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.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Melanoma

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

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

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos y adolescentes a partir de 12 años 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).

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

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

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

Tratamiento neoadyuvante del 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 ≥ 1% (ver sección 5.1 para los criterios de selección).

Mesotelioma pleural maligno (MPM)

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

Carcinoma de células renales (CCR)

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

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

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

Linfoma de Hodgkin clásico (LHc)

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

Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC)

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

Carcinoma urotelial

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.

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

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

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

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

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 ≥ 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 ≥ 1% (ver sección 5.1).

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

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

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

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Posología

OPDIVO en monoterapia
La dosis recomendada de OPDIVO es nivolumab 240 mg cada 2 semanas **o** 480 mg cada 4 semanas 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 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 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 Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello Carcinoma urotelial Carcinoma de células escamosas de esófago	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos

*Para las indicaciones en monoterapia de la sección 4.1.

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

OPDIVO en combinación con ipilimumab

Melanoma

En adultos y adolescentes a partir de 12 años y con un peso mínimo de 50 kg, la dosis recomendada es 1 mg/kg de nivolumab en combinación con 3 mg/kg de ipilimumab, administrados por vía intravenosa cada 3 semanas durante las 4 primeras dosis. Después se continúa con una segunda fase en la que se administra por vía intravenosa nivolumab en monoterapia, 240 mg cada 2 semanas **o** 480 mg cada 4 semanas (ver las secciones 5.1 y 5.2), como se presenta en la Tabla 2. Para la fase de monoterapia, la primera dosis de nivolumab se debe administrar:

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

En adolescentes a partir de 12 años y con un peso inferior a 50 kg, la dosis recomendada es 1 mg/kg de nivolumab en combinación con 3 mg/kg de ipilimumab, administrados por vía intravenosa cada 3 semanas durante las 4 primeras dosis. Después se continúa con una segunda fase en la que se administra por vía intravenosa nivolumab en monoterapia, 3 mg/kg cada 2 semanas **o** 6 mg/kg cada 4 semanas (ver las secciones 5.1 y 5.2), como se presenta en la Tabla 2. Para la fase de monoterapia, la primera dosis de nivolumab se debe administrar:

- 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab e ipilimumab si se 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.

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

	Fase de combinación, cada 3 semanas durante 4 ciclos de administración	**Fase de monoterapia**
Nivolumab	Adultos y adolescentes a partir de 12 años: 1 mg/kg durante 30 minutos	Adultos y adolescentes (a partir de 12 años 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 Adolescentes (a partir de 12 años 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
Ipilimumab	Adultos y adolescentes a partir de 12 años: 3 mg/kg durante 30 minutos	-

Mesotelioma pleural maligno

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

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

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

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

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

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

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

OPDIVO en combinación con cabozantinib

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

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

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

OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia

Cáncer de pulmón no microcítico
La dosis recomendada es 360 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas en combinación con 1 mg/kg de ipilimumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas, y quimioterapia basada en platino administrada cada 3 semanas. Después de completar 2 ciclos de quimioterapia, el tratamiento continúa con 360 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con 1 mg/kg de ipilimumab cada 6 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.

OPDIVO en combinación con quimioterapia

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón no microcítico
La dosis recomendada es 360 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia basada en platino cada 3 semanas durante 3 ciclos (ver sección 5.1).

Carcinoma de células escamosas de esófago
La dosis recomendada de nivolumab es 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas administrados por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino (ver sección 5.1). Se recomienda el tratamiento con nivolumab hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad.

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

Tratamiento de primera línea del carcinoma urotelial irresecable o metastásico
La dosis recomendada es 360 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con cisplatino y gemcitabina cada 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos, seguido de nivolumab en monoterapia administrado por vía intravenosa, bien 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos **o** bien 480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos (ver sección 5.1). Se recomienda el tratamiento con nivolumab hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses desde la primera dosis, lo que ocurra primero.

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

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

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

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

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

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

Reacción adversa inmuno-relacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmuno-relacionada	Neumonitis de Grado 2	Detener la administración hasta que los síntomas se resuelvan y mejoren las anomalías radiográficas y el tratamiento con corticosteroides haya finalizado
	Neumonitis de Grado 3 o 4	Suspender de forma permanente el tratamiento

Reacción adversa inmuno-relacionada	Gravedad	Modificación del tratamiento
Colitis inmuno-relacionada	Diarrea o colitis de Grado 2	Detener la administración hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides, si fuese necesario, haya finalizado
	Diarrea o colitis de Grado 3 - OPDIVO en monoterapia	Detener la administración hasta que los síntomas se resuelvan y el tratamiento con corticosteroides, haya finalizado
	- OPDIVO + ipilimumab[a]	Suspender de forma permanente el tratamiento
	Diarrea o colitis de Grado 4	Suspender de forma permanente el tratamiento
Hepatitis inmuno-relacionada **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 inmuno-relacionada 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
Endocrinopatías inmuno-relacionadas	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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Si ALT o AST > 3 veces el LSN pero ≤ 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

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de OPDIVO en niños menores de 18 años, salvo en adolescentes a partir de 12 años con melanoma. Los datos actualmente disponibles de OPDIVO en monoterapia o en combinación con ipilimumab se describen en las secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2.

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 (ver sección 5.2). Los datos de pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en estas poblaciones. OPDIVO se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > 1,5 × hasta 3 × el límite superior de normalidad [LSN] y cualquier valor de AST) o grave (bilirrubina total > 3 × LSN y cualquier valor de AST).

Forma de administración

OPDIVO se utiliza sólo por vía intravenosa. Se debe administrar en forma de perfusión intravenosa durante un periodo de tiempo de 30 o 60 minutos dependiendo de la dosis (ver Tablas 1, 2, 3 y 4). La perfusión se debe administrar a través de un filtro en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas, con un tamaño de poro de 0,2-1,2 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. Utilizar bolsas de perfusión y filtros distintos para cada perfusión.

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Se han notificado casos de miotoxicidad (miositis, miocarditis y 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 corticoesteroides (prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o metilprednisolona de 1 a 2 mg/kg/día) y solicitar lo antes posible una consulta con cardiología para realizar las pruebas diagnósticas de acuerdo a las guías clínicas vigentes. Una vez establecido el diagnóstico de miocarditis, el tratamiento con nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab se debe detener o suspender de forma permanente (ver sección 4.2).

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

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

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

Precauciones específicas de la enfermedad

Melanoma avanzado
Se excluyeron de los ensayos clínicos pivotales de nivolumab o nivolumab en combinación con ipilimumab, los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2, metástasis cerebrales activas o metástasis leptomeníngeas, enfermedad autoinmune y los pacientes que habían recibido inmunosupresores sistémicos antes de su entrada en un ensayo (ver las secciones 4.5 y 5.1). Los pacientes con melanoma ocular/uveal se excluyeron de los ensayos clínicos pivotales de melanoma. Además, en el ensayo CA209037 se excluyeron pacientes que habían tenido una reacción adversa Grado 4 relacionada con el tratamiento anti-CTLA-4 (ver sección 5.1). Los pacientes con un estado funcional basal de 2, con metástasis leptomeníngeas tratadas, melanoma ocular/uveal, enfermedad autoinmune y los pacientes que habían tenido una reacción adversa Grado 3-4 relacionada con un tratamiento anti-CTLA-4 previo, se incluyeron en el ensayo CA209172 (ver sección 5.1). Ante la ausencia de datos de pacientes que habían recibido inmunosupresores sistémicos antes de su entrada en el ensayo y de pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngeas activas, nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de 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 ≥ 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 requerían inmunosupresión sistémica, metástasis cerebrales activas (no tratadas), que hubieran recibido tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada, o que tuvieran mutaciones sensibilizantes de EGFR o translocación ALK se excluyeron del ensayo pivotal para el tratamiento en primera línea del CPNM (ver secciones 4.5 y 5.1). Los datos disponibles en la población de edad avanzada (≥ 75 años) son limitados (ver sección 5.1). En estos pacientes, nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia se debe utilizar con precaución después de 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 pivotales de CPNM. Los pacientes con un estado funcional basal de 2 se incluyeron en el ensayo CA209171 (ver sección 5.1). Ante la ausencia de datos de pacientes con enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar intersticial sintomática, metástasis cerebrales activas y pacientes que habían recibido inmunosupresores sistémicos antes de su entrada en el ensayo, nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones, después de 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.

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

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 requerían inmunosupresión sistémica (ver las secciones 4.5 y 5.1). En ausencia de datos, nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de considerar de forma cuidadosa el beneficio/riesgo potencial para cada paciente individual.

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial
Se excluyeron del ensayo clínico del tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial los pacientes con un estado funcional basal ≥2 (excepto los pacientes con un estado funcional basal de 2 que no habían recibido quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino y no se consideraban elegibles para quimioterapia adyuvante con cisplatino), evidencia de enfermedad después de la cirugía, enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica (ver secciones 4.5 y 5.1). En ausencia de datos, nivolumab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de considerar de forma cuidadosa el beneficio/riesgo potencial para cada paciente individual.

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

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 secciones 4.5 y 5.1). En ausencia de datos, nivolumab en combinación ipilimumab o quimioterapia se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de considerar de forma cuidadosa el beneficio/riesgo potencial para cada paciente individual.

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

Tratamiento del CCEE tras una quimioterapia de primera línea previa
La mayoría de los datos clínicos disponibles en el carcinoma de células escamosas de esófago se encuentran en pacientes de origen asiático (ver sección 5.1).
Se excluyeron del ensayo clínico en CCEE los pacientes con un estado funcional basal ≥ 2, metástasis cerebrales sintomáticas o que requerían tratamiento, invasión tumoral aparente en órganos adyacentes al esófago (p. ej., aorta o tracto respiratorio), enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica (ver secciones 4.5 y 5.1). En ausencia de datos, nivolumab debe utilizarse con precaución en estas poblaciones después de considerar 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 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 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).

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.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Otras formas de interacción

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Nivolumab en monoterapia (ver sección 4.2)

Resumen del perfil de seguridad
En el conjunto de datos agrupados de nivolumab en monoterapia en los diferentes tumores (n = 4 646) con un seguimiento mínimo de 2,3 a 28 meses, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 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 fármaco 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 6. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muy raras (< 1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles tras comercialización). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 6: Reacciones adversas con nivolumab en monoterapia

	Nivolumab en monoterapia
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	infección del tracto respiratorio superior
Frecuentes	neumonía[a], bronquitis
Raras	meningitis aséptica
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	
Raras	linfoadenitis histiocítica necrotizante (linfoadenitis 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[j], hipopituitarismo, hipofisitis, diabetes mellitus
Raras	cetoacidosis diabética, hipoparatiroidismo

	Nivolumab en monoterapia
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)
Raras	síndrome Guillain-Barré, desmielinización, síndrome miasténico, encefalitis[a,k]
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, entreñimiento
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
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]

	Nivolumab en monoterapia
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 6 pueden no ser completamente atribuibles a nivolumab solo, sino que pueden contener contribuciones de la enfermedad subyacente

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

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

[c] Erupción es un término compuesto que incluye erupción maculopaular, 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 cardiaco 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 adrenocortical 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.

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 = 2 094) con un seguimiento mínimo de 6 a 47 meses, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 10%) fueron fatiga (50%), erupción (38%), diarrea (37%), náuseas (31%), prurito (29%), dolor musculoesquelético (28%), pirexia (25%), tos (24%), disminución del apetito (23%), vómitos (20%), disnea (19%), estreñimiento (19%), artralgia (19%), dolor abdominal (18%), hipotiroidismo (16%), cefalea (16%), infección del tracto respiratorio superior (15%), edema (13%) y mareos (11%). La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-5 fue del 67% para nivolumab en combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia), con un 0,7% de las reacciones adversas mortales atribuibles al fármaco del ensayo. En los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg, se notificaron fatiga (62%), erupción (57%), diarrea (52%), náuseas (42%), prurito (40%), pirexia (36%) y cefalea (26%) con una tasa de incidencia ≥ 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, se notificaron anemia (32%) y neutropenia (15%) con una tasa de incidencia ≥ 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 = 1 572), con un seguimiento mínimo de 7,4 a 20 meses para adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica (UGE) o de esófago, carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE) o carcinoma urotelial, o después de 3 ciclos de tratamiento para CPNM resecable, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 10%) fueron náuseas (51%), fatiga (41%), neuropatía periférica (34%), disminución del apetito (32%), estreñimiento (31%), diarrea (30%), vómitos (26%), estomatitis (19%), dolor abdominal (19%), erupción (19%), dolor musculoesquelético (18%), pirexia (17%), edema (incluyendo edema periférico) (13%), tos (12%), prurito (11%) e hipoalbuminemia (10%). La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-5 fue del 72% para nivolumab en combinación con quimioterapia, con un 1,3% de reacciones adversas mortales atribuidas a nivolumab en combinación con quimioterapia. La mediana de duración del tratamiento fue de 6,44 meses (IC del 95%: 5,95; 6,80) para nivolumab en combinación con quimioterapia, 4,34 meses (IC del 95%: 4,04; 4,70) para la quimioterapia para adenocarcinoma gástrico, de la UGE o de esófago o CCEE y 7,39 meses (IC del 95%: 7,06; 8,38) para carcinoma urotelial. 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 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 (≥ 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 fármaco 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 = 2 094), nivolumab en combinación con quimioterapia (n = 1 572) y nivolumab en combinación con cabozantinib (n = 320) se presentan en la Tabla 7. Estas reacciones se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 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 7: 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,i], trombocitopenia[b], leucopenia[b], linfopenia[b], neutropenia[b]	neutropenia[b], anemia[b,i], 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	linfohistiocitosis 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[f]		
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, hipoalbuminemia, hiperglucemia[b], hipoglucemia[b]	disminución del apetito, hipoglucemia[b], hiperglucemia[b], disminución de peso
Frecuentes	deshidratación, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, disminución de peso	hipofosfatemia	deshidratación
Poco frecuentes	acidosis metabólica		
Raras		síndrome de lisis tumoral	
Frecuencia no conocida	síndrome de lisis tumoral[g]		
Trastornos del sistema nervioso			
Muy frecuentes	cefalea, mareo	neuropatía periférica	disgeusia, mareo, cefalea
Frecuentes	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 grave		encefalitis autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico
Raras	síndrome de Guillain-Barré, neuritis, mielitis (incluyendo mielitis transversa)	síndrome de Guillain-Barré, encefalitis	
Frecuencia no conocida		mielitis (incluyendo mielitis transversa)	
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 cardiacos			
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[h]		
Trastornos vasculares			
Muy frecuentes			hipertensión
Frecuentes	hipertensión	trombosis[a,j], hipertensión, vasculitis	trombosis[j]

	Combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia)	**Combinación con quimioterapia**	**Combinación con cabozantinib**
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		psoriasis, urticaria
Raras	necrólisis epidérmica tóxica[a,d], liquen escleroso, otros trastornos del liquen		
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[e], artralgia	dolor musculoesquelético[e]	dolor musculoesquelético[e], 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[g]
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]	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-glutamiltransferasa	hipernatremia[b], hipercalcemia[b], hipermagnesemia[b]	aumento de colesterol en sangre, hipertrigliceridemia

Las frecuencias de las reacciones adversas presentadas en la Tabla 7 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 maculopaular, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción folicular, erupción macular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción pustular, erupción papuloescamosa, erupción vesicular, erupción generalizada, erupción exfoliativa, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa, erupción nodular 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 cardiaco 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] 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.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Tabla 8: Reacciones adversas inmuno-relacionadas que llevaron a la suspensión permanente o que requirieron dosis altas de corticosteroides por pauta de administración (nivolumab 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 inmuno-relacionada que llevó a la suspensión permanente				
Neumonitis	1,4	2,5	1,8	2,5
Colitis	1,2	6	1,8	2,5
Hepatitis	1,1	5	0,8	4,1
Nefritis e insuficiencia renal	0,3	1,2	3,3	0,6
Endocrinopatías	0,5	2,0	0,6	1,3
Cutáneas	0,8	1,0	1,0	2,2
Hipersensibilidad/Reacciones a la perfusión	0,1	0,3	1,8	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 inmuno-relacionada que requirió dosis altas de corticosteroides[a,b]				
Neumonitis	65	59	58	56
Colitis	14	32	8	8
Hepatitis	21	37	8	23
Nefritis e insuficiencia renal	22	27	7	9
Endocrinopatías	5	20	5	4,2
Cutáneas	3,3	8	6	8
Hipersensibilidad/Reacciones a la perfusión	18	16	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 inmuno-relacionada

Neumonitis inmuno-relacionada
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 6,9% (145/2 094). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 3,5% (73/2 094), el 1,1% (24/2 094) y el 0,4% (8/2 094) 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 119 pacientes (82,1%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 6,1 semanas (rango: $0,3$-$149,3^{+}$).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, la incidencia de neumonitis, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, fue del 4,3% (67/1 572). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 2,1% (33/1 572), 0,9% (14/1 572) y el 0,2% (3/1 572) de los pacientes, respectivamente. Dos pacientes (0,1%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 25 semanas (rango: 1,6-96,9). La resolución se produjo en 48 pacientes (71,6%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 10,4 semanas (rango: $0,3^{+}$-$121,3^{+}$).

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 inmuno-relacionada
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 27,7% (580/2 094). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 8,8% (184/2 094), el 6,8% (142/2 094) y el 0,1% (3/2 094) de los pacientes, respectivamente. Un paciente (< 0,1%) tuvo 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 577 pacientes (90,8%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,7 semanas (rango: 0,1-159,4^{+}). En los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg, 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 24,0% (377/1 572). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 7,3% (115/1 572), el 3,2% (51/1 572) y el 0,4% (6/1 572) 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 329 pacientes (87,7%) 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 inmuno-relacionada
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 19,2% (402/2 094). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 4,2% (88/2 094), el 7,8% (163/2 094) y el 1,2% (25/2 094) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 1,9 meses (rango: 0,0-36,6). La resolución se produjo en 351 pacientes (87,8%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 5,3 semanas (rango: 0,1-175,9^{+}). En los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg, 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 pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, la incidencia de anomalías de la función hepática fue del 18,6% (293/1 572). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 5,6% (88/1 572), el 2,9% (45/1 572) y < 0,1% (1/1 572) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 7,7 semanas (rango: 0,1-99,0). La resolución se produjo en 231 pacientes (79,9%) 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 inmuno-relacionada 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 6,1% (128/2 094). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 2,3% (49/2 094), el 1,0% (20/2 094) y el 0,5% (10/2 094) de los pacientes, respectivamente. Dos pacientes (< 0,1%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 2,5 meses (rango: 0,0-34,8). La resolución se produjo en 97 pacientes (75,8%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 6,3 semanas (rango: 0,1-172,1^{+}).

En pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue del 10,8% (170/1 572). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 4,1% (64/1 572), el 1,5% (24/1 572) y el 0,1% (2/1 572) de los pacientes, respectivamente. Dos pacientes (0,1%) tuvieron un desenlace mortal. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 6,9 semanas (rango: 0,1-60,7). La resolución se produjo en 111 pacientes (65,3%) con una mediana de tiempo hasta su resolución de 11,6 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 inmuno-relacionadas
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 adrenocortical secundaria, insuficiencia adrenocortical 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 22,9% (479/2 094). Se notificaron casos de trastornos tiroideos de Grado 2 y Grado 3 en el 12,5% (261/2 094) y el 1,0% (21/2 094) de los pacientes, respectivamente. Se produjo hipofisitis de Grado 2 y Grado 3 (incluyendo hipofisitis linfocítica) en el 2,0% (42/2 094) y el 1,6% (33/2 094) de los pacientes, respectivamente. Se produjo hipopituitarismo de Grado 2 y Grado 3 en el 0,8% (16/2 094) y el 0,5% (11/2 094) de los pacientes, respectivamente. Se produjo insuficiencia suprarrenal de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 (incluyendo insuficiencia adrenocortical secundaria) en el 2,3% (49/2 094), el 1,5% (32/2 094) y el 0,2% (4/2 094) de los pacientes, respectivamente. Se produjo diabetes mellitus de Grado 1, Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el

0,1% (1/2 094), el 0,2% (4/2 094), < 0,1% (1/2 094) y el 0,1% (3/2 094) de los pacientes, respectivamente, y se notificó cetoacidosis diabética de Grado 4 en < 0,1% (2/2 094) de los pacientes. 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 201 pacientes (40,7%). 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 12,7% (199/1 572). Se notificaron casos de trastornos tiroideos de Grado 2 en el 6,2% (97/1 572) de los pacientes. Se produjo hipofisitis de Grado 3 en 0,1% (2/1 572) de los pacientes. Se produjo hipopituitarismo de Grado 2 y Grado 3 en el 0,2% (3/1 572) y el 0,3% (4/1 572) de los pacientes, respectivamente. Se produjo insuficiencia suprarrenal de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 0,6% (9/1 572), el 0,2% (3/1 572) y < 0,1% (1/1 572) 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, diabetes mellitus de Tipo 1 fulminante y cetoacidosis diabética (3 casos de Grado 2, 2 casos de Grado 3 y 1 caso de Grado 4). La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue de 14,7 semanas (rango: 1,1-124,3). La resolución se produjo en 81 pacientes (37,2%). El tiempo hasta la resolución varió de 0,4 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 adrenocortical 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 inmuno-relacionadas
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 46,2% (968/2 094). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 14,1% (296/2 094), el 4,6% (97/2 094) y < 0,1% (2/2 094) 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 671 pacientes (69,6%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 11,1 semanas (rango: 0,1-268,7^{+}). Entre los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg, 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 25,6% (402/1 572). Se notificaron casos de Grado 2 y Grado 3 en el 6,2% (97/1 572) y el 2,5% (39/1 572) de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 7,0 semanas (rango: 0,1-97,4). La resolución se produjo en 273 pacientes (68,1%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 12,3 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 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 4,9% (103/2 094). Se notificaron casos de Grado 1, Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 2,1% (44/2 094), el 2,5% (53/2 094), el 0,2% (5/2 094) y < 0,1% (1/2 094) 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 8,5% (134/1 572). Se notificaron casos de Grado 2, Grado 3 y Grado 4 en el 4,8% (76/1 572), el 1,1% (18/1 572) y el 0,2% (3/1 572) 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, 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 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: 4,9% para anemia, 1,5% para trombocitopenia, 2,3% para leucopenia, 7,3% para linfopenia, 3,4% para neutropenia, 2,9% para elevación de la fosfatasa alcalina, 7,3% para elevación de la AST, 8,4% para elevación de la ALT, 1,2% para elevación de la bilirrubina total, 1,6% para elevación de la creatinina, 5,8% para hiperglucemia, 0,9% para hipoglucemia, 8,4% para elevación de la amilasa, 16,7% para elevación de la lipasa, 0,8% para hipocalcemia, 0,2% para hipernatremia, 1,0% para hipercalcemia, 1,9% para hiperpotasemia, 0,5% para hipermagnesemia, 3,4% para hipopotasemia y 9,8% para hiponatremia.
En los pacientes tratados con nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg, 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: 15,8% para anemia, 6,9% para trombocitopenia, 12,2% para leucopenia, 14,6% para linfopenia, 27,6% para neutropenia, 2,4% para elevación de la fosfatasa alcalina, 3,4% para elevación de la AST, 2,6% para elevación de la ALT, 2,0% para elevación de la bilirrubina, 1,4% para elevación de la creatinina, 4,5% para elevación de la amilasa, 5,2% para elevación de la lipasa, 0,5% para hipernatremia, 8,8% para hiponatremia, 1,9% para hiperpotasemia, 5,6% para hipopotasemia, 0,8% para hipercalcemia, 1,9% para hipocalcemia, 1,5% para hipermagnesemia, 2,9% para hipomagnesemia, 3,5% para hiperglucemia y 0,7% 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 al tratamiento por anticuerpos emergentes anti-medicamento y 21 pacientes (0,6%) tuvieron anticuerpos neutralizantes.
La coadministración con quimioterapia no afectó la inmunogenicidad de nivolumab. De los pacientes que fueron tratados con 240 mg de nivolumab cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-medicamento, el 7,5% dio positivo para anticuerpos anti-medicamento emergentes del tratamiento y el 0,5% dio positivo por anticuerpos neutralizantes.

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

3 mg/kg cada 3 semanas. De los pacientes evaluables para la presencia de anticuerpos anti-ipilimumab, la incidencia de anticuerpos anti-ipilimumab varió de 6,3 a 13,7% y los anticuerpos neutralizantes frente a ipilimumab varió de 0 a 0,4%.

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

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

Población pediátrica
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 observaron 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 más frecuentes (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. Veintiún pacientes (33%) presentaron una o más reacciones adversas de Grados 3 a 4. Las reacciones adversas más frecuentes (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. Diez pacientes (30%) presentaron una o más reacciones adversas de Grados 3 a 4.

No se han observado nuevas señales de seguridad en el ensayo clínico CA209908 de 151 pacientes pediátricos con neoplasias malignas primarias del sistema nervioso central (SNC) de alto grado (ver sección 5.1), en relación con los datos disponibles de ensayos en adultos en las distintas indicaciones.

Pacientes de edad avanzada
No se han notificado diferencias en la seguridad entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes (< 65 años). Los datos de CCECC, tratamiento adyuvante del melanoma y tratamiento adyuvante del CE o CUGE de los pacientes de 75 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población (ver sección 5.1). Los datos de pacientes con CRC dMMR o MSI-H de 75 años de edad o mayores son limitados (ver sección 5.1) Los datos de LHc de los pacientes de 65 años de edad o mayores son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población (ver sección 5.1).
En pacientes con MPM, hubo una tasa más alta de reacciones adversas graves y una tasa más alta de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas en los pacientes de 75 años de edad o mayores (68% y 35%, respectivamente) en relación a todos los pacientes que recibieron nivolumab en combinación con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente).

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema 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

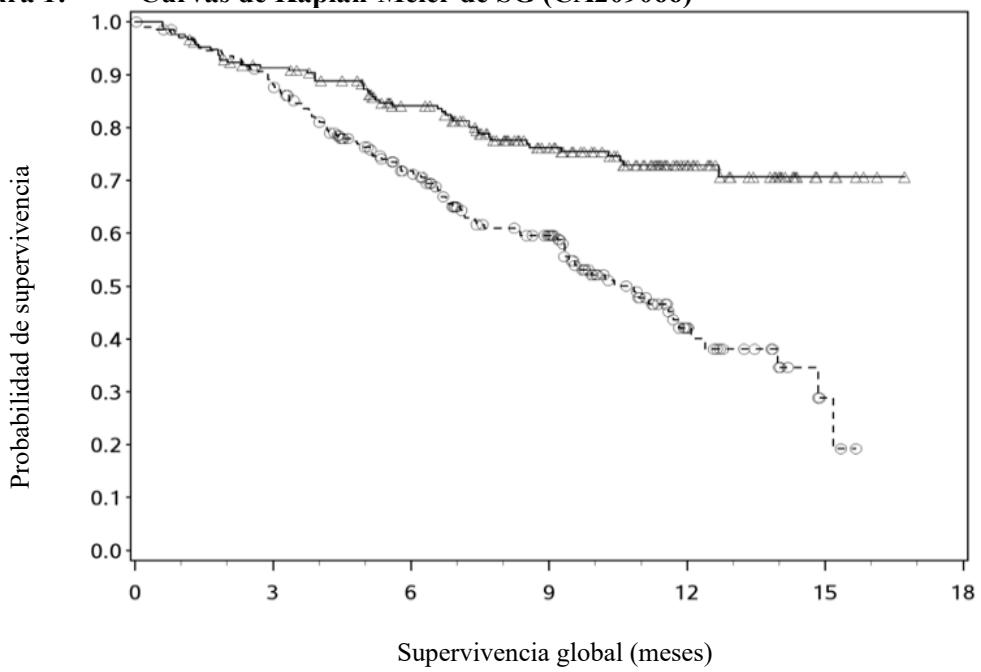
Tratamiento del melanoma avanzado

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

Un total de 418 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir nivolumab (n = 210), administrado por vía intravenosa durante 60 minutos a una concentración de 3 mg/kg cada 2 semanas o dacarbacina (n = 208) a una concentración de 1 000 mg/m^2 cada 3 semanas. La aleatorización se estratificó por expresión de PD-L1 en el tumor y estadio M (M0/M1a/M1b frente a M1c). El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta tolerabilidad inaceptable. El tratamiento después de la progresión de la enfermedad se permitió para pacientes que habían obtenido beneficio clínico y no habían sufrido acontecimientos adversos importantes relacionados con el medicamento del ensayo de acuerdo al criterio del investigador. Las evaluaciones del tumor según los "Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos" (RECIST), versión 1.1, se realizaron 9 semanas después de la aleatorización y se siguieron efectuando cada 6 semanas durante el primer año y posteriormente cada 12 semanas. La variable primaria de eficacia fue SG. Las variables secundarias de eficacia evaluadas por el investigador fueron SLP y Tasa de Respuesta Objetiva (TRO).
Las características basales de los pacientes fueron similares en los dos grupos de pacientes. La mediana de edad fue de 65 años (rango: 18-87). El 59% de los pacientes fueron varones y el 99,5% de raza blanca. La mayoría de 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 (≥ 5% de expresión del tumor en células de membrana). Dieciséis por ciento de pacientes habían recibido tratamiento adyuvante previo; el tratamiento adyuvante más común fue interferón (9%). El cuatro por ciento de los pacientes tenía historia de metástasis cerebrales y el 37% de los pacientes tenían un nivel de LDH basal superior al LSN en el momento de incorporarse al ensayo.

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

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



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 9.

Tabla 9: Resultados de eficacia (CA209066)

	nivolumab (n = 210)		**dacarbacina (n = 208)**
Supervivencia global			
Acontecimientos	50 (23,8%)		96 (46,2%)
Hazard ratio		0,42	
IC 99,79%		(0,25; 0,73)	
IC 95%		(0,30; 0,60)	
valor-p		< 0,0001	
Mediana (IC 95%)	No alcanzada		10,8 (9,33; 12,09)
Tasa (IC 95%)			
A 6 meses	84,1 (78,3; 88,5)		71,8 (64,9; 77,6)
A 12 meses	72,9 (65,5; 78,9)		42,1 (33,0; 50,9)

	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	84 (40,0%)		29 (13,9%)
(IC 95%)	(33,3; 47,0)		(9,5; 19,4)
Odds ratio (IC 95%)		4,06 (2,52;6,54)	
valor-p		< 0,0001	
Respuesta completa (RC)	16 (7,6%)		2 (1,0%)
Respuesta parcial (RP)	68 (32,4%)		27 (13,0%)
Enfermedad estable (EE)	35 (16,7%)		46 (22,1%)
Mediana de la duración de la respuesta			
Meses (rango)	No alcanzado (0^{+}-$12,5^{+}$)		6,0 (1,1-$10,0^{+}$)
Mediana del tiempo hasta respuesta			
Meses (rango)	2,1 (1,2-7,6)		2,1 (1,8-3,6)

"+" indica una observación censurada

Ensayo de fase 3 aleatorizado frente a quimioterapia (CA209037)

La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) se evaluó en un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto (CA209037). El ensayo incluyó pacientes adultos que habían progresado antes o después a ipilimumab y aquellos que presentan la mutación BRAF V600 positiva y también habían progresado durante o después de otro tratamiento con un inhibidor de BRAF. Se excluyeron del ensayo los pacientes con enfermedad autoinmune activa, melanoma ocular, metástasis cerebrales activas o 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/m^2 cada 3 semanas) o carboplatino (AUC 6 cada 3 semanas) y paclitaxel (175 mg/m^2 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 10.

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

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

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

Análisis actualizado (24 meses de seguimiento)
Entre todos los pacientes aleatorizados, la TRO fue 27,2% (IC 95%: 22,0; 32,9) en el grupo de nivolumab y 9,8% (IC 95%: 5,3; 16,1) en el grupo de quimioterapia. La mediana de las duraciones de respuesta fue 31,9 meses (rango: $1,4^{+}$-31,9) y 12,8 meses (rango: $1,3^{+}$-$13,6^{+}$), respectivamente. El HR de SLP para nivolumab frente a quimioterapia fue 1,03 (IC 95%: 0,78; 1,36). La TRO y la SLP fueron evaluadas por un IRRC mediante RECIST versión 1.1.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre nivolumab y quimioterapia en el análisis final de SG. El análisis primario de SG no fue ajustado para considerar los tratamientos posteriores, con 54 (40,6%) pacientes en el 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 pobres (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 ≥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 ≥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 ≥1% y 1,52 (IC 95%: 0,89; 2,57) en pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor <1%.

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

Ensayo de fase 1 abierto, con escalada de la dosis (MDX1106-03)
La seguridad y tolerabilidad de nivolumab se investigaron en un ensayo de fase 1, abierto, de escalada de la dosis en varios tipos de tumor, incluido el melanoma maligno. De los 306 pacientes previamente tratados, reclutados en el ensayo, 107 tenían melanoma y recibieron nivolumab a dosis de 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg, durante un máximo de 2 años. En esta población, la respuesta objetiva se notificó en 33 pacientes (31%), con una mediana de la duración de la respuesta de 22,9 meses (IC 95%: 17,0; NR). La mediana de la SLP fue 3,7 meses (IC 95%: 1,9; 9,3). La mediana de la SG fue 17,3 meses (IC 95%: 12,5; 37,8) y las tasas estimadas de la SG fueron 42% (IC 95%: 32; 51) a 3 años, 35% (IC 95%: 26; 44) a 4 años y 34% (IC 95%: 25; 43) a 5 años (seguimiento mínimo de 45 meses).

Ensayo de fase 2, de un solo 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, el 13 (1,3%) tenían metástasis leptomeníngeas tratadas, el 25 (2%) tenían enfermedad autoinmune y el 84 (8%) tenían acontecimientos adversos Grado 3-4 inmuno-relacionados con un tratamiento previo anti-CTLA-4. No se identificaron nuevas señales de seguridad en todos los pacientes tratados y el perfil de seguridad global de nivolumab fue similar en todos los subgrupos. Los resultados de eficacia basados en las tasas de respuesta evaluadas por el investigador en la semana 12 se presentan en la Tabla 11 a continuación.

Tabla 11: Tasa de respuesta en la semana 12 – todos los pacientes con respuestas evaluables y por subgrupo (CA209172)

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

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

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

La seguridad y eficacia de nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg o nivolumab 3 mg/kg frente a ipilimumab 3 mg/kg en monoterapia para el tratamiento de melanoma avanzado (irresecable o metastásico) se evaluaron en un ensayo de fase 3, aleatorizado y doble ciego (CA209067). Se evaluaron las diferencias descriptivamente entre los dos grupos que contienen nivolumab. El ensayo incluyó pacientes adultos con melanoma irresecable confirmado en Estadio III o Estadio IV. El estado funcional ECOG de los pacientes fue de 0 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 cerebral o leptomeníngea activas fueron excluidos de este ensayo.

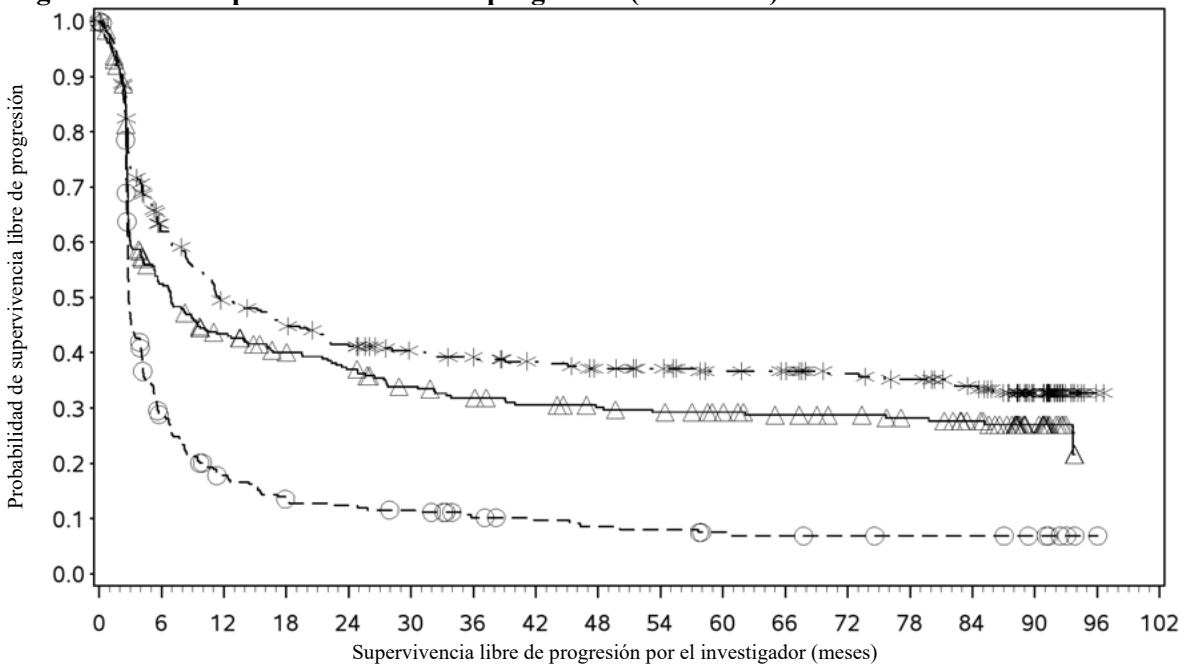
Un total de 945 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab en combinación con ipilimumab (n = 314), nivolumab en monoterapia (n = 316), o ipilimumab en monoterapia (n = 315). Los pacientes en el grupo de combinación recibieron nivolumab 1 mg/kg durante 60 minutos e ipilimumab 3 mg/kg durante 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 (≥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 ≥5% de expresión de PD-L1 en la membrana celular del tumor. El cuatro por ciento de los pacientes tenía historia de metástasis cerebral y el 36% de los pacientes tenía un nivel de LDH basal superior al LSN en el momento de incorporarse al ensayo. Entre los pacientes con expresión de PD-L1 cuantificable en el tumor, la distribución de pacientes fue similar en los tres grupos de tratamiento. La expresión de PD-L1 en el tumor se determinó usando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

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

Los resultados de SLP del análisis descriptivo (con un seguimiento mínimo de 90 meses) se muestran en la Figura 2 (toda la población aleatorizada), Figura 3 (cut off del 5% de PD-L1 en el tumor) y Figura 4 (cut off del 1% de PD-L1 en el tumor).

