65 años y un 7% de pacientes de ≥ 75 años; el 50% de los pacientes eran asiáticos, el 47% eran blancos y el 71% eran hombres. El estado funcional basal ECOG fue 0 (67%) o 1 (33%); el 50% de los pacientes eran PD-L1 $\geq 1\%$ y el 43% eran PD-L1 $< 1\%$; el 5% presentaba enfermedad en estadio IB, el 17% en estadio IIA, el 13% en estadio IIB y el 64% en estadio IIIA; el 51% tenía histología escamosa y el 49% no escamosa y el 89% de ellos eran fumadores o exfumadores. La cirugía definitiva se realizó en el 83% de los pacientes del grupo de nivolumab en combinación con quimioterapia y en el 75% de los pacientes del grupo de quimioterapia. El 14,8% de los pacientes del grupo de nivolumab en combinación con quimioterapia y el 25% de los pacientes del grupo de quimioterapia recibieron tratamiento sistémico adyuvante.

En el análisis final de RCp y en el análisis intermedio preespecificado de SLE (seguimiento mínimo de 21 meses), en todos los pacientes aleatorizados, se demostró una mejora estadísticamente significativa en la RCp y la SLE para los pacientes aleatorizados a nivolumab en combinación con quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola. La tasa de RCp fue del 24% en el grupo de nivolumab en combinación con quimioterapia, y del 2,2% en el grupo de quimioterapia (diferencia de RCp del 21,6%, IC del 99%: 13,0; 30,3; odds ratio de RCp del 13,9%, IC del 99%: 3,49; 55,75, valor-p estratificado $< 0,0001$). La mediana de SLE fue de 31,6 meses en el grupo de nivolumab en combinación con quimioterapia, y de 20,8 meses en el grupo de quimioterapia (HR = 0,63, IC del 97,38%: 0,43; 0,91; valor-p estratificado por log-rank 0,0052). En un análisis intermedio preespecificado, el HR para la SG (seguimiento mínimo de 21 meses) fue 0,57 (IC del 99,67%: 0,30; 1,07) para nivolumab en combinación con quimioterapia vs. quimioterapia.

En el análisis final de la SG con un seguimiento mínimo de 59,9 meses, el HR para la SG fue 0,72 (IC del 95,18%: 0,52; 1,00), con un valor-p estadísticamente significativo de 0,0479 (prueba de rangos logarítmicos estratificada) para nivolumab en combinación con quimioterapia vs. quimioterapia.

Análisis exploratorio del subgrupo según el nivel de expresión de PD-L1 y el estadio de la enfermedad

Los resultados clave de eficacia para el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor y estadio de la enfermedad II-IIIa obtenidos de un análisis exploratorio con un seguimiento mínimo de 32,9 meses se resumen en la Tabla 21.

Tabla 21: resultados de eficacia en pacientes con tumor PD-L1 $\geq 1\%$ y enfermedad en estadio II-IIIa* (CA209816)

	nivolumab + quimioterapia (n = 81)	quimioterapia (n = 86)
Supervivencia libre de eventos según BICR		
Acontecimientos	22 (27,2%)	39 (45,3%)
Hazard ratio ^a (IC del 95%)		0,49 (0,29; 0,83)
Mediana (meses) ^b (IC del 95%)	NA (44,42; NA)	26,71 (13,40; NA)
Respuesta patológica completa según BIPR		
Respuestas (IC del 95%) ^c	26 (32,1%) (22,2; 43,4)	2 (2,3%) (0,3; 8,1)
Diferencia de RCp (IC del 95%) ^d		29,8% (19,0; 40,7)

^a Basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox no estratificado.

^b Estimado de Kaplan-Meier.

^c Basado en el método de Clopper y Pearson.

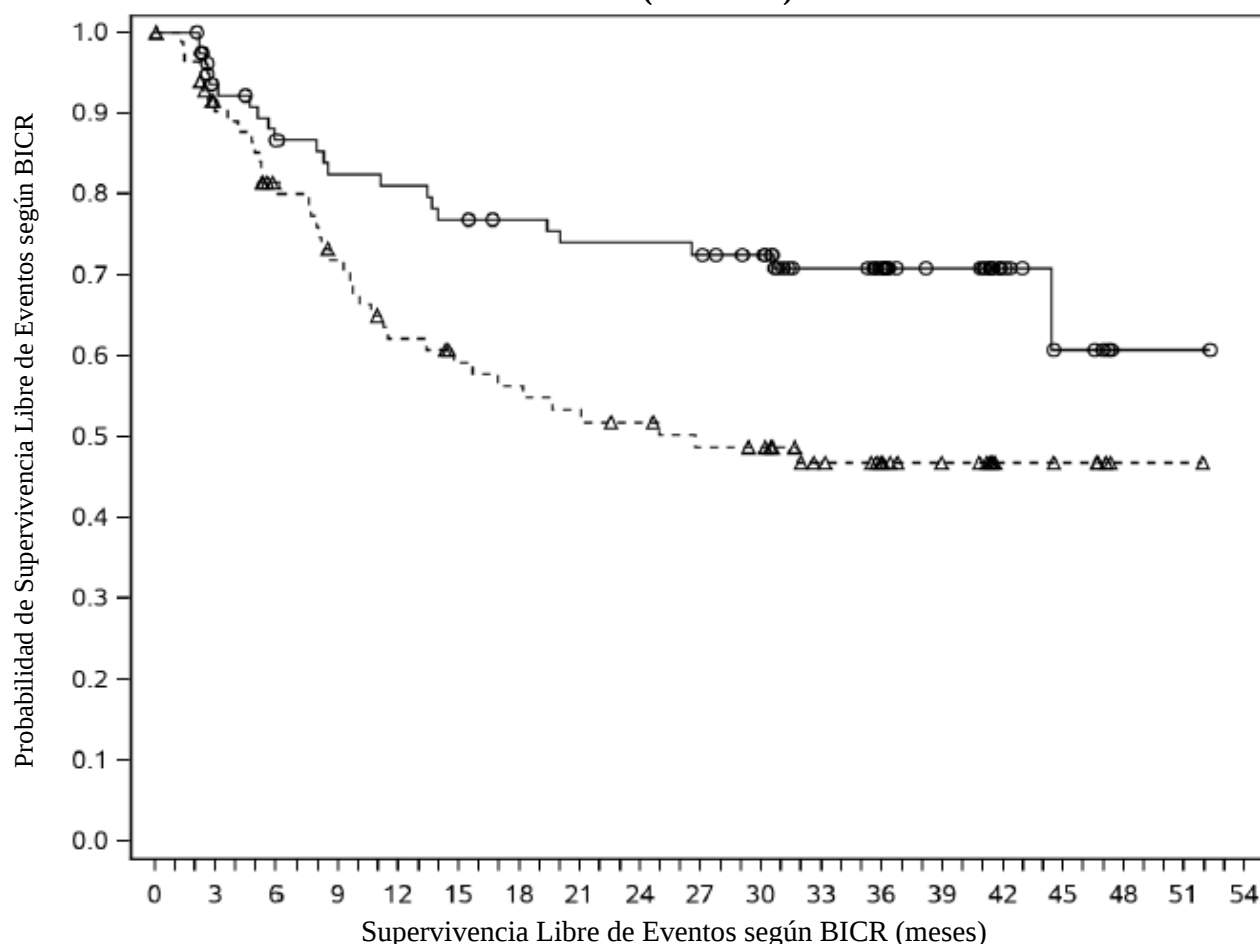
^d El intervalo de confianza del 95% bilateral para la diferencia no ponderada se calculó utilizando el método de Newcombe.

* Criterios de estadificación de la 7ª edición de la AJCC/UICC.

El seguimiento mínimo para la SLE fue de 32,9 meses, corte de datos: 06-sep-2022
Corte de datos de RCp: 28-jul-2020

Las curvas de Kaplan-Meier para la SLE para el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor y enfermedad en estadio II-IIIa, con un seguimiento mínimo de 32,9 meses, se muestran en la Figura 11.

Figura 11: curvas de Kaplan-Meier para la SLE en pacientes con tumor PD-L1 $\geq 1\%$ y enfermedad en estadio II-IIIa (CA209816)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + quimioterapia

81 69 62 59 58 55 53 51 51 50 47 37 32 21 10 5 1 1 0

Quimioterapia

86 71 60 52 44 40 38 36 34 31 30 23 18 14 7 6 1 1 0

—○— Nivolumab + quimioterapia (acontecimientos: 22/81), mediana e IC del 95%: NA (44,42; NA)

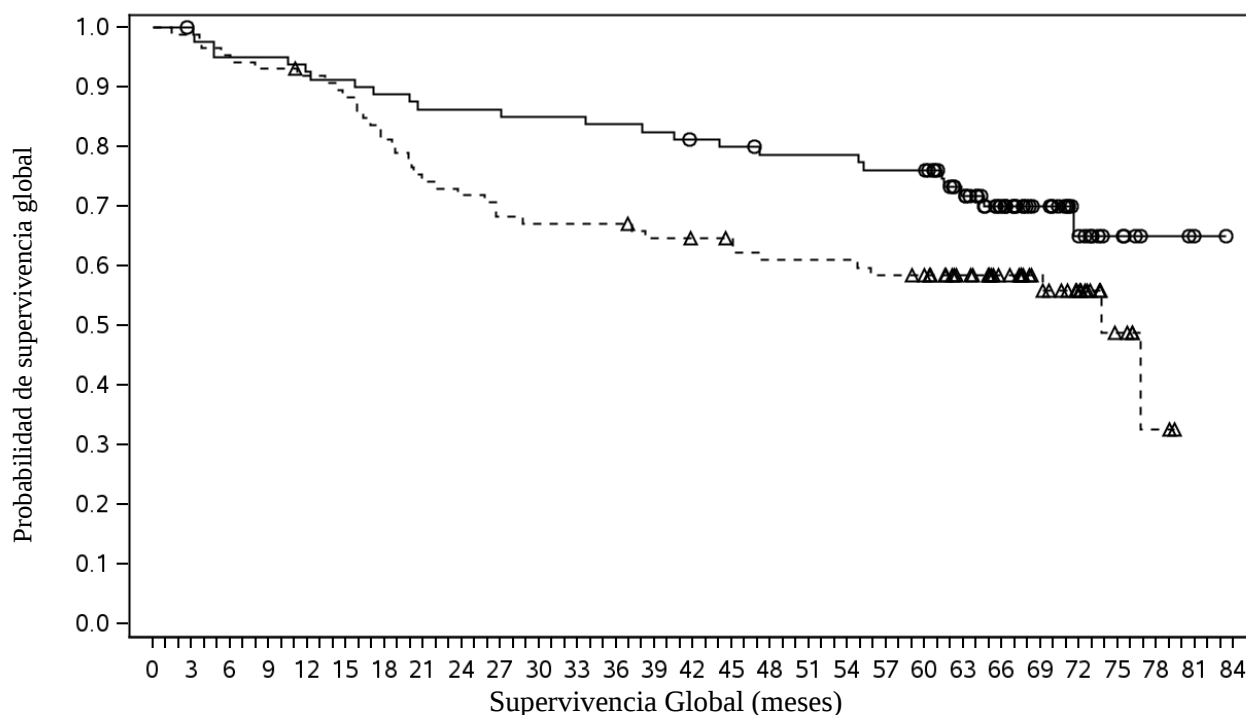
---△--- Quimioterapia (acontecimientos: 39/86), mediana e IC del 95%: 26,71 (13,40; NA)

Basado en el corte de datos: 06-sep-2022, seguimiento mínimo de 32,9 meses

En el momento del análisis actualizado de la SLE, se realizó un análisis intermedio de la SG (seguimiento mínimo de 32,9 meses). El HR exploratorio y descriptivo para la SG en pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor y enfermedad en estadio II-IIIa fue 0,43 (IC del 95%: 0,22; 0,83) para nivolumab en combinación con quimioterapia vs quimioterapia.

En el análisis final (seguimiento mínimo de 59,9 meses), el HR para la SG en pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor y enfermedad en estadio II-IIIa fue 0,59 (IC del 95%: 0,35; 0,98) para nivolumab en combinación con quimioterapia vs. quimioterapia. Las curvas de Kaplan-Meier correspondientes para la SG se muestran en la Figura 12.

Figura 12: curvas de Kaplan-Meier para la SG en pacientes con tumor PD-L1 $\geq 1\%$ y enfermedad en estadio II-III A (CA209816)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + quimioterapia

81 80 76 76 74 71 69 69 69 68 68 67 66 64 63 61 61 61 59 59 48 35 23 12 7 3 1 0

Quimioterapia

86 85 81 80 78 75 69 63 61 58 57 57 57 54 53 52 49 49 49 47 45 38 30 22 15 6 2 0 0

—○— Nivolumab + quimioterapia (acontecimientos: 24/81), mediana e IC del 95%: NA (71,59; NA)

---△--- Quimioterapia (acontecimientos: 38/86), mediana e IC del 95%: 73,72 (47,34; NA)

Basado en el corte de datos: 23-ene-2025, seguimiento mínimo de 59,9 meses

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del CPNM

Formulación intravenosa

Ensayo de fase 3, aleatorizado y doble ciego de nivolumab neoadyuvante en combinación con quimioterapia basada en platino frente a quimioterapia basada en platino y nivolumab adyuvante en monoterapia frente a placebo (CA20977T)

La seguridad y eficacia de nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino durante 4 ciclos, seguido de nivolumab en monoterapia, se evaluaron en un ensayo aleatorizado y doble ciego (CA20977T). En este ensayo se incluyeron pacientes con un estado funcional ECOG de 0 o 1 con CPNM reseccable, con sospecha o confirmación histológica de tumores en estadio IIA (> 4 cm) a IIIB (T3 T4 N2) (de acuerdo a la 8.ª edición del manual sobre los estadios del cáncer de la AJCC [American Joint Committee on Cancer Staging Manual]). Los pacientes se incluyeron con independencia de su expresión de PD-L1 en el tumor.

Los siguientes criterios de selección definen a los pacientes con alto riesgo de recurrencia que se incluyen en la indicación terapéutica y son reflejo de una población de pacientes con enfermedad en estadio IIA-IIIB según los criterios de estadificación de la 8.ª edición de la AJCC/UICC: cualquier paciente con un tamaño del tumor > 4 cm; cualquier paciente con enfermedad N1 o N2 (independientemente del tamaño del tumor primario); pacientes con múltiples nódulos tumorales en el mismo lóbulo o en diferentes lóbulos ipsilaterales; pacientes con tumores invasivos de estructuras torácicas (invaden directamente la pleura visceral, la pleura parietal, la pared torácica, el diafragma, el nervio frénico, la pleura mediastínica, el pericardio parietal, el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, el cuerpo vertebral o la carina); o tumores

que afecten al bronquio principal; o tumores asociados a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extienda a la región hiliar o afecte a todo el pulmón.

Se excluyeron del ensayo los pacientes con CPNM irresecable o metastásico, con mutaciones de EGFR o translocaciones conocidas ALK (el análisis para las translocaciones ALK no era obligatorio en el momento de incorporarse al ensayo), metástasis cerebrales, neuropatía periférica de grado 2 o superior, enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis no infecciosa activa (sintomática o que requiera tratamiento), enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica.

Un total de 461 pacientes se aleatorizaron para recibir nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino seguida de nivolumab en monoterapia (n = 229) o quimioterapia basada en platino seguida de placebo (n = 232). En la fase neoadyuvante, los pacientes recibieron 360 mg de nivolumab por vía intravenosa durante 30 minutos y quimioterapia basada en doblete de platino administrada cada 3 semanas, o placebo y quimioterapia basada en doblete de platino administrada cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, durante un máximo de 4 ciclos. Los pacientes de ambos grupos de tratamiento podían recibir radioterapia posoperatoria (PORT) como tratamiento estándar. En la fase adyuvante, en los 90 días posteriores a la cirugía, los pacientes recibieron 480 mg de nivolumab por vía intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas, o placebo administrado cada 4 semanas hasta progresión de la enfermedad, recurrencia o toxicidad inaceptable, durante un máximo de 13 ciclos. La quimioterapia basada en platino consistió en paclitaxel 175 mg/m² o 200 mg/m² y carboplatino AUC 5 o AUC 6 (cualquier histología); pemetrexed 500 mg/m² y cisplatino 75 mg/m² o carboplatino 5 AUC o 6 AUC (histología no escamosa); o cisplatino 75 mg/m² y docetaxel 75 mg/m² (histología escamosa).

Los factores de estratificación para la aleatorización fueron el nivel de expresión de PD-L1 del tumor ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$ frente a indeterminado/no evaluado), el estadio de la enfermedad (estadio II frente a estadio III) y la histología tumoral (escamosa frente a no escamosa). Los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor se evaluaron utilizando el test determinado usando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Las evaluaciones del tumor se realizaron al inicio, en los 14 días después de la última dosis del tratamiento neoadyuvante y antes de la cirugía, en los 7 días previos al inicio del tratamiento adyuvante tras la cirugía, cada 12 semanas tras la primera dosis del tratamiento adyuvante durante 2 años y, a partir de entonces, cada 24 semanas durante un máximo de 5 años y hasta que el BICR confirmase recurrencia o progresión de la enfermedad.

De los 442 pacientes de CA20977T, 256 (58%) tenían expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor según el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. La mediana de edad fue 66 años (rango: 35 a 86), con un 55% de pacientes de ≥ 65 años y un 7% de pacientes de ≥ 75 años; el 69% de los pacientes eran de raza blanca, el 28% eran asiáticos, el 2% eran de raza negra y el 75% eran hombres. El estado funcional basal ECOG fue 0 (59%) o 1 (41%); el 36% presentaba enfermedad en estadio II y el 64% en estadio III; el 24% eran N1 y el 39% eran N2, el 25% eran de estación única y el 14% de estaciones múltiples; el 61% tenían tumores con histología escamosa y el 39% no escamosa y el 91% de ellos eran fumadores o exfumadores.

El setenta y ocho por ciento de los pacientes del grupo de nivolumab neoadyuvante en combinación con quimioterapia basada en doblete de platino seguida de nivolumab adyuvante tuvieron cirugía definitiva, en comparación con el 77% de los pacientes del grupo de placebo neoadyuvante y quimioterapia basada en doblete de platino seguida de placebo. Aproximadamente el 5% de los pacientes de cada grupo de tratamiento recibieron PORT.

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de eventos (SLE) basada en la evaluación del BICR. Entre las variables de eficacia adicionales se incluyeron la supervivencia global (SG), la respuesta patológica completa (RCp) y la respuesta patológica mayor evaluadas mediante una revisión patológica independiente ciega (RIPC).

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLE en un análisis intermedio preespecificado en todos los pacientes aleatorizados con una mediana de seguimiento de 25,4 meses

(rango: 15,7-44,2 meses). No se alcanzó la mediana de SLE (IC del 95%: 28,94; NE) en el grupo de nivolumab en combinación con quimioterapia/nivolumab, y esta fue de 18,43 meses (IC del 95%: 13,63; 28,06) en el grupo de placebo con quimioterapia/placebo (HR = 0,58, IC del 97,36%: 0,42; 0,81; valor-p estratificado por log-rank 0,00025). En un análisis intermedio pre-especificado en todos los pacientes aleatorizados con una mediana de seguimiento de 41 meses (rango: 31,3-59,8 meses), no se alcanzó la mediana de SG ni en el grupo de nivolumab en combinación con quimioterapia/nivolumab ni en el grupo de placebo con quimioterapia/placebo (HR = 0,85, IC del 97,63%: 0,58; 1,25).

Análisis exploratorio de subgrupo según el nivel de expresión de PD-L1

En la Tabla 22 y en la Figura 13 se presenta la SLE para el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor, con una mediana de seguimiento de 41 meses (rango: 31,3-59,8 meses).

Tabla 22: resultados de eficacia en pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor (CA20977T)

	nivolumab con quimioterapia/nivolumab (n = 128)	placebo con quimioterapia/placebo (n = 128)
Supervivencia libre de eventos (SLE) según BICR		
Acontecimientos (%)	47 (37%)	70 (55%)
Mediana (meses) ^a (IC del 95%)	46,55 (35,81; NE)	15,08 (9,33; 31,41)
Hazard ratio ^b (IC del 95%)	0,53 (0,36; 0,76)	

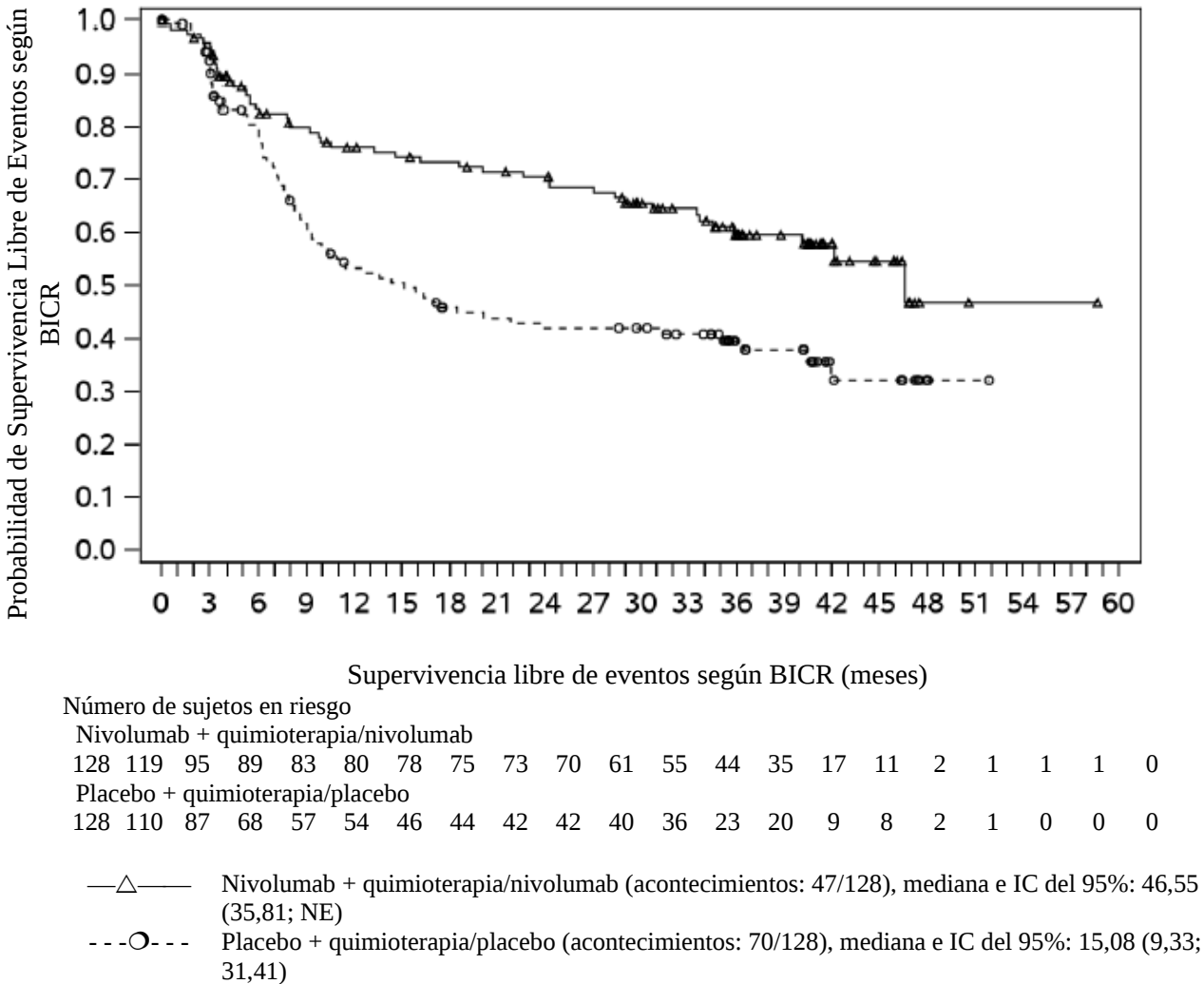
NE = no estimable

El seguimiento mínimo para la SLE fue de 31,3 meses; corte de datos: 11 de noviembre de 2024.

^a Estimado de Kaplan-Meier.

^b Basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox no estratificado.

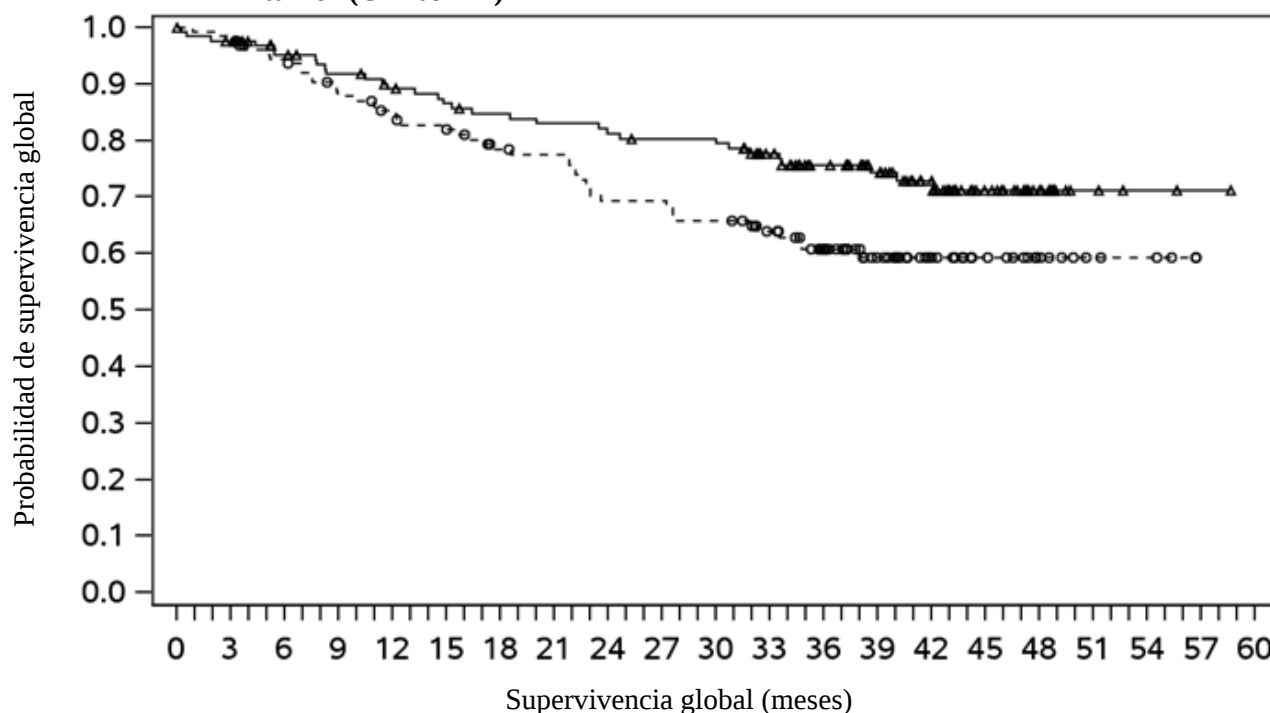
Figura 13: curvas de Kaplan-Meier de SLE en pacientes con PD-L1 ≥ 1% en el tumor (CA20977T)



Basado en el corte de datos: 11 de noviembre de 2024, seguimiento mínimo de 31,3 meses

En el momento del análisis actualizado de la SLE, se realizó un análisis intermedio de la SG (seguimiento mínimo de 31,3 meses). El HR exploratorio y descriptivo para la SG en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 1% en el tumor fue 0,61 (IC del 95%: 0,39; 0,97) para el grupo de nivolumab en combinación con quimioterapia/nivolumab frente al grupo de placebo con quimioterapia/placebo. Las curvas de Kaplan-Meier para la SG del subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 1% en el tumor se muestran en la Figura 14.