Figura 2: Supervivencia libre de progresión (CA209067)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab																	
314	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)

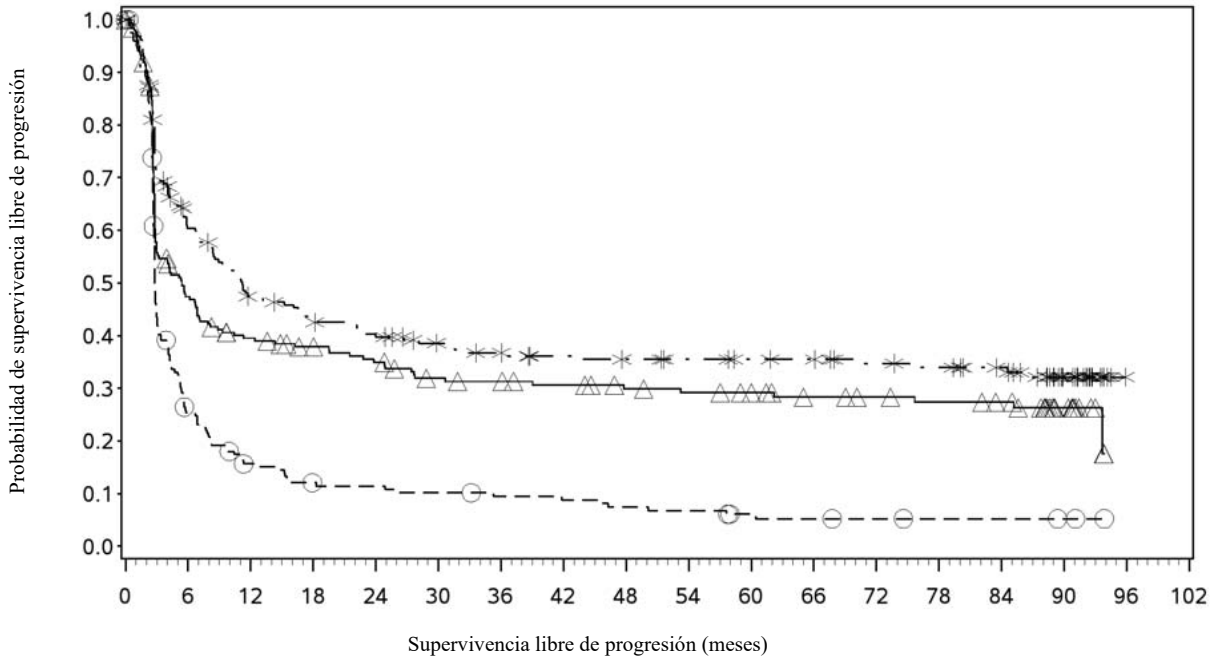
—△—— Nivolumab (acontecimientos: 208/316), mediana e IC 95%: 6,93 (5,13; 10,18).
Tasa de SLP a 12 meses e IC 95%: 42% (36; 47), tasa de SLP a 60 meses e IC 95%: 29% (24; 35), tasa de SLP a 90 meses e IC 95%: 27% (22, 33)

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

Expresión de PD-L1 < 5%



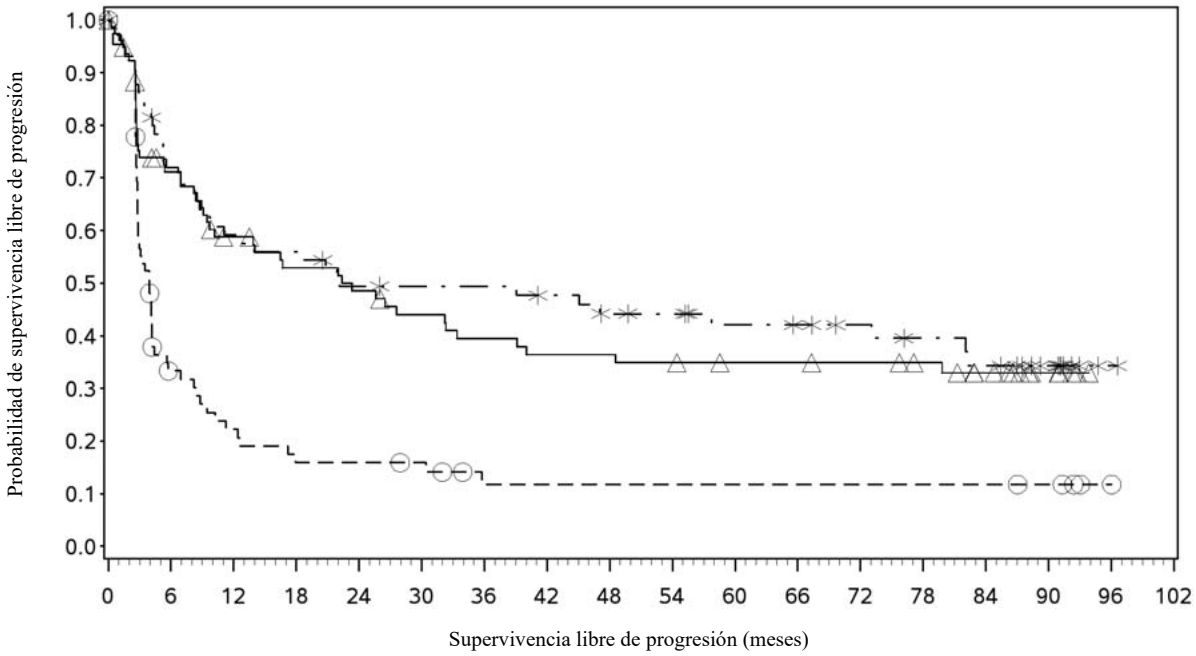
Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + ipilimumab																	
210	113	87	78	71	64	60	56	54	52	50	49	45	43	39	22	0	-
Nivolumab																	
208	91	73	66	60	51	49	46	42	40	38	33	31	29	27	12	0	-
Ipilimumab																	
202	45	26	19	18	16	14	13	11	10	7	6	5	4	4	3	0	-

- - -✳- - - Nivolumab+ipilimumab (acontecimientos: 127/210), mediana e IC 95%: 11,17 (7,98; 17,51)
—△—— Nivolumab (acontecimientos: 139/208), mediana e IC 95%: 5,39 (2,96; 7,13)
- - -O- - - Ipilimumab (acontecimientos: 171/202), mediana e IC 95%: 2,79 (2,76; 3,02)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,42 (0,33; 0,53)
Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,54 (0,43; 0,68)
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio e IC 95%: 0,77 (0,61; 0,98)

Expresión de PD-L1 ≥ 5%



Número de sujetos en riesgo

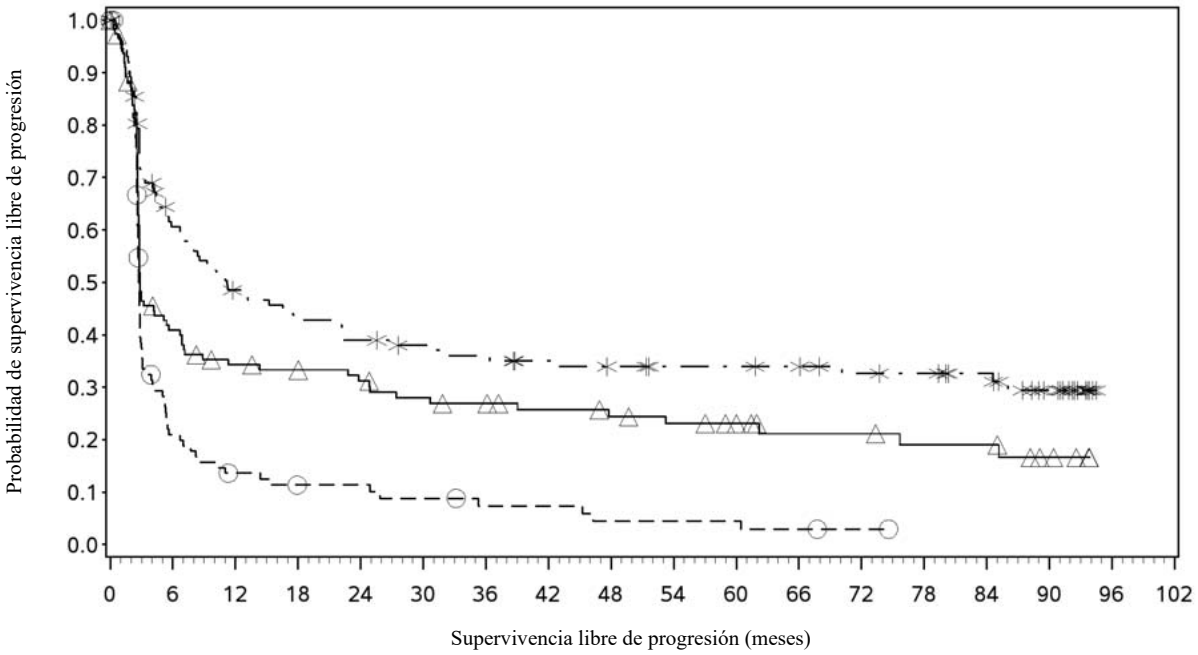
Nivolumab + ipilimumab																	
68	45	37	35	30	29	29	27	24	23	20	19	17	15	13	8	1	-
Nivolumab																	
80	52	41	36	33	29	26	24	24	23	21	21	20	18	14	7	0	-
Ipilimumab																	
75	21	14	10	10	9	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	1	-

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

Expresión de PD-L1 < 1%



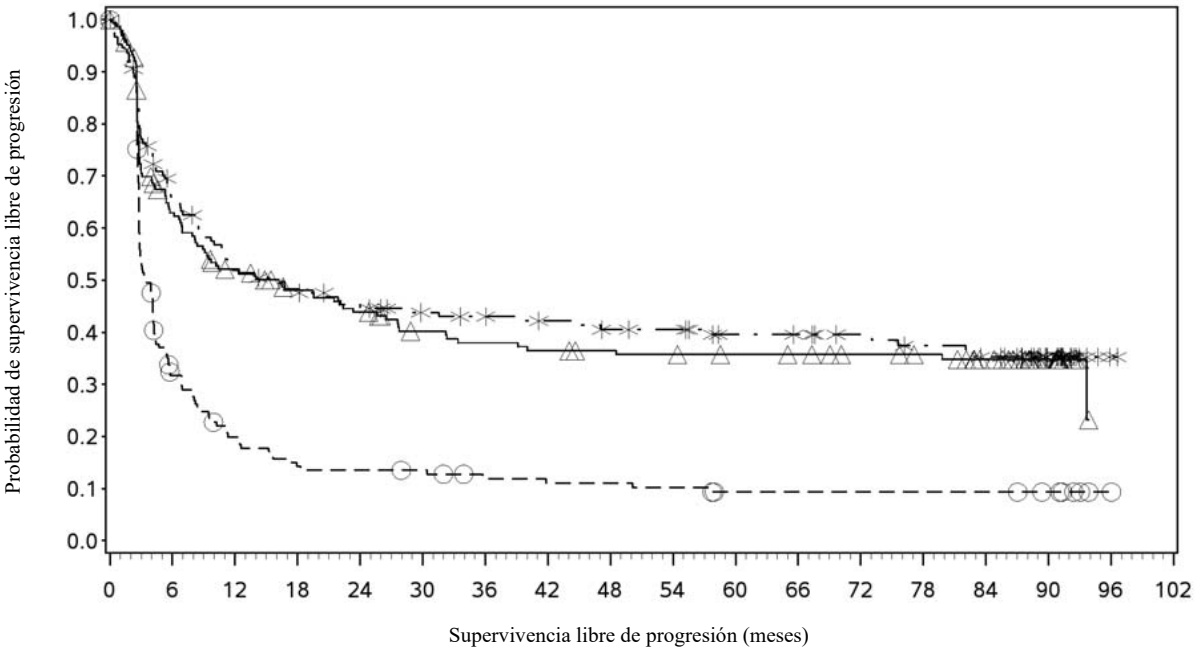
Número de sujetos en riesgo

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)

Expresión de PD-L1 ≥ 1%



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)

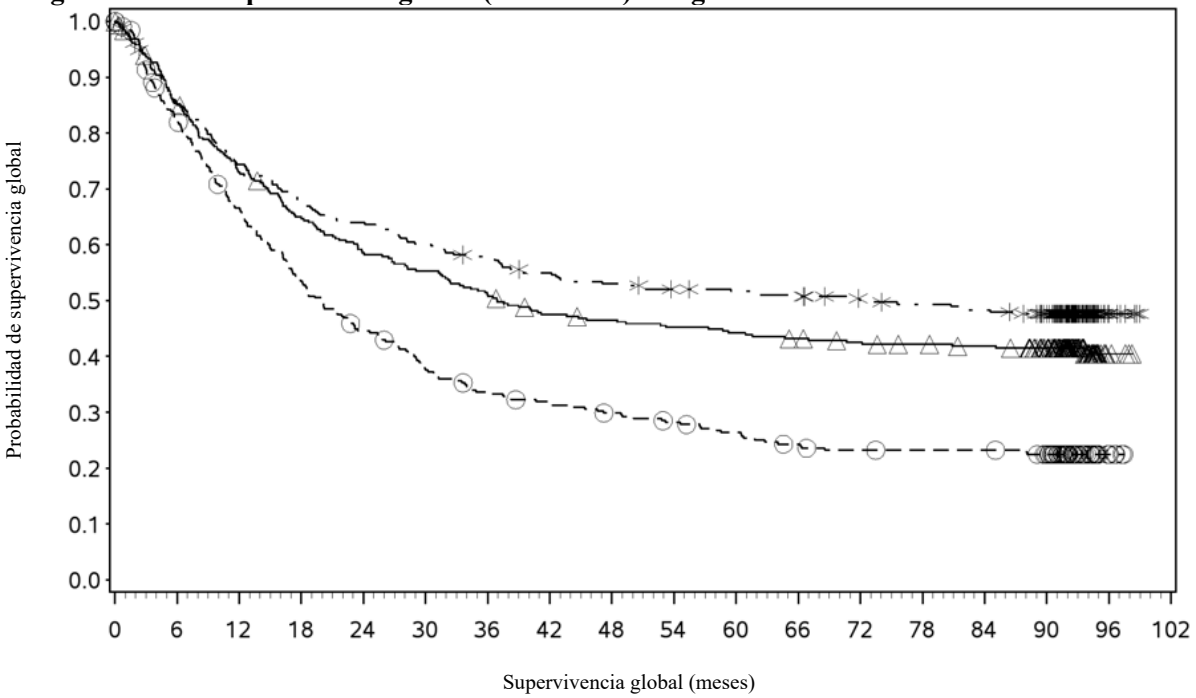
Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,42 (0,32; 0,55)
Nivolumab vs. ipilimumab - hazard ratio e IC 95%: 0,45 (0,35; 0,59)
Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - hazard ratio e IC 95%: 0,92 (0,69; 1,22)

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 5 (todos los pacientes aleatorizados), Figura 6 y 7 (cut off del 5% y 1% de PD-L1 en el tumor).

El análisis de SG no se ajustó para tener en cuenta los tratamientos subsecuentes recibidos. El 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 5: 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)

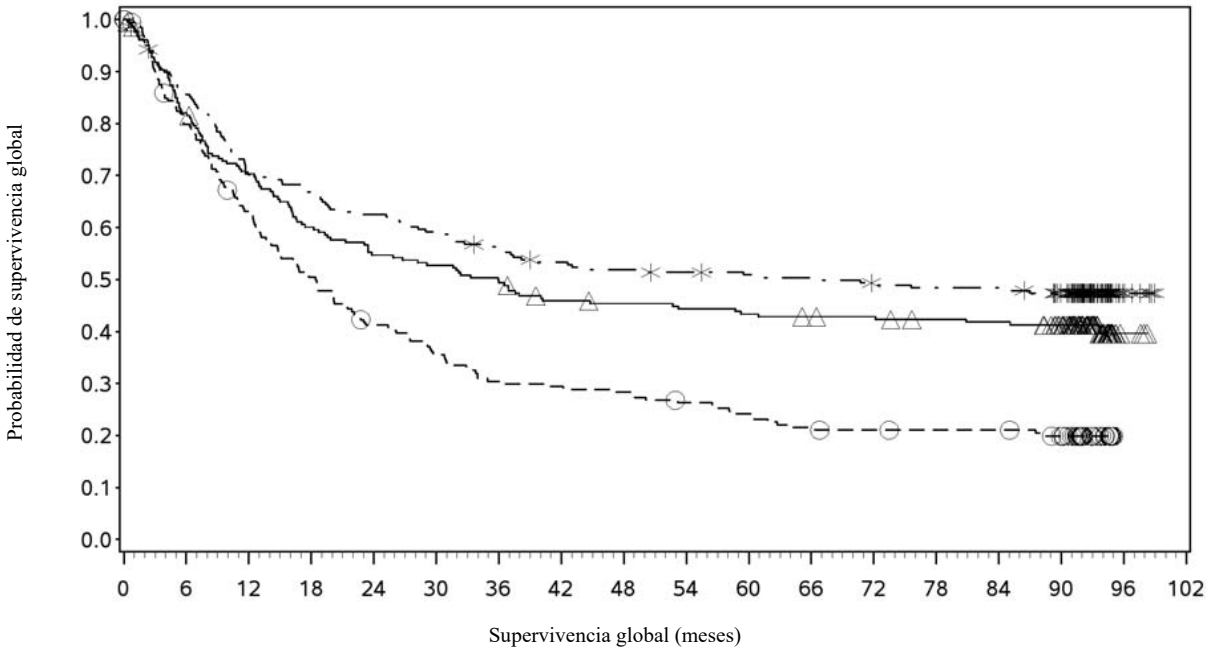
Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (IC 95%): 0,53 (0,44; 0,65)