Figura 14: curvas de Kaplan-Meier de SG en pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en el tumor (CA20977T)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + quimioterapia/nivolumab

128 123 114 108 103 99 96 94 92 90 90 80 67 55 42 26 15 4 2 1 0

Placebo + quimioterapia/placebo

128 126 116 106 101 96 88 86 77 77 73 65 54 36 25 17 10 5 4 0 0

—△— Nivolumab + quimioterapia/nivolumab (acontecimientos: 31/128), mediana e IC del 95%: NA
 ---○--- Placebo + quimioterapia/placebo (acontecimientos: 46/128), mediana e IC del 95%: NA (38,08; NE)

Basado en el corte de datos: 11 de noviembre de 2024, seguimiento mínimo de 31,3 meses

Cáncer de pulmón no microcítico después de quimioterapia previa

CPNM de histología escamosa

Formulación intravenosa

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 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 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 < 10 mg diarios de prednisona o equivalente.

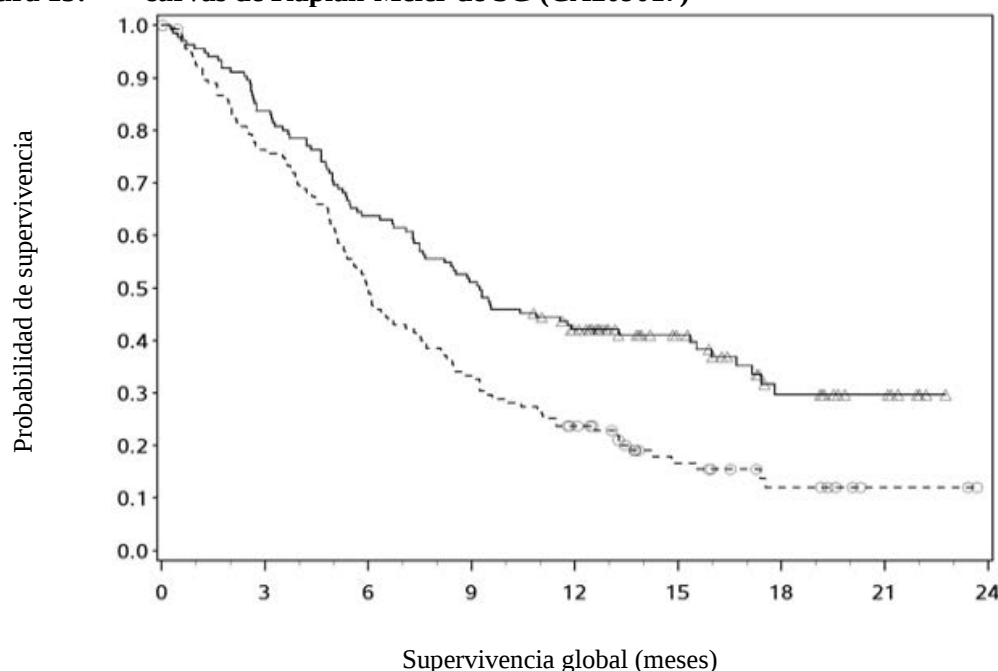
Un total de 272 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab 3 mg/kg; (n = 135) administrado de forma intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas o docetaxel (n = 137) 75 mg/m² cada 3 semanas. El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fue tolerado. Las evaluaciones del tumor según los RECIST, versión 1.1, se realizaron 9 semanas después de la aleatorización y se siguieron efectuando cada 6 semanas posteriormente. La variable

primaria de eficacia fue la SG y las variables secundarias de eficacia evaluadas por el investigador fueron la TRO y la SLP. Además, la mejoría en los síntomas y el estatus de salud global se evaluaron utilizando la media de la Escala de síntomas de cáncer de pulmón (ESCP) el índice de carga sintomática media y el EQ-5D la escala visual análoga (EQ-VAS), respectivamente.

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

Las curvas de Kaplan-Meier para la SG se muestran en la Figura 15.

Figura 15: curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209017)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab 3 mg/kg								
135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel								
137	103	68	45	30	14	7	2	0

----△---- Nivolumab 3 mg/kg (acontecimientos: 86/135), mediana e IC del 95%: 9,23 (7,33; 13,27)
 ---○--- Docetaxel (acontecimientos: 113/137), mediana e IC del 95%: 6,01 (5,13; 7,33)

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 del 95%: 0,77; 4,05) y TRO (9,1% vs. 16,7%). Debido al pequeño tamaño de muestra, no se pueden sacar conclusiones definitivas de estos datos.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 23.

Tabla 23: resultados de eficacia (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Análisis primario Seguimiento mínimo: 10,6 meses		
Supervivencia global		
Acontecimientos	86 (63,7%)	113 (82,5%)
Hazard ratio		0,59
IC del 96,85%		(0,43; 0,81)
valor-p		0,0002
Mediana (IC del 95%) meses	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Respuesta objetiva confirmada		
(IC del 95%)	27 (20,0%) (13,6; 27,7)	12 (8,8%) (4,6; 14,8)
Odds ratio (IC del 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 de tiempo hasta la 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 del 95%		(0,47; 0,81)
valor-p		< 0,0004
Mediana (IC del 95%) (meses)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Análisis actualizado Seguimiento mínimo: 24,2 meses		
Supervivencia global^a		
Acontecimientos	110 (81,4%)	128 (93,4%)
Hazard ratio		0,62
IC del 95%		(0,47; 0,80)
Tasa (IC del 95%) a los 24 meses	22,9 (16,2; 30,3)	8 (4,3; 13,3)
Respuesta objetiva confirmada		
(IC del 95%)	20,0% (13,6; 27,7)	8,8% (4,6; 14,8)
Mediana de la duración de la respuesta		
Meses (rango)	25,2 (2,9-30,4)	8,4 (1,4 ⁺ -18,0 ⁺)
Supervivencia libre de progresión		
Tasa (IC del 95%) a los 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 del 95%		(0,48; 0,79)
Tasa (IC del 95%) a los 60 meses	12,3 (7,4; 18,5)	3,6 (1,4; 7,8)
Respuesta objetiva confirmada		
(IC del 95%)	20,0% (13,6; 27,7)	8,8% (4,6; 14,8)
Mediana de la duración de la respuesta		
Meses (rango)	25,2 (2,9-70,6 ⁺)	7,5 (0,0 ⁺ -18,0 ⁺)
Supervivencia libre de progresión		
Tasa (IC del 95%) a los 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 grupo 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.

Formulación intravenosa

Ensayo de grupo único de fase 2 (CA209063)

El ensayo CA209063 fue un ensayo de un solo grupo, 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 del 95%: 8,7; 22,2%), una mediana de SG de 8,21 meses (IC del 95%: 6,05; 10,9) y una mediana de SLP de 1,87 meses (IC del 95%: 1,77; 3,15). La SLP se midió por RECIST, versión 1.1. La tasa estimada de supervivencia a 1 año fue 41%.

Formulación intravenosa

Ensayo de fase 2 de un solo grupo (CA209171)

El ensayo CA209171 fue un ensayo abierto, de un solo grupo de nivolumab en monoterapia en pacientes con CPNM avanzado o metastásico de histología escamosa previamente tratado. La seguridad fue la variable primaria y la eficacia fue la variable secundaria. De los 811 pacientes tratados, 103 (13%) tenían un estado funcional ECOG de 2, 686 (85%) tenían < 75 años y 125 (15%) tenían ≥ 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 24 a continuación.

Tabla 24: 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 del 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

Formulación intravenosa

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 o 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 < 10 mg diarios de prednisona o equivalente.

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

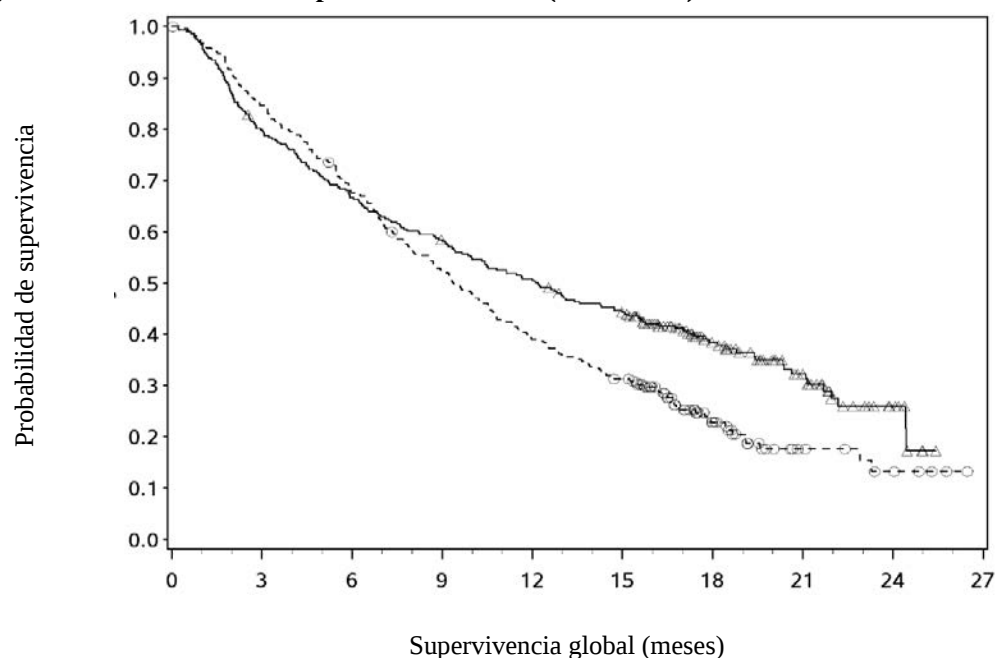
variable primaria de eficacia fue la SG. Las variables secundarias de eficacia clave evaluadas por el investigador fueron la TRO y la SLP. Se realizaron análisis adicionales de subgrupos preespecificados para evaluar la eficacia de la expresión de PD-L1 en el tumor a niveles predefinidos de 1%, 5% y 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. Los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor se evaluaron utilizando 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 16.

Figura 16: 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

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

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

El ensayo demostró aumento estadísticamente significativo en la SG en los pacientes aleatorizados en el grupo 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 25.

Tabla 25: resultados de eficacia (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Análisis intermedio preespecificado		
Seguimiento mínimo: 13,2 meses		
Supervivencia global		
Acontecimientos	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Hazard ratio ^a (IC del 95,92%)		0,73 (0,59; 0,89)
valor-p ^b		0,0015
Mediana (IC del 95%) meses	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)
Respuesta objetiva confirmada		
(IC del 95%)	56 (19,2%) (14,8; 24,2)	36 (12,4%) (8,8; 16,8)
Odds ratio (IC del 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 de tiempo hasta 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 IC del 95%		0,92 (0,77; 1,11)
valor-p		0,3932
Mediana (IC del 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 del 95%)		0,75 (0,63; 0,91)
Tasa (IC del 95%) a 24 meses	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
Respuesta objetiva confirmada		
(IC del 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)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Supervivencia libre de progresión		
Tasa (IC del 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 del 95%)		0,70 (0,58; 0,83)
Tasa (IC del 95%) a 60 meses	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)
Respuesta objetiva confirmada		
(IC del 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 del 95%) a los 60 meses	7,5 (4,5; 11,4)	Todos los pacientes que habían progresado fueron censurados, o perdidos para el seguimiento

^a Derivado de un modelo de riesgo proporcional estratificado.

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

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

^d Diecisiete pacientes (6%) aleatorizados al grupo 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 26 resume los resultados de TRO y SG según la expresión de PD-L1 en el tumor.

Tabla 26: TRO y SG según la expresión de PD-L1 en el tumor (CA209057)

Expresión de PD-L1	nivolumab	docetaxel	
TRO según la expresión de PD-L1 en el tumor			
Seguimiento mínimo: 13,2 meses			
			Odds Ratio (IC del 95%)
< 1%	10/108 (9,3%) IC del 95%: 4,5; 16,4	15/101 (14,9%) IC del 95%: 8,6; 23,3	0,59 (0,22; 1,48)
≥ 1%	38/123 (30,9%) IC del 95%: 22,9; 39,9	15/123 (12,2%) IC del 95%: 7,0; 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
≥ 1% a < 10% ^a	6/37 (16,2%) IC del 95%: 6,2; 32,0	5/44 (11,4%) IC del 95%: 3,8; 24,6	1,51 (0,35; 6,85)
≥ 10% a < 50% ^a	5/20 (25,0%) IC del 95%: 8,7; 49,1	7/33 (21,2%) IC del 95%: 9,0; 38,9	1,24 (0,26; 5,48)
≥ 50% ^a	27/66 (40,9%) IC del 95%: 29,0; 53,7	3/46 (6,5%) IC del 95%: 1,4; 17,9	9,92 (2,68; 54,09)
SG por expresión de PD-L1 en el tumor			
Seguimiento mínimo: 13,2 meses			
	Número de acontecimientos (número de pacientes)		Hazard ratio no estratificado (IC 95%)
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
≥ 1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
≥ 1% a < 10% ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
≥ 10% a < 50% ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30; 1,23)
≥ 50% ^a	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20; 0,53)
Análisis actualizado			
Seguimiento mínimo: 24,2 meses			
< 1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)
Análisis actualizado			
Seguimiento mínimo: 62,7 meses			
< 1%	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66; 1,16)
≥ 1%	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42; 0,73)

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

Una mayor proporción de pacientes fallecieron dentro de los 3 primeros meses en el grupo 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 (CCR)

Formulación intravenosa

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

La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg para el tratamiento del CCR avanzado/metastásico se evaluó en un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto (CA209214). El ensayo incluyó pacientes (18 años o mayores) con carcinoma de células renales con un componente de células claras avanzado o metastásico, no tratado previamente. La población evaluada para la eficacia primaria incluyó pacientes de riesgo intermedio/alto con al menos 1 o más de 6 factores de riesgo pronósticos de acuerdo al criterio del consorcio internacional sobre bases de datos del carcinoma de células renales metastásico (IMDC, por sus siglas en inglés) (menos de un año desde el momento del diagnóstico inicial de carcinoma de células renales hasta la aleatorización, puntuación de < 80% del Karnofsky Performance Score (KPS), hemoglobina menor del límite inferior normal, calcio corregido mayor de 10 mg/dl, recuento de plaquetas mayor del límite superior normal y recuento absoluto de neutrófilos mayor del límite superior normal). Este ensayo incluyó pacientes con independencia de su expresión de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del ensayo los pacientes con puntuación Karnofsky de <70% y pacientes con algún antecedente o presencia de metástasis cerebrales, enfermedad autoinmune activa, o condiciones médicas que 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 ocurra más tarde. El tratamiento más allá de la progresión, establecida por el investigador según criterios RECIST, versión 1.1, se permitió si el paciente presentaba beneficio clínico y toleraba el medicamento del ensayo según lo determinado por el investigador. Las medidas primarias de los resultados de eficacia fueron SG, TRO y SLP determinadas por un BICR en pacientes de riesgo intermedio/alto.

En general, las características basales estaban equilibradas entre los dos grupos. La mediana de edad era de 61 años (rango: 21-85) con 38% $\geq$ 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.

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

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

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

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

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Hazard ratio ^a		0,73
IC del 95%		(0,61; 0,87)
Mediana (IC del 95%)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
Respuesta objetiva confirmada (BICR)		
(IC del 95%)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Diferencia en TRO (IC del 95%) ^{d,e}		16,2 (10,0; 22,5)
Respuesta completa (RC)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Respuesta parcial (RP)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Enfermedad estable (EE)	131 (30,8%)	187 (44,3%)
Mediana de la duración de la respuesta^g		
Meses (rango)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
Mediana de tiempo hasta la respuesta		
Meses (rango)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

^a Basado en un modelo de riesgo proporcional estratificado.

^b Basado en una prueba de rangos logarítmicos estratificada.

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

^d Diferencia ajustada por estrato.

^e Basado en el método DerSimonian-Laird estratificado.

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

^g Calculada utilizando el método de Kaplan-Meier.

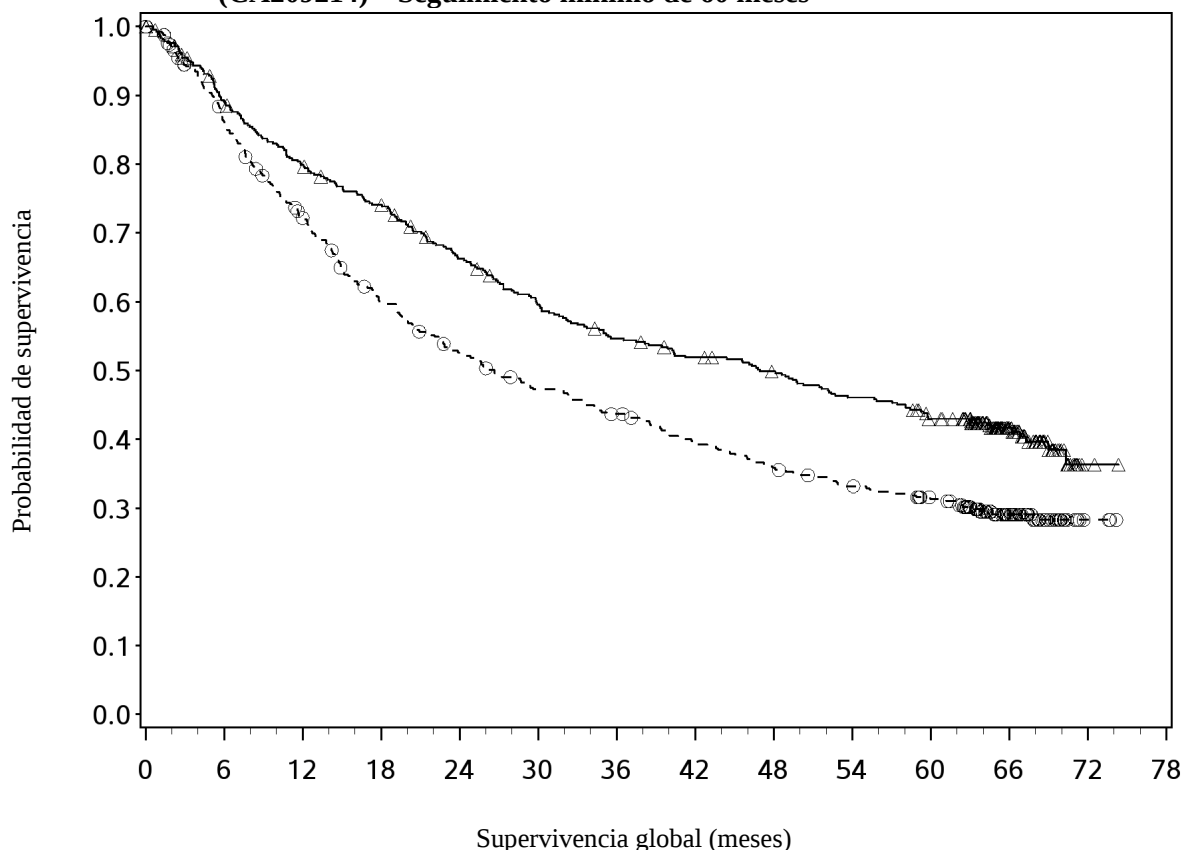
^h El valor-p se compara con un alfa de 0,009 para conseguir significación estadística.

"+" indica una observación censurada.

NE = no estimable

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

Figura 17: curvas de Kaplan-Meier para SG en pacientes de riesgo intermedio/alto (CA209214) – Seguimiento mínimo de 60 meses



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab

425 372 332 306 270 241 220 207 196 181 163 79 2 0

Sunitinib

422 353 291 237 206 184 169 151 137 125 112 58 3 0

---△--- Nivolumab + ipilimumab (acontecimientos: 242/425), mediana e IC del 95,0%: 46,95 (35,35; 57,43)

---○--- Sunitinib (acontecimientos: 282/422), mediana e IC del 95,0%: 26,64 (22,08; 33,54)

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

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

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

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

Formulación intravenosa

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

La seguridad y eficacia de nivolumab 240 mg en combinación con cabozantinib 40 mg para el tratamiento de primera línea del CCR avanzado/metastásico, se evaluó en un ensayo de fase 3, aleatorizado, abierto (CA2099ER). El ensayo incluyó pacientes (18 años o mayores) con CCR con un componente de células claras avanzado o metastásico, estado funcional de Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$ y enfermedad medible según RECIST, versión 1.1 con independencia de su estado PD-L1 o grupo de riesgo de IMDC. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune u otra condición médica que requiriera inmunosupresión sistémica, pacientes con tratamiento previo con un anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 o anti-CTLA-4, hipertensión mal controlada a pesar del tratamiento antihipertensivo, metástasis cerebrales activas e insuficiencia suprarrenal no controlada. Los pacientes se estratificaron por la puntuación pronóstica IMDC, la expresión tumoral PD-L1 y la región.

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

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

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

Tabla 28: resultados de eficacia (CA2099ER)

	nivolumab + cabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Hazard ratio ^a	0,51	
IC del 95%	(0,41; 0,64)	
valor-p ^{b, c}	< 0,0001	
Mediana (IC del 95%) ^d	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Supervivencia global		
Acontecimientos	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Hazard ratio ^a	0,60	
IC del 98,89%	(0,40; 0,89)	
valor-p ^{b, c, e}	0,0010	
Mediana (IC del 95%)	N.E.	N.E. (22,6; N.E.)
Tasa (IC del 95%)		
A los 6 meses	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
Respuesta objetiva confirmada (BICR)		
	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(IC del 95%) ^f	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Diferencia en TRO (IC del 95%) ^g	28,6 (21,7; 35,6)	
valor-p ^h	< 0,0001	
Respuesta completa (RC)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Respuesta parcial (RP)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Enfermedad estable (EE)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Mediana de la duración de la respuesta^d		
Meses (rango)	20,17 (17,31-N.E.)	11,47 (8,31-18,43)
Mediana del tiempo hasta la respuesta		
Meses (rango)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

- ^a Modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado. El hazard ratio es nivolumab y cabozantinib sobre sunitinib.
- ^b Prueba de log-rank estratificada por puntuación pronóstica IMDC (0, 1-2, 3-6), expresión tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ o indeterminada) y región (EE. UU./Canadá/Europa Occidental/Norte de Europa, Resto del mundo) como se incluyó en el IRT.
- ^c Valores-p bilaterales de la prueba log-rank estratificada.
- ^d Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.
- ^e Límite para el valor-p de significación estadística $< 0,0111$.
- ^f IC basado en el método de Clopper y Pearson.
- ^g Diferencia ajustada por estratos en la tasa de respuesta objetiva (nivolumab + cabozantinib - sunitinib) basada en DerSimonian y Laird.
- ^h Valor-p bilateral de la prueba CMH.
- NE = no estimable

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

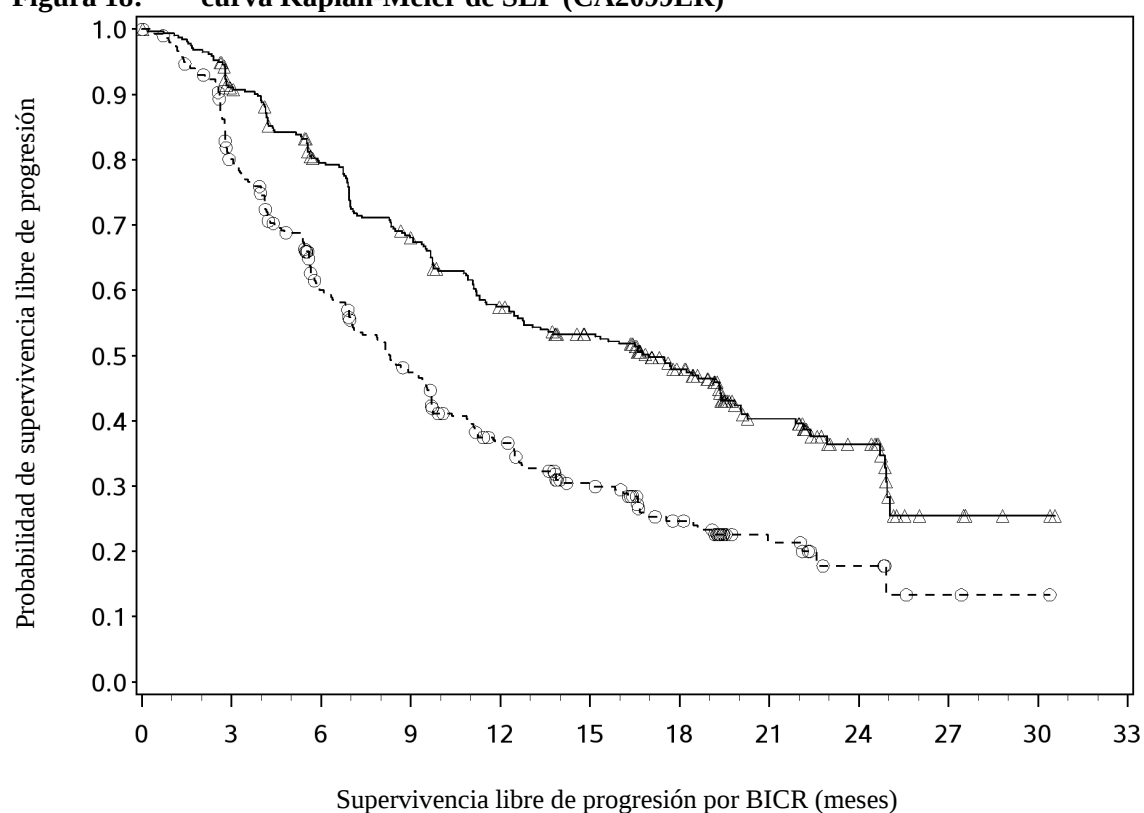
Se observó un beneficio en la SLP en el grupo de nivolumab en combinación con cabozantinib frente a sunitinib, independientemente de la categoría de riesgo IMDC. No se alcanzó la mediana de la SLP en el grupo de riesgo bajo para nivolumab en combinación con cabozantinib, y fue 12,81 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,60; IC del 95%: 0,37; 0,98). La mediana de la SLP en el grupo de riesgo intermedio fue 17,71 meses para nivolumab en combinación con cabozantinib y 8,38 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,54; IC del 95%: 0,41; 0,73). La mediana de la SLP en el grupo de riesgo

alto fue 12,29 meses para nivolumab en combinación con cabozantinib y 4,21 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,36; IC del 95%: 0,23; 0,58).

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

Se realizó un análisis actualizado de SLP y SG cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 16,0 meses y una mediana de seguimiento de 23,5 meses (ver Figuras 18 y 19). El hazard ratio de la SLP fue 0,52 (IC del 95%: 0,43; 0,64). El hazard ratio de la SG fue 0,66 (IC del 95%: 0,50; 0,87). Los datos actualizados de eficacia (SLP y SG) en subgrupos para las categorías de riesgo IMDC y los niveles de expresión de PD-L1 confirmaron los resultados originales. Con el análisis actualizado, se alcanzó la mediana de SLP para el grupo de riesgo bajo.

Figura 18: curva Kaplan-Meier de SLP (CA2099ER)

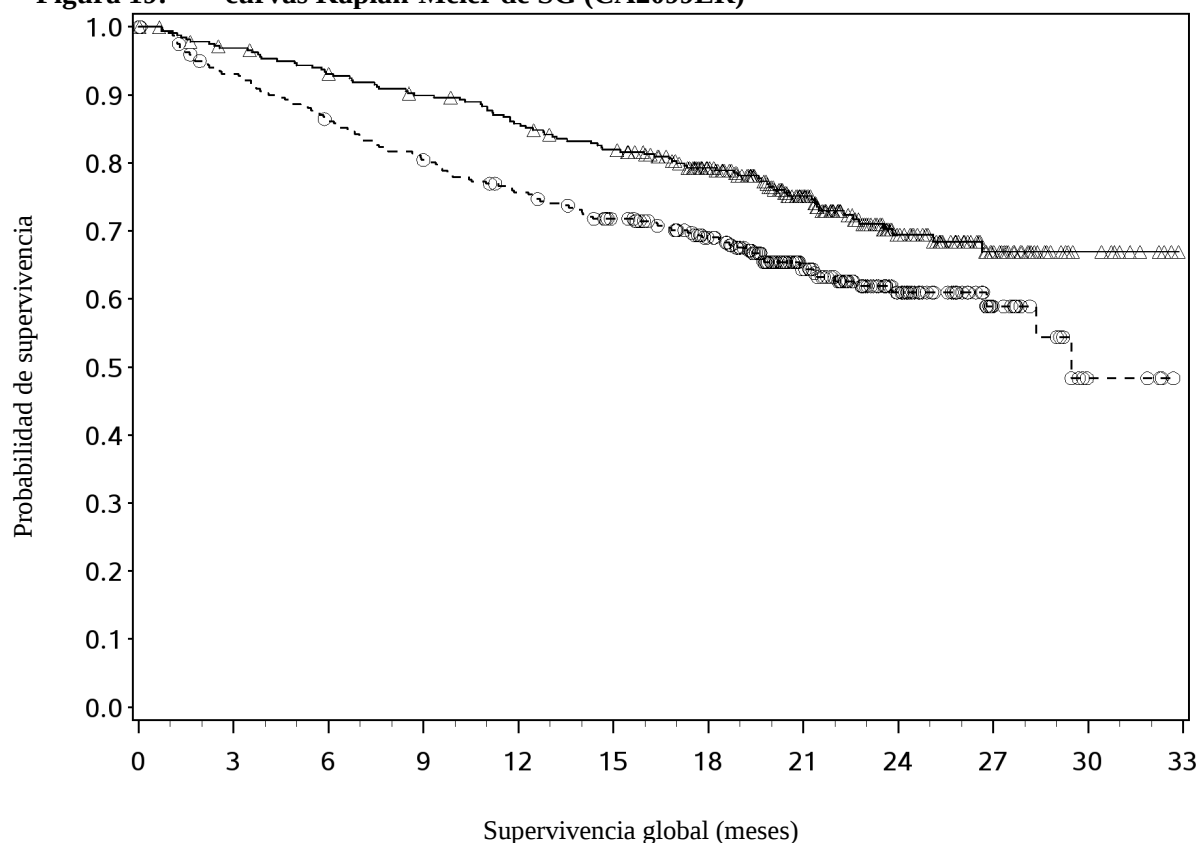


Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + cabozantinib											
323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Sunitinib											
328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

- △---- Nivolumab + cabozantinib (acontecimientos: 175/323), mediana e IC del 95,0%: 16,95 (12,58; 19,38)
- Sunitinib (acontecimientos: 206/328), mediana e IC del 95,0%: 8,31 (6,93; 9,69)

Figura 19: curvas Kaplan-Meier de SG (CA2099ER)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + cabozantinib

323 308 295 283 269 255 220 147 84 40 10 0

Sunitinib

328 295 272 254 236 217 189 118 62 22 4 0

---△--- Nivolumab + cabozantinib (acontecimientos: 86/323), mediana e IC del 95%: NE

---○--- Sunitinib (acontecimientos: 116/328), mediana e IC del 95%: 29,47 (28,35; NE)

Formulación subcutánea

Ensayo de fase 3 aleatorizado y abierto frente a nivolumab por vía intravenosa (CA20967T)

La seguridad y la eficacia de la formulación de nivolumab por vía subcutánea se evaluó en un ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico en pacientes con CCR de células claras avanzado o metastásico (CA20967T). Se aleatorizó a pacientes mayores de 18 años de edad con confirmación histológica de CCR con componente de células claras avanzado o metastásico, incluidos pacientes con características sarcomatoides, y que habían recibido un máximo de 2 pautas de tratamiento sistémico previas para recibir nivolumab 1 200 mg cada 4 semanas por vía subcutánea o nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas por vía intravenosa. Se excluyó del ensayo a los pacientes con metástasis sintomáticas y sin tratar del SNC, con metástasis leptomenígeas, con neoplasias malignas concurrentes que requirieran tratamiento o antecedentes de neoplasia maligna previa en los 2 años anteriores, con una enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada, o que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de los puntos de control. Los pacientes con metástasis estables y asintomáticas del SNC que no necesitaban tratamiento inmediatamente eran aptos si no había evidencias de progresión en los 28 días previos a la primera dosis del medicamento del ensayo.

Los factores de estratificación para la aleatorización fueron el peso (< 80 kg frente a $\geq$ 80 kg) y la clasificación de riesgo del consorcio internacional sobre bases de datos del carcinoma de células renales metastásico (IMDC, por sus siglas en inglés) (riesgo bajo frente a intermedio frente a alto).

El objetivo principal del ensayo fue demostrar la no inferioridad de la C_{avgd28} y la C_{minss} de nivolumab en suero para la administración de nivolumab por vía subcutánea frente a su administración por vía intravenosa (ver sección 5.2). El objetivo secundario clave del ensayo fue demostrar la no inferioridad de la TRO para la administración de nivolumab por vía subcutánea frente a su administración por vía intravenosa, evaluada por un comité de revisión central independiente y con enmascaramiento (BICR, por sus siglas en inglés). Los objetivos secundarios adicionales fueron evaluar la duración de la respuesta (DR), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

Un total de 495 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab por vía subcutánea (n = 248) o nivolumab por vía intravenosa (n = 247). La mediana de edad fue de 65 años (rango: 20 a 93) con el 51% $\geq$ 65 años de edad y el 14% $\geq$ 75 años de edad, el 85% de raza blanca, el 0,8% asiáticos y el 0,4% de raza negra, y el 68% hombres. El cincuenta y siete por ciento de los pacientes pesaba < 80 kg y el 43% pesaba $\geq$ 80 kg. El estado funcional basal de Karnofsky fue 70 (7%), 80 (20%), 90 (34%) o 100 (39%). La distribución de pacientes por categorías de riesgo IMDC fue 21% bajo, 62% intermedio y 17% alto.

En el ensayo se demostró la no inferioridad de nivolumab 1 200 mg administrados por vía subcutánea frente a nivolumab 3 mg/kg administrados por vía intravenosa (ver sección 5.2). En el análisis primario (seguimiento mínimo de 8 meses), la TRO fue del 24,2% (IC del 95%: 19,0; 30,0) para la administración de nivolumab por vía subcutánea y del 18,2% (IC del 95%: 13,6; 23,6) para la administración de nivolumab por vía intravenosa. La estimación de la tasa de riesgo de la respuesta objetiva fue del 1,33 (IC del 95%: 0,94; 1,88). Para declarar la no inferioridad, el extremo inferior del IC del 95% bilateral de la tasa de riesgo de la respuesta objetiva debía ser $\geq$ 0,60. Los resultados de eficacia actualizados con un seguimiento mínimo de 14,9 meses (corte de datos clínicos: 21-febrero-2024) se muestran en la Tabla 29.

Tabla 29: resultados de eficacia (CA20967T)

	Nivolumab por vía subcutánea	Nivolumab por vía intravenosa
TRO ^a según BICR % (n/N)	26,6% (66/248)	20,6% (51/247)
IC del 95% ^b	(21,2; 32,6)	(15,8; 26,2)
Estimación de la tasa de riesgo de la respuesta objetiva (IC del 95%) ^{c, d}	1,28 (0,93; 1,77)	
DR ^a según BICR Mediana, meses (IC del 95%) ^e	13,57 (8,57; NE)	NA (15,7; NE)

NA = no alcanzada, NE = no estimable

^a Análisis descriptivo.

^b Intervalo de confianza basado en el método Clopper y Pearson.

^c Estratificación por peso (< 80 kg frente a $\geq$ 80 kg) y grupo de riesgo según IMDC (bajo frente a intermedio frente a alto).

^d Tasa de riesgo ajustada por estratos (nivolumab por vía subcutánea sobre nivolumab por vía intravenosa) mediante el método de Mantel-Haenszel.

^e Mediana computada usando el método de Kaplan-Meier.

Formulación intravenosa

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 o 2 regímenes de tratamiento antiangiogénico y no más de 3 tratamientos sistémicos previos. Los pacientes tenían que tener una puntuación de $\geq$ 70% del Karnofsky Performance Score (KPS). Este ensayo incluyó pacientes independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor. Pacientes con antecedentes o presencia de metástasis cerebrales, tratados previamente con un inhibidor de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR, por sus siglas en inglés, *mammalian target of rapamycin*), cualquier enfermedad autoinmune activa, o condición médica que requiriera tratamiento sistémico de inmunosupresión fueron excluidos del ensayo.

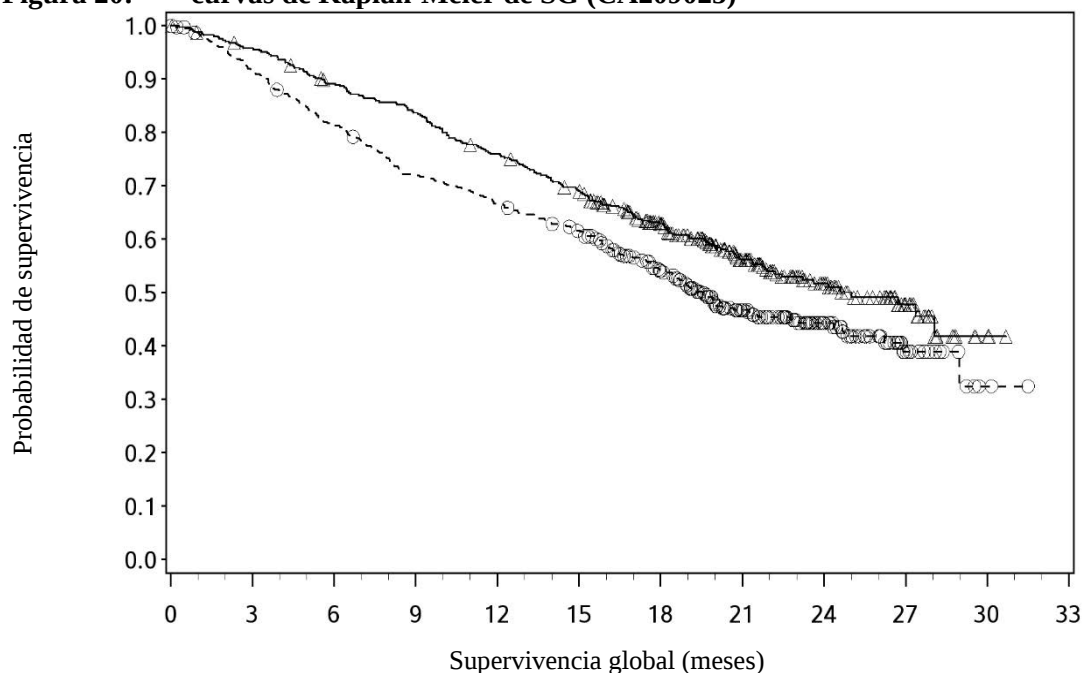
Un total de 821 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab (n = 410) administrado por vía intravenosa durante 60 minutos con una concentración de 3 mg/kg cada 2 semanas o everolimus (n = 411) 10 mg al día, administrado por vía oral. El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico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

Las características basales fueron generalmente similares para ambos grupos. La mediana de edad fue 62 años (rango: 18-88) con 40% ≥ 65 años y 9% ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes eran varones (75%) y de raza blanca (88%), estaban representados todos los grupos de riesgo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, y el 34% y 66% de los pacientes tenían puntuación de KPS basal del 70 al 80% y del 90 al 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 20.

Figura 20: 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 del 95%: 25,00 (21,75; N.A.)
 ---○--- Everolimus 10 mg (acontecimientos: 215/411), mediana e IC del 95%: 19,55 (17,64; 23,06)

El ensayo demostró mejora estadísticamente significativa en la SG en los pacientes aleatorizados en el grupo 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 30 y Figura 20). 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 30.

Tabla 30: resultados de eficacia (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Supervivencia global		
Acontecimientos	183 (45%)	215 (52%)
Hazard ratio	0,73	
IC del 98,52%	(0,57; 0,93)	
valor-p	0,0018	
Mediana (IC del 95%)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6; 23,1)
Tasa (IC del 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)

	nivolumab (n = 410)	everolimus (n = 411)
Respuesta objetiva	103 (25,1%)	22 (5,4%)
(IC del 95%)	(21,0; 29,6)	(3,4; 8,0)
Odds ratio (IC del 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 de tiempo hasta la 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 del 95%	(0,75; 1,03)	
valor-p	0,1135	
Mediana (IC del 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 con 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 grupo de nivolumab. Aunque ambos grupos 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.

Formulación intravenosa

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.

Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

Formulación intravenosa

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 basada en platino y tuvieron un estado funcional, ECOG, de 0 o 1. La pauta de tratamiento previo basada 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 leptomeningeas. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas fueron elegibles si neurológicamente habían vuelto al nivel basal, como mínimo 2 semanas antes del reclutamiento y o habían abandonado el tratamiento con corticosteroides, o habían estabilizado o disminuido su dosis a < 10 mg diarios de prednisona o equivalente.

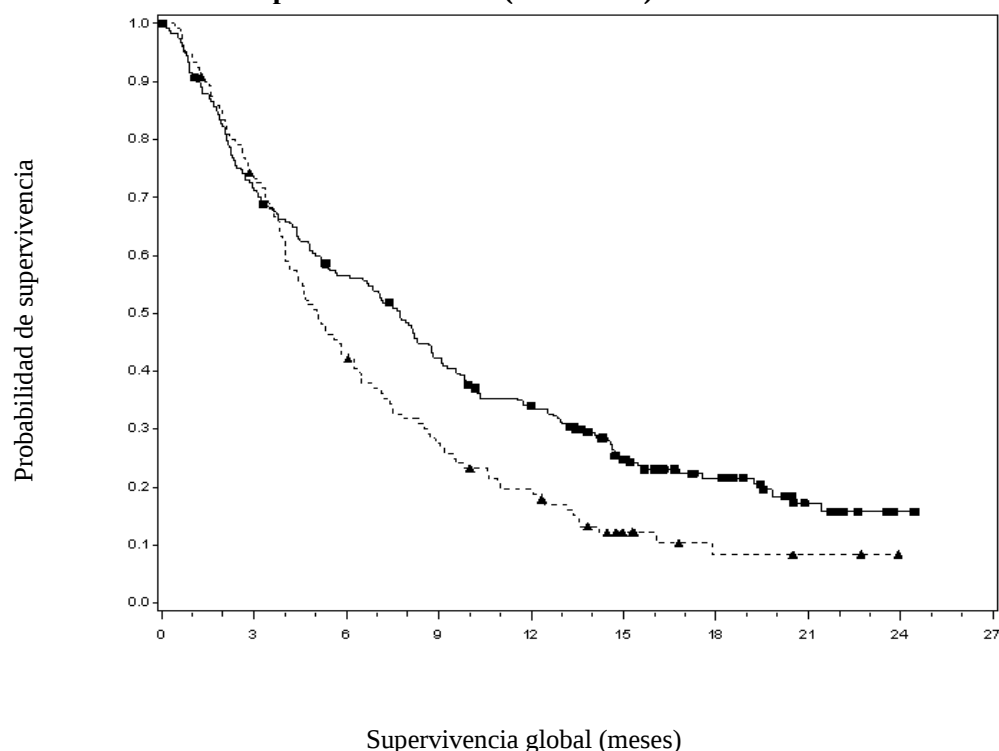
Un total de 361 pacientes fueron aleatorizados para recibir o nivolumab 3 mg/kg (n = 240) administrados por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas o el tratamiento de elección del investigador cetuximab (n = 15), 400 mg/m² dosis de carga seguido por 250 mg/m² semanales o metotrexato (n = 52)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

Se recogieron de forma sistemática muestras de tejido tumoral, antes del tratamiento para realizar los análisis de eficacia previamente planificados de acuerdo a la expresión de PD-L1 en el tumor. Los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor se evaluaron utilizando el test 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 21. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 31.

Figura 21: 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 del 95%: 7,72 (5,68; 8,77)
 ---▲--- Elección del investigador (acontecimientos: 105/121), mediana e IC del 95%: 5,06 (4,04; 6,24)

Tabla 31: resultados de eficacia (CA209141)

	nivolumab (n = 240)	elección del investigador (n = 121)
Supervivencia global		
Acontecimientos	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Hazard ratio ^a		0,71
(IC del 95%)		(0,55; 0,90)
valor-p ^b		0,0048
Mediana (IC del 95%) (meses)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Tasa (IC del 95%) a los 6 meses	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Tasa (IC del 95%) a los 18 meses	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Hazard ratio		0,87
IC del 95%		(0,69; 1,11)
valor-p		0,2597
Mediana (IC del 95%) (meses)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Tasa (IC del 95%) a los 6 meses	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)

	nivolumab (n = 240)	elección del investigador (n = 121)
Respuesta objetiva confirmada^c	32 (13,3%)	7 (5,8%)
(IC del 95%)	(9,3; 18,3)	(2,4; 11,6)
Odds ratio (IC del 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 RC y siete pacientes con RP 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 32).

Tabla 32: 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 del 95%)
< 1%	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54; 1,29)
$\geq 1\%$	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37; 0,77)
$\geq 5\%$	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32; 0,80)
$\geq 10\%$	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34; 0,95)

En un análisis exploratorio post-hoc utilizando un ensayo no validado, se analizaron tanto la expresión de PD-L1 en las células tumorales como la expresión de PD-L1 en las células inmunitarias asociadas al tumor (TAIC, por sus siglas en inglés) en relación a la magnitud del efecto del tratamiento de nivolumab comparado con la elección del investigador. Este análisis demostró que no solo la expresión de PD-L1 en el tumor, sino también la expresión de PD-L1 en las TAIC parecía estar asociada con el beneficio de nivolumab frente a la elección del investigador (ver Tabla 33). No se pueden sacar conclusiones definitivas de estos datos, debido al pequeño número de pacientes en los subgrupos y a la naturaleza exploratoria del análisis.

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

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

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

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

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

Los pacientes evaluados por el investigador como cáncer orofaríngeo primario se analizaron para el VPH (determinación de p16 por inmunohistoquímica [IHC]). El beneficio de SG se observó con independencia del estado del VPH (VPH-positivo: HR = 0,63; IC del 95%: 0,38; 1,04, VPH-negativo: HR = 0,64; IC del 95%: 0,40; 1,03, y VPH-desconocido HR = 0,78; IC del 95%: 0,55; 1,10).

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

Carcinoma urotelial

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

Formulación intravenosa

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

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

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

Las características basales estaban generalmente equilibradas entre los grupos de tratamiento. En pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, la mediana de edad era de 66 años (rango: 34-92 años), el 76% eran hombres y el 76% eran de raza blanca. El 82% tenía cáncer de vejiga músculo invasivo (CVMI), el 18% tenía carcinoma urotelial del tracto superior (UTUC, por sus siglas en inglés) (pelvis renal y uréter), el 42% de los pacientes recibieron previamente cisplatino en el entorno neoadyuvante, el 45% de los pacientes eran N+ en resección radical, los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 (61%), 1 (37%) o 2 (2%) y el 7% de los pacientes tenía una hemoglobina < 10 g/dl.

En el análisis intermedio preespecificado primario en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (seguimiento mínimo de 6,3 meses y mediana de seguimiento de 22,1 meses para el grupo de nivolumab), el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLE para los pacientes aleatorizados a nivolumab en comparación con placebo. No se alcanzó la mediana de la SLE determinada por el investigador (IC del 95%: 21,19; NA) para nivolumab versus 8,41 meses (IC del 95%: 5,59; 21,19) para placebo, HR 0,55 (IC del 98,72%: 0,35; 0,85), valor-p = 0,0005. El análisis

primario de la SLE incluyó la censura de nuevos tratamientos contra el cáncer. Los resultados de la SLE con y sin censura para un nuevo tratamiento contra el cáncer fueron consistentes.

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

Los resultados de eficacia de este análisis descriptivo actualizado se muestran en la Tabla 34 y la Figura 22.

Tabla 34: resultados de eficacia en pacientes con PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (CA209274)

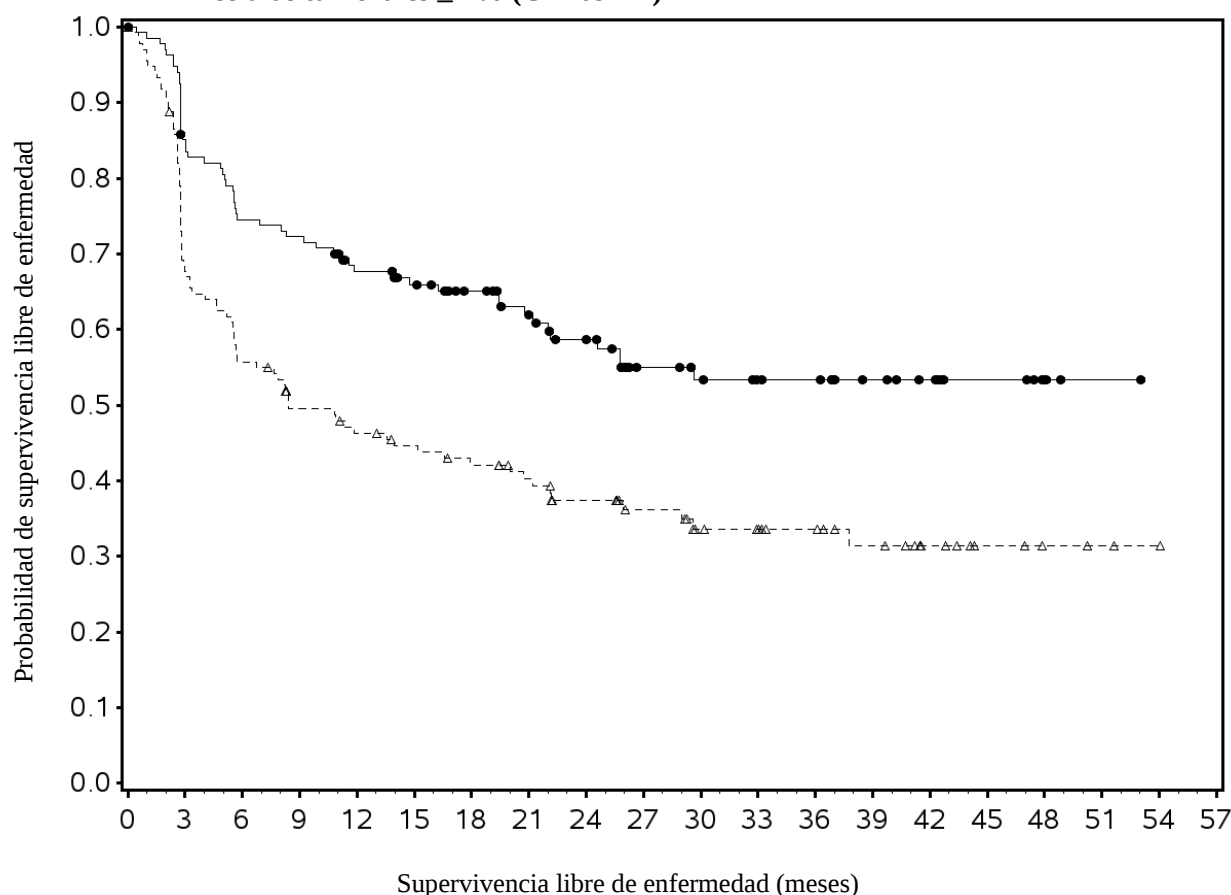
	nivolumab (n = 140)	placebo (n = 142)
Supervivencia libre de enfermedad	Seguimiento mínimo 11,4 meses	
Acontecimientos (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Hazard ratio (IC del 95%) ^a	0,53 (0,38; 0,75)	
Mediana (IC del 95%) (meses) ^b	NA (22,11; NE)	8,41 (5,59; 20,04)
Tasa (IC del 95%) a los 6 meses	74,5 (66,2;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

NA: no alcanzada, NE: no estimable.

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

^b Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

Figura 22: curvas de Kaplan-Meier para SLE en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (CA209274)



Número de sujetos en riesgo

Placebo	142	90	74	62	57	53	49	44	36	29	23	21	18	14	9	5	3	2	1	0
Nivolumab	140	113	99	96	85	75	67	58	50	38	33	30	29	22	19	8	3	1	0	0

---△--- Placebo (acontecimientos: 85/142), mediana e IC del 95%: 8,41 (5,59; 20,04)
 —●— Nivolumab (acontecimientos: 56/140), mediana e IC del 95%: N.A. (22,11; N.A.)