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

Expresión de PD-L1 < 5%



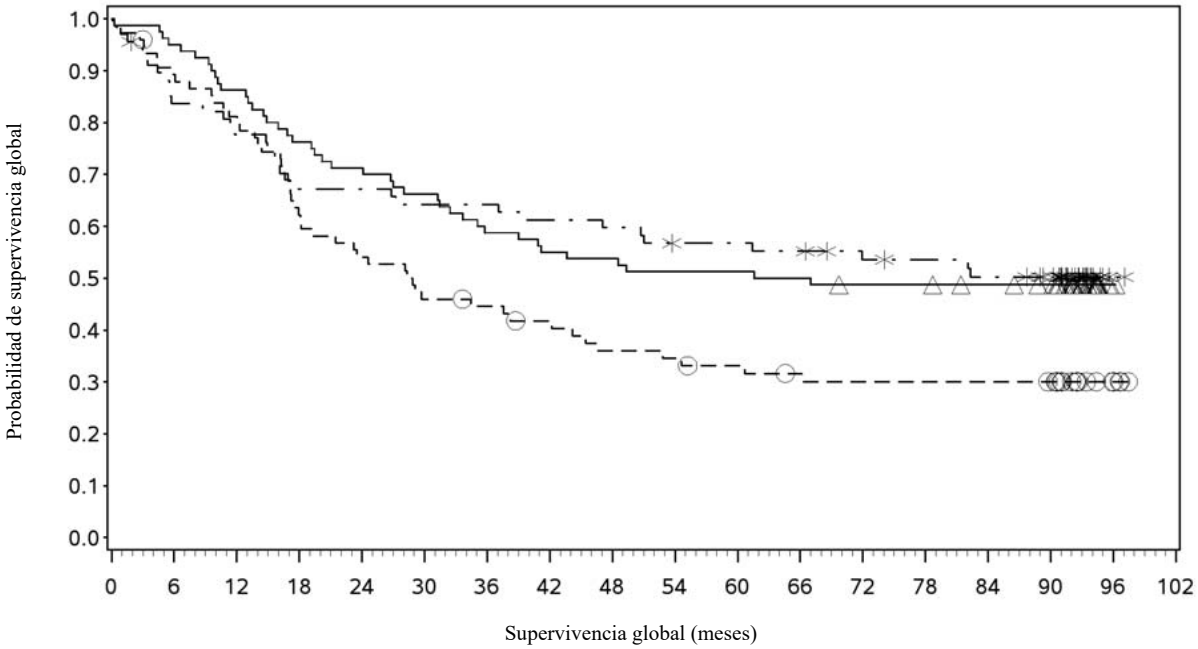
Número de sujetos en riesgo

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

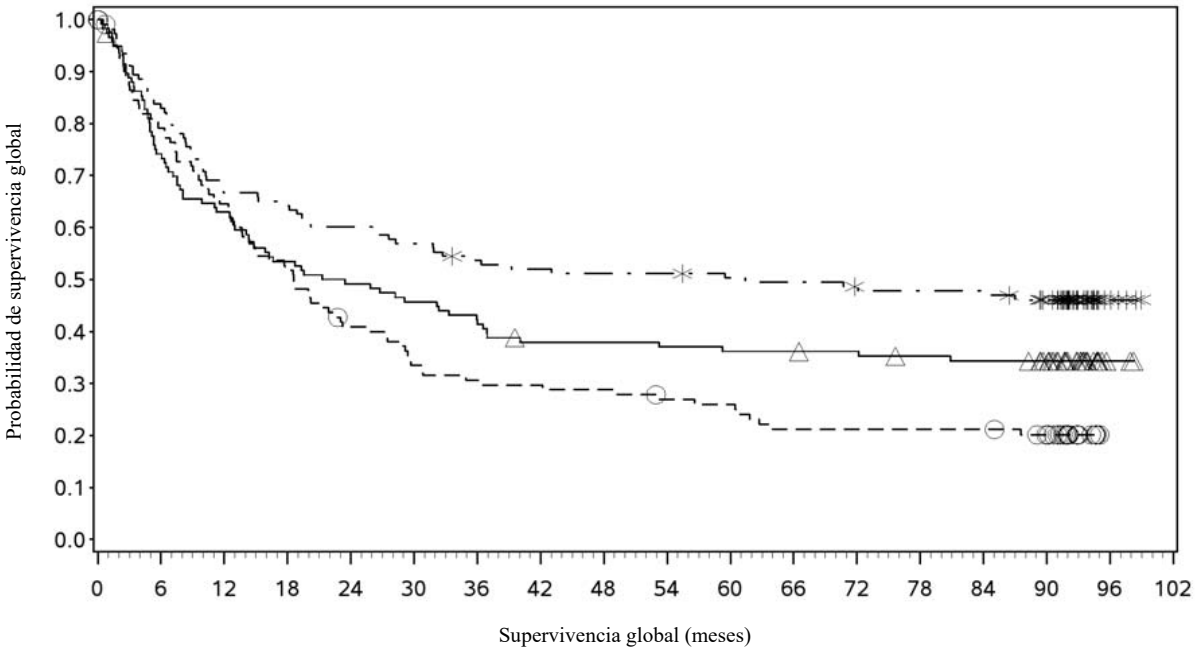
Nivolumab+ipilimumab																	
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1	-
Nivolumab																	
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1	-
Ipilimumab																	
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4	-

- - -✳- - - 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 7: Supervivencia global según la expresión de PD-L1: cut off del 1% (CA209067) - Seguimiento mínimo de 90 meses

Expresión de PD-L1 < 1%



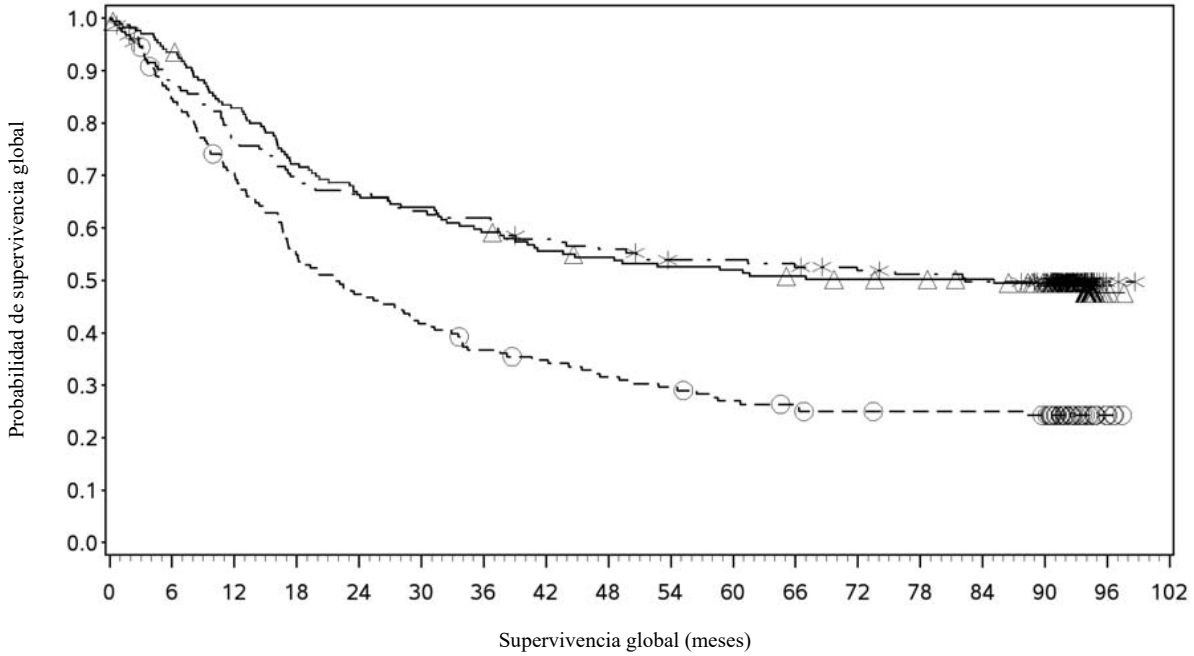
Número de sujetos en riesgo

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)

Expresión de PD-L1 ≥ 1%



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 12.

Tabla 12: 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 cerebral 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 12) 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 e ipilimumab (CA209069)
El ensayo CA209069 fue un ensayo de Fase 2, aleatorizado, doble ciego qué comparó la combinación de nivolumab e ipilimumab con ipilimumab solo, en 142 pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) con criterios de inclusión similares al ensayo CA209067 y el análisis primario en pacientes con melanoma BRAF wild-type (77% de los pacientes). La TRO evaluada por el investigador fue de 61% (IC 95%: 48,9; 72,4) en el 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).

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 a 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 a la categoría T (T3b frente a T4a frente a T4b) de la 8[a] 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 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 95%: 0,40; 0,71). La SG no era madura. Los resultados notificados del análisis con un seguimiento mínimo de 15,6 meses se muestran en la Tabla 13 y en la Figura 8.

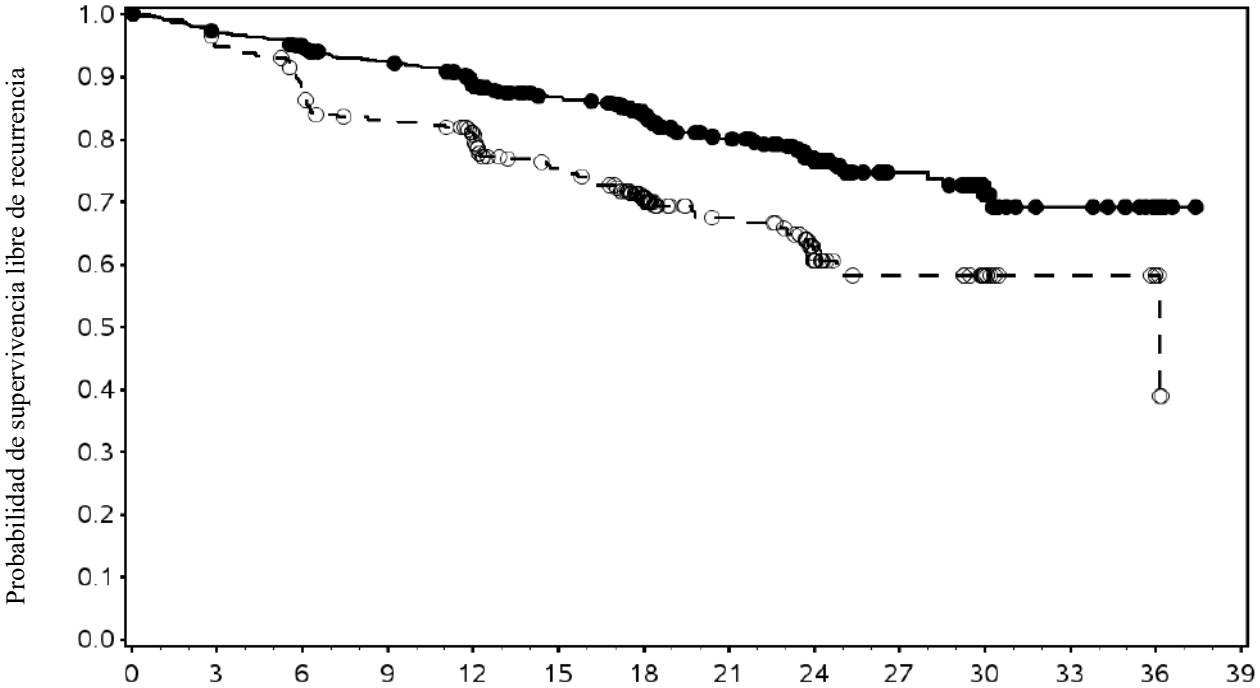
Tabla 13: Resultados de eficacia (CA20976K)

	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 95%	(0,40; 0,71)	
Mediana (IC 95%) meses	NA	36,14 (24,77; NA)
Tasa (IC 95%) a 12 meses[b]	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
Tasa (IC 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 8: Supervivencia libre de recurrencia (CA20976K)



Supervivencia libre de recurrencia por el investigador (meses)

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 95%: NA
- - -○- - - Placebo (acontecimientos: 84/264), mediana e IC 95%: 36,14 (24,77; NA)
Nivolumab frente a placebo, HR (IC 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 una 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 ≥ 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 (American Joint Committee on Cancer), con melanoma histológicamente confirmado y completamente resecado por cirugía. De acuerdo a la 8ª edición del AJCC, corresponde a pacientes con afectación de los ganglios linfáticos o metástasis. Se incluyeron pacientes independientemente de la expresión de PD-L1 en el tumor. Se excluyeron del ensayo los pacientes con enfermedad autoinmune previa y cualquier condición que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (≥ 10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores, así como pacientes con tratamiento previo del melanoma (excepto pacientes con cirugía, radioterapia adyuvante tras resección neuroquirúrgica de las lesiones del sistema nervioso central y adyuvancia previa con interferón finalizada ≥ 6 meses antes de la aleatorización), tratamiento anterior con anticuerpos anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, o anti CTLA-4 (incluyendo ipilimumab o cualquier otro anticuerpo o medicamento dirigido específicamente a las vías de coestimulación o a los puntos de control de las células T).

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

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

En un análisis primario intermedio pre-especificado (seguimiento mínimo de 18 meses) se demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLR con nivolumab comparado con ipilimumab con un HR de 0,65 (IC 97,56%: 0,51; 0,83; p < 0,0001 estratificado por log-rank). En un análisis descriptivo actualizado de la SLR con seguimiento mínimo de 24 meses, se confirmó la mejora de la SLR con un HR de 0,66 (IC 95%: 0,54; 0,81; p<0,0001) y la SG no era madura. Los resultados de eficacia con un seguimiento mínimo de 36 meses (análisis final pre-especificado de SLR) y de 48 meses (análisis final pre-especificado de SG) se muestran en la Tabla 14 y en las Figuras 9 y 10 (toda la población aleatorizada).

Tabla 14: Resultados de eficacia (CA209238)

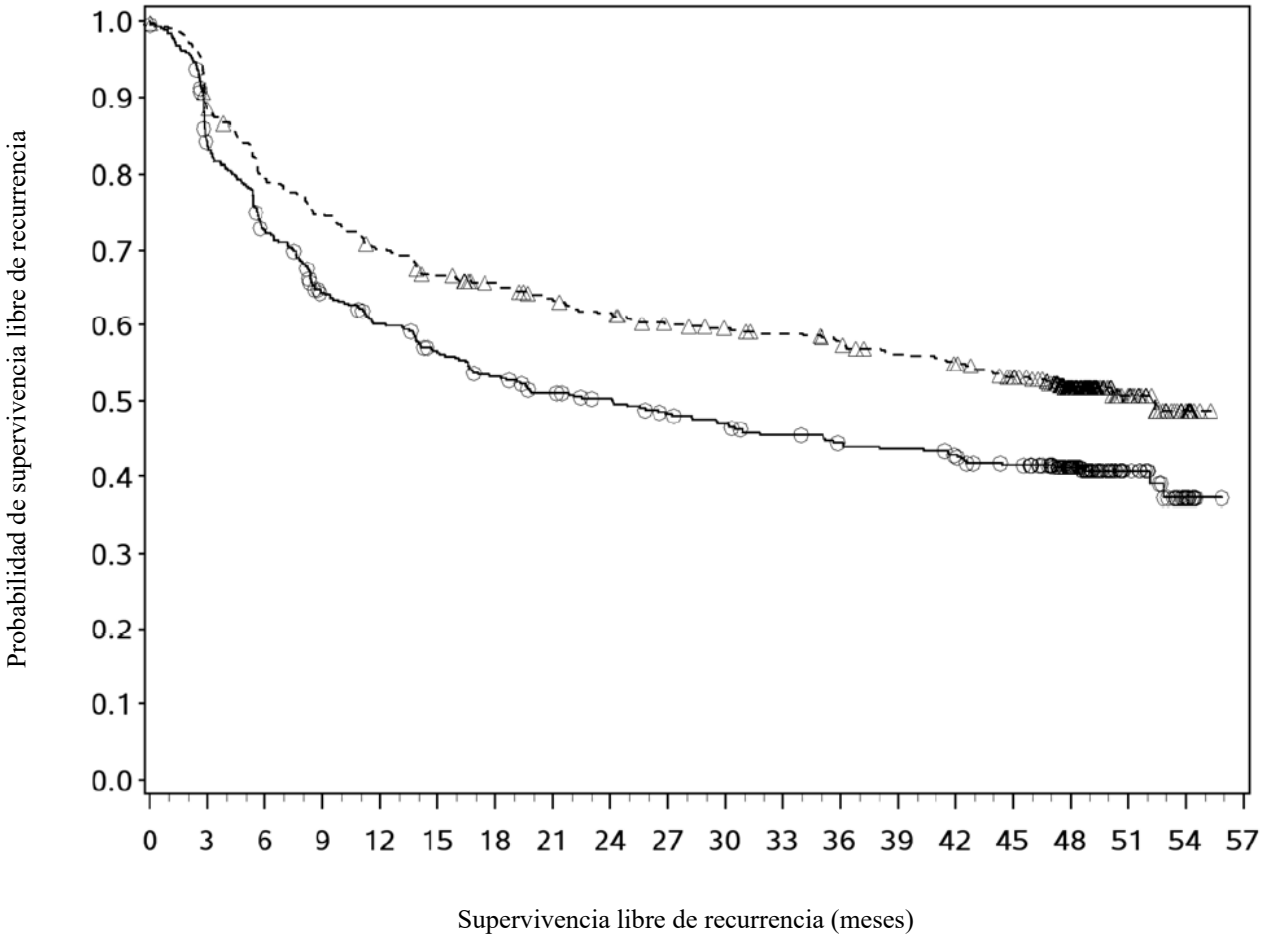
	nivolumab (n = 453)		**ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)**
Análisis final pre-especificado Supervivencia libre de recurrencia con un seguimiento mínimo de 36 meses			
Acontecimientos	188 (41,5%)		239 (52,8%)
Hazard ratio[a]		0,68	
IC 95%		(0,56; 0,82)	
valor-p		p<0,0001	
Mediana (IC 95%) meses	NA (38,67; NA)		24,87 (16,62; 35,12)
Supervivencia libre de recurrencia con un seguimiento mínimo de 48 meses			
Acontecimientos	212 (46,8%)		253 (55,8%)
Hazard ratio[a]		0,71	
IC 95%		(0,60; 0,86)	
Mediana (IC 95%) meses	52,37 (42,51; NA)		24,08 (16,56; 35,09)
Tasa (IC 95%) a 12 meses	70,4 (65,9; 74,4)		60,0 (55,2; 64,5)
Tasa (IC 95%) a 18 meses	65,8 (61,2; 70,0)		53,0 (48,1; 57,6)
Tasa (IC 95%) a 24 meses	62,6 (57,9; 67,0)		50,2 (45,3; 54,8)
Tasa (IC 95%) a 36 meses	57,6 (52,8; 62,1)		44,4 (39,6; 49,1)
Tasa (IC 95%) a 48 meses	51,7 (46,8; 56,3)		41,2 (36,4; 45,9)

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

[a] Derivado de un modelo de riesgo proporcional estratificado.

Con un seguimiento mínimo de 36 meses, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLR en los pacientes aleatorizados al 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 9, 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 9: Supervivencia libre de recurrencia (CA209238)

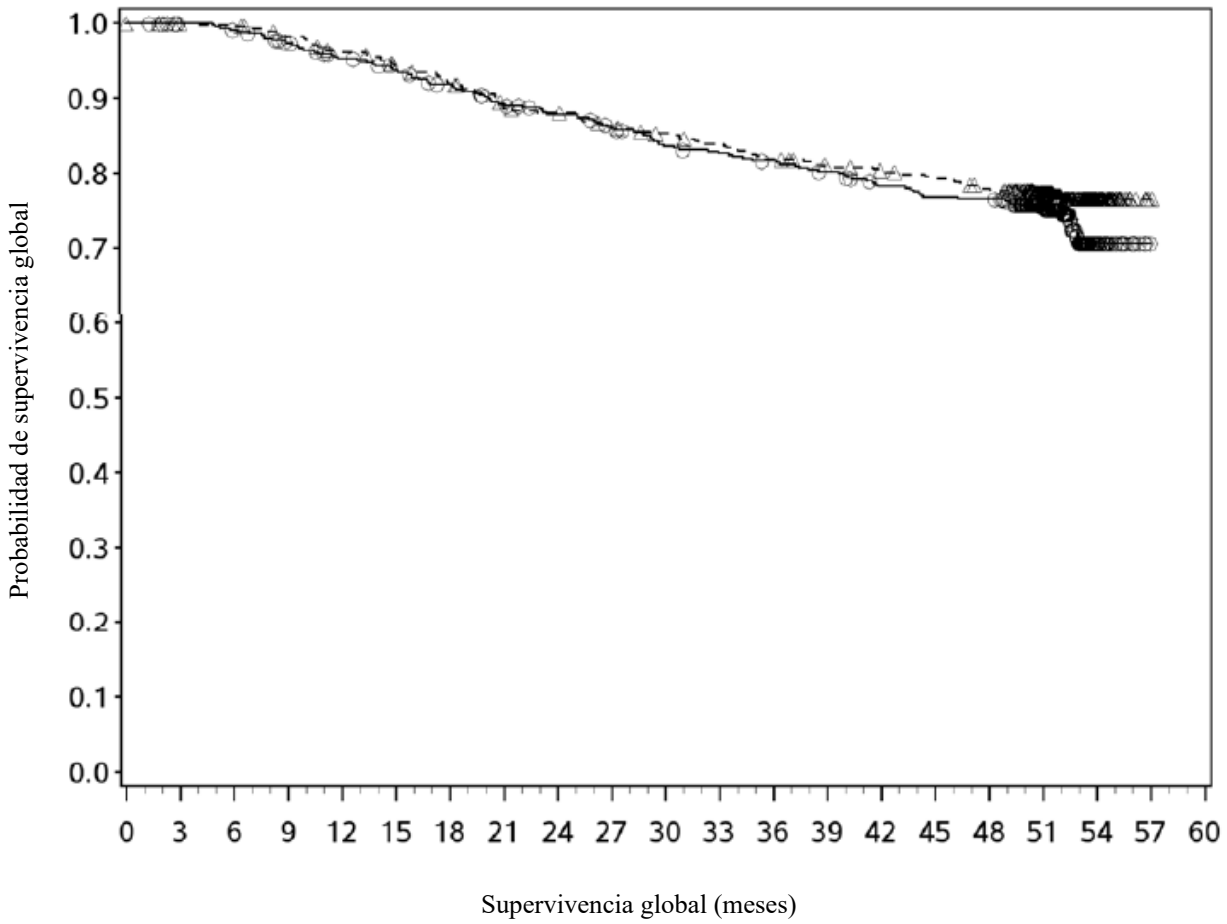


Número de sujetos en riesgo

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 10: 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 —O—— Ipilimumab

Con un seguimiento mínimo de 48 meses, mostrado en la Figura 10, la mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los grupos (HR = 0,87, IC 95,03%: 0,66; 1,14; valor-p: 0,3148). Los datos de supervivencia global están influenciados por los efectos de tratamientos posteriores eficaces contra el cáncer. El 33% y el 42% de los pacientes en los 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.

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 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 requerían inmunosupresión sistémica. La aleatorización se estratificó según el nivel de expresión de PD-L1 en el tumor (≥ 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. La expresión de PD-L1 en el tumor, se determinó utilizando el test de 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 mg/m^2 o 1 250 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 la 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 los criterios de valoración exploratorios 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 ≥ 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 del 99%: 13,0; 30,3; odds ratio de RCp de 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). El HR para la SG fue 0,57 (IC del 99,67%: 0,30; 1,07) 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 ≥ 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 15.

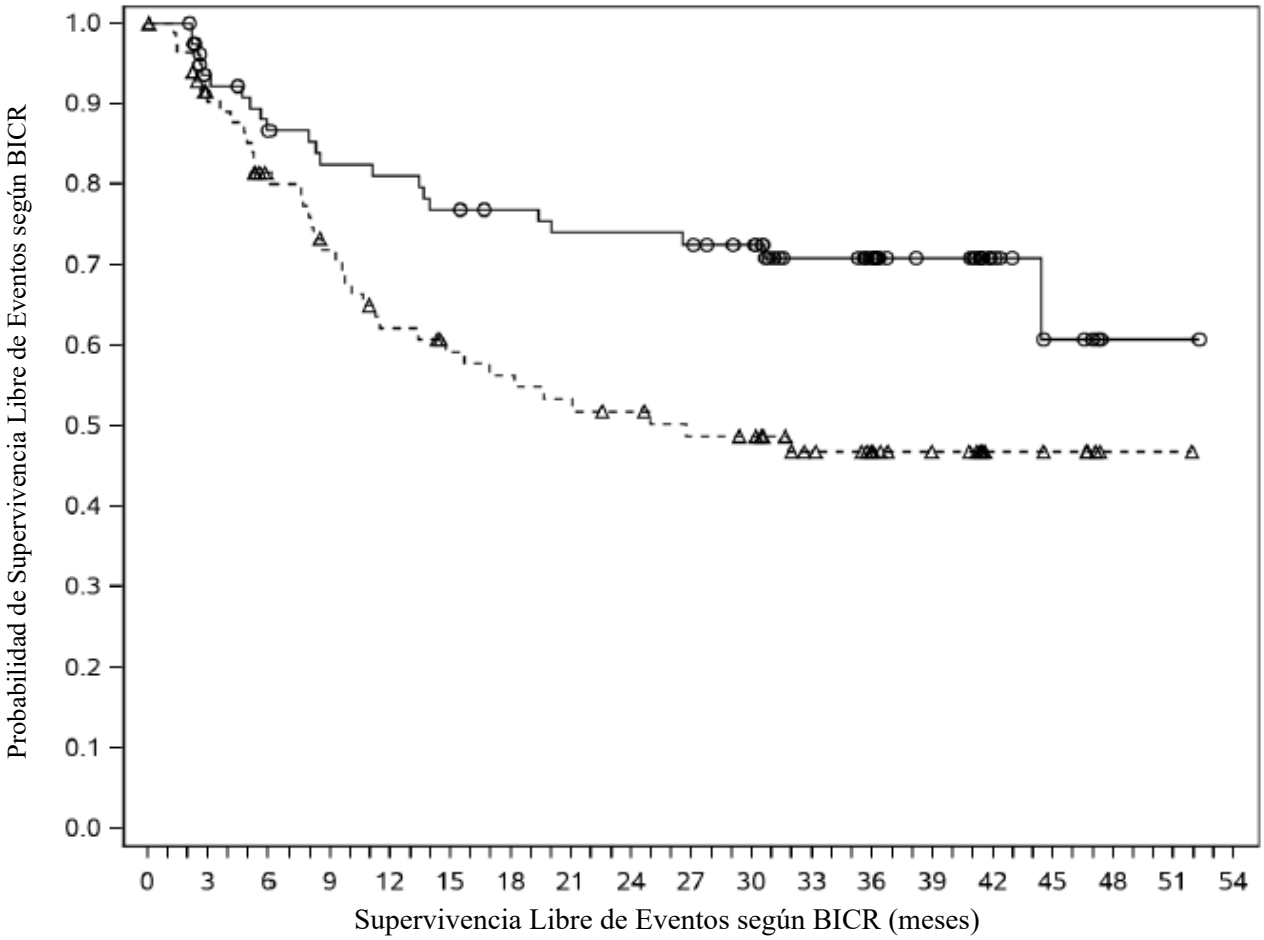
Tabla 15: Resultados de eficacia en pacientes con tumor PD-L1 ≥ 1% y enfermedad en estadio II-IIIA* (CA209816)

	nivolumab + quimioterapia (n = 81)		**quimioterapia (n = 86)**
Supervivencia libre de eventos según BICR			
Eventos	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	26 (32,1%)		2 (2,3%)
(IC 95%)[c]	(22,2; 43,4)		(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 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 ≥ 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 ≥ 1% y enfermedad en estadio II-IIIA (CA209816)



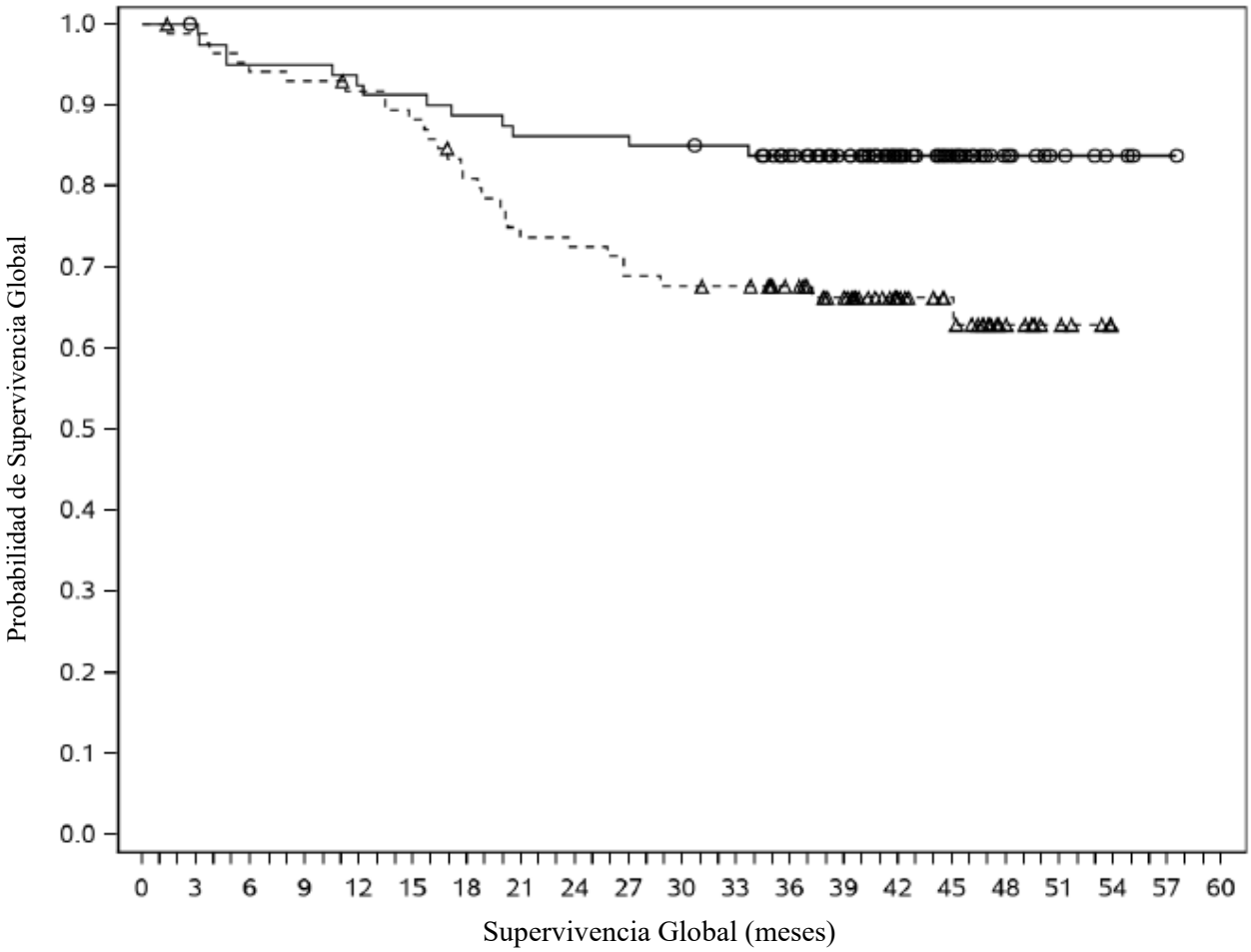
Número de sujetos en riesgo

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 (eventos: 22/81), mediana e IC del 95%: NA (44,42; NA)
- - -△- - - Quimioterapia (eventos: 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 ≥ 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. Las curvas de Kaplan-Meier para la SG para el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 1% en el tumor y enfermedad en estadio II-IIIA, con un seguimiento mínimo de 32,9 meses, se muestran en la Figura 12.

Figura 12: Curvas de Kaplan-Meier para la SG en pacientes con tumor PD-L1 ≥ 1% y enfermedad en estadio II-IIIA (CA209816)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab + quimioterapia

81 80 76 76 74 73 71 69 69 69 68 67 59 50 33 22 11 6 3 1 0

Quimioterapia

86 84 80 79 77 74 67 61 60 57 56 55 50 41 27 20 10 5 0 0 0

—❍—— Nivolumab + quimioterapia (eventos: 13/81), mediana e IC del 95%: NA

- - -△- - - Quimioterapia (eventos: 29/86), mediana e IC del 95%: NA

Basado en el corte de datos: 06-sep-2022, seguimiento mínimo de 32,9 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 7[a] clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón), estado funcional ECOG 0 o 1, y sin tratamiento anticanceroso previo (incluyendo inhibidores EGFR y ALK). Los pacientes se incluyeron con independencia de su expresión de PD-L1 en el tumor.

Los pacientes con mutaciones sensibilizantes EGFR o translocaciones ALK, metástasis cerebrales activas (no tratadas), meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica fueron excluidos del ensayo. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas fueron elegibles si neurológicamente habían vuelto al nivel basal como mínimo 2 semanas antes del reclutamiento, ya sea sin corticosteroides o con una dosis equivalente estable o

decreciente de <10 mg diarios de prednisona. La aleatorización se estratificó por histología (escamoso vs no escamoso), nivel de expresión de PD-L1 en el tumor (≥ 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/m^2; o cisplatino 75 mg/m^2 y pemetrexed 500 mg/m^2 para los pacientes con CPNM de histología no escamosa; o carboplatino (AUC 6) y paclitaxel 200 mg/m^2 para los pacientes con CPNM de histología escamosa.

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

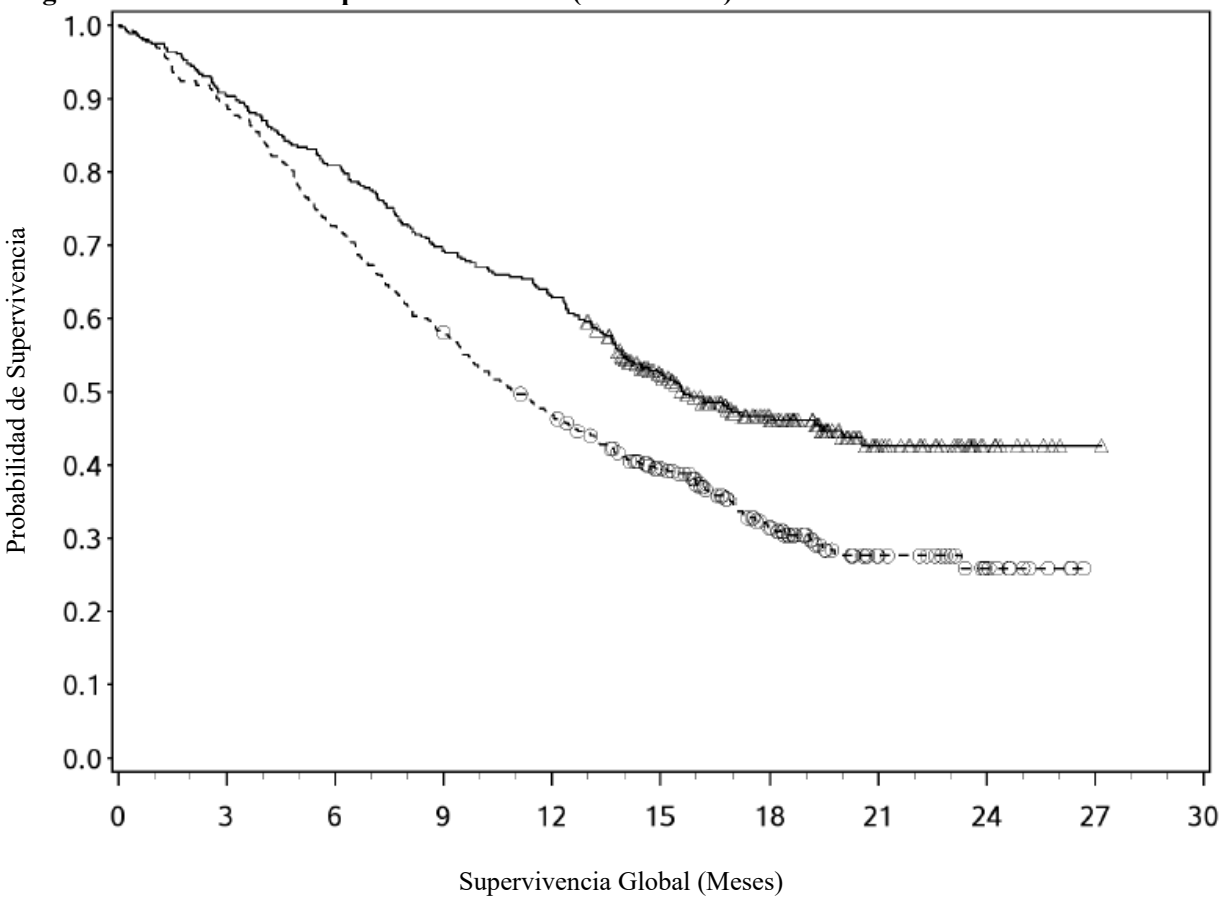
Las características basales de los pacientes del ensayo CA2099LA estaban generalmente equilibradas en todos los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 65 años (rango: 26-86) con 51% ≥ 65 años de edad y 10% ≥ 75 años de edad. La mayoría de los pacientes fueron de raza blanca (89%) y varones (70%). El estado funcional basal ECOG fue 0 (31%) o 1 (68%), 57% de pacientes con PD-L1 ≥ 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 13 (análisis de SG actualizada con un seguimiento mínimo de 12,7 meses) y la Tabla 16 (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 13). 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 13: 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 16: 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]	136 (37,7%)		90 (25,1%)
(IC 95%)	(32,7; 42,9)		(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 17 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 17: 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 95%)[a]	0,65 (0,46; 0,92)		0,67 (0,51; 0,89)		0,69 (0,48; 0,98)		0,64 (0,41; 1,02)	
SLP hazard ratio (IC 95%)[a]	0,77 (0,57; 1,03)		0,67 (0,53; 0,85)		0,71 (0,52; 0,97)		0,59 (0,40;0,86)	
TRO %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

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

Se incluyeron un total de 70 pacientes con CPNM de edad ≥ 75 años en el ensayo CA2099LA (37 pacientes en el 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 95%: 0,74; 2,52) en SG y un HR de 1,12 (IC 95%: 0,64; 1,96) en SLP para nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia vs. quimioterapia dentro de este subgrupo del ensayo. La TRO fue 27,0% en el 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 una progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia basado en un doblete de platino y un estado funcional ECOG de 0 a 1. Los pacientes se incluyeron con independencia de la expresión de PD-L1 en el tumor. Los pacientes con enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar intersticial sintomática, o metástasis cerebrales activas se excluyeron de este ensayo. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas fueron elegibles si neurológicamente habían vuelto al valor basal como mínimo 2 semanas antes del reclutamiento y si habían terminado el tratamiento con corticosteroides o si recibían tratamiento con una dosis estable o descendiendo a una dosis equivalente a < 10 mg diarios de prednisona.