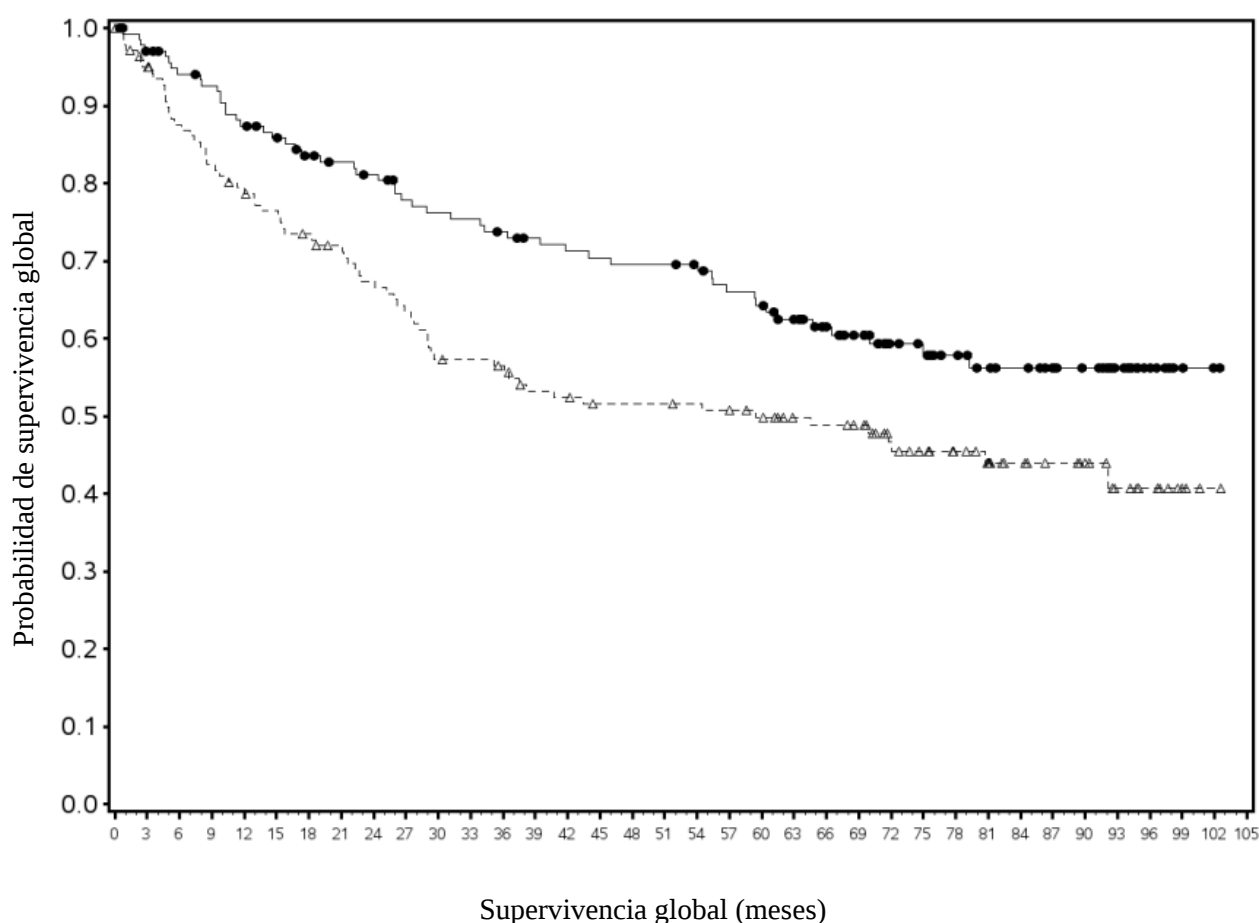
Seguimiento mínimo de 11,4 meses

En un análisis intermedio de la SG, los datos de SG eran inmaduros, con un HR = 0,63; (IC del 99,26%: 0,38; 1,02; valor de $p = 0,0099$). La mediana de la SG no se alcanzó en el grupo de nivolumab, mientras que fue de 59,43 meses (IC del 95%: 29,14; N.A.) en el grupo de control (ver Figura 23).

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

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

Figura 23: curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en pacientes con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209274)



Número de sujetos en riesgo

Placebo

142 131 119 112 107 102 97 93 87 82 74 73 71 65 64 61 61 61 60 59 56 51 50 48 40 36 31 27 22 19 16 11 8 3 1 0

Nivolumab

140 133 127 124 117 113 107 104 101 95 93 92 89 86 84 83 82 82 80 75 73 67 60 54 45 43 36 32 30 26 23 17 9 4 1 0

---△--- Placebo

—●— Nivolumab

Seguimiento mínimo de 52,9 meses

Tratamiento del carcinoma urotelial avanzado

Formulación intravenosa

Ensayo de fase 3 aleatorizado y abierto de nivolumab en combinación con quimioterapia frente a quimioterapia (CA209901)

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de nivolumab en combinación con cisplatino y gemcitabina seguido de nivolumab en monoterapia en un ensayo aleatorizado y abierto, el ensayo CA209901, llevado a cabo con pacientes con carcinoma urotelial irresecable o metastásico elegibles para el tratamiento con cisplatino. El ensayo incluyó pacientes (18 años o mayores) con evidencia citológica o histológica de carcinoma de células transicionales (CCT) del urotelio de la pelvis renal, uréter, vejiga o uretra con enfermedad metastásica o quirúrgicamente irresecable, que fueron elegibles para el tratamiento con cisplatino y gemcitabina. Se aceptaron variantes histológicas menores (< 50% del total) (el CCT debía ser la histología dominante). Se requirió que todos los pacientes presentaran enfermedad medible mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), de acuerdo con los criterios RECIST, versión 1.1. No se permitió ningún tratamiento anti-cancerígeno sistémico previo para el carcinoma urotelial metastásico o quirúrgicamente irresecable. Se permitieron

la quimioterapia neoadyuvante previa o la quimioterapia adyuvante previa basada en platino posteriores a una cistectomía radical, siempre y cuando la recurrencia de la enfermedad se produjera $\geq$ 12 meses después de la finalización del tratamiento. Se permitió el tratamiento intravesical previo si se completó al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento del ensayo. Se permitió la radioterapia (con o sin quimioterapia) con intención curativa si el tratamiento se completó al menos $\geq$ 12 meses antes del reclutamiento. Se permitió la radioterapia paliativa siempre y cuando se completara al menos 2 semanas antes del tratamiento.

Un total de 608 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab en combinación con cisplatino y gemcitabina (n = 304) o cisplatino y gemcitabina (n = 304). La aleatorización se estratificó por estado de PD-L1 del tumor ($\geq$ 1% frente a $<$ 1% o indeterminado) y metástasis hepáticas (sí frente a no). La mediana de edad fue de 65 años (rango: 32 a 86), con un 51% de pacientes $\geq$ 65 años y un 12% de pacientes $\geq$ 75 años; el 23% eran asiáticos, el 72% eran de raza blanca y el 0,3% eran de raza negra; y el 77% eran hombres y el 23% eran mujeres. El estado funcional basal ECOG fue 0 (53%) o 1 (46%). Los pacientes del grupo de nivolumab en combinación con cisplatino y gemcitabina recibieron tratamiento con 360 mg de nivolumab cada tres semanas en combinación con cisplatino y gemcitabina durante un máximo de 6 ciclos, tras lo cual recibieron 480 mg de nivolumab en monoterapia cada 4 semanas durante un total de hasta 24 meses. Los pacientes recibieron 1000 mg/m² de gemcitabina por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 8 del ciclo de tratamiento de 3 semanas, y 70 mg/m² de cisplatino por vía intravenosa durante 30-120 minutos el día 1 del ciclo de tratamiento de 3 semanas. Un total de 92 pacientes (49 en el grupo de nivolumab en combinación con cisplatino y gemcitabina y 43 en el grupo de cisplatino y gemcitabina) cambiaron de cisplatino a carboplatino después de al menos un ciclo de cisplatino.

El ensayo demostró un beneficio estadísticamente significativo en la SG y la SLP para los pacientes aleatorizados a nivolumab en combinación con cisplatino y gemcitabina en comparación con cisplatino y gemcitabina solos. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 35 y las Figuras 24 y 25.

Tabla 35: resultados de eficacia (CA209901)

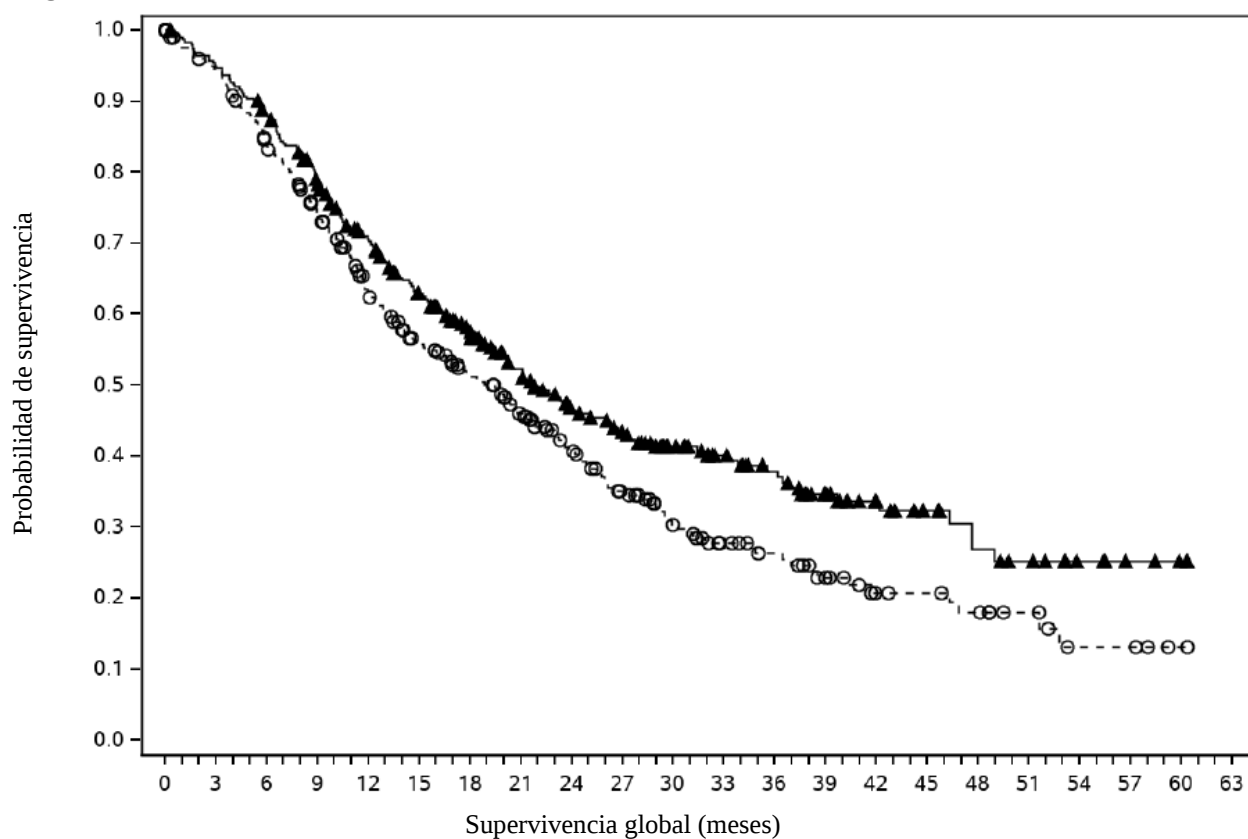
	nivolumab y quimioterapia con cisplatino y gemcitabina (n = 304)	quimioterapia con cisplatino y gemcitabina (n = 304)
Supervivencia global^a		
Acontecimientos	172 (56,6)	193 (63,5)
Mediana (meses) (IC del 95%)	21,7 (18,6; 26,4)	18,9 (14,7; 22,4)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,78 (0,63; 0,96)	
Valor-p ^c	0,0171	
Supervivencia libre de progresión^a		
Acontecimientos	211 (69,4)	191 (62,8)
Mediana (meses) (IC del 95%)	7,92 (7,62; 9,49)	7,56 (6,05; 7,75)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,72 (0,59; 0,88)	
Valor de p ^c	0,0012	
Tasa de respuesta objetiva		
Respondedores	175 (57,6)	131 (43,1)
(IC del 95%)	(51,8; 63,2)	(37,5; 48,9)

^a Basado en estimados de Kaplan-Meier.

^b Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

^c Valor-p bilateral a partir de la prueba de log-rank estratificada.

Figura 24: curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209901)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + quimioterapia con gemcitabina y cisplatino

304 286 264 228 196 167 142 119 97 84 69 58 48 36 25 20 15 12 7 4 2 0

Quimioterapia con gemcitabina y cisplatino

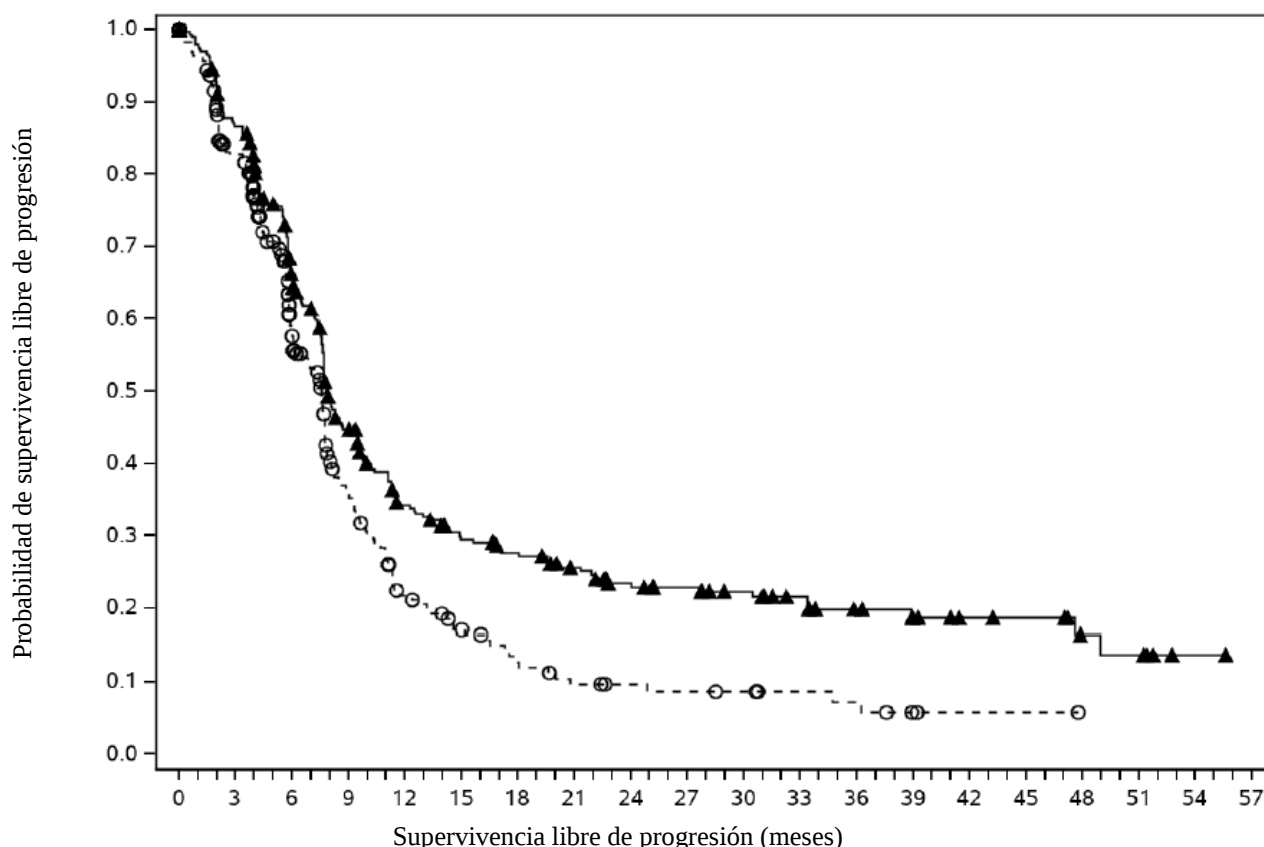
304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

—▲— Nivolumab + quimioterapia con gemcitabina y cisplatino (acontecimientos: 172/304), mediana e IC del 95%: 21,72 (18,63; 26,38)

---○--- Quimioterapia con gemcitabina y cisplatino (acontecimientos: 193/304), mediana e IC del 95%: 18,85 (14,72; 22,44)

Basado en el corte de datos clínicos: 09-mayo-2023, seguimiento mínimo de 7,4 meses

Figura 25: curvas de Kaplan-Meier de SLP (CA209901)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + quimioterapia con gemcitabina y cisplatino

304 253 179 116 82 65 57 49 41 36 31 26 19 14 11 10 10 6 5 1 0

Quimioterapia con gemcitabina y cisplatino

304 223 119 63 35 25 17 12 12 10 9 8 6 5 2 1 1 0 0 0 0

—▲— Nivolumab + quimioterapia con gemcitabina y cisplatino (acontecimientos: 211/304), mediana e IC del 95%: 7,92 (7,62; 9,49)

---○--- Quimioterapia con gemcitabina y cisplatino (acontecimientos: 191/304), mediana e IC del 95%: 7,56 (6,05; 7,75)

Basado en el corte de datos clínicos: 09-mayo-2023, seguimiento mínimo de 7,4 meses

El análisis primario de la SLP incluyó la censura de nuevos tratamientos anti-cancerígenos antes de la progresión de la enfermedad (Tabla 33). Los resultados de la SLP con y sin censura de nuevos tratamientos anti-cancerígenos antes de la progresión de la enfermedad fueron consistentes.

Formulación intravenosa

Ensayo abierto fase 2 (CA209275)

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

El ensayo incluyó pacientes (18 años de edad o mayores) que tuvieron progresión de la enfermedad durante o tras quimioterapia basada en platino para enfermedad avanzada o metastásica, o que tuvieron progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino. Los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1 y fueron incluidos independientemente de su estado de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del ensayo los pacientes con metástasis cerebrales activas o metástasis leptomeníngicas, 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 ocurra más tarde. Las evaluaciones tumorales continuaron después de la suspensión del tratamiento en los pacientes que suspendieron el tratamiento por motivos diferentes a la progresión. Se permitió el tratamiento tras la progresión inicial definida por RECIST, versión 1.1 evaluada por el investigador si el paciente presentaba un beneficio clínico, no presentaba progresión rápida de la enfermedad y toleraba el tratamiento del ensayo a criterio del evaluador. La variable primaria de eficacia fue la TRO determinada por un BICR. Las variables adicionales de eficacia incluyeron la duración de la respuesta, SLP y SG (ver Tabla 36).

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

Tabla 36: resultados de eficacia (CA209275)^a

	nivolumab (n = 270)
Respuesta objetiva confirmada	54 (20,0%)
(IC del 95%)	(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 del 95%) meses	2,0 (1,9; 2,6)
Tasa (IC del 95%) a los 6 meses	26,1 (20,9; 31,5)
Supervivencia global^c	
Acontecimientos (%)	154 (57)
Mediana (IC del 95%) meses	8,6 (6,05; 11,27)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses	41,0 (34,8; 47,1)

	nivolumab (n = 270)	
Nivel de expresión de PD-L1 en el tumor	< 1%	≥ 1%
Respuesta objetiva confirmada (IC del 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 ^a)	No alcanzada (1,9 ^a ; 12,0 ^a)
Supervivencia libre de progresión		
Mediana (IC del 95%) meses	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Tasa (IC del 95%) a los 6 meses	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)
Supervivencia global		
Mediana (IC del 95%) meses	5,9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NE)
Tasa (IC del 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 medicamento: 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 < 10 g/dl y estado funcional ECOG = 1) pueden contribuir al resultado clínico.

Formulación intravenosa

Ensayo abierto fase 1/2 (CA209032)

CA209032 fue un ensayo fase 1/2 abierto de múltiples cohortes que incluyó una cohorte de 78 pacientes (incluidos 18 sujetos que recibieron tratamiento cruzado planeado con la combinación de nivolumab 3 mg/kg más ipilimumab 1 mg/kg) con criterios de inclusión similares al ensayo 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 del 95%: 15,3; 35,4). La mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó (rango: 4,4 - 16,6^a meses). La mediana de la SG fue 9,7 meses (IC del 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.

Cáncer colorrectal dMMR o MSI-H

Formulación intravenosa

Ensayo abierto de nivolumab en combinación con ipilimumab frente a quimioterapia en pacientes con CRC dMMR o MSI-H sin tratamiento previo en el estadio metastásico

La seguridad y eficacia de nivolumab 240 mg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas durante un máximo de 4 dosis, seguidas de nivolumab 480 mg en monoterapia cada 4 semanas, como primera línea de tratamiento del CRC irresecable o metastásico con estado de MSI-H o dMMR conocido, se evaluaron en un ensayo abierto, aleatorizado, de varios grupos y de fase 3 (CA2098HW). Los grupos del ensayo fueron nivolumab en monoterapia, nivolumab en combinación con ipilimumab o quimioterapia a elección del investigador. El estado de MSI-H o dMMR del tumor se determinó de acuerdo con las prácticas locales estándar mediante ensayos de PCR, NGS o IHC. Se llevó a cabo una evaluación central del estado de MSI-H mediante un ensayo de PCR (Idylla MSI) y del estado de dMMR mediante un ensayo de IHC (Omnis MMR) de forma retrospectiva en muestras tumorales de los pacientes utilizadas para la determinación local del estado de MSI-H/dMMR. Los

pacientes con estado de MSI-H/dMMR confirmado por cualquier tipo de evaluación central constituyeron la población principal de eficacia. Se excluyeron del ensayo a los pacientes con metástasis cerebrales que eran sintomáticos, con enfermedad autoinmune activa, que utilizaban corticosteroides sistémicos o inmunosupresores o que habían recibido un tratamiento con inhibidores de los puntos de control. La aleatorización se estratificó según la localización del tumor (derecha frente a izquierda). Los pacientes aleatorizados al grupo de quimioterapia podían recibir la combinación de nivolumab más ipilimumab hasta progresión evaluada por BICR.

Se aleatorizó en el ensayo a un total de 303 pacientes sin tratamiento previo en estadio metastásico; 202 pacientes recibieron nivolumab en combinación con ipilimumab y 101 pacientes recibieron quimioterapia. De ellos, 255 pacientes tenían estado de MSI-H/dMMR confirmado centralmente, 171 en el grupo de nivolumab en combinación con ipilimumab y 84 en el grupo de quimioterapia. Los pacientes del grupo de nivolumab más ipilimumab recibieron 240 mg de nivolumab cada 3 semanas en combinación con 1 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas durante un máximo de 4 dosis, seguidas de 480 mg de nivolumab en monoterapia cada 4 semanas. Los pacientes del grupo de quimioterapia recibieron: mFOLFOX6 (oxaliplatino, leucovorina y fluorouracilo) con o sin bevacizumab o cetuximab: oxaliplatino 85 mg/m², leucovorina 400 mg/m² y fluorouracilo 400 mg/m² en bolo seguidos de fluorouracilo 2 400 mg/m² en el transcurso de 46 horas cada 2 semanas. Bevacizumab 5 mg/kg o cetuximab 500 mg/m² administrados antes de mFOLFOX6 cada 2 semanas; o FOLFIRI (irinotecán, leucovorina y fluorouracilo) con o sin bevacizumab o cetuximab: Irinotecán 180 mg/m², leucovorina 400 mg/m² y fluorouracilo 400 mg/m² en bolo y fluorouracilo 2 400 mg/m² en el transcurso de 46 horas cada 2 semanas. Bevacizumab 5 mg/kg o cetuximab 500 mg/m² administrados antes de FOLFIRI cada 2 semanas. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, la toxicidad inaceptable o, para nivolumab en combinación con ipilimumab, hasta 24 meses. A los pacientes que interrumpieron el tratamiento de combinación debido a una reacción adversa atribuida a ipilimumab se les permitió continuar recibiendo nivolumab como monoterapia. Se realizaron evaluaciones del tumor mediante RECIST, versión 1.1 cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas, posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 96, posteriormente cada 16 semanas hasta la semana 146 y, por último, cada 24 semanas.

Las características basales de todos los pacientes aleatorizados con enfermedad metastásica sin tratamiento previo fueron: mediana de edad 63 años (rango: 21 a 87), con el 46% $\geq$ 65 años de edad y el 18% $\geq$ 75 años de edad; 46% hombres y 86% de raza blanca. El estado funcional ECOG basal fue 0 (54 %) y $\geq$ 1 (46%), la localización del tumor fue un 68% en el lado derecho y un 32% en el lado izquierdo, y 39 pacientes tenían síndrome de Lynch confirmado de entre los 223 pacientes con un estado conocido. Las características basales de los pacientes con enfermedad metastásica sin tratamiento previo con confirmación central de MSI-H/dMMR fueron consistentes con las de todos los pacientes aleatorizados sin tratamiento previo. De los 101 pacientes aleatorizados para recibir quimioterapia, 88 recibieron quimioterapia según el protocolo, incluyendo regímenes basados en oxaliplatino (58%) y regímenes basados en irinotecán (42%). Adicionalmente, 66 pacientes recibieron un medicamento dirigido, ya fuera bien bevacizumab (64%) o cetuximab (11%).

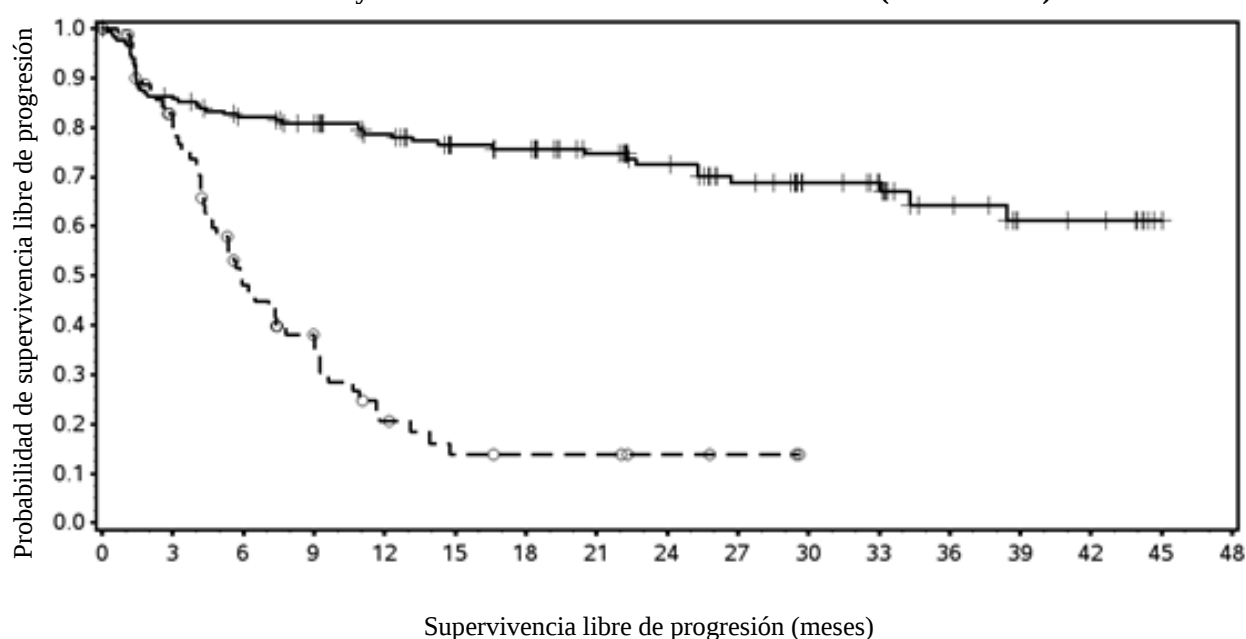
La variable primaria de eficacia del ensayo fue la SLP evaluada por RECIST, versión 1.1 y evaluada por BICR. Las variables adicionales de eficacia incluyeron la TRO evaluada por BICR, la SG y la duración de la respuesta.

En el ensayo se alcanzó la variable primaria en el análisis intermedio planificado y se demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP evaluada por BICR para los pacientes con confirmación central de MSI-H/dMMR en el grupo de nivolumab en combinación con ipilimumab, en comparación con los pacientes del grupo de quimioterapia. Los resultados de SLP evaluados por BICR se presentan en la Tabla 37 y en la Figura 26. En el momento de este análisis intermedio no se evaluaron el resto de variables, incluyendo los datos del grupo de monoterapia con nivolumab, debido a la jerarquía de los análisis.

Tabla 37: resultados de eficacia en primera línea en CRC con confirmación central de MSI-H/dMMR (CA2098HW)^a

	nivolumab + ipilimumab (n = 171)	quimioterapia (n = 84)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	48 (28%)	52 (62%)
Hazard ratio	0,21	
IC del 95%	(0,14; 0,32)	
valor-p ^b	< 0,0001	
Mediana (IC del 95%) (meses)	NA (38,4; NA)	5,9 (4,4; 7,8)
^a	Mediana de seguimiento de 31,5 meses (rango: 6,1 a 48,4 meses).	
^b	Basado en un análisis estratificado de log-rank bilateral.	

Figura 26: curva de Kaplan-Meier de la SLP en el tratamiento de primera línea de pacientes con CRC y confirmación central de MSI-H/dMMR (CA2098HW)



Número de sujetos en riesgo																	
Nivolumab + ipilimumab	171	144	132	122	108	95	92	77	64	53	42	37	22	10	9	1	0
Quimioterapia	84	53	29	20	10	6	5	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0
—+—	Nivolumab + ipilimumab (acontecimientos: 48/171), mediana e IC del 95%: N.A. (38,44; N.A.)																
---○---	Quimioterapia (acontecimientos: 52/84), mediana e IC del 95%: 5,85 (4,37; 7,79)																

Ensayo abierto de nivolumab en combinación con ipilimumab en pacientes con CRC dMMR o MSI-H que han recibido quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina

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

El ensayo incluyó pacientes (18 años o mayores) con estatus dMMR o MSI-H determinados localmente, que habían experimentado progresión de la enfermedad durante, después o fueron intolerantes a un tratamiento previo con fluoropirimidina y oxaliplatino o irinotecan. Los pacientes que habían recibido su tratamiento previo más reciente en el escenario de adyuvancia debían haber progresado durante o dentro de los 6 meses de haber completado la quimioterapia adyuvante. Los

pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 o 1 y fueron reclutados independientemente de su estatus de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del ensayo los pacientes con metástasis cerebrales activas, enfermedad autoinmune activa, o cualquier condición médica que requiera inmunosupresión sistémica.

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

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

Los resultados de eficacia (seguimiento mínimo de 46,9 meses; mediana de seguimiento de 51,1 meses) se muestran en la Tabla 38.

Tabla 38: resultados de eficacia (CA209142)*

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

* por evaluación del investigador

“+” indica una observación censurada.

NA = no alcanzada

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

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

Carcinoma de células escamosas de esófago

Formulación intravenosa

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

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

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

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

Nivolumab en combinación con quimioterapia vs quimioterapia

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

En el análisis primario preespecificado, con un seguimiento mínimo de 12,9 meses, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG y la SLP en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 39.

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

	nivolumab + quimioterapia (n = 158)	quimioterapia^a (n = 157)
Supervivencia global		
Acontecimientos	98 (62,0%)	121 (77,1%)
Hazard ratio (IC del 99,5%) ^b	0,54 (0,37; 0,80)	
Valor-p ^c	< 0,0001	
Mediana (IC del 95%) (meses) ^d	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses ^d	58,0 (49,8; 65,3)	37,1 (29,2; 44,9)
Supervivencia libre de progresión^e		
Acontecimientos	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Hazard ratio (IC del 98,5%) ^b	0,65 (0,46; 0,92)	
Valor-p ^c	0,0023	
Mediana (IC del 95%) (meses) ^d	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89; 5,82)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses ^d	25,4 (18,2; 33,2)	10,5 (4,7; 18,8)
Tasa de respuesta objetiva, n (%)^e		
(IC del 95%)	84 (53,2) (45,1; 61,1)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Respuesta completa	26 (16,5)	8 (5,1)
Respuesta parcial	58 (36,7)	23 (14,6)
Duración de la respuesta^e		
Mediana (IC del 95%) (meses) ^d	8,38 (6,90; 12,35)	5,68 (4,40; 8,67)
Rango	1,4 ⁺ ; 34,6	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

^a Fluorouracilo y cisplatino.

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

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

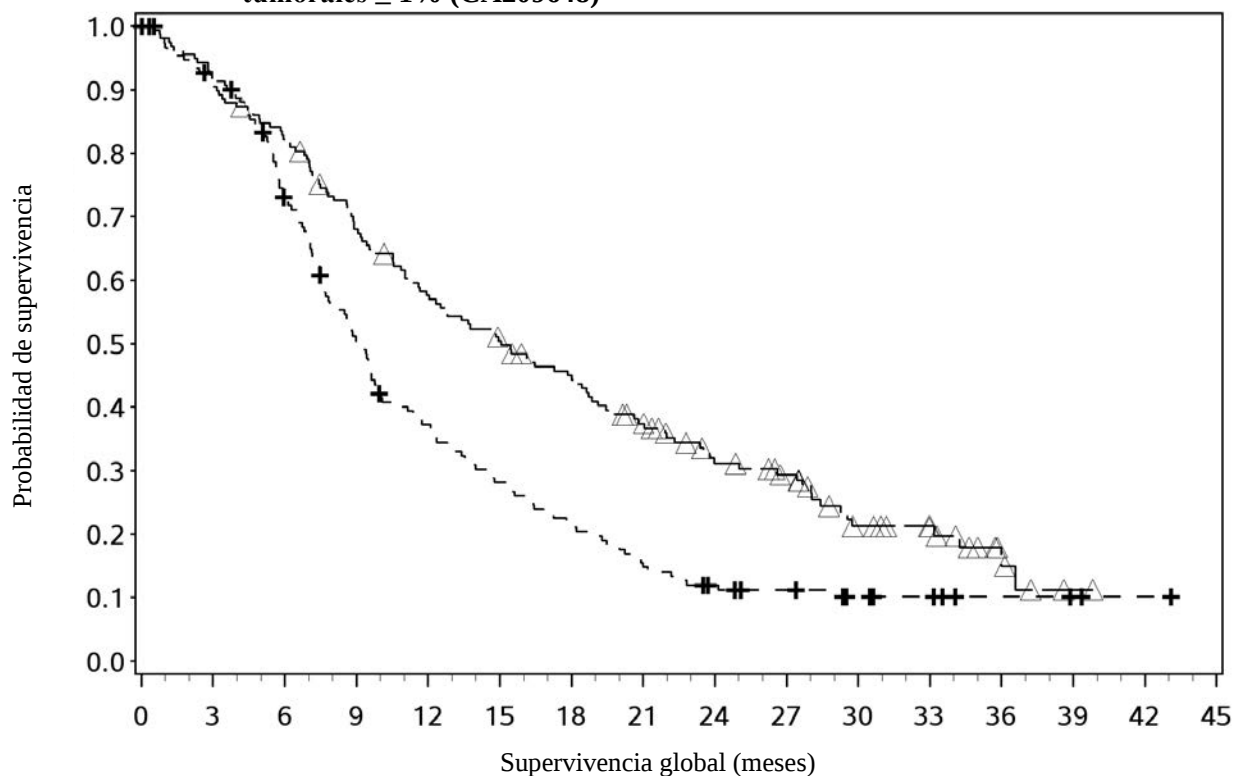
^d Basado en los estimados de Kaplan-Meier.

^e Evaluado por BICR.

En un análisis descriptivo actualizado, con un seguimiento mínimo de 20 meses, las mejoras en la SG fueron consistentes con el análisis primario. La mediana de SG fue de 15,05 meses (IC del 95%: 11,93; 18,93) para nivolumab en combinación con quimioterapia frente a 9,07 meses (IC del 95%: 7,69; 10,02) para quimioterapia (HR = 0,59; IC del 95%: 0,46; 0,76). La mediana de SLP fue de 6,93 meses (IC del 95%: 5,68; 8,35) para nivolumab en combinación con quimioterapia frente a 4,44 meses (IC del 95%: 2,89; 5,82) para quimioterapia (HR = 0,66; IC del 95%: 0,50; 0,87). La TRO fue del 53,2% (IC del 95%: 45,1; 61,1) para nivolumab en combinación con quimioterapia frente al 19,7% (IC del 95%: 13,8; 26,8) para la quimioterapia.

Las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP con un seguimiento mínimo de 20 meses se muestran en las Figuras 27 y 28.

Figura 27: curvas de Kaplan-Meier de SG en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (CA209648)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + quimioterapia

158 143 129 105 88 76 66 52 38 32 19 15 5 1 0 0

Quimioterapia

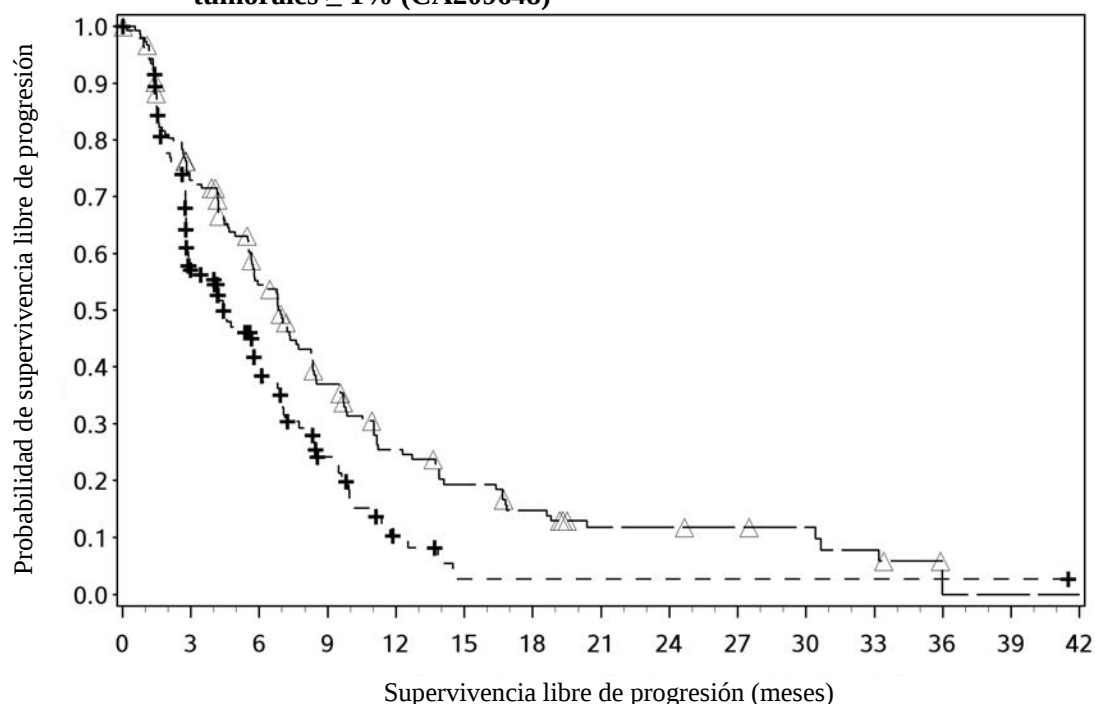
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumab + quimioterapia (acontecimientos: 118/158), mediana e IC del 95%: 15,05 (11,93; 18,63)

---+--- Quimioterapia (acontecimientos: 130/157), mediana e IC del 95%: 9,07 (7,69; 10,02)

Basado en el corte de datos: 23-agosto-2021, seguimiento mínimo de 20 meses

Figura 28: curvas de Kaplan-Meier de SLP en Pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ (CA209648)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + quimioterapia

158 107 75 47 30 22 16 10 10 7 6 4 0 0 0

Quimioterapia

157 68 36 17 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0

---△--- Nivolumab + quimioterapia (acontecimientos: 123/158), mediana e IC del 95%: 6,93 (5,65; 8,35)

---+--- Quimioterapia (acontecimientos: 101/157), mediana e IC del 95%: 4,44 (2,89; 5,82)

Basado en el corte de datos: 23-agosto-2021, seguimiento mínimo de 20 meses

Formulación intravenosa

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

La seguridad y eficacia de nivolumab 240 mg en monoterapia para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE) irresecable avanzado, recurrente o metastásico fue evaluado en un ensayo fase 3 aleatorizado con control activo, abierto (ONO-4538-24/CA209473). El ensayo incluyó pacientes adultos (20 años o mayores) que eran refractarios o intolerantes a al menos un régimen de combinación basado en fluoropirimidina y platino, y los pacientes se reclutaron con independencia de los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del ensayo los pacientes que eran refractarios o intolerantes al tratamiento con taxanos, tenían metástasis cerebrales sintomáticas o requerían tratamiento, tenían 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 clave evaluadas por el investigador fueron la TRO y la SLP. 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%. Los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor se evaluaron utilizando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

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

Con un seguimiento mínimo de 17,6 meses, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG de los pacientes aleatorizados a nivolumab comparado con la quimioterapia con taxanos elegida por el investigador. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 40 y la Figura 29.

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

Tabla 40: resultados de eficacia (ONO-4538-24/CA209473)

	nivolumab (n = 210)	elección del investigador (n = 209)
Supervivencia global^a		
Acontecimientos	160 (76%)	173 (83%)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,77 (0,62; 0,96)	
Valor de 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 95%)	33 (19,3%) (13,7; 26,0)	34 (21,5%) (15,4; 28,8)
Respuesta completa	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Respuesta parcial	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Enfermedad estable	31 (18,1%)	65 (41,1%)
Mediana de duración de la respuesta (IC del 95%) (meses)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
Supervivencia libre de progresión^a		
Acontecimientos	187 (89%)	176 (84%)
Mediana (IC del 95%) (meses)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	1,1 (0,9; 1,3)	

^a Basado en el análisis de ITT.

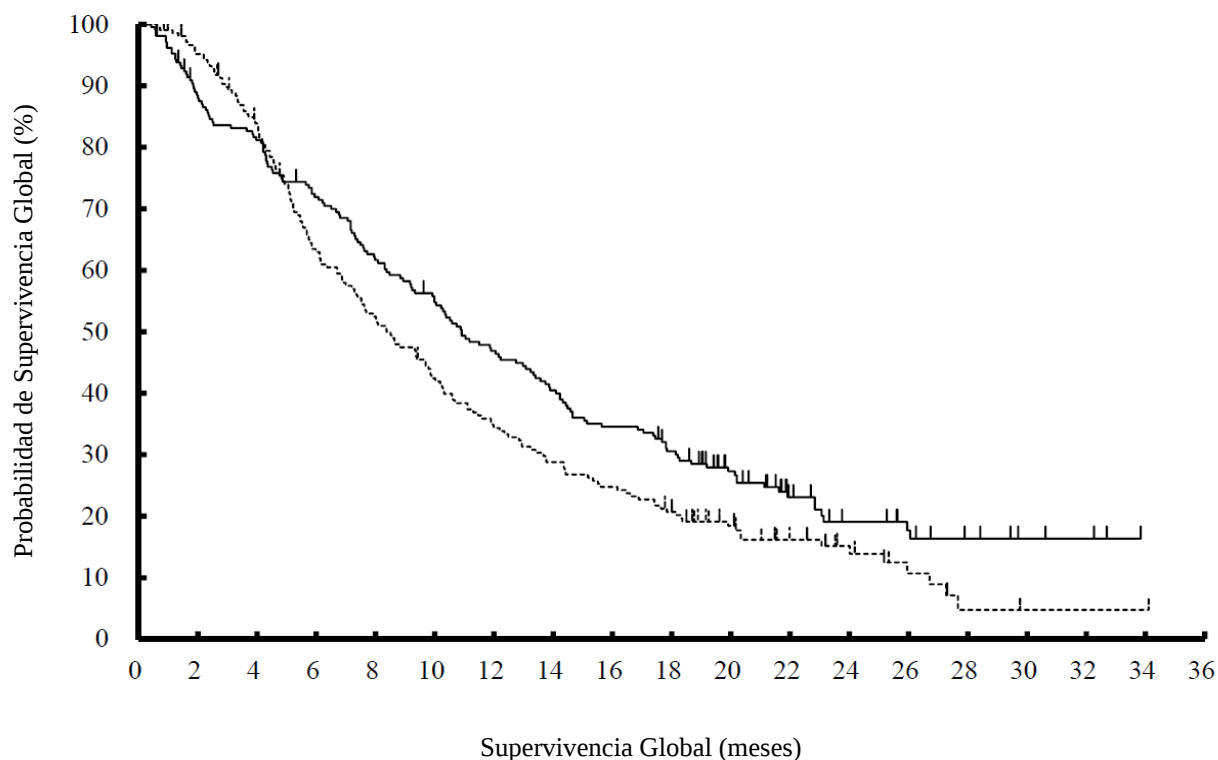
^b Basado en el modelo de riesgo proporcional estratificado.

^c Basado en el la prueba de log-rank estratificada.

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

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

Figura 29: 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 grupos 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 grupos de nivolumab y quimioterapia, respectivamente.

Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica

Formulación intravenosa

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

Un total de 794 pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir nivolumab 240 mg (n=532) o placebo (n=262). A los pacientes se les administró nivolumab por vía intravenosa durante 30 minutos cada

2 semanas durante 16 semanas, seguido de 480 mg perfundidos durante 30 minutos cada 4 semanas a partir de la semana 17. A los pacientes se les administró placebo durante 30 minutos con el mismo esquema de dosificación que nivolumab. La aleatorización se estratificó según el estado de PD-L1 del tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ o indeterminado o no evaluable), estado patológico de los ganglios linfáticos (positivo $\geq$ ypN1 vs. negativo ypN0) e histología (escamoso vs. adenocarcinoma). El tratamiento continuó hasta recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un año de duración total. La variable primaria de eficacia fue la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE), evaluada por el investigador, definida como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (local, regional o distancia de la localización primaria reseada) o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. Los pacientes en tratamiento se sometieron a pruebas de imagen cada 12 semanas durante 2 años para la recurrencia del tumor, y un mínimo de una tomografía cada 6 a 12 meses durante los años 3 a 5.

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

En el análisis primario intermedio preespecificado (mínimo de 6,2 meses y una mediana de seguimiento de 24,4 meses), el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLE para los pacientes aleatorizados a nivolumab en comparación con placebo. La mediana de SLE determinada por el investigador fue de 22,41 meses (IC del 95%: 16,62; 34,00) para nivolumab versus 11,04 meses (IC del 95%: 8,34; 14,32) para placebo, HR 0,69 (IC del 96,4%: 0,56; 0,86), valor- $p < 0,0003$. El análisis primario de la SLE incluyó la censura de nuevos tratamientos contra el cáncer. Los resultados de la SLE con y sin censura para un nuevo tratamiento contra el cáncer fueron consistentes. En un análisis descriptivo actualizado de la SLE con un seguimiento mínimo de 14 meses y una mediana de 32,2 meses de seguimiento se confirmó la mejora de la SLE. Los resultados de eficacia de este análisis secundario descriptivo se muestran en la Tabla 41 y la Figura 30.

Tabla 41: resultados de eficacia (CA209577)

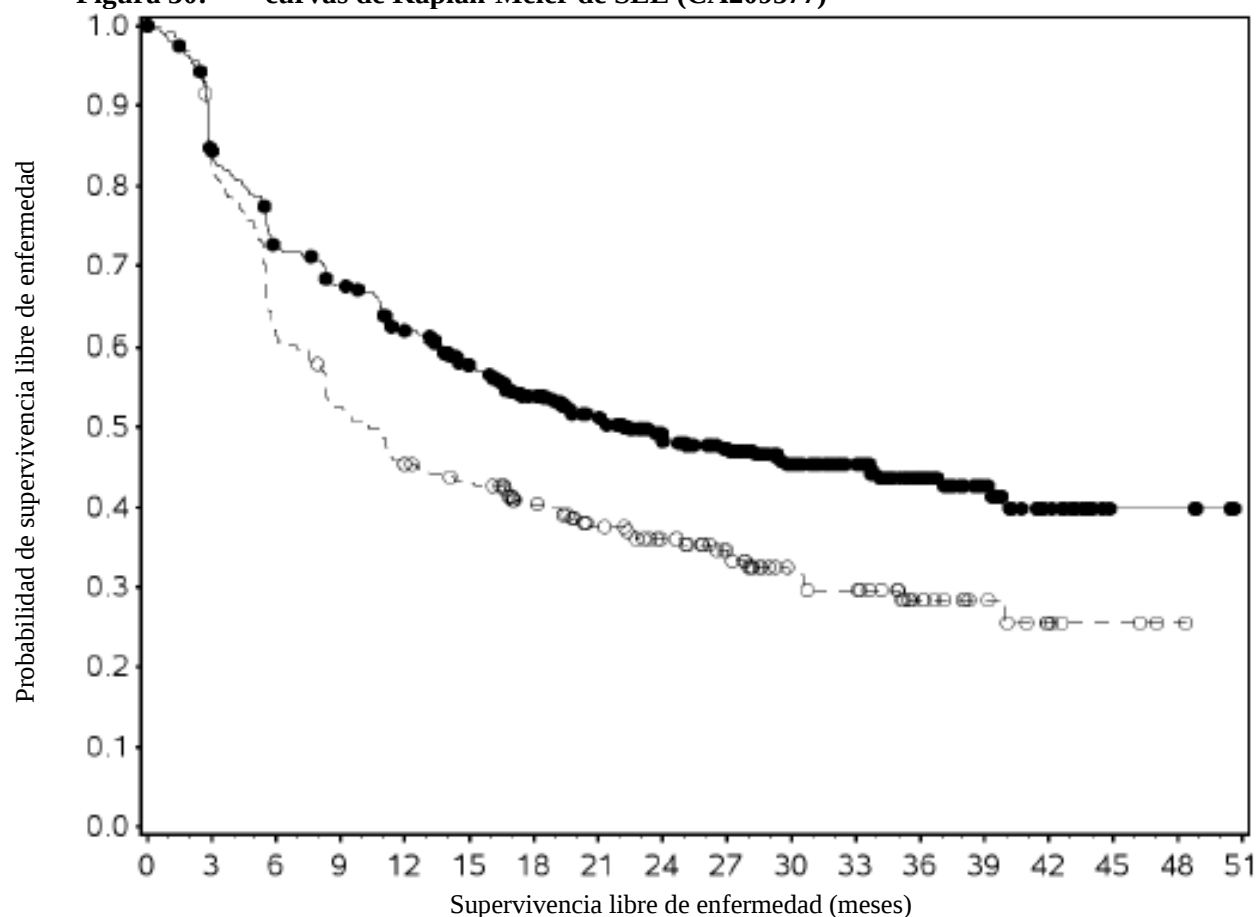
	nivolumab (n = 532)	placebo (n = 262)
Supervivencia libre de enfermedad^a con un seguimiento mínimo de 14 meses^c		
Acontecimientos (%)	268 (50)	171 (65)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,67 (0,55; 0,81)	
Mediana (IC del 95%) (meses)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Tasa (IC del 95%) a los 6 meses	72,6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

^a Basado en todos los pacientes aleatorizados.

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

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

Figura 30: curvas de Kaplan-Meier de SLE (CA209577)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab

532 433 371 342 307 272 228 194 160 137 106 84 57 34 19 4 4 0

Placebo

262 211 158 134 114 107 88 73 62 50 33 30 18 11 5 3 1 0

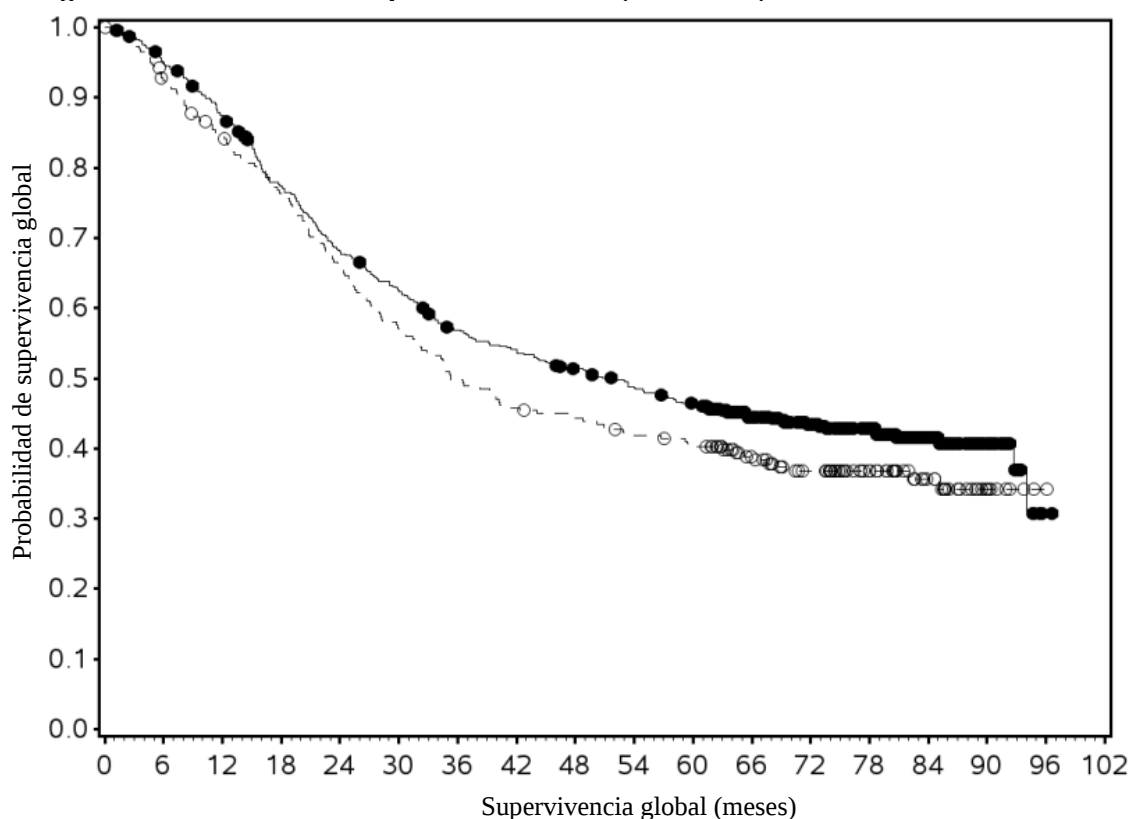
—●— Nivolumab (acontecimientos: 268/532), mediana e IC del 95%: 22,41 (16,95; 33,64)

- -○- - Placebo (acontecimientos: 171/262), mediana e IC del 95%: 10,35 (8,31; 13,93)

Basado en el corte de datos: 18-febrero-2021, seguimiento mínimo de 14 meses

En el análisis final de la SG con un seguimiento mínimo de 60 meses, el HR para la SG fue 0,85 (IC del 95,87%: 0,70; 1,04), con un valor-p = 0,1064. La mediana de la SG fue de 51,71 (IC del 95%: 41,03; 61,63) meses en el grupo de nivolumab en comparación con 35,25 (IC del 95%: 30,72; 48,76) meses en el grupo de placebo. Las curvas de Kaplan-Meier para la SG con un seguimiento mínimo de 60 meses se muestran en la Figura 31.