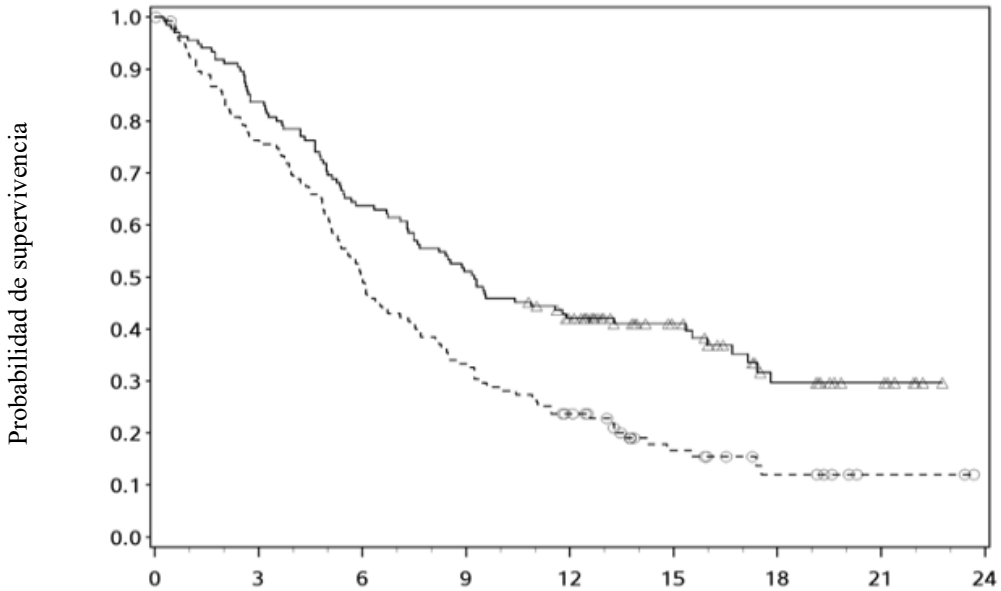
Un total de 272 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab 3 mg/kg; (n = 135) administrado de forma intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas o docetaxel (n = 137) 75 mg/m^2 cada 3 semanas. El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fue 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 14.

Figura 14: 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 95%: 9,23 (7,33; 13,27)
- - -❍- - - Docetaxel (acontecimientos: 113/137), mediana e IC 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 95%: 0,77; 4,05) y TRO (9,1% vs. 16,7%). Debido al pequeño tamaño de muestra, no pueden sacarse conclusiones definitivas de estos datos.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18: Resultados de eficacia (CA209017)

	nivolumab (n = 135)		docetaxel (n = 137)
	Análisis primario Seguimiento mínimo: 10,6 meses		
Supervivencia global			
Acontecimientos	86 (63,7%)		113 (82,5%)
Hazard ratio		0,59	
IC 96,85%		(0,43; 0,81)	
valor-p		0,0002	
Mediana (IC 95%) meses	9,23 (7,33; 13,27)		6,01 (5,13; 7,33)
Tasa (IC 95%) a 12 meses	42,1 (33,7; 50,3)		23,7 (16,9; 31,1)
Respuesta objetiva confirmada	27 (20,0%)		12 (8,8%)
(IC 95%)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Odds ratio (IC 95%)		2,64 (1,27; 5,49)	
valor-p		0,0083	
Respuesta completa (RC)	1 (0,7%)		0
Respuesta parcial (RP)	26 (19,3%)		12 (8,8%)
Enfermedad estable (EE)	39 (28,9%)		47 (34,3%)
Mediana de la duración de la respuesta			
Meses (rango)	No alcanzada (2,9-20,5^{+})		8,4 (1,4^{+}-15,2^{+})
Mediana del tiempo hasta respuesta			
Meses (rango)	2,2 (1,6-11,8)		2,1 (1,8-9,5)
Supervivencia libre de progresión			
Acontecimientos	105 (77,8%)		122 (89,1%)
Hazard ratio		0,62	
IC 95%		(0,47; 0,81)	
valor-p		< 0,0004	
Mediana (IC 95%) (meses)	3,48 (2,14; 4,86)		2,83 (2,10; 3,52)
Tasa (IC 95%) a 12 meses	20,8 (14,0; 28,4)		6,4 (2,9; 11,8)
	Análisis actualizado Seguimiento mínimo: 24,2 meses		
Supervivencia global[a]			
Acontecimientos	110 (81,4%)		128 (93,4%)
Hazard ratio		0,62	
IC 95%		(0,47; 0,80)	
Tasa (IC 95%) a 24 meses	22,9 (16,2; 30,3)		8 (4,3; 13,3)
Respuesta objetiva confirmada	20,0%		8,8%
(IC 95%)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)

	nivolumab (n = 135)		docetaxel (n = 137)
Mediana de la duración de respuesta			
Meses (rango)	25,2 (2,9-30,4)		8,4 (1,4^{+}-18,0^{+})
Supervivencia libre de progresión			
Tasa (IC 95%) a 24 meses	15,6 (9,7; 22,7)		Todos los pacientes que habían progresado fueron censurados o perdidos para el seguimiento
	Análisis actualizado Seguimiento mínimo: 62,6 meses		
Supervivencia global[a]			
Acontecimientos	118 (87,4%)		133 (97,1%)
Hazard ratio		0,62	
IC 95%		(0,48; 0,79)	
Tasa (IC 95%) a 60 meses	12,3 (7,4; 18,5)		3,6 (1,4; 7,8)
Respuesta objetiva confirmada	20,0%		8,8%
(IC 95%)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)
Mediana de la duración de la respuesta			
Meses (rango)	25,2 (2,9-70,6^{+})		7,5 (0,0^{+}-18,0^{+})
Supervivencia libre de progression			
Tasa (IC 95%) a 60 meses	9,4 (4,8; 15,8)		Todos los pacientes que habían progresado fueron censurados, o perdidos para el seguimiento

[a] Seis pacientes (4%) aleatorizados al 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 95%: 8,7; 22,2%), una mediana de SG de 8,21 meses (IC 95%: 6,05; 10,9) y una mediana de SLP de 1,87 meses (IC 95%: 1,77; 3,15). La SLP se midió por RECIST, versión 1.1. La tasa estimada de supervivencia a 1 año fue 41%.

Ensayo de fase 2 de un solo 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 19 a continuación.

Tabla 19: TRO basada en los pacientes con respuesta evaluable – total y por subgrupos (CA209171)

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

[a] incluye respuestas confirmadas y no confirmadas, los escáneres fueron obligatorios solo en las semanas 8/9 y la semana 52.
[b] el intervalo de confianza RC+RP, se basa en el método Clopper y Pearson.

CPNM de histología no escamosa

Ensayo de fase 3 aleatorizado frente a docetaxel (CA209057)
La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del CPNM de histología no escamosa avanzado o metastásico se evaluaron en un ensayo fase 3, aleatorizado y abierto (CA209057). El ensayo incluyó pacientes (con 18 años o mayores) que habían experimentado una progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento de quimioterapia basado en un doblete de platino, que podría estar incluido en el tratamiento de mantenimiento y que tuvieran un estado funcional ECOG de 0 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 equivalente a < 10 mg diarios de prednisona.

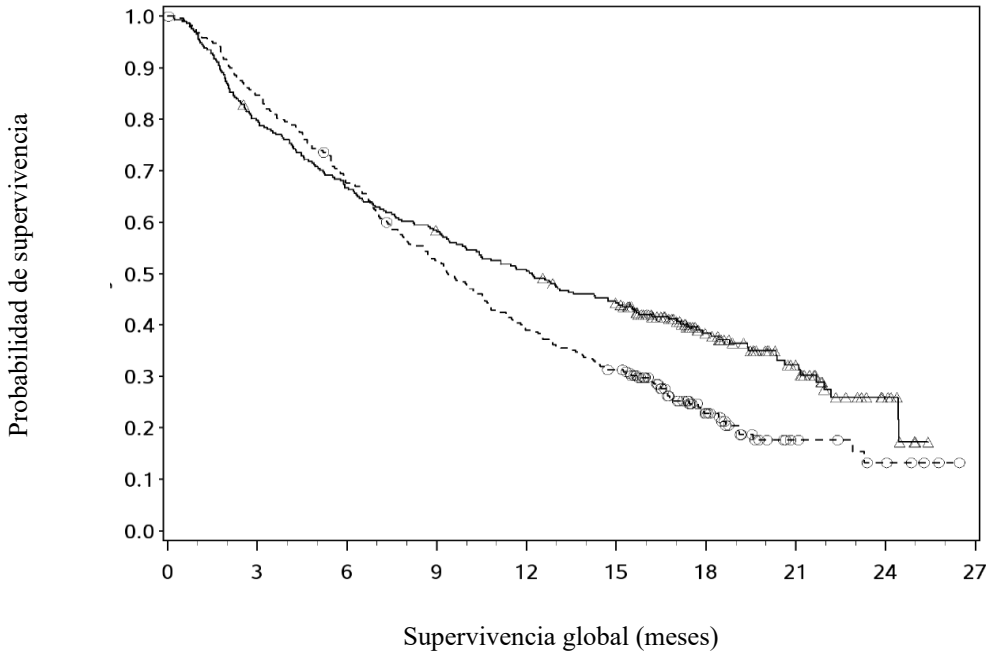
Un total de 582 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab 3 mg/kg administrado de forma intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n = 292) o docetaxel 75 mg/m^2 cada 3 semanas (n = 290). El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fue tolerado.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

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

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

Las curvas de Kaplan-Meier para la SG se muestran en la Figura 15.

Figura 15: 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 95%: 12,19 (9,66; 14,98)
- - -❍- - - Docetaxel (acontecimientos: 223/290); mediana e IC 95%: 9,36 (8,05; 10,68)

El ensayo demostró aumento estadísticamente significativo en la SG en los pacientes aleatorizados en el 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 20.

Tabla 20: 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 95,92%)		(0,59; 0,89)	
valor-p[b]		0,0015	
Mediana (IC 95%) meses	12,19 (9,66; 14,98)		9,36 (8,05; 10,68)
Tasa (IC 95%) a los 12 meses	50,5 (44,6; 56,1)		39,0 (33,3; 44,6)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Respuesta objetiva confirmada	56 (19,2%)	36 (12,4%)
(IC 95%)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Odds ratio (IC 95%)	1,68 (1,07; 2,64)	
valor-p	0,0246	
Respuesta completa (RC)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Respuesta parcial (RP)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Enfermedad estable (EE)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
Mediana de la duración de la respuesta		
Meses (rango)	17,15 (1,8-22,6^{+})	5,55 (1,2^{+}-15,2^{+})
Mediana del tiempo de la respuesta		
Meses (rango)	2,10 (1,2-8,6)	2,61 (1,4-6,3)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Hazard ratio	0,92	
IC 95%	(0,77; 1,11)	
valor-p	0,3932	
Mediana (IC 95%) (meses)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Tasa (IC 95%) a los 12 meses	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)
Análisis actualizado Seguimiento mínimo: 24,2 meses		
Supervivencia Global[c]		
Acontecimientos	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Hazard ratio[a]	0,75	
(IC 95%)	(0,63; 0,91)	
Tasa (IC 95%) a 24 meses	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
Respuesta objetiva confirmada	19,2%	12,4%
(IC 95%)	(14,8; 24,2)	(8,8;16,8)
Mediana de la duración de la respuesta		
Meses (rango)	17,2 (1,8-33,7^{+})	5,6 (1,2^{+}-16,8)
Supervivencia libre de progresión		
Tasa (IC 95%) a 24 meses	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
	Análisis actualizado Seguimiento mínimo: 62,7 meses	
Supervivencia global[d]		
Acontecimientos	250 (85,6%)	279 (96,2%)
Hazard ratio[a]	0,70	
(IC 95%)	(0,58; 0,83)	
Tasa (IC 95%) a 60 meses	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)
Respuesta objetiva confirmada	19,5%	12,4%
(IC 95%)	(15,1; 24,5)	(8,8; 16,8)
Mediana de la duración de la respuesta		
Meses (rango)	17,2 (1,8-70,4^{+})	5,6 (0,0^{+}-33,4)
Supervivencia libre de progresión		
Tasa (IC 95%) a 60 meses	7,5 (4,5; 11,4)	Todos los pacientes que habían progresado fueron censurados, o perdidos para el seguimiento

[a] Derivado de un modelo de riesgo proporcional estratificado.
[b] Valor-p se obtiene a partir de una prueba de log-rank estratificada por tratamiento de mantenimiento previo y la línea del tratamiento; el correspondiente nivel O'Brien-Fleming de significación que limita la eficacia es 0,0408.
[c] Dieciséis pacientes (6%) aleatorizados al 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 ≥1% (53% vs. 55%), ≥5% (41% vs. 38%) o ≥10% (37% vs. 35%).

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

La Tabla 21 resume los resultados de TRO y SG según la expresión de PD-L1 en el tumor.

Tabla 21: TRO y SG según la expresión de PD-L1 en el tumor (CA209057)

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

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/m^2 de cisplatino y 500 mg/m^2 de pemetrexed o carboplatino 5 AUC y 500 mg/m^2 de pemetrexed.

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

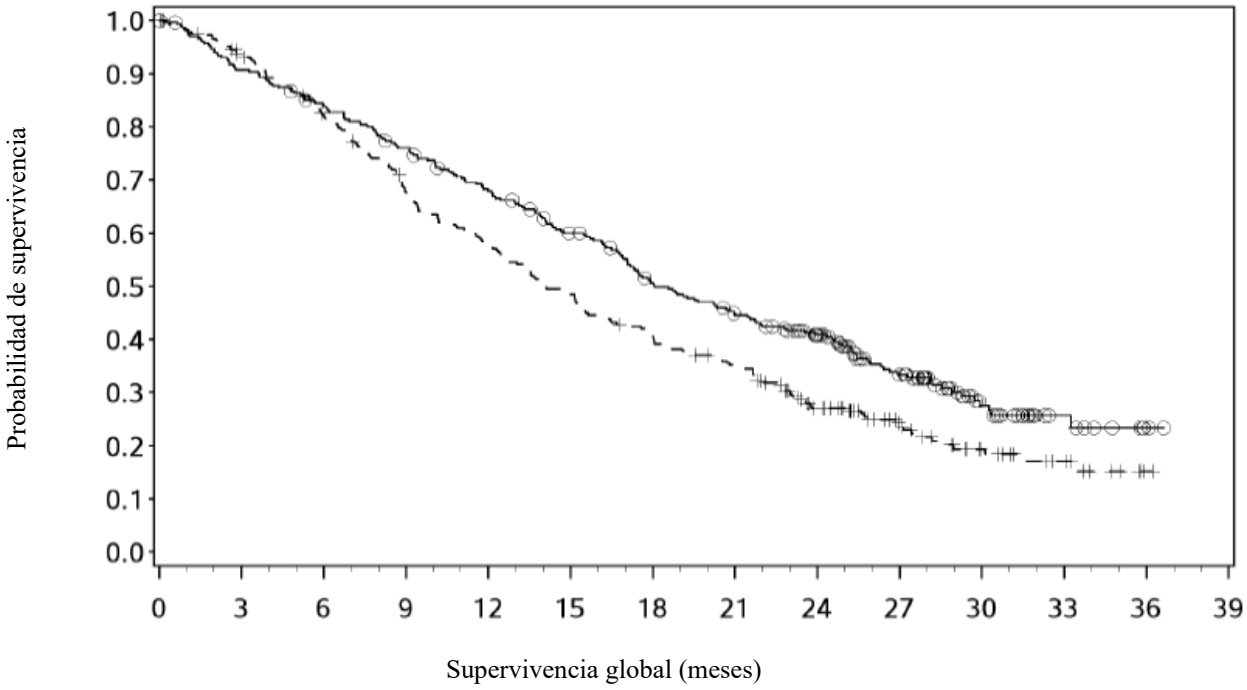
Las características basales del ensayo CA209743 estaban generalmente equilibradas en todos los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 69 años (rango: 25-89) con 72% ≥ 65 años de edad y 26% ≥ 75 años de edad. La mayoría de los pacientes fueron de raza blanca (85%) y hombres (77%). El estado funcional basal ECOG fue 0 (40%) o 1 (60%), el 80% de los pacientes eran PD-L1 ≥ 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 Comité de Revisión Central Independiente y Ciego (BICR, por sus siglas en inglés) utilizando criterios RECIST modificados para mesotelioma pleural. En la Tabla 22 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 16 y en la Tabla 22.

Figura 16: 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

- - -O- - - Nivolumab + ipilimumab (acontecimientos: 200/303), mediana e IC 95%: 18,07 (16,82; 21,45)
- - -+- - - Quimioterapia (acontecimientos: 219/302), mediana e IC 95%: 14,09 (12,45; 16,23)

Tabla 22: Resultados de eficacia (CA209743)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)		**quimioterapia (n = 302)**
Supervivencia global			
Acontecimientos	200 (66%)		219 (73%)
Hazard ratio (IC 96,6%)[a]		0,74 (0,60; 0,91)	
Valor-p[b] estratificado por log-rank		0,002	
Mediana (meses)[c] (IC 95%)	18,1 (16,8; 21,5)		14,1 (12,5; 16,2)
Tasa (IC 95%) a 24 meses[c]	41% (35,1; 46,5)		27% (21,9; 32,4)
Supervivencia libre de progresión			
Acontecimientos	218 (72%)		209 (69%)
Hazard ratio (IC 95%)[a]		1,0 (0,82; 1,21)	
Mediana (meses)[c] (IC 95%)	6,8 (5,6; 7,4)		7,2 (6,9; 8,1)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	quimioterapia (n = 302)
Tasa de respuesta global	40%	43%
(IC 95%)	(34,1; 45,4)	(37,1; 48,5)
Respuesta completa (RC)	1,7%	0
Respuesta parcial (RP)	38%	43%
Duración de la respuesta		
Mediana (meses)[c]	11,0	6,7
(IC 95%)	(8,1; 16,5)	(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 23 resume los resultados de eficacia de SG, SLP y TRG por histología en el análisis de subgrupos pre-especificado.