Figura 31: curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209577)



Nivolumab

532 501 460 402 354 325 292 278 261 244 230 185 150 111 59 22 1 0

Placebo

262 239 217 195 168 146 127 117 112 105 101 80 64 46 26 8 1 0

—●— Nivolumab (acontecimientos: 299/532), mediana e IC del 95%: 51,71 (41,03; 61,63)

---○--- Placebo (acontecimientos: 162/262), mediana e IC del 95%: 35,25 (30,72; 48,76)

Basado en el corte de datos: 17-diciembre-2024, seguimiento mínimo de 60 meses

Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago

Formulación intravenosa

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

Un total de 1581 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab en combinación con quimioterapia o quimioterapia. De estos, 955 pacientes tenían PD-L1 CPS ≥ 5 ; 473 en el grupo de nivolumab más quimioterapia y 482 en el grupo de quimioterapia. Los pacientes del grupo de nivolumab más quimioterapia recibieron nivolumab 240 mg mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos en combinación con FOLFOX (85 mg/m² de oxaliplatino, 400 mg/m² de leucovorina y 400 mg/m² de fluorouracilo por vía intravenosa el día 1 y 1 200 mg/m² de fluorouracilo por vía intravenosa mediante perfusión continua durante 24 horas al día o según el estándar local los días 1 y 2) cada 2 semanas, o nivolumab 360 mg mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos en combinación con CapeOX (oxaliplatino 130 mg/m² por vía intravenosa el día 1 y capecitabina 1 000 mg/m² por vía oral dos veces al día los días 1-14) cada 3 semanas. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses únicamente para nivolumab solo. En los pacientes que recibieron nivolumab más quimioterapia y en los que se interrumpió la quimioterapia, se permitió administrar nivolumab en monoterapia a 240 mg cada 2 semanas, 360 mg cada 3 semanas o 480 mg cada 4 semanas hasta 24 meses tras el inicio del tratamiento. Las evaluaciones de los tumores se realizaron cada 6 semanas hasta la semana 48 incluida y luego cada 12 semanas a partir de entonces.

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

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

En un análisis descriptivo actualizado con un seguimiento mínimo de 19,4 meses, las mejoras en la SG fueron consistentes con el análisis primario. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 42 y las Figuras 32 y 33.

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

	nivolumab + quimioterapia (n = 473)	quimioterapia (n = 482)
Seguimiento mínimo 19,4 meses ^a		
Supervivencia Global		
Acontecimientos	344 (73%)	397 (82%)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,69 (0,60; 0,81)	
Mediana (IC del 95%) (meses) ^c	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)
Supervivencia libre de progresión^d		
Acontecimientos	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,68 (0,59; 0,79)	
Mediana (IC del 95%) (meses) ^c	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)

	nivolumab + quimioterapia (n = 473)	quimioterapia (n = 482)
Tasa de respuesta objetiva, n^{d,e}	227/378 (60%)	176/390 (45%)
(IC del 95%)	(54,9; 65,0)	(40,1; 50,2)
Respuesta completa	12,2%	6,7%
Respuesta Parcial	47,9%	38,5%
Duración de la respuesta^{d,e}		
Mediana (IC del 95%) (meses) ^c	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

^a Análisis descriptivo basado en el corte de datos: 4-enero-2021.

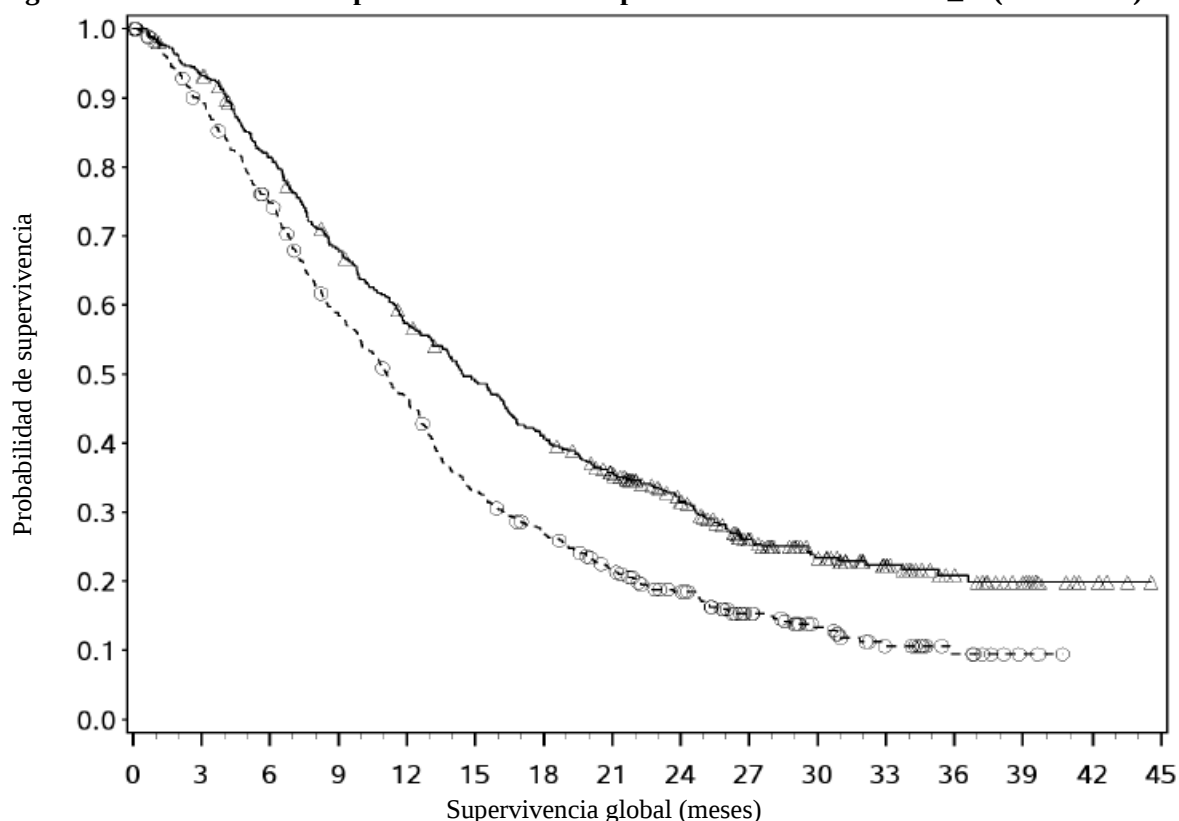
^b Basado en un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

^c Estimado de Kaplan-Meier.

^d Confirmado por BICR.

^e Basado en pacientes con enfermedad basalmente medible.

Figura 32: curvas de Kaplan-Meier de SG en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + quimioterapia

473 439 378 314 263 223 187 155 118 78 56 37 23 13 4 0

Quimioterapia

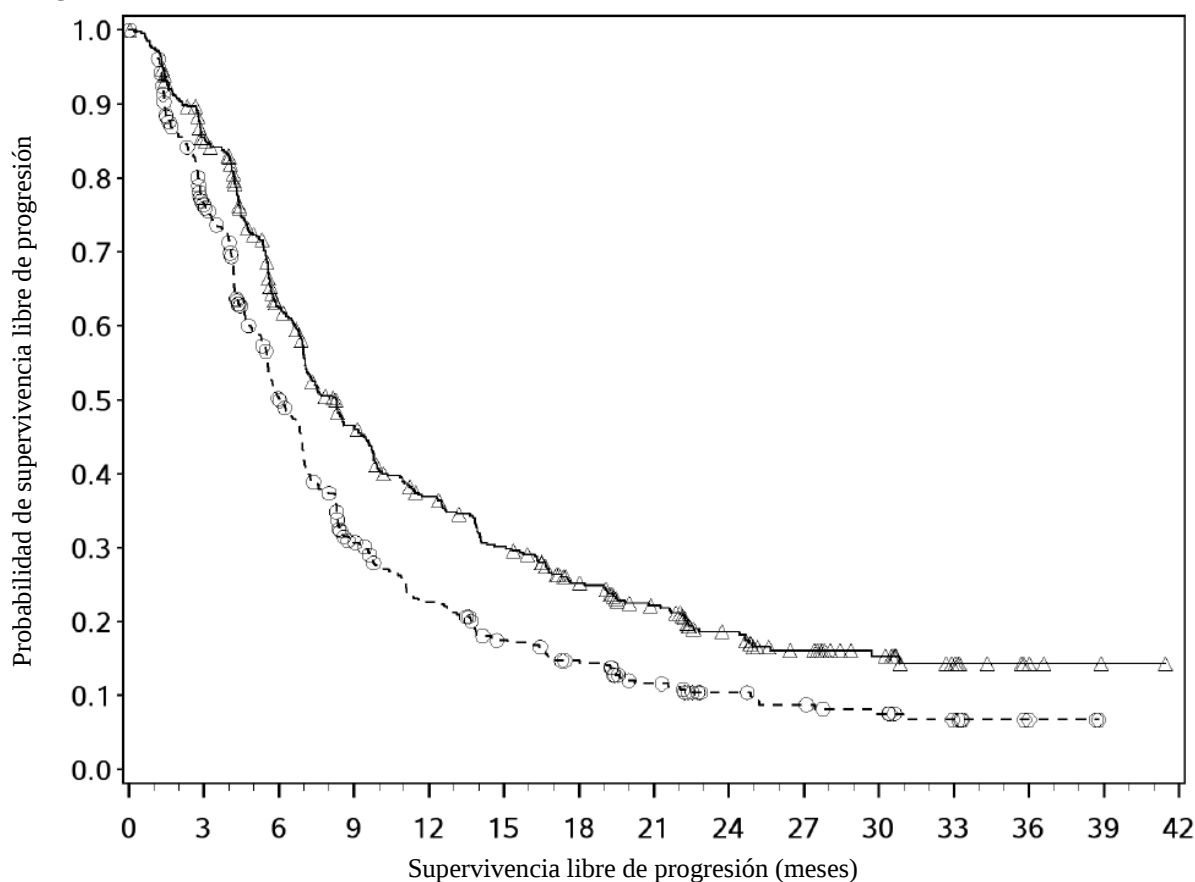
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + quimioterapia (acontecimientos: 344/473), mediana e IC del 95%: 14,42 (13,14; 16,26)

- - -○- - - Quimioterapia (acontecimientos: 397/482), mediana e IC del 95%: 11,10 (10,02; 12,09)

Seguimiento mínimo de 19,4 meses

Figura 33: curvas de Kaplan-Meier de SLP en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + quimioterapia

473 386 259 186 143 115 88 67 47 31 20 11 4 1 0

Quimioterapia

482 328 202 114 81 58 46 30 20 16 12 7 3 0 0

—△— Nivolumab + quimioterapia (acontecimientos: 342/473), mediana e IC del 95%: 8,31 (7,03; 9,26)

---○--- Quimioterapia (acontecimientos: 397/482), mediana e IC del 95%: 6,05 (5,55; 6,90)

Seguimiento mínimo de 19,4 meses

Carcinoma hepatocelular

Formulación intravenosa

La seguridad y eficacia de nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas hasta un máximo de 4 dosis, seguidos de nivolumab 480 mg en monoterapia cada 4 semanas, como tratamiento de primera línea del carcinoma hepatocelular (CHC) irresecable o avanzado se evaluaron en un ensayo fase 3 abierto, aleatorizado, con control activo (CA2099DW). El ensayo incluyó pacientes adultos (18 años o mayores) con CHC histológicamente confirmado, clase A según la escala ChildPugh, estado funcional ECOG 0 o 1 y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada. No era obligatorio realizar una esofagogastroduodenoscopia antes del reclutamiento. El ensayo incluyó adultos cuya enfermedad no era susceptible de cirugía o habían progresado después de cirugía y/o tratamientos locorregionales. Se permitió el uso de tratamiento sistémico neoadyuvante o adyuvante previo. Se excluyeron del ensayo los pacientes con enfermedad autoinmune activa, metástasis cerebrales o leptomeningeas, trasplante hepático previo, antecedentes de encefalopatía hepática (dentro de los 12 meses de la aleatorización), ascitis clínicamente relevante, condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica, infección por VIH o coinfección activa por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) o por el VHB y el virus de la hepatitis D (VHD). La aleatorización se estratificó por etiología (VHB frente a VHC frente a no

vírica), invasión macrovascular y/o diseminación extrahepática (presente o ausente), y niveles de alfafetoproteína (≥ 400 o < 400 ng/ml).

Un total de 668 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab en combinación con ipilimumab ($n = 335$), o bien lenvatinib o sorafenib, a elección del investigador ($n = 333$). En el grupo de elección del investigador, el 85% y el 15% de los pacientes tratados recibieron lenvatinib o sorafenib, respectivamente. Los pacientes en el grupo de nivolumab más ipilimumab recibieron 1 mg/kg de nivolumab cada 3 semanas en combinación con 3 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas hasta un máximo de 4 dosis, seguidas de 480 mg de nivolumab en monoterapia cada 4 semanas. Los pacientes en el grupo de elección del investigador recibieron 8 mg de lenvatinib diarios por vía oral (si el peso corporal era < 60 kg) o 12 mg diarios por vía oral (si el peso corporal era ≥ 60 kg), o 400 mg de sorafenib dos veces al día por vía oral. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses. A los pacientes que interrumpieron el tratamiento de combinación debido a una reacción adversa atribuida a ipilimumab se les permitió continuar recibiendo nivolumab como agente único. Las evaluaciones tumorales se realizaron en el estado basal, después de la aleatorización en la semana 9 y en la semana 16, posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 48 y, desde ese momento, cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad, la suspensión del tratamiento o el comienzo de un tratamiento posterior.

Las características basales estuvieron equilibradas en general entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 66 años (rango: 20 a 89), con un 53% de pacientes de ≥ 65 años y un 16% de pacientes de ≥ 75 años; el 53% de los pacientes eran de raza blanca, el 44% eran asiáticos, el 2,2% eran de raza negra y el 82% eran hombres. El estado funcional basal ECOG fue 0 (71%) o 1 (29%). El 34% de los pacientes tenía infección por el VHB, el 28% tenía infección por el VHC y el 36% no presentaba evidencias de infección por el VHB ni por el VHC. El diecinueve (19%) de los pacientes tenía enfermedad hepática alcohólica y el 11% tenía enfermedad por hígado graso no alcohólico. En el momento basal, la mayoría de los pacientes tenía enfermedad en estadio C según el estadiaje BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) (73%); el 19% tenían enfermedad en estadio B y el 6% en estadio A. Los porcentajes de pacientes con puntuación ChildPugh de 5, 6 y ≥ 7 fueron del 77%, 20% y 3%, respectivamente. El 54% de los pacientes tenía diseminación extrahepática, el 25% tenía invasión macrovascular y el 33% tenía niveles de AFP ≥ 400 $\mu\text{g/l}$.

El ensayo demostró un beneficio estadísticamente significativo en la SG y la TRO para los pacientes aleatorizados a nivolumab en combinación con ipilimumab en comparación con lenvatinib o sorafenib como elección del investigador. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 43 y la Figura 34.

Tabla 43: resultados de eficacia en el tratamiento de primera línea del CHC (CA2099DW)^a

	nivolumab + ipilimumab (n = 335)	lenvatinib o sorafenib (n = 333)
Supervivencia global		
Acontecimientos	194 (58%)	228 (68%)
Mediana (meses)	23,7	20,6
(IC del 95%)	(18,8; 29,4)	(17,5; 22,5)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,79 (0,65; 0,96)	
Valor-p ^c	0,0180	
Tasa de respuesta objetiva, n (%)^d		
	121 (36,1)	44 (13,2)
(IC del 95%)	(31,0; 41,5)	(9,8; 17,3)
Valor-p ^e	< 0,0001	
Respuesta completa (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Respuesta parcial (%)	98 (29,3)	38 (11,4)
Duración de la respuesta (meses)^d		
Mediana	30,4	12,9
(IC del 95%)	(21,2; NA)	(10,2; 31,2)

^a Seguimiento mínimo de 26,8 meses. Mediana de seguimiento de 35,2 meses.

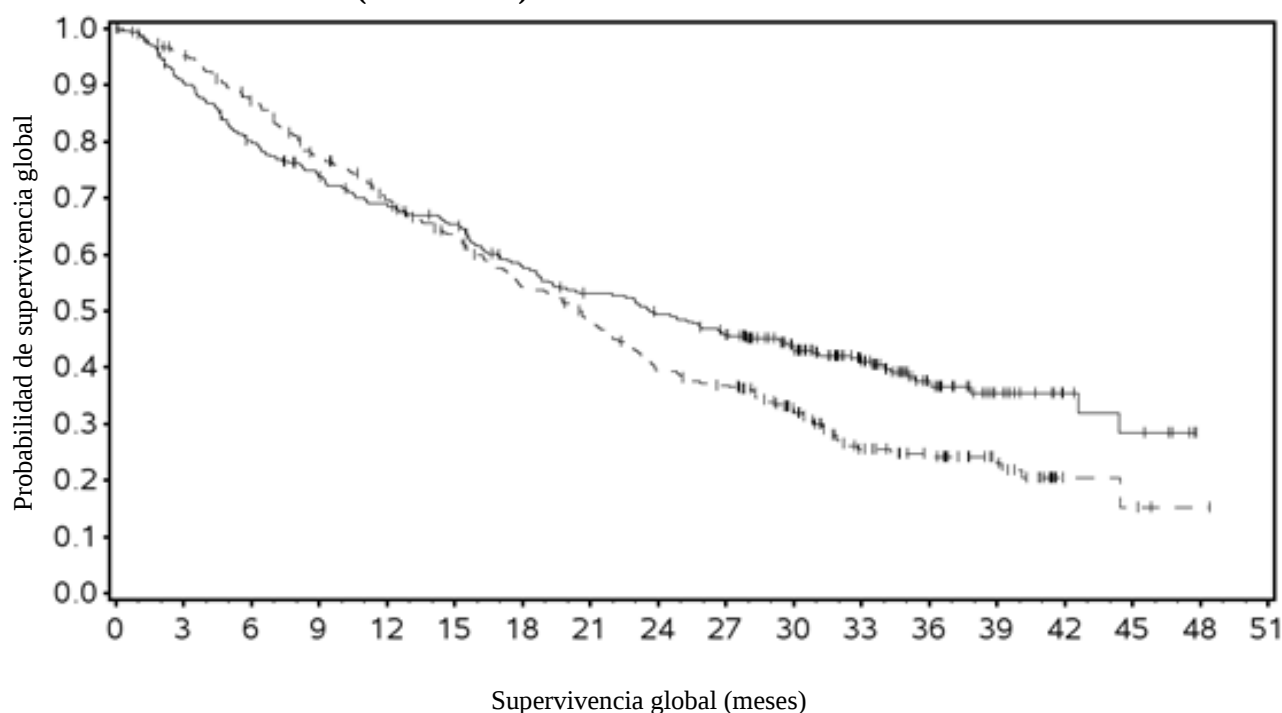
^b Basado en un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

^c Basado en un análisis estratificado de log-rank bilateral. Límite de significación estadística: valor de $p \leq 0,0257$.

^d Evaluado por BICR utilizando RECIST, 1.1.

^e Basado en un análisis estratificado Cochran-Mantel-Haenszel bilateral. Límite de significación estadística: valor de $p \leq 0,025$.

Figura 34: curva de Kaplan-Meier de la SG en el tratamiento de primera línea de pacientes con CHC (CA2099DW)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab

335 300 264 239 220 206 179 162 150 137 104 71 42 24 11 8 0 0

Elección del investigador

333 310 280 245 216 194 164 144 116 106 76 44 34 20 4 3 1 0

—+— Nivolumab + ipilimumab (acontecimientos: 194/335), mediana e IC del 95%: 23,66 (18,33; 29,44)

- - - Lenvatinib o sorafenib (acontecimientos: 228/333), mediana e IC del 95%: 20,63 (17,48; 22,54)

Población pediátrica

Formulación subcutánea

No se han llevado a cabo ensayos específicos de OPDIVO solución inyectable en pacientes pediátricos.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con OPDIVO solución inyectable para uso por vía subcutánea en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de neoplasias malignas (excepto neoplasias del sistema nervioso central y neoplasias del tejido hematopoyético y linfoides distintas al linfoma de Hodgkin) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (FC) de nivolumab solución inyectable se evaluó con un enfoque de FC poblacional. La FC se estudió con una dosis de 1 200 mg administrada en varias dosis cada 4 semanas.

La concentración sérica de nivolumab promediada en el tiempo durante 28 días (C_{avgd28}) demostró la no inferioridad de nivolumab por vía subcutánea (77,4 µg/ml) frente a nivolumab por vía intravenosa (36,9 µg/ml), con un cociente de medias geométricas de 2,098 (IC del 90%: 2,001; 2,200). La concentración sérica mínima de nivolumab en estado estacionario (C_{minss}) demostró la no inferioridad de nivolumab por vía subcutánea (122,2 µg/ml) frente a nivolumab por vía intravenosa (68,9 µg/ml), con un cociente de medias geométricas de 1,774 (IC del 90%: 1,633; 1,927).

Absorción

Las medias de la constante de velocidad de absorción (K_a) y biodisponibilidad (F) de nivolumab solución inyectable son 0,0123 h⁻¹ (o 0,295 día⁻¹) y 78,8%, respectivamente. Las concentraciones máximas se observaron aproximadamente a los 6 días.

Distribución

La media geométrica (CV%) del volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) es de 6,32 l (21,3%).

Eliminación

El aclaramiento (CL) en humanos de nivolumab solución inyectable se reduce a lo largo del tiempo, con una reducción media máxima con respecto a los valores basales (CV%) del 24,6% (15,8%) lo que da lugar a una media geométrica (CV%) de aclaramiento en estado estacionario (CL_{ss}) de 7,18 ml/h (52,3%) en pacientes con CCR; la reducción del CL_{ss} no se considera clínicamente relevante.

La media geométrica (CV%) de la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es 26,5 días (32,1%).

Poblaciones especiales

Los siguientes factores no tuvieron ningún efecto clínicamente importante sobre la biodisponibilidad de nivolumab solución inyectable: sexo y estado funcional. Los siguientes factores no tuvieron ningún efecto clínicamente importante sobre el aclaramiento de nivolumab solución inyectable: peso corporal (de 35 a 153 kg), sexo, TFGe (de 24 a 124 ml/min/1,73 m²) y estado funcional.

Insuficiencia renal

En los análisis FC poblacionales de nivolumab por vía intravenosa, 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). No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el CL de nivolumab entre pacientes con insuficiencia renal leve o moderada 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

En los análisis FC poblacionales de nivolumab por vía intravenosa, el efecto de la insuficiencia hepática sobre el CL de nivolumab se evaluó en pacientes con diferentes tipos de tumor (CPNM, CPM, melanoma, CCR, CCECC, CU, CG y LHc) con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total de 1,0 × a 1,5 × LSN o AST > LSN según la definición de los criterios del *National Cancer Institute* para la insuficiencia hepática; n = 351) y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > 1,5 × a 3 × LSN y cualquier valor de AST; n = 10) comparado con los pacientes con una función hepática normal (bilirrubina total y AST ≤ LSN; n = 3 096). No se encontraron diferencias

clínicamente relevantes en el CL de nivolumab entre pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y con una función hepática normal. Se observaron resultados similares en pacientes con CHC (insuficiencia hepática leve: n = 152; insuficiencia hepática moderada: n = 13). Nivolumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 × 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 o 35 veces superiores a los observados a la dosis clínica de 3 mg/kg de nivolumab (de acuerdo al AUC). Hubo un aumento dosis-dependiente en pérdidas de fetos y un incremento de la mortalidad neonatal, al inicio del tercer trimestre.

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

No se han realizado estudios de fertilidad con nivolumab.

Formulación subcutánea

La hialuronidasa se encuentra en la mayor parte de los tejidos del cuerpo humano. Los datos preclínicos de la hialuronidasa recombinante humana no revelan riesgos especiales para el ser humano en ensayos convencionales de toxicidad a dosis repetidas, incluidas variables de seguridad farmacológica. En los estudios de toxicidad para la reproducción con rHuPH20 se detectó toxicidad embriofetal en ratones con exposiciones sistémicas altas, pero no se detectó potencial teratogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20)
Histidina
Clorhidrato de histidina monohidrato
Sacarosa
Ácido pentético
Polisorbato 80 (E433)
Metionina
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3 Período de validez

Vial sin abrir

3 años

Conservación en jeringa

Desde el punto de vista microbiológico, una vez transferido del vial a la jeringa, el medicamento se debe utilizar inmediatamente, ya que no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agentes bacteriostáticos. Si no se utiliza inmediatamente, OPDIVO solución inyectable transferido a la jeringa se puede conservar en nevera entre 2 °C y 8 °C y protegido de la luz durante un máximo de 7 días y/o a temperatura ambiente de entre 20 °C y 25 °C y con luz ambiente durante un máximo de 8 horas. Se debe desechar si el tiempo de conservación supera estos límites. Se debe garantizar un manejo aséptico durante la preparación de la jeringa para inyección.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

OPDIVO 300 mg solución inyectable: Vial de vidrio de tipo I con tapón de caucho de butilo, sello de aluminio y tapa de plástico de tipo flip-off violeta que contiene 2,5 ml de solución inyectable.

OPDIVO 600 mg solución inyectable: Vial de vidrio de tipo I con tapón de caucho de butilo, sello de aluminio y tapa de plástico de tipo flip-off naranja que contiene 5 ml de solución inyectable.

Envase con un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Preparación de la jeringa

OPDIVO solución inyectable es de un solo uso y está listo para usar.

OPDIVO solución inyectable NO se debe diluir ni mezclar con otros medicamentos.

OPDIVO solución inyectable es compatible con polipropileno, policarbonato, polietileno, poliuretano, cloruro de polivinilo, fluoroetileno propileno y acero inoxidable.

OPDIVO solución inyectable debe ser una solución de transparente a opalescente, de incolora a amarillo. Antes de su uso, inspeccione la solución visualmente y deséchela si hay alguna alteración en el color o si contiene partículas extrañas, que no sean entre translúcidas y blancas y estén en poca cantidad.

No agitar el vial.

Calcule el número adecuado de viales de OPDIVO solución inyectable necesarios según la dosis prescrita.

Deje que los viales alcancen la temperatura ambiente antes de extraer la dosis.

Para extraer el medicamento del vial son necesarias una jeringa y una aguja de transferencia. OPDIVO solución inyectable se puede administrar por vía subcutánea con una aguja de inyección hipodérmica de calibre 23 G-25 G o con un equipo para administración subcutánea (p. ej., de palomilla).

Extraiga el volumen necesario de 5 ml (600 mg), 7,5 ml (900 mg) o 10 ml (1 200 mg), según la dosis recomendada.

La aguja de inyección hipodérmica se debe conectar a la jeringa inmediatamente antes de la administración para evitar obstrucciones.

Se recomienda utilizar la dosis preparada inmediatamente.

Si es necesario conservarla (ver sección 6.3), coloque el capuchón en la punta de la jeringa antes de su conservación.

Si se conserva en nevera, permita que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la administración.

Eliminación

Deseche la solución no utilizada que quede en el vial.

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/1/15/1014/005
EU/1/15/1014/006

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

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE 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. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante de los principio activo biológico

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

Samsung Biologics Co. Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu, Incheon, 21987
República de Corea

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

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 IPs 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:
 - o Neumonitis inmunorrelacionada
 - o Colitis inmunorrelacionada
 - o Hepatitis inmunorrelacionada
 - o Nefritis e insuficiencia renal inmunorrelacionadas
 - o Endocrinopatías inmunorrelacionadas
 - o Reacciones adversas cutáneas inmunorrelacionadas
 - o Otras reacciones adversas inmunorrelacionadas
- 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 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 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.	28 febrero 2027
2. Estudio posautorización de eficacia (EPAE): con el objetivo de caracterizar la eficacia de nivolumab en el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo, el TAC debe presentar los datos de SG del segundo análisis intermedio y del análisis final de SG del ensayo Fase 3 CA209274 en la población PD-L1 $\geq 1\%$.	31 diciembre 2027
3. Estudio posautorización de eficacia (EPAE): con el objetivo de caracterizar la eficacia de nivolumab en el tratamiento adyuvante de pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años con melanoma en estadio IIB o IIC, el TAC debe presentar los datos de SG del análisis a 5 años de SG del ensayo Fase 3 CA20976K.	31 mayo 2027
4. Estudio posautorización de eficacia (EPAE): con el objetivo de caracterizar la eficacia a largo plazo de OPDIVO en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de OPDIVO en monoterapia como tratamiento adyuvante, para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico resecable con alto riesgo de recurrencia en pacientes adultos cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, el TAC debe presentar los resultados del análisis de SG final del ensayo CA20977T, un ensayo de fase 3, aleatorizado y doble ciego.	30 junio 2027

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 12 ml contiene 120 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
120 mg/12 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

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/1/15/1014/001 vial de 40 mg
EU/1/15/1014/002 vial de 100 mg
EU/1/15/1014/003 vial de 240 mg
EU/1/15/1014/004 vial de 120 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 EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

OPDIVO 300 mg solución inyectable
nivolumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 300 mg de nivolumab en 2,5 ml de solución.
Cada ml de solución inyectable contiene 120 mg de nivolumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, sacarosa, ácido pentético, polisorbato 80, metionina, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información antes de su uso, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.

300 mg/2,5 ml

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Solo por vía subcutánea.
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/1/15/1014/006

13. NUMERO 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 EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

OPDIVO 600 mg solución inyectable
nivolumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 600 mg de nivolumab en 5 ml de solución.
Cada ml de solución inyectable contiene 120 mg de nivolumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, sacarosa, ácido pentético, polisorbato 80, metionina, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información antes de su uso, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.

600 mg/5 ml

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Solo por vía subcutánea.
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/1/15/1014/005

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 12 ml contiene 120 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

120 mg/12 ml
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 vial de 240 mg
EU/1/15/1014/004 vial de 120 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**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

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

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

OPDIVO 300 mg solución inyectable
nivolumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NUMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

300 mg/2,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

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

OPDIVO 600 mg solución inyectable
nivolumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

600 mg/5 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 y adolescentes a partir de 12 años de edad
- melanoma tras resección completa en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad (el tratamiento después de la cirugía se denomina terapia adyuvante)
- cáncer de pulmón no microcítico avanzado (un tipo de cáncer de pulmón) en adultos
- cáncer de pulmón no microcítico (un tipo de cáncer de pulmón) antes de la resección o antes y después de la resección en adultos (el tratamiento previo a la cirugía se denomina tratamiento neoadyuvante; el tratamiento posterior a la cirugía se denomina tratamiento adyuvante)
- mesotelioma pleural maligno (un tipo de cáncer que afecta al revestimiento de los pulmones) en adultos
- carcinoma de células renales avanzado (cáncer de riñón avanzado) en adultos
- linfoma de Hodgkin clásico avanzado en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad
- 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
- linfoma de Hodgkin clásico que ha reaparecido o que no ha respondido a un tratamiento previo en niños a partir de 5 años de edad, adolescentes y adultos de hasta 30 años de edad
- cáncer de cabeza y cuello avanzado en adultos
- carcinoma urotelial avanzado (cáncer de vejiga y del tracto urinario) en adultos
- carcinoma urotelial después de resección completa en adultos
- cáncer colorrectal avanzado (cáncer de colon o recto) en adultos
- cáncer de esófago avanzado (cáncer del tubo que une la boca con el estómago) en adultos
- cáncer de esófago (cáncer del tubo que une la boca con el estómago) o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual después de quimiorradioterapia seguida de cirugía en adultos
- adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago avanzado (cáncer de estómago o del tubo que une la boca con el estómago)
- carcinoma hepatocelular (cáncer de hígado) irresecable o avanzado 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, del cáncer de colon o recto, del cáncer de estómago, del cáncer de esófago o del cáncer de la unión gastroesofágica.

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 alguno 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** incluido un problema grave, a veces potencialmente mortal, debido al ácido en la sangre producido por la diabetes (cetoacidosis diabética). Los síntomas pueden incluir sentirse más hambriento o sediento de lo normal, necesidad de orinar con más frecuencia, pérdida de peso, cansancio o dificultad para pensar con claridad, aliento con olor dulce o afrutado, un sabor dulce o metálico en su boca o un olor diferente en su orina o sudor, sentirse enfermo o estar enfermo, dolor de estómago y respiración profunda o rápida.
- **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.**

- **Linfohistiocitosis 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.
- **Síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis:** una superposición de dos o tres de estas afecciones, incluyendo inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), que puede causar dolor en el pecho, dificultad para respirar y latido cardíaco irregular o rápido, inflamación de los músculos (miositis), que puede causar dolor muscular, y un trastorno que provoca que los músculos se debiliten y se cansen con facilidad (miastenia gravis).

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 prevenir 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**;
- tiene un tipo de linfoma llamado linfoma de Hodgkin de predominio **linfocítico nodular** (LH-PLN).

OPDIVO actúa sobre su sistema inmunitario. Esto podría causar inflamación en algunas partes de su cuerpo. El riesgo de estos efectos adversos podría ser mayor si usted ya tiene una enfermedad autoinmune (una condición en la que el cuerpo ataca a sus propias células). Usted también podría experimentar brotes de su enfermedad autoinmune, que en la mayoría de los casos son leves.

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 de edad, salvo en adolescentes a partir de 12 años de edad con melanoma o linfoma de Hodgkin clásico no tratado previamente y niños a partir de 5 años de edad y adolescentes con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario.

Otros medicamentos y OPDIVO

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 u otros medicamentos anti-cancerosos 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, 30 mg de sodio por cada vial de 12 ml o 60 mg de sodio por cada vial de 24 ml, que es equivalente a 0,5%, 1,25%, 1,5% o 3% respectivamente de la ingesta diaria máxima recomendada de sodio para un adulto.

OPDIVO contiene polisorbato 80 (E433)

Este medicamento contiene 0,94 mg de polisorbato 80 por cada vial de 4 ml, 2,14 mg de polisorbato 80 por cada vial de 10 ml; 2,6 mg de polisorbato 80 por cada vial de 12 ml y 5,0 mg de polisorbato 80 por cada vial de 24 ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

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 solo para el tratamiento del cáncer de piel en adolescentes a partir de 12 años de edad y con un peso mínimo de 50 kg, la dosis recomendada es 240 mg administrados cada 2 semanas o 480 mg administrados cada 4 semanas. Para los adolescentes a partir de 12 años de edad y con un peso inferior a 50 kg, la dosis recomendada es 3 mg de nivolumab por kilo de su peso corporal administrados cada 2 semanas o 6 mg de nivolumab por kilo de su peso corporal administrados cada 4 semanas.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab para el tratamiento del cáncer de piel en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad, 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 (fase de un único medicamento) es 240 mg administrados cada 2 semanas o 480 mg administrados cada 4 semanas en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad y con un peso mínimo de 50 kg o 3 mg de nivolumab por kilo de su peso corporal administrados cada 2 semanas o 6 mg de nivolumab por kilo de su peso corporal administrados cada 4 semanas para adolescentes a partir de 12 años de edad y con un peso inferior a 50 kg.

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

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno, la dosis recomendada de OPDIVO es 360 mg cada 3 semanas.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab para el tratamiento del cáncer de esófago avanzado, la dosis recomendada de OPDIVO es 3 mg de nivolumab por kilo de su peso corporal cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con quimioterapia (doxorubicina, vinblastina y dacarbacina) para el tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico avanzado en adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad y con un peso mínimo de 80 kg), la dosis recomendada de OPDIVO es 240 mg administrados cada 2 semanas durante 6 ciclos. Para los adolescentes a partir de 12 años de edad y con un peso inferior a 80 kg, la dosis recomendada de OPDIVO es 3 mg de nivolumab por kilo de su peso corporal cada 2 semanas durante 6 ciclos.

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

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

Cuando se administra OPDIVO en combinación con quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de pulmón no microcítico, la dosis recomendada de OPDIVO es 360 mg cada 3 semanas antes de la resección y 480 mg cada 4 semanas después de la cirugía.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con quimioterapia para el tratamiento del cáncer de esófago avanzado, la dosis recomendada de OPDIVO es 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con quimioterapia para el tratamiento del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago avanzado, la dosis recomendada de OPDIVO es 360 mg cada 3 semanas o 240 mg cada 2 semanas.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con quimioterapia para el tratamiento del carcinoma urotelial, la dosis recomendada de OPDIVO es 360 mg de nivolumab cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos, seguido de OPDIVO en monoterapia administrado por vía intravenosa, bien 240 mg cada 2 semanas o bien 480 mg cada 4 semanas.

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.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con cabozantinib para el tratamiento del cáncer de riñón avanzado, la dosis recomendada de OPDIVO es 240 mg administrados cada 2 semanas o 480 mg administrados cada 4 semanas.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con brentuximab vedotina para el tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, la dosis recomendada de OPDIVO es 3 mg/kg cada 3 semanas durante 4 a 6 ciclos.

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 o 60 minutos, cada 2 o 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, para el tratamiento del cáncer de piel, del cáncer de riñón avanzado, del cáncer de colon o recto avanzado o del cáncer de hígado irreseccable o avanzado, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos, cada 3 semanas hasta un máximo de 4 dosis (fase de combinación), dependiendo de su tratamiento. Posteriormente, se le administrará en forma de perfusión durante un periodo de tiempo de 30 o 60 minutos, cada 2 o 4 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo (fase de un único medicamento).

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos, cada 3 semanas.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab para el tratamiento del cáncer de esófago avanzado, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos, cada 2 o 3 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón no microcítico, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos cada 3 semanas. Cuando se administra OPDIVO después de la cirugía como tratamiento adyuvante del cáncer de pulmón no microcítico, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos cada 4 semanas.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con quimioterapia (doxorubicina, vinblastina y dacarbacina) para el tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico avanzado, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos cada 2 semanas.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con quimioterapia para el tratamiento del cáncer de esófago avanzado, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos cada 2 o 4 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con quimioterapia para el tratamiento del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago avanzado, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos cada 3 semanas o cada 2 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con quimioterapia para el tratamiento del carcinoma urotelial, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos cada 2, 3 o 4 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos cada 3 semanas.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con cabozantinib, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos o 60 minutos, cada 2 o 4 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con brentuximab vedotina para el tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos, cada 3 semanas. En el ciclo 1, se le administrará brentuximab vedotina el día 1 y OPDIVO el día 8. En los ciclos 2-6, primero se le administrará brentuximab vedotina seguido de OPDIVO al menos 30 minutos después de completar la perfusión de brentuximab vedotina en el mismo día.

Cuando OPDIVO se administre en combinación con quimioterapia (doxorubicina, vinblastina y dacarbacina), se debe administrar en primer lugar la quimioterapia seguida de OPDIVO en el mismo día.

Cuando OPDIVO se administra con otros medicamentos anti-cancerosos, primero se le administrará OPDIVO seguido del otro medicamento.

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.

Por favor, consulte el prospecto de los otros medicamentos anti-cancerosos para entender el uso de estos medicamentos. Si tiene alguna duda sobre ellos, 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)

- Infecciones del tracto respiratorio superior
- Disminución del número de glóbulos rojos (que transportan oxígeno), glóbulos blancos (importantes para combatir infecciones) o plaquetas (las células que ayudan a la coagulación sanguínea)
- Disminución del apetito, niveles de azúcar altos (hiperglucemia) en la sangre
- Cefalea
- Falta de aliento (disnea), tos
- Diarrea (heces acuosas, sueltas o blandas), vómitos, náuseas, dolor de estómago, estreñimiento
- Erupción cutánea, en ocasiones con ampollas, picor
- Dolor en los músculos, huesos (dolor musculoesquelético) y articulaciones (artralgia)
- Sensación de cansancio o debilidad, fiebre

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Infección pulmonar grave (neumonía), bronquitis
- Reacciones relacionadas con la perfusión del medicamento, reacción alérgica (incluyendo reacción alérgica que puede ser mortal)
- 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), hinchazón de la glándula tiroides
- Deshidratación, disminución del peso corporal, niveles de azúcar bajos (hipoglucemia) en la sangre
- Inflamación de los nervios (que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o quemazón de los brazos y las piernas), mareo
- Visión borrosa, ojos secos
- Latido cardíaco rápido, ritmo cardíaco anormal
- Elevación de la tensión sanguínea (hipertensión)
- Inflamación de los pulmones (neumonitis), caracterizada por tos y dificultad para respirar, líquido alrededor de los pulmones
- Inflamación de los intestinos (colitis), úlceras en la boca y herpes (estomatitis), boca seca
- Cambio del color de la piel en parches (vitíligo), piel seca, enrojecimiento de la piel, pérdida inusual o debilitamiento del cabello
- Inflamación de las articulaciones (artritis)
- Insuficiencia renal (incluyendo pérdida repentina de la función renal)
- Dolor, dolor en el pecho, edema (hinchazón)

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

- Elevación de algunas células de la serie blanca de la sangre
- Enfermedades crónicas asociadas con una acumulación de células inflamatorias en varios órganos y tejidos, más frecuentemente en los pulmones (sarcoidosis)
- 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, diabetes
- Aumento del nivel de ácido en la sangre (acidosis metabólica)
- Nervios dañados causando entumecimiento y debilidad (polineuropatía), inflamación de los nervios causada por el ataque del cuerpo a sí mismo que causan entumecimiento, debilidad, hormigueo o quemazón (neuropatía autoinmune)
- Inflamación de los ojos (que produce dolor y enrojecimiento)

- Inflamación del músculo cardíaco, inflamación de la cubierta del corazón y acumulación de líquido alrededor del corazón (trastornos pericárdicos), cambios en el ritmo o la frecuencia del latido cardíaco
- Líquido en los pulmones
- Inflamación del páncreas (pancreatitis), inflamación del estómago (gastritis)
- Inflamación del hígado (hepatitis), obstrucción de los conductos biliares (colestasis)
- 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), 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), urticaria (erupción abultada con picor)
- Inflamación de los músculos que causa dolor o rigidez (polimialgia reumática)
- Síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis: una superposición de dos o tres de estas afecciones, incluyendo inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), inflamación de los músculos (miositis) y un trastorno que provoca que los músculos se debiliten y se cansen con facilidad (miastenia gravis)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 pacientes)

- Inflamación no infecciosa temporal y reversible de las membranas protectoras que rodean el cerebro y la médula espinal (meningitis aséptica)
- Una enfermedad que causa inflamación o aumento de los nódulos linfáticos (linfadenitis de Kikuchi)
- Ácido en la sangre producido por la 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); 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
- Una inflamación del nervio óptico que podría causar una pérdida de visión completa o parcial (neuritis óptica)
- Enfermedad inflamatoria de los vasos sanguíneos
- Úlceras en el intestino delgado
- 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 (rabdomiolisis)
- Inflamación del riñón, inflamación de la vejiga, los signos y síntomas pueden incluir micción (acto de orinar) frecuente y/o dolorosa, necesidad urgente de orinar, sangre en la orina, dolor o presión en la parte inferior del abdomen
- Ausencia o reducción de enzimas digestivas producidas por el páncreas (insuficiencia pancreática exocrina)
- Enfermedad celíaca (caracterizada por síntomas como dolor de estómago, diarrea e hinchazón tras el consumo de alimentos que contienen gluten)

Otros efectos adversos que se han notificado con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- 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)
- Rechazo de trasplante de órganos sólidos
- Un grupo de complicaciones metabólicas que ocurren después de un tratamiento de cáncer caracterizadas por niveles altos de potasio y fósforo en sangre y niveles bajos 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)
- Dolor, entumecimiento, hormigueo o debilidad en los brazos o piernas; problemas de vejiga o intestinos, incluyendo la necesidad de orinar con más frecuencia, incontinencia urinaria, dificultad para orinar y estreñimiento (mielitis/mielitis transversa)
- Cambios en cualquier zona de la piel y/o zona genital asociados con sequedad, adelgazamiento de la piel, picor y dolor (liquen escleroso u otros trastornos del liquen)

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

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

- Infecciones del tracto respiratorio superior
- Disminución del número de glóbulos rojos (que transportan oxígeno), glóbulos blancos (importantes para combatir infecciones) o plaquetas (las células que ayudan a la coagulación sanguínea)
- Reacción alérgica, reacciones relacionadas con la perfusión del medicamento
- 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)
- Disminución del apetito, disminución del peso corporal, disminución de los niveles de albúmina en sangre, niveles de azúcar altos (hiperglucemia) o bajos (hipoglucemia) en la sangre
- Inflamación de los nervios (que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o quemazón de los brazos y las piernas), dolor de cabeza, mareo, alteración del sentido del gusto
- Elevación de la tensión sanguínea (hipertensión)
- Falta de aliento (disnea), tos, sonido de habla anormal (disfonía)
- Diarrea (heces acuosas, sueltas o blandas), estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor de estómago, úlceras en la boca y herpes (estomatitis), indigestión (dispepsia)
- Erupción cutánea, en ocasiones con ampollas, picor, dolor de las manos o de las plantas de los pies; erupción cutánea o enrojecimiento de la piel, hormigueo y sensibilidad que se convierte en enrojecimiento simétrico, hinchazón y dolor principalmente en la palma de la mano y la planta del pie (síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar)
- Dolor en las articulaciones (artralgia), dolor en los músculos y huesos (dolor musculoesquelético), espasmo muscular
- Exceso de proteína en la orina
- Sensación de cansancio o debilidad, fiebre, edema (hinchazón)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Infección pulmonar grave (neumonía), bronquitis, inflamación del ojo (conjuntivitis)
- Elevación de algunas células de la serie blanca de la sangre, disminución de los neutrófilos con fiebre
- 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 fosfatos en sangre
- Sensación de entumecimiento y hormigueo (parestesia)
- Escuchar un sonido persistente en su oído cuando no existe sonido (tinnitus)
- Visión borrosa, ojo seco
- Latido cardíaco rápido, ritmo cardíaco anormal, enfermedad inflamatoria de los vasos sanguíneos
- Formación de un coágulo de sangre dentro de un vaso sanguíneo (trombosis)
- Inflamación de los pulmones (neumonitis, caracterizada por tos y dificultad para respirar), líquido en los pulmones, coágulos sanguíneos, sangrado de la nariz

- Inflamación de los intestinos (colitis), inflamación del páncreas (pancreatitis), boca seca, inflamación del estómago (gastritis), dolor oral, hemorroides (almorranas)
- Inflamación del hígado
- Cambio del color de la piel en parches (incluyendo vitíligo), enrojecimiento de la piel, pérdida inusual o debilitamiento del cabello, cambio del color del cabello, urticaria (erupción con picor), decoloración u oscurecimiento anormal de la piel (hiperpigmentación de la piel), piel seca
- Inflamación de las articulaciones (artritis), debilidad muscular, músculos doloridos
- Insuficiencia renal (incluyendo pérdida repentina de la función renal)
- Dolor, dolor torácico, escalofríos
- Sensación de no sentirse bien (malestar)

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

- Ácido en la sangre producido por diabetes (cetoacidosis diabética)
- Aumento de los niveles de ácido en la sangre
- 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); pie caído (parálisis del nervio peroneo); inflamación de los nervios causada por el ataque del cuerpo a sí mismo, que causan entumecimiento, debilidad, hormigueo o quemazón (neuropatía autoinmune); debilidad muscular y cansancio sin atrofia (miastenia gravis o síndrome)
- Inflamación en el cerebro
- Inflamación de los ojos (que produce dolor y enrojecimiento)
- Cambios en el ritmo o la frecuencia del latido cardíaco, latido cardíaco lento, inflamación del músculo cardíaco
- Perforación intestinal, inflamación del duodeno, sensación de ardor o dolor en la lengua (glosodinia)
- Descamación de la piel grave y posiblemente mortal (síndrome de Stevens-Johnson), 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), cambios en cualquier zona de la piel y/o zona genital asociados con sequedad, adelgazamiento de la piel, picor y dolor (u otros trastornos del liquen)
- Sensibilidad o debilidad muscular, no causadas por el ejercicio (miopatía), inflamación de los músculos (miositis), rigidez en los músculos y las articulaciones, inflamación de los músculos causando dolor o rigidez (polimialgia reumática), daño óseo en la mandíbula, apertura anormal entre dos partes del cuerpo, como un órgano o vaso sanguíneo y otra estructura (fístula)
- Inflamación del riñón, inflamación de la vejiga, los signos y síntomas pueden incluir micción (acto de orinar) frecuente y/o dolorosa, necesidad urgente de orinar, sangre en la orina, dolor o presión en la parte inferior del abdomen
- Síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis: una superposición de dos o tres de estas afecciones, incluyendo inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), inflamación de los músculos (miositis) y un trastorno que provoca que los músculos se debiliten y se cansen con facilidad (miastenia gravis)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 pacientes)

- Inflamación no infecciosa temporal y reversible de las membranas protectoras que rodean el cerebro y la médula espinal (meningitis aséptica)
- Enfermedades crónicas asociadas con la acumulación de células inflamatorias en varios órganos y tejidos, más frecuentemente en los pulmones (sarcoidosis)
- Disminución de la función de las glándulas paratiroides
- Un grupo de complicaciones metabólicas que ocurren después de un tratamiento de cáncer caracterizadas por niveles altos de potasio y fosfato en sangre y niveles bajos de calcio en sangre (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)

- Una inflamación del nervio óptico que podría causar una pérdida de visión completa o parcial (neuritis óptica)
- Inflamación de los nervios
- Dolor, entumecimiento, hormigueo o debilidad en los brazos o piernas; problemas de vejiga o intestinos, incluyendo la necesidad de orinar con más frecuencia, incontinencia urinaria, dificultad para orinar y estreñimiento (mielitis/mielitis transversa)
- Descamación de la piel grave y posiblemente mortal (necrólisis epidérmica tóxica), cambios en cualquier zona de la piel y/o zona genital asociados con sequedad, adelgazamiento de la piel, picor y dolor (liquen escleroso)
- 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), espasmos musculares (rabdomiolisis)
- Ausencia o reducción de enzimas digestivas producidas por el páncreas (insuficiencia pancreática exocrina)
- Enfermedad celíaca (caracterizada por síntomas como dolor de estómago, diarrea e hinchazón tras el consumo de alimentos que contienen gluten)

Otros efectos adversos que se han notificado con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- 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)
- Rechazo de trasplante de órganos sólidos
- Inflamación de la cubierta del corazón y acumulación de líquido alrededor del corazón (trastornos pericárdicos)

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 las pruebas de laboratorio

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

- 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)
- 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
- Aumento de la cantidad de la hormona estimulante tiroidea
- Aumento de los niveles de triglicéridos en la sangre
- Aumento de los niveles de colesterol en la sangre

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 se puede almacenar 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), 120 mg (en 12 ml) o 240 mg (en 24 ml) de nivolumab.

- Los demás componentes son citrato sódico dihidratado, cloruro sódico, manitol (E421), ácido pentético, polisorbato 80 (E433), hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 "OPDIVO contiene sodio" y "OPDIVO contiene polisorbato 80 [E433]").

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, 1 vial de 12 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

Swords Laboratories Unlimited Company 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:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: + 370 52 369140

medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: + 359 2 4942 480

medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

Тел: + 420 221 016 111

medinfo.czech@bms.com**Danmark**

Bristol-Myers Squibb Denmark

Тlf: + 45 45 93 05 06

medinfo.denmark@bms.com**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Тел: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)

medwiss.info@bms.com**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ

Тел: + 372 640 1030

medinfo.estonia@swixxbiopharma.com**Ελλάδα**

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

medinfo.greece@bms.com**España**

Bristol-Myers Squibb, S.A.

Тел: + 34 91 456 53 00

informacion.medica@bms.com**France**

Bristol-Myers Squibb SAS

Тел: + 33 (0)1 58 83 84 96

infomed@bms.com**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.

Тел: + 385 1 2078 500

medinfo.croatia@swixxbiopharma.com**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc

Тел: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)

medical.information@bms.com**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.

Тел/Тел: + 32 2 352 76 11

medicalinfo.belgium@bms.com**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.

Тел.: + 36 1 301 9797

Medinfo.hungary@bms.com**Malta**

A.M. Mangion Ltd

Тел: + 356 23976333

pv@ammangion.com**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.

Тел: + 31 (0)30 300 2222

medischeafdeling@bms.com**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway AS

Тlf: + 47 67 55 53 50

medinfo.norway@bms.com**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Тел: + 43 1 60 14 30

medinfo.austria@bms.com**Polska**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Тел.: + 48 22 2606400

informacja.medyczna@bms.com**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.

Тел: + 351 21 440 70 00

portugal.medinfo@bms.com**România**

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.

Тел: + 40 (0)21 272 16 19

medinfo.romania@bms.com**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.

Тел: + 386 1 2355 100

medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

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: <https://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 adultos es 240 mg o 480 mg independientemente del peso corporal dependiendo de la indicación.

Melanoma (avanzado o tratamiento adyuvante) en adolescentes. La dosis prescrita para adolescentes a partir de 12 años de edad y con un peso mínimo de 50 kg es 240 mg o 480 mg. Para adolescentes a partir de 12 años de edad y con un peso inferior a 50 kg la dosis prescrita 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 de nivolumab en mg, dividida entre 10 (la potencia del concentrado de OPDIVO es 10 mg/ml).