Tabla 23: Resultados de eficacia por histología (CA209743)

	Epitelioide (n = 471)		No-epitelioide (n = 134)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 236)	quimioterapia (n = 235)	nivolumab + ipilimumab (n = 67)	quimioterapia (n = 67)
Supervivencia global				
Acontecimientos	157	164	43	55
Hazard ratio (IC 95%)[a]	0,85 (0,68; 1,06)		0,46 (0,31; 0,70)	
Mediana (meses) (IC 95%)	18,73 (17,05; 21,72)	16,23 (14,09; 19,15)	16,89 (11,83; 25,20)	8,80 (7,62; 11,76)
Tasa (IC 95%) a 24 meses	41,2 (34,7; 47,6)	31,8 (25,7; 38,1)	39,5 (27,5; 51,2)	9,7 (3,8; 18,9)
Supervivencia libre de progresión				
Hazard ratio (IC 95%)[a]	1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)	
Mediana (meses) (IC 95%)	6,18 (5,49; 7,03)	7,66 (7,03; 8,31)	8,31 (3,84; 11,01)	5,59 (5,13; 7,16)
Tasa de respuesta global (IC 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 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 24 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 24: Resultados de eficacia por expresión de PD-L1 en el tumor (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	**quimioterapia (n = 78)**	**nivolumab + ipilimumab (n = 232)**	**quimioterapia (n = 219)**
Supervivencia global				
Acontecimientos	40	58	150	157
Hazard ratio (IC 95%)[a]	0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0.55; 0,87)	
Mediana (meses) (IC 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 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)
Supervivencia libre de progresión				
Hazard ratio (IC 95%)[a]	1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)	
Mediana (meses) (IC 95%)[b]	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0;11,1)	7,0 (5.8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
Tasa de respuesta global	21,1%	38,5%	43,5%	44,3%
(IC 95%)[c]	(11,4; 33,9)	(27,7; 50,2)	(37,1; 50,2)	(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 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

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 ≥70% del *Karnofsky Performance Score* (KPS). Este ensayo incluyó pacientes independientemente de la expresion de PD-L1 en el tumor. Pacientes con antecedentes o presencia de metástasis cerebrales, tratados previamente con un inhibidor de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR, por sus siglas en inglés, *mammalian Target of Rapamycin*), cualquier enfermedad autoinmune activa, o condición médica que requiriera tratamiento sistémico de inmunosupresión fueron excluidos del ensayo.

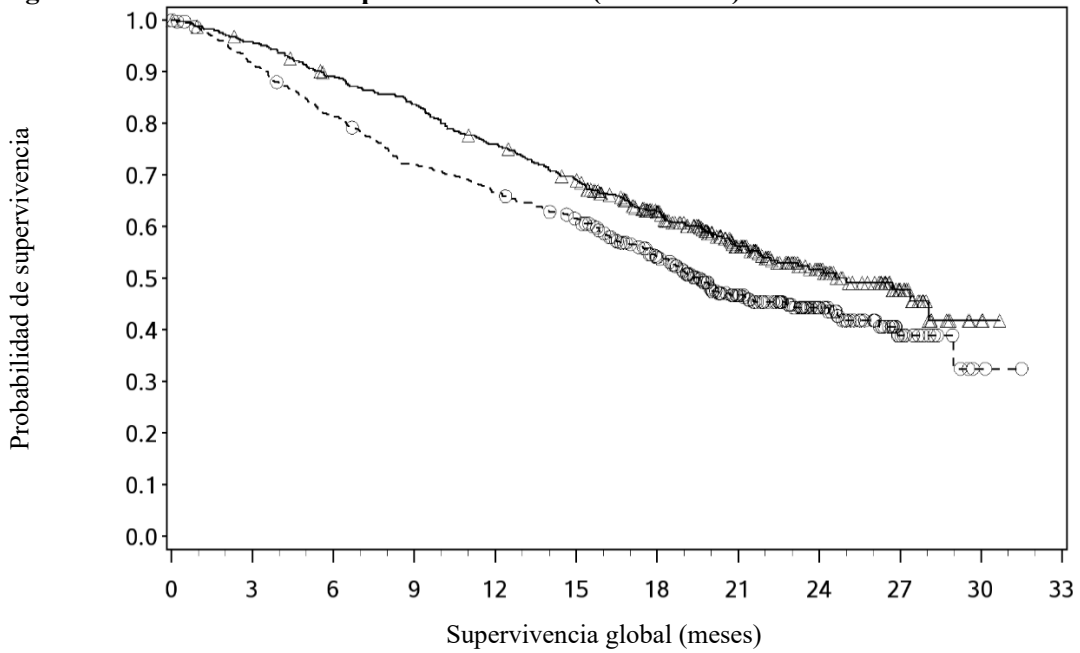
Un total de 821 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab (n = 410) administrado por vía intravenosa durante 60 minutos con una concentración de 3 mg/kg cada 2 semanas o everolimus (n = 411) 10 mg al día, administrado por vía oral. El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fuera tolerado. Las primeras evaluaciones del tumor se

realizaron 8 semanas después de la aleatorización y se siguieron efectuando cada 8 semanas durante el primer año y después cada 12 semanas hasta alcanzar progresión o suspensión del tratamiento, lo que ocurriera más tarde. Las evaluaciones del tumor se continuaron después de la suspensión de tratamiento en pacientes que lo habían suspendido por razones que no fueran progresión. El tratamiento más allá de la progresión, establecida por el investigador según criterios RECIST, versión 1.1, se permitió si el paciente presentaba beneficio clínico y toleraba el medicamento del ensayo según lo determinado por el investigador. La variable primaria de eficacia fue la SG y las variables secundarias de eficacia evaluadas por el investigador fueron TRO y SLP.

Las características basales fueron generalmente similares para ambos grupos. La mediana de edad fue 62 años (rango: 18-88) con 40% ≥65 años y 9% ≥75 años. La mayoría de los pacientes eran varones (75%) y de raza blanca (88%), estaban representados todos los grupos de riesgo del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)*, y el 34% y 66% de los pacientes tenían puntuación del estado funcional basal de KPS de 70 a 80% y de 90 a 100%, respectivamente. La mayoría de los pacientes (72%) fueron tratados después de un régimen de tratamiento antiangiogénico. La mediana de duración de tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la aleatorización fue de 2,6 años en ambos grupos, el de nivolumab y el de everolimus. La mediana de duración de tratamiento fue de 5,5 meses (rango: 0 - 29,6^{+} meses) en pacientes tratados con nivolumab y fue de 3,7 meses (rango: 6 días - 25,7^{+} meses) en pacientes tratados con everolimus.
El tratamiento con Nivolumab se continuó después de la progresión en un 44% de los pacientes.

Las curvas Kaplan-Meier para la SG se muestran en la Figura 17.

Figura 17: Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209025)



Número de sujetos en riesgo

Nivolumab											
410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Everolimus											
411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

—△—— Nivolumab 3 mg/kg (acontecimientos: 183/410), mediana e IC 95%: 25,00 (21,75; N.A.)
- - -○- - - Everolimus 10 mg (acontecimientos: 215/411), mediana e IC 95%: 19,55 (17,64; 23,06)

El ensayo demostró mejora estadísticamente significativa en la SG en los pacientes aleatorizados en el 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 25 y Figura 17). 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 25.

Tabla 25: Resultados de eficacia (CA209025)

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

"$^{+}$" indica una observación censurada.
NE = no estimable

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

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

los pacientes en el 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.

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

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

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

Los resultados de eficacia para los pacientes de riesgo intermedio/alto se muestran en la Tabla 26 (análisis primario con un seguimiento mínimo de 17,5 meses y con un seguimiento mínimo de 60 meses) y en la Figura 18 (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.

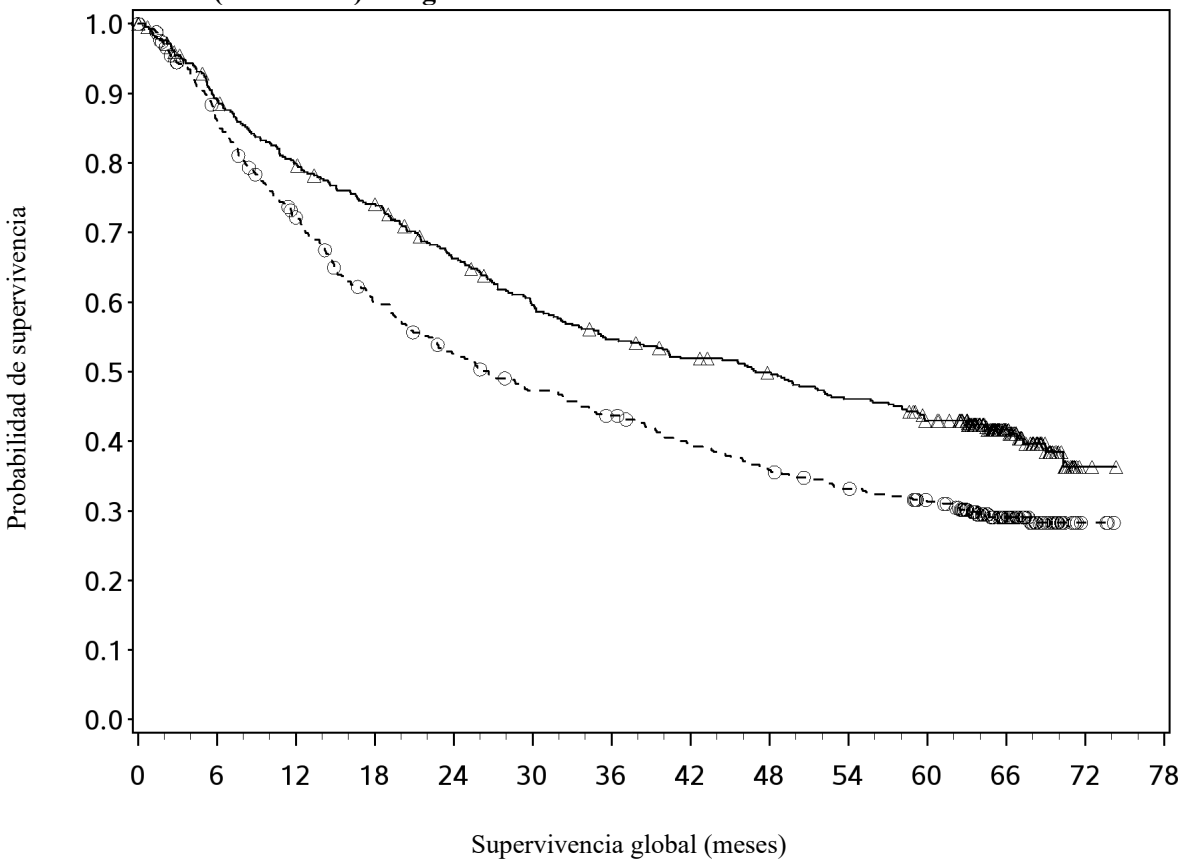
Tabla 26: Resultados de eficacia en pacientes de riesgo intermedio/alto (CA209214)

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

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)		sunitinib (n = 422)
	Análisis actualizado* seguimiento mínimo: 60 meses		
Supervivencia global			
Acontecimientos	242 (57%)		282 (67%)
Hazard ratio[a]		0,68	
IC 95%		(0,58; 0,81)	
Mediana (IC 95%)	46,95 (35,35; 57,43)		26,64 (22,08; 33,54)
Tasa (IC 95%)			
A los 24 meses	66,3 (61,5; 70,6)		52,4 (47,4; 57,1)
A los 36 meses	54,6 (49,7; 59,3)		43,7 (38,7; 48,5)
A los 48 meses	49,9 (44,9; 54,6)		35,8 (31,1; 40,5)
A los 60 meses	43,0 (38,1; 47,7)		31,3 (26,8; 35,9)
Supervivencia libre de progresión			
Acontecimientos	245 (57,6%)		253 (60,0%)
Hazard ratio[a]		0,73	
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 95%)	(37,4; 47,0)		(22,6; 31,3)
Diferencia en TRO (IC 95%)[d,e]		16,2 (10,0; 22,5)	
Respuesta completa (RC)	48 (11,3%)		9 (2,1%)
Respuesta parcial (RP)	131 (30,8%)		104 (24,6%)
Enfermedad estable (EE)	131 (30,8%)		187 (44,3%)
Mediana de la duración de la respuesta[g]			
Meses (rango)	NE (50,89-NE)		19,38 (15,38-25,10)
Mediana del tiempo hasta la respuesta			
Meses (rango)	2,8 (0,9-35,0)		3,1 (0,6-23,6)

[a] Basado en un modelo de riesgo proporcional estratificado.
[b] Basado en una prueba de rangos logarítmicos estratificada.
[c] El valor-p se compara con un alfa de 0,002 para conseguir significación estadística.
[d] Diferencia ajustada por estrato.
[e] Basado en el método DerSimonian-Laird estratificado.
[f] El valor-p se compara con un alfa de 0,001 para conseguir significación estadística.
[g] Calculada utilizando el método de Kaplan-Meier.
[h] El valor-p se compara con un alfa de 0,009 para conseguir significación estadística.
"+" indica una observación censurada.
NE = no estimable
* Análisis descriptivo basado en corte de datos: 26-feb-2021.

Figura 18: 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 95,0%: 46,95 (35,35; 57,43)

- - -○- - - Sunitinib (acontecimientos: 282/422), mediana e IC 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 ≥ 1% en el tumor no se alcanzó con nivolumab en combinación con ipilimumab y fue de 19,61 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,52; IC del 95%: 0,34; 0,78). Para los pacientes con expresión de PD-L1 < 1% en el tumor, la mediana de SG fue de 34,7 meses con nivolumab en combinación con ipilimumab y de 32,2 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,70; IC del 95%: 0,54; 0,92).

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 27: Resultados de eficacia (CA2099ER)

	nivolumab + cabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Hazard ratio[a]	0,51	
IC 95%	(0,41; 0,64)	
valor-p[b, c]	< 0,0001	
Mediana (IC 95%)[d]	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Supervivencia global		
Acontecimientos	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Hazard ratio[a]	0,60	
IC 98,89%	(0,40; 0,89)	
valor-p[b,c,e]	0,0010	
Mediana (IC 95%)	N.E.	N.E. (22,6; N.E.)
Tasa (IC 95%)		
A 6 meses	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
Respuesta objetiva confirmada (BICR)	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(IC 95%)[f]	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Diferencia en TRO (IC 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 (≥1% versus <1% o indeterminada) y región (EEUU/Canadá/Europa Occidental/Norte de Europa, Resto del mundo) como se incluyó en el IRT.
[c] Valores-p de dos lados del test log-rank estratificado.
[d] Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.
[e] Límite para el valor-p de significancia estadística <0,0111.
[f] IC basado en el método de Clopper y Pearson.
[g] Diferencia ajustada de Strata en la tasa de respuesta objetiva (nivolumab + cabozantinib - sunitinib) basada en DerSimonian y Laird.
[h] Valor-p de dos lados del test CMH.
NE = no estimable

El análisis primario de SLP incluyó la censura de nuevos tratamientos contra el cáncer (Tabla 26). Los resultados de SLP con y sin censura de nuevos tratamientos contra el cáncer fueron consistentes.

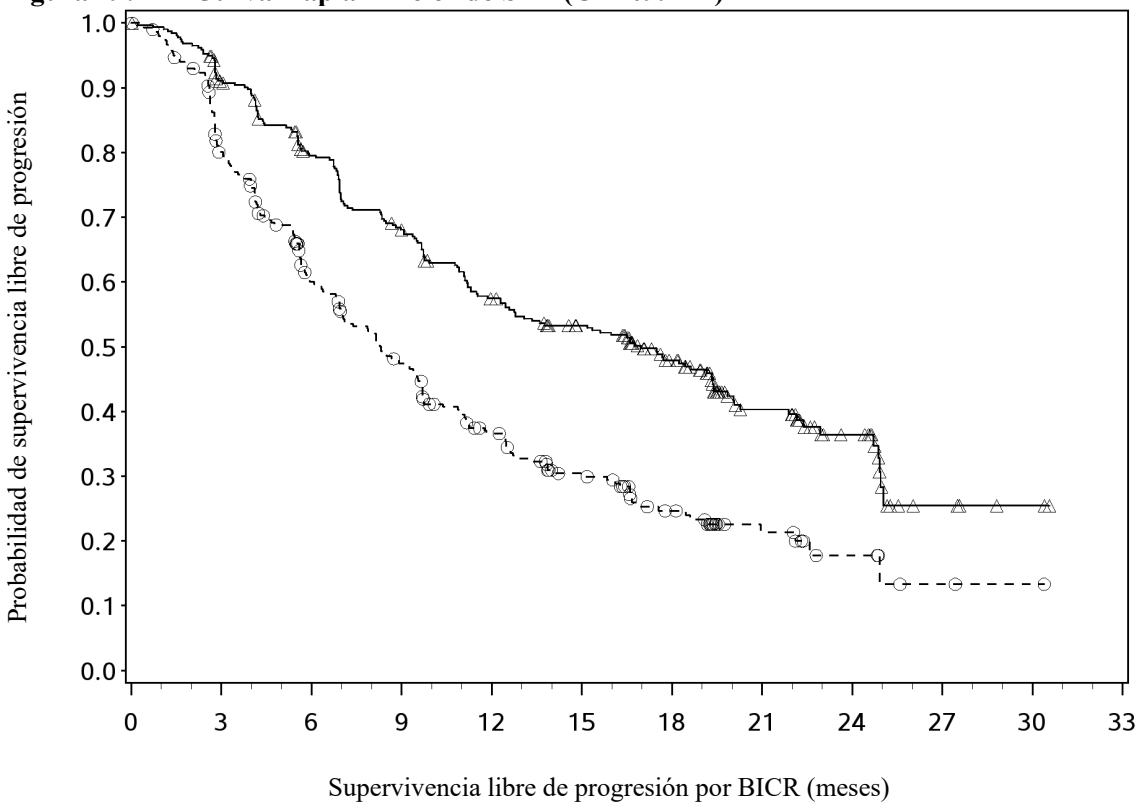
Se observó un beneficio en la SLP en el grupo de nivolumab en combinación con cabozantinib frente a sunitinib, independientemente de la categoría de riesgo IMDC. No se alcanzó la mediana de la SLP en el grupo de riesgo bajo para nivolumab en combinación con cabozantinib, y fue 12,81 meses en el grupo de sunitinib (HR = 0,60; IC 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 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 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 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 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 19 y 20). El hazard ratio de la SLP fue 0,52 (IC 95%: 0,43; 0,64). El hazard ratio de la SG fue 0,66 (IC 95%: 0,50; 0,87). Los datos actualizados de eficacia (SLP y SG) en subgrupos para las categorías de riesgo IMDC y los niveles de expresión de PD-L1 confirmaron los resultados originales. Con el análisis actualizado, se alcanzó la mediana de SLP para el grupo de riesgo bajo.