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 (ver más arriba).

Nivolumab en combinación con ipilimumab en mesotelioma pleural maligno

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

Nivolumab en combinación con ipilimumab en cáncer colorrectal avanzado

La dosis prescrita para un paciente puede ser en base al peso corporal (3 mg/kg) o 240 mg independientemente del peso corporal.

Nivolumab en combinación con ipilimumab en cáncer de esófago avanzado

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

Nivolumab en combinación con ipilimumab en cáncer de hígado irresecable o avanzado

La dosis prescrita para el paciente se basa en su peso corporal (1 mg/kg).

Nivolumab en combinación con quimioterapia en cáncer de pulmón no microcítico resecable

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

Nivolumab en combinación con quimioterapia (doxorubicina, vinblastina y dacarbacina) en linfoma de Hodgkin clásico avanzado

La dosis prescrita para adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad y con un peso mínimo de 80 kg) es 240 mg.

La dosis prescrita para adolescentes a partir de 12 años de edad y con un peso inferior a 80 kg se basa en el peso corporal (3 mg/kg).

Nivolumab en combinación con quimioterapia en cáncer de esófago avanzado

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

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

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

Nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia

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

Nivolumab en combinación con cabozantinib

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

Nivolumab en combinación con brentuximab vedotina

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

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, decolorida 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 o 60 minutos dependiendo de la dosis y de la indicación.**

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

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

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.

Prospecto: información para el usuario

OPDIVO 300 mg solución inyectable

OPDIVO 600 mg solución inyectable

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
- cáncer de pulmón no microcítico (un tipo de cáncer de pulmón) antes de la resección o antes y después de la resección en adultos (el tratamiento previo a la cirugía se denomina tratamiento neoadyuvante; el tratamiento posterior a la cirugía se denomina tratamiento adyuvante)
- carcinoma de células renales avanzado (cáncer de riñón avanzado) en adultos
- cáncer de cabeza y cuello avanzado en adultos
- carcinoma urotelial avanzado (cáncer de vejiga y del tracto urinario) en adultos
- carcinoma urotelial después de resección completa en adultos
- cáncer colorrectal avanzado (cáncer de colon o recto) en adultos
- cáncer de esófago avanzado (cáncer del tubo que une la boca con el estómago) en adultos
- cáncer de esófago (cáncer del tubo que une la boca con el estómago) o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual después de quimiorradioterapia seguida de cirugía en adultos
- adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago avanzado (cáncer de estómago o del tubo que une la boca con el estómago)
- carcinoma hepatocelular (cáncer de hígado) irresecable o avanzado 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 cáncer de cabeza y cuello, del

cáncer de vejiga, del cáncer de colon o recto, del cáncer de estómago, del cáncer de esófago o del cáncer de la unión gastroesofágica.

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 alguno 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** incluido un problema grave, a veces potencialmente mortal, debido al ácido en la sangre producido por la diabetes (cetoacidosis diabética). Los síntomas pueden incluir sentirse más hambriento o sediento de lo normal, necesidad de orinar con más frecuencia, pérdida de peso, cansancio o dificultad para pensar con claridad, aliento con olor dulce o afrutado, un sabor dulce o metálico en su boca o un olor diferente en su orina o sudor, sentirse enfermo o estar enfermo, dolor de estómago y respiración profunda o rápida.
- **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.
- **Síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis**: una superposición de dos o tres de estas afecciones, incluyendo inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), que puede causar dolor en el pecho, dificultad para respirar y latido cardíaco irregular o rápido,

inflamación de los músculos (miositis), que puede causar dolor muscular, y un trastorno que provoca que los músculos se debiliten y se cansen con facilidad (miastenia gravis).

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 prevenir 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**.

OPDIVO actúa sobre su sistema inmunitario. Esto podría causar inflamación en algunas partes de su cuerpo. El riesgo de estos efectos adversos podría ser mayor si usted ya tiene una enfermedad autoinmune (una condición en la que el cuerpo ataca a sus propias células). Usted también podría experimentar brotes de su enfermedad autoinmune, que en la mayoría de los casos son leves.

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 solución inyectable no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y OPDIVO

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 polisorbato 80 (E433)

Este medicamento contiene 1,25 mg de polisorbato 80 en cada vial de 2,5 ml y 2,5 mg de polisorbato 80 en cada vial de 5 ml equivalente a 5 mg/10 ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

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 solo como inyección debajo de la piel (inyección subcutánea), la dosis recomendada es 600 mg administrados cada 2 semanas o 1 200 mg administrados cada 4 semanas.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab para el tratamiento del cáncer de piel, la dosis recomendada de OPDIVO administrado como perfusión en una vena 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 administrado como inyección debajo de la piel es 600 mg administrados cada 2 semanas o 1 200 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 administrado como perfusión en una vena 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 administrado como inyección debajo de la piel es 600 mg administrados cada 2 semanas o 1 200 mg administrados cada 4 semanas (fase de un único medicamento).

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab para el tratamiento del cáncer de colon o recto avanzado, la dosis recomendada de OPDIVO administrado como perfusión en una vena es 3 mg de nivolumab por kilo de su peso corporal o 240 mg durante las primeras 4 dosis (fase de combinación), dependiendo de su tratamiento. Posteriormente, la dosis recomendada de OPDIVO administrado como inyección debajo de la piel es 600 mg administrados cada 2 semanas o 1 200 mg cada 4 semanas (fase de un único medicamento), dependiendo de su tratamiento.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab para el tratamiento del cáncer de hígado irresecable o avanzado, la dosis recomendada de OPDIVO administrado como perfusión en una vena es 1 mg de nivolumab por kilo de su peso corporal hasta un máximo de 4 dosis (fase de combinación), dependiendo de su tratamiento. Posteriormente, la dosis recomendada de OPDIVO

administrado como inyección debajo de la piel es 600 mg administrados cada 2 semanas o 1 200 mg cada 4 semanas (fase de un único medicamento), dependiendo de su tratamiento.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con quimioterapia para el tratamiento del cáncer de esófago avanzado, la dosis recomendada de OPDIVO es 600 mg cada 2 semanas o 1 200 mg cada 4 semanas administrado como inyección debajo de la piel.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con quimioterapia para el tratamiento del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago avanzado, la dosis recomendada de OPDIVO es 600 mg o 900 mg cada 3 semanas cada 2 semanas administrado como inyección debajo de la piel.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón no microcítico, la dosis recomendada de OPDIVO es 900 mg cada 3 semanas administrado como inyección debajo de la piel durante 3 ciclos.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de pulmón no microcítico, la dosis recomendada de OPDIVO administrado como inyección debajo de la piel es 900 mg de nivolumab cada 3 semanas durante 4 ciclos (fase de combinación) antes de la resección y 1 200 mg cada 4 semanas (fase de un único medicamento) como inyección debajo de la piel.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con quimioterapia para el tratamiento del carcinoma urotelial, la dosis recomendada de OPDIVO administrado como inyección debajo de la piel es 900 mg de nivolumab cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos (fase de combinación). Posteriormente, la dosis recomendada de OPDIVO administrado como inyección debajo de la piel es 600 mg administrados cada 2 semanas o 1 200 mg administrados cada 4 semanas (fase de un único medicamento).

Cuando se administra OPDIVO en combinación con cabozantinib para el tratamiento del cáncer de riñón avanzado, la dosis recomendada de OPDIVO es 600 mg administrados cada 2 semanas o 1 200 mg administrados cada 4 semanas como inyección debajo de la piel.

Cómo se administra OPDIVO

Usted recibirá tratamiento con OPDIVO bajo la supervisión de un médico experimentado. Es posible que sea necesario más de un vial de OPDIVO para obtener la dosis necesaria.

OPDIVO se administra en forma de inyección debajo de la piel del abdomen o del muslo durante un periodo de tiempo de 3 a 5 minutos, cada 2 semanas, 3 semanas o 4 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo. El tratamiento con OPDIVO continuará mientras se beneficie de él o hasta que ya no lo tolere.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab, para el tratamiento del cáncer de piel, del cáncer de riñón avanzado, del cáncer de colon o recto avanzado, o del cáncer de hígado irresecable o avanzado, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos, cada 3 semanas durante un máximo de 4 dosis (fase de combinación), dependiendo de su tratamiento. Posteriormente, se le administrará en forma de inyección debajo de la piel del abdomen o del muslo durante un periodo de tiempo de 3 a 5 minutos, cada 2 o 4 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo (fase de un único medicamento).

Cuando se administra OPDIVO en forma de inyección debajo de la piel del abdomen o del muslo en combinación con quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón no microcítico, se le administrará durante un periodo de tiempo de 3 a 5 minutos cada 3 semanas (fase de combinación). Cuando se administra OPDIVO en forma de inyección debajo de la piel del abdomen o del muslo después de la cirugía como tratamiento adyuvante del cáncer de pulmón no microcítico, se le administrará durante un periodo de tiempo de 3 a 5 minutos cada 4 semanas (fase de un único medicamento).

Cuando se administra OPDIVO en forma de inyección debajo de la piel del abdomen o del muslo en combinación con quimioterapia para el tratamiento del cáncer de esófago avanzado, se le administrará durante un periodo de tiempo de 3 a 5 minutos cada 2 o 4 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo.

Cuando se administra OPDIVO en forma de inyección debajo de la piel del abdomen o del muslo en combinación con quimioterapia para el tratamiento del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago avanzado, se le administrará durante un periodo de tiempo de 3 a 5 minutos cada 2 o 3 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo.

Cuando se administra OPDIVO en forma de inyección debajo de la piel del abdomen o del muslo en combinación con quimioterapia para el tratamiento del carcinoma urotelial, se le administrará durante un periodo de tiempo de 3 a 5 minutos cada 3 semanas (fase de combinación) y, a continuación, cada 2 semanas o 4 semanas (fase de un único medicamento), dependiendo de la dosis que esté recibiendo.

Cuando se administra OPDIVO en forma de inyección debajo de la piel del abdomen o del muslo en combinación con cabozantinib, se le administrará durante un periodo de tiempo de 3 a 5 minutos cada 2 semanas o 4 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con otros medicamentos anti-cancerosos, primero se le administrará OPDIVO seguido del otro medicamento.

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.

Por favor, consulte el prospecto de los otros medicamentos anti-cancerosos para entender el uso de estos medicamentos. Si tiene alguna duda sobre ellos, 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)

- Infecciones del tracto respiratorio superior
- Disminución del número de glóbulos rojos (que transportan oxígeno), glóbulos blancos (importantes para combatir infecciones) o plaquetas (las células que ayudan a la coagulación sanguínea)
- Disminución del apetito, niveles de azúcar altos (hiperglucemia) en la sangre
- Cefalea

- Falta de aliento (disnea), tos
- Diarrea (heces acuosas, sueltas o blandas), vómitos, náuseas, dolor de estómago, estreñimiento
- Erupción cutánea, en ocasiones con ampollas, picor
- Dolor en los músculos, huesos (dolor musculoesquelético) y articulaciones (artralgia)
- Sensación de cansancio o debilidad, fiebre

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Infección pulmonar grave (neumonía), bronquitis
- Reacciones relacionadas con la perfusión del medicamento, reacción alérgica (incluyendo reacción alérgica que puede ser mortal)
- 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), hinchazón de la glándula tiroides
- Deshidratación, disminución del peso corporal, niveles de azúcar en la sangre bajos (hipoglucemia)
- Inflamación de los nervios (que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o quemazón de los brazos y las piernas), mareo
- Visión borrosa, ojos secos
- Latido cardíaco rápido, ritmo cardíaco anormal
- Elevación de la tensión sanguínea (hipertensión)
- Inflamación de los pulmones (neumonitis), caracterizada por tos y dificultad para respirar, líquido alrededor de los pulmones
- Inflamación de los intestinos (colitis), úlceras en la boca y herpes (estomatitis), boca seca
- Cambio del color de la piel en parches (vitíligo), piel seca, enrojecimiento de la piel, pérdida inusual o debilitamiento del cabello
- Inflamación de las articulaciones (artritis)
- Insuficiencia renal (incluyendo pérdida repentina de la función renal)
- Dolor, dolor en el pecho, edema (hinchazón)
- Reacción en el lugar de la inyección

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

- Elevación de algunas células de la serie blanca de la sangre
- Enfermedades crónicas asociadas con una acumulación de células inflamatorias en varios órganos y tejidos, más frecuentemente en los pulmones (sarcoidosis)
- 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, diabetes
- Aumento del nivel de ácido en la sangre (acidosis metabólica)
- Nervios dañados causando entumecimiento y debilidad (polineuropatía), inflamación de los nervios causada por el ataque del cuerpo a sí mismo que causan entumecimiento, debilidad, hormigueo o quemazón (neuropatía autoinmune)
- Inflamación de los ojos (que produce dolor y enrojecimiento)
- Inflamación del músculo cardíaco, inflamación de la cubierta del corazón y acumulación de líquido alrededor del corazón (trastornos pericárdicos), cambios en el ritmo o la frecuencia del latido cardíaco
- Líquido en los pulmones
- Inflamación del páncreas (pancreatitis), inflamación del estómago (gastritis)
- Inflamación del hígado (hepatitis), obstrucción de los conductos biliares (colestasis)
- 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), 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), urticaria (erupción abultada con picor)
- Inflamación de los músculos que causa dolor o rigidez (polimialgia reumática)
- Síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis: una superposición de dos o tres de estas afecciones, incluyendo inflamación del músculo cardíaco (miocarditis),

inflamación de los músculos (miositis) y un trastorno que provoca que los músculos se debiliten y se cansen con facilidad (miastenia gravis)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 pacientes)

- Inflamación no infecciosa temporal y reversible de las membranas protectoras que rodean el cerebro y la médula espinal (meningitis aséptica)
- Una enfermedad que causa inflamación o aumento de los nódulos linfáticos (linfadenitis de Kikuchi)
- Ácido en la sangre producido por la 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); 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
- Una inflamación del nervio óptico que podría causar una pérdida de visión completa o parcial (neuritis óptica)
- Enfermedad inflamatoria de los vasos sanguíneos
- Úlceras en el intestino delgado
- 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 (rabdomiolisis)
- Inflamación del riñón, inflamación de la vejiga, los signos y síntomas pueden incluir micción (acto de orinar) frecuente y/o dolorosa, necesidad urgente de orinar, sangre en la orina, dolor o presión en la parte inferior del abdomen
- Ausencia o reducción de enzimas digestivas producidas por el páncreas (insuficiencia pancreática exocrina)
- Enfermedad celíaca (caracterizada por síntomas como dolor de estómago, diarrea e hinchazón tras el consumo de alimentos que contienen gluten)

Otros efectos adversos que se han notificado con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- 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)
- Rechazo de trasplante de órganos sólidos
- Un grupo de complicaciones metabólicas que ocurren después de un tratamiento de cáncer caracterizadas por niveles altos de potasio y fósforo y niveles bajos 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)
- Dolor, entumecimiento, hormigueo o debilidad en los brazos o piernas; problemas de vejiga o intestinos, incluyendo la necesidad de orinar con más frecuencia, incontinencia urinaria, dificultad para orinar y estreñimiento (mielitis/mielitis transversa)
- Cambios en cualquier zona de la piel y/o zona genital asociados con sequedad, adelgazamiento de la piel, picor y dolor (liquen escleroso u otros trastornos del liquen)

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

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

- Infecciones del tracto respiratorio superior

- Disminución del número de glóbulos rojos (que transportan oxígeno), glóbulos blancos (importantes para combatir infecciones) o plaquetas (las células que ayudan a la coagulación sanguínea)
- 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)
- Disminución del apetito, disminución del peso corporal, disminución de los niveles de albúmina en sangre, niveles de azúcar altos (hiperglucemia) o bajos (hipoglucemia) en la sangre
- Inflamación de los nervios (que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o quemazón de los brazos y las piernas), dolor de cabeza, mareo, alteración del sentido del gusto
- Elevación de la tensión sanguínea (hipertensión)
- Falta de aliento (disnea), tos, sonido de habla anormal (disfonía)
- Diarrea (heces acuosas, sueltas o blandas), estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor de estómago, úlceras en la boca y herpes (estomatitis), indigestión (dispepsia)
- Erupción cutánea, en ocasiones con ampollas, picor, dolor de las manos o de las plantas de los pies; erupción cutánea o enrojecimiento de la piel, hormigueo y sensibilidad que se convierte en enrojecimiento simétrico, hinchazón y dolor principalmente en la palma de la mano y la planta del pie (síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar)
- Dolor en las articulaciones (artralgia), dolor en los músculos y huesos (dolor musculoesquelético), espasmo muscular
- Exceso de proteína en la orina
- Sensación de cansancio o debilidad, fiebre, edema (hinchazón)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Infección pulmonar grave (neumonía), bronquitis, 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 tiroides, diabetes
- Deshidratación, disminución de los niveles de fosfatos en sangre
- Sensación de entumecimiento y hormigueo (parestesia)
- Escuchar un sonido persistente en su oído cuando no existe sonido (tinnitus)
- Visión borrosa, ojo seco
- Latido cardíaco rápido, ritmo cardíaco anormal, enfermedad inflamatoria de los vasos sanguíneos
- Formación de un coágulo de sangre dentro de un vaso sanguíneo (trombosis)
- Inflamación de los pulmones (neumonitis, caracterizada por tos y dificultad para respirar), líquido en los pulmones, coágulos sanguíneos, sangrado de la nariz
- Inflamación de los intestinos (colitis), inflamación del páncreas (pancreatitis), boca seca, inflamación del estómago (gastritis), dolor oral, hemorroides (almorranas)
- Inflamación del hígado
- Cambio del color de la piel en parches (incluyendo vitíligo), enrojecimiento de la piel, pérdida inusual o debilitamiento del cabello, cambio del color del cabello, urticaria (erupción con picor), decoloración u oscurecimiento anormal de la piel (hiperpigmentación de la piel), piel seca
- Inflamación de las articulaciones (artritis), debilidad muscular, músculos doloridos
- Insuficiencia renal (incluyendo pérdida repentina de la función renal)
- Dolor, dolor torácico, escalofríos
- Sensación de no sentirse bien (malestar)

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

- Ácido en la sangre producido por diabetes (cetoacidosis diabética)
- Aumento de los niveles de ácido en la sangre
- Inflamación temporal de los nervios que causa dolor, debilidad y parálisis en las extremidades (síndrome de Guillain-Barré); nervios dañados que causan entumecimiento y debilidad

(polineuropatía); pie caído (parálisis del nervio peroneo); inflamación de los nervios causada por el ataque del cuerpo a sí mismo, que causa entumecimiento, debilidad, hormigueo o quemazón (neuropatía autoinmune); debilidad muscular y cansancio sin atrofia (miastenia gravis o síndrome), inflamación del cerebro

- Inflamación de los ojos (que produce dolor y enrojecimiento)
- Cambios en el ritmo o la frecuencia del latido cardíaco, latido cardíaco lento, inflamación del músculo cardíaco
- Perforación intestinal, inflamación del duodeno, sensación de ardor o dolor en la lengua (glosodinia)
- Descamación de la piel grave y posiblemente mortal (síndrome de Stevens-Johnson), 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), cambios en cualquier zona de la piel y/o zona genital asociados con sequedad, adelgazamiento de la piel, picor y dolor (u otras lesiones liquenoides)
- Sensibilidad o debilidad muscular, no causadas por el ejercicio (miopatía), inflamación de los músculos (miositis), rigidez en los músculos y las articulaciones, inflamación de los músculos que causa dolor o rigidez (polimialgia reumática), daño óseo en la mandíbula, apertura anormal entre dos partes del cuerpo, como un órgano o vaso sanguíneo y otra estructura (fístula)
- Inflamación del riñón, inflamación de la vejiga, los signos y síntomas pueden incluir micción (acto de orinar) frecuente y/o dolorosa, necesidad urgente de orinar, sangre en la orina, dolor o presión en la parte inferior del abdomen
- Síndrome de superposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis: una superposición de dos o tres de estas afecciones, incluyendo inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), inflamación de los músculos (miositis) y un trastorno que provoca que los músculos se debiliten y se cansen con facilidad (miastenia gravis)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 pacientes)

- Inflamación no infecciosa temporal y reversible de las membranas protectoras que rodean el cerebro y la médula espinal (meningitis aséptica)
- Enfermedades crónicas asociadas con la acumulación de células inflamatorias en varios órganos y tejidos, más frecuentemente en los pulmones (sarcoidosis)
- Disminución de la función de las glándulas paratiroides
- Un grupo de complicaciones metabólicas que ocurren después de un tratamiento de cáncer caracterizadas por niveles altos de potasio y fósforo y niveles bajos de calcio en sangre (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)
- Una inflamación del nervio óptico que podría causar una pérdida de visión completa o parcial (neuritis óptica)
- Inflamación de los nervios
- Dolor, entumecimiento, hormigueo o debilidad en los brazos o piernas; problemas de vejiga o intestinos, incluyendo la necesidad de orinar con más frecuencia, incontinencia urinaria, dificultad para orinar y estreñimiento (mielitis/mielitis transversa)
- Descamación de la piel grave y posiblemente mortal (necrólisis epidérmica tóxica), cambios en cualquier zona de la piel y/o zona genital asociados con sequedad, adelgazamiento de la piel, picor y dolor (liquen escleroso)
- 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), espasmos musculares (rabdomiolisis)
- Ausencia o reducción de enzimas digestivas producidas por el páncreas (insuficiencia pancreática exocrina)
- Enfermedad celíaca (caracterizada por síntomas como dolor de estómago, diarrea e hinchazón tras el consumo de alimentos que contienen gluten)

Otros efectos adversos que se han notificado con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- 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)
- Rechazo de trasplante de órganos sólidos
- Inflamación de la cubierta del corazón y acumulación de líquido alrededor del corazón (trastornos pericárdicos)

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 las pruebas de laboratorio

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

- 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)
- 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
- Aumento de la cantidad de la hormona estimulante tiroidea
- Aumento de los niveles de triglicéridos en la sangre
- Aumento de los niveles de colesterol en la sangre

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 en el envase original para protegerlo de la luz.

No conserve la solución inyectable 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 solución inyectable contiene 120 mg de nivolumab.
Cada vial de 2,5 ml contiene 300 mg de nivolumab.
Cada vial de 5 ml contiene 600 mg de nivolumab.

Los demás componentes son hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, sacarosa, ácido pentético, polisorbato 80 (E433), metionina y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “OPDIVO contiene polisorbato 80 (E433)”.

Aspecto de OPDIVO y contenido del envase

OPDIVO solución inyectable 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 vidrio de 2,5 ml o 1 vial de vidrio de 5 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

Swords Laboratories Unlimited Company 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:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: + 372 640 1030

medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: + 30 210 6074300

medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.

Tel: + 34 91 456 53 00

informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS

Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96

infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 385 1 2078 500

medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc

Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)

medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.

Sími: + 354 535 7000

medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.

Tel: + 39 06 50 39 61

medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)

medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: + 371 66164750

medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS

Tlf: + 47 67 55 53 50

medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH

Tel: + 43 1 60 14 30

medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 2606400

informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.

Tel: + 351 21 440 70 00

portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.

Tel: + 40 (0)21 272 16 19

medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: + 386 1 2355 100

medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: + 421 2 20833 600

medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab

Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag

Tel: + 46 8 704 71 00

medinfo.sweden@bms.com

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: <https://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas del vial para asegurarse de que se va a administrar al paciente la formulación (intravenosa o subcutánea) adecuada, según se haya prescrito.

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 OPDIVO para suministrar la dosis total al paciente.

Nivolumab en monoterapia

La dosis prescrita para un paciente es 600 mg o 1 200 mg independientemente del peso corporal dependiendo de la indicación.

Nivolumab en combinación con quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón no microcítico

La dosis prescrita para un paciente es 900 mg independientemente del peso corporal.

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de pulmón no microcítico

La dosis prescrita para un paciente es 900 mg independientemente del peso corporal administrado en combinación con quimioterapia basada en platino (fase neoadyuvante). A continuación, después de la cirugía (fase adyuvante), la dosis prescrita para un paciente es 1 200 mg en monoterapia (fase de un único medicamento) independientemente del peso corporal.

Nivolumab en combinación con quimioterapia en cáncer de esófago avanzado

La dosis prescrita para un paciente es 600 mg o 1200 mg independientemente del peso corporal.

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

La dosis prescrita para un paciente es 600 mg o 900 mg independientemente del peso corporal.

Nivolumab en combinación con quimioterapia en carcinoma urotelial

La dosis prescrita para un paciente es 900 mg (fase de combinación), o 600 mg o 1 200 mg (fase de un único medicamento) independientemente del peso corporal.

Nivolumab en combinación con cabozantinib en cáncer de riñón avanzado

La dosis prescrita para un paciente es nivolumab 600 mg o 1200 mg independientemente del peso corporal.

Preparación de la inyección

- Inspeccione el vial de OPDIVO solución inyectable para comprobar que no contenga partículas extrañas ni alteraciones del color. No agitar el vial. OPDIVO solución inyectable es un líquido de transparente a opalescente, de incoloro a amarillo. Deseche el vial si la solución está turbia, descolorida o si contiene otras partículas que no sean unas pocas de translúcidas a blancas.

- Deje que el vial o los viales (según la dosis prescrita) alcancen la temperatura ambiente.
- Extraiga el volumen necesario de OPDIVO solución inyectable utilizando una jeringa estéril y una aguja de transferencia adecuadas.

Administración

OPDIVO solución inyectable no se debe administrar por vía intravenosa.

Administre OPDIVO solución inyectable por vía subcutánea con una aguja hipodérmica de calibre 23 G-25 G o un equipo de administración subcutánea (p. ej., de palomilla) **en un periodo de 3 a 5 minutos** en el tejido subcutáneo del abdomen o del muslo.

Alterne el lugar de inyección en inyecciones consecutivas. No inyecte en zonas en las que la piel esté sensible, o enrojecida ni en zonas con hematomas, cicatrices o lunares. Si se interrumpe la administración, reanúdela en el mismo sitio de inyección o en otro.

No administre otros medicamentos por vía subcutánea en el mismo sitio utilizado para OPDIVO solución inyectable.

OPDIVO solución inyectable es compatible con:

- Polipropileno
- Policarbonato
- Polietileno
- Poliuretano
- Cloruro de polivinilo
- Fluoroetileno propileno
- Acero inoxidable

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.

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.

Conservación en la jeringa

Desde el punto de vista microbiológico, una vez transferido del vial a la jeringa, el medicamento se debe utilizar inmediatamente, puesto que no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agentes bacteriostáticos. Si no se utiliza inmediatamente, OPDIVO solución inyectable transferido a la jeringa se puede conservar en nevera a entre 2 °C y 8 °C y protegido de la luz durante un máximo de 7 días y/o a temperatura ambiente de entre 20 °C y 25 °C y con luz ambiental durante un máximo de 8 horas. Se debe desechar si el tiempo de conservación supera estos límites. Se debe garantizar un manejo aséptico durante la preparación de la jeringa para inyección.

Eliminación

No conserve la solución inyectable 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.