Figura 19: Curva Kaplan-Meier de SLP (CA2099ER)

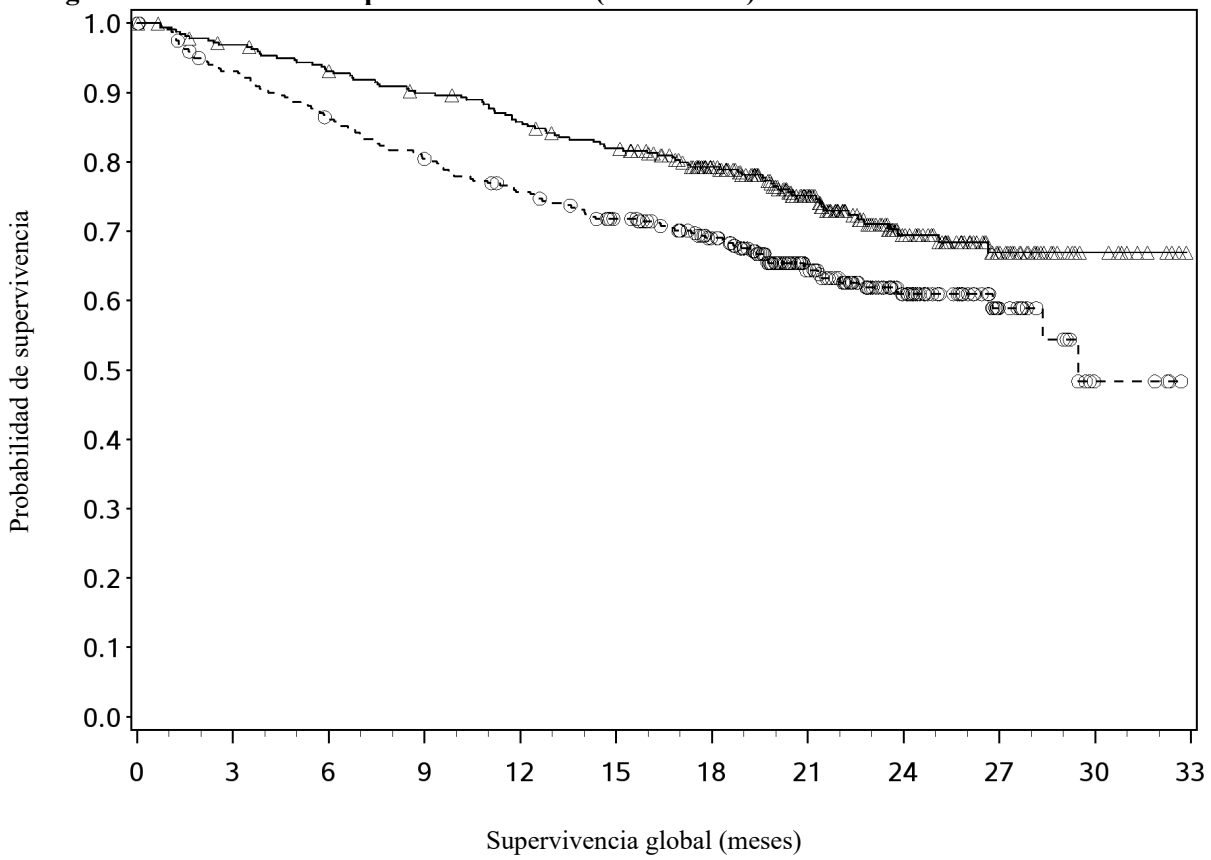


Número de sujetos en riesgo

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 95,0%: 16,95 (12,58; 19,38)
- - -○- - - Sunitinib (acontecimientos: 206/328), mediana e IC 95,0%: 8,31 (6,93; 9,69)

Figura 20: 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 95%: NE
- - -❍- - - Sunitinib (acontecimientos: 116/328), mediana e IC 95%: 29,47 (28,35; NE)

Linfoma de Hodgkin clásico

La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg como agente único para el tratamiento de LHc en recaída o refractario después de TAPH se evaluó en dos ensayos multicéntricos, abiertos, de 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 escalada de dosis y dosis múltiple de nivolumab en neoplasias hematológicas en recaída o refractarias, que incluyó 23 pacientes con LHc tratados con nivolumab 3 mg/kg en monoterapia; entre ellos, 15 pacientes habían recibido tratamiento con brentuximab vedotina previamente como terapia de rescate después de un TAPH, similar a la

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

Se han integrado los datos de los 80 pacientes de la Cohorte B del ensayo CA209205 y de los 15 pacientes del ensayo CA209039 que recibieron tratamiento con brentuximab vedotina después de un TAPH. También se presentan los datos de 100 pacientes de la Cohorte C del ensayo CA209205 que recibieron brentuximab antes y/o después de TAPH. Las características basales fueron similares en los dos ensayos y cohortes (ver Tabla 28 a continuación).

Tabla 28: Características basales de los pacientes de las Cohortes B y C del CA209205 y del ensayo CA209039

	CA209205 Cohorte B y CA209039	**CA209205 Cohorte B[a]**	**CA209039**	**CA209205 Cohorte C[b]**
	(n = 95)	**(n = 80)**	**(n = 15)**	**(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 29.

Tabla 29: Resultados de eficacia en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en recaída/refractario

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

Número (n)/ Seguimiento mínimo (meses)	CA209205 Cohorte B[a] y CA209039 (n = 95/12,0)	CA209205 Cohorte B[a] (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Mediana de la duración del seguimiento			
Meses (rango)	15,8 (1,9-27,6)	15,4 (1,9-18,5)	21,9 (11,2-27,6)
Supervivencia libre de Progresión			
Tasa (IC 95%) a los 12 meses	57 (45; 68)	55 (41; 66)	69 (37; 88)

"+" representa una observación censurada.
[a] El seguimiento estaba en marcha en el momento de la presentación de los datos
[b] Datos inestables debido a la limitación de la duración de la respuesta de la Cohorte B a causa de la censura.
NE = no-estimado

En la Tabla 30 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 30: Resultados de eficacia actualizados en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractarios de mayor duración de seguimiento del ensayo CA209205

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

"+" representa una observación censurada.
[a] Los pacientes de la Cohorte C (n = 33) que habían recibido brentuximab vedotina antes del TAPH presentaron una Tasa de Respuesta Objetiva del 73% (IC 95%: 55, 87), RC del 21% (IC 95%: 9, 39), RP del 52% (IC 95%: 34, 69). La mediana de duración de la respuesta fue de 13,5 meses (IC 95%: 9,4; 30,9)
[b.] Determinada para los sujetos con RC o RP
NE = no estimado

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

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

Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

La seguridad y eficacia de nivolumab 3 mg/kg en monoterapia para el tratamiento del CCECC metastásico o recurrente se evaluó en un ensayo abierto de fase 3 y aleatorizado (CA209141). El ensayo incluyó pacientes (18 años de edad o mayores), con CCECC recurrente o metastásico histológicamente confirmado (cavidad oral, faringe, laringe), de estadio III/IV y que no eran candidatos a tratamiento local con intención curativa (cirugía o radioterapia con o sin quimioterapia) y que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses tras recibir una pauta de tratamiento basado en platino y tuvieron un estado funcional, ECOG, de 0 o 1. La pauta de tratamiento previo basado en platino, se pudo administrar en adyuvancia, neoadyuvancia, en el tumor primario, recurrente o metastásico. Los pacientes se reclutaron de forma independiente de la expresión de PD-L1 en el tumor o de la expresión del virus del papiloma humano (VPH). Se excluyeron del ensayo, los pacientes con enfermedad autoinmune activa, condiciones médicas que requieran inmunosupresión, carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe, carcinoma de células escamosas con tumor primario de origen desconocido, de glándulas salivares o de histologías no escamosas (p.ej, melanoma de mucosas), o con metástasis cerebrales activas o leptomeníngeas. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas fueron elegibles si neurológicamente habían vuelto al nivel basal, como mínimo 2 semanas antes del reclutamiento y o habían abandonado el tratamiento con corticosteroides, o habían estabilizado o disminuido su dosis a < 10 mg diarios de prednisona o equivalente.

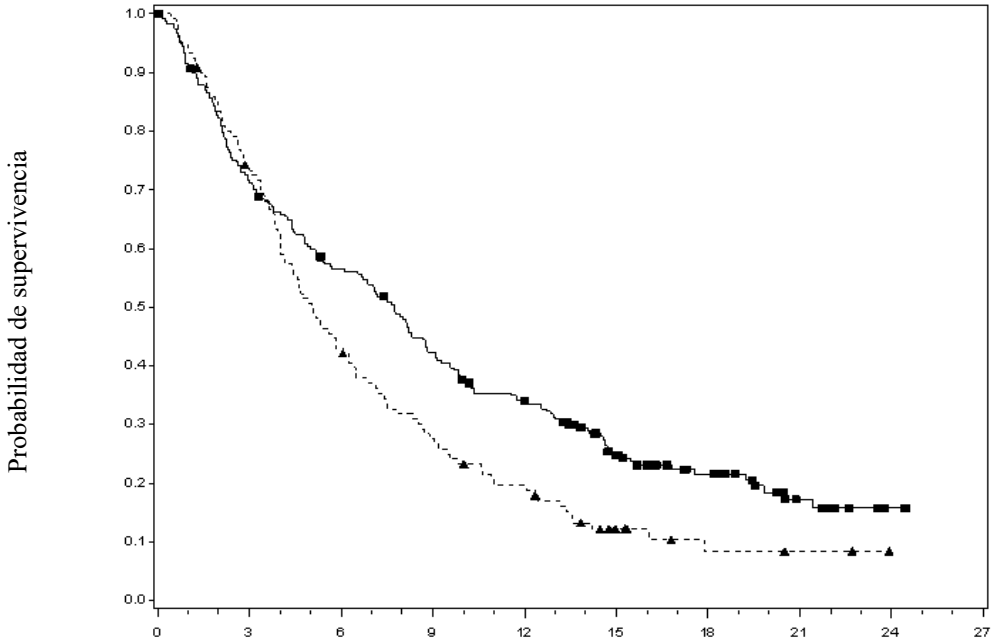
Un total de 361 pacientes fueron aleatorizados para recibir o nivolumab 3 mg/kg (n = 240) administrados por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas o el tratamiento de elección del investigador cetuximab (n = 15), 400 mg/m^2 dosis de carga seguido por 250 mg/m^2 semanales o metotrexato (n =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

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

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

Con un seguimiento mínimo de 11,4 meses, el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG para los pacientes aleatorizados al grupo de nivolumab comparado con el grupo de tratamiento de elección del investigador. Las curvas Kaplan-Meier para SG se muestran en la Figura 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 95%: 7,72 (5,68; 8,77)
- - -▲- - - Elección del investigador (acontecimientos: 105/121), mediana e IC 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 95%)	(0,55; 0,90)	
valor-p[b]	0,0048	
Mediana (IC 95%) (meses)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Tasa (IC 95%) a 6 meses	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Tasa (IC 95%) a 12 meses	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Tasa (IC 95%) a 18 meses	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)

	nivolumab (n = 240)	Elección del investigador (n = 121)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Hazard ratio	0,87	
IC 95%	(0,69; 1,11)	
valor-p	0,2597	
Mediana (IC 95%) (meses)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Tasa (IC 95%) a 6 meses	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Tasa (IC 95%) a 12 meses	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)
Respuesta objetiva confirmada[c]	32 (13,3%)	7 (5,8%)
(IC 95%)	(9,3; 18,3)	(2,4; 11,6)
Odds ratio (IC 95%)	2,49 (1,07; 5,82)	
Respuesta completa (RC)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Respuesta parcial (RP)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Enfermedad estable (EE)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
Mediana de tiempo hasta la respuesta		
Meses (rango)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
Mediana de la duración de la respuesta		
Meses (rango)	9,7 (2,8-20,3^{+})	4,0 (1,5^{+}-8,5^{+})

[a] Derivado de un modelo de riesgo proporcional estratificado.
[b] Valor-p se obtiene a partir de una prueba de rangos logarítmicos estratificada por cetuximab previo; el correspondiente nivel de significación O'Brien-Fleming que limita la eficacia es 0,0227.
[c] En el grupo de nivolumab hubo dos pacientes con RCs y siete pacientes con RPs que tenían una expresión tumoral de PD-L1 < 1%.

La expresión cuantificable de PD-L1 en el tumor se determinó en un 67% de pacientes en el grupo de nivolumab y 82% de pacientes en el grupo de elección del investigador. Los niveles de expresión de PD-L1 en el tumor estaban equilibrados entre los dos grupos de tratamiento (nivolumab vs. elección del investigador) a cada nivel de expresión predefinido de PD-L1 en el tumor de ≥ 1% (55% vs. 62%), ≥ 5% (34% vs. 43%), o ≥ 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 ≥ 1%, ≥ 5% o ≥ 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 95%)
< 1%	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54; 1,29)
≥ 1%	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37; 0,77)
≥ 5%	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32; 0,80)
≥ 10%	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34; 0,95)

En un análisis exploratorio post-hoc utilizando un ensayo no validado, para determinar tanto la expresión de PD-L1 en las células tumorales y como la expresión de PD-L1 en las células inmunitarias asociadas al tumor (TAIC, por sus siglas en inglés) se analizaron en relación a la magnitud del efecto del tratamiento de nivolumab comparado con la elección del investigador. Este análisis demostró que no solo la expresión de PD-L1 en el tumor, sino también la expresión de PD-L1 en las TAIC parecía estar asociada con el beneficio de nivolumab frente a la elección del investigador (ver Tabla 33). No se

pueden sacar conclusiones definitivas de estos datos, debido al pequeño número de pacientes en los subgrupos y a la naturaleza exploratoria del análisis.

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

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

[a] SG y SLP se estimaron utilizando el método Kaplan-Meier.
[b] El Hazard ratio en cada subgrupo derivado de un modelo de riesgo proporcional de Cox con tratamiento como la única covariable.
[c] El intervalo de confianza para TRO se calculó utilizando el método de Clopper-Pearson.
[d] El nivel de expresión de PD-L1+ TAIC en el microambiente tumoral se evaluó cualitativamente y se caracterizó como “numeroso”, “intermedio” y “raro” en base a las evaluaciones de los patólogos. Los grupos “numeroso” e “intermedio” se combinaron para definir grupo “abundante”.

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

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

Carcinoma urotelial avanzado

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 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 (≥ 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 ≥ 65 años y un 12% de pacientes ≥ 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/m^2 de gemcitabina por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 8 del ciclo de tratamiento de 3 semanas, y 70 mg/m^2 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 34 y las Figuras 22 y 23.

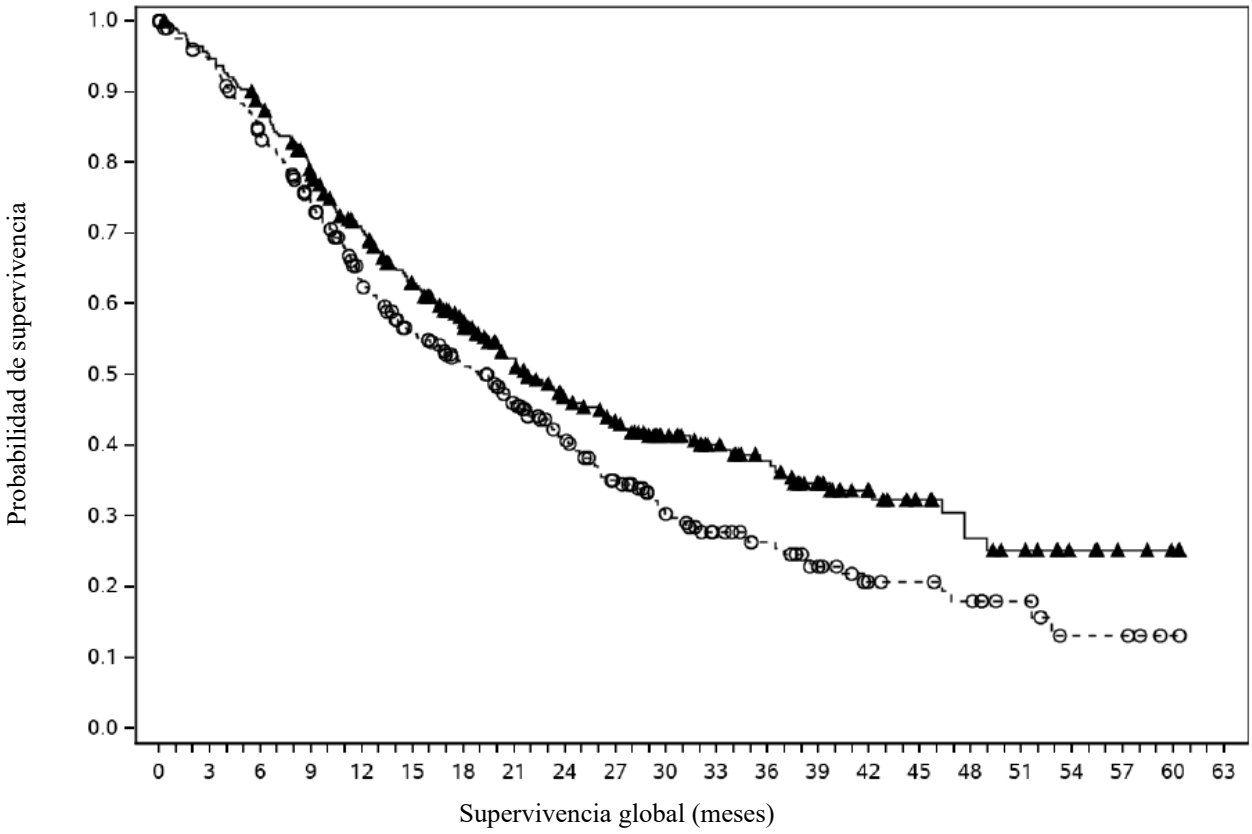
Tabla 34: Resultados de eficacia (CA209901)

	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	

	nivolumab y quimioterapia con cisplatino y gemcitabina (n = 304)	quimioterapia con cisplatino y gemcitabina (n = 304)
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 22: Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209901)



Número de sujetos en riesgo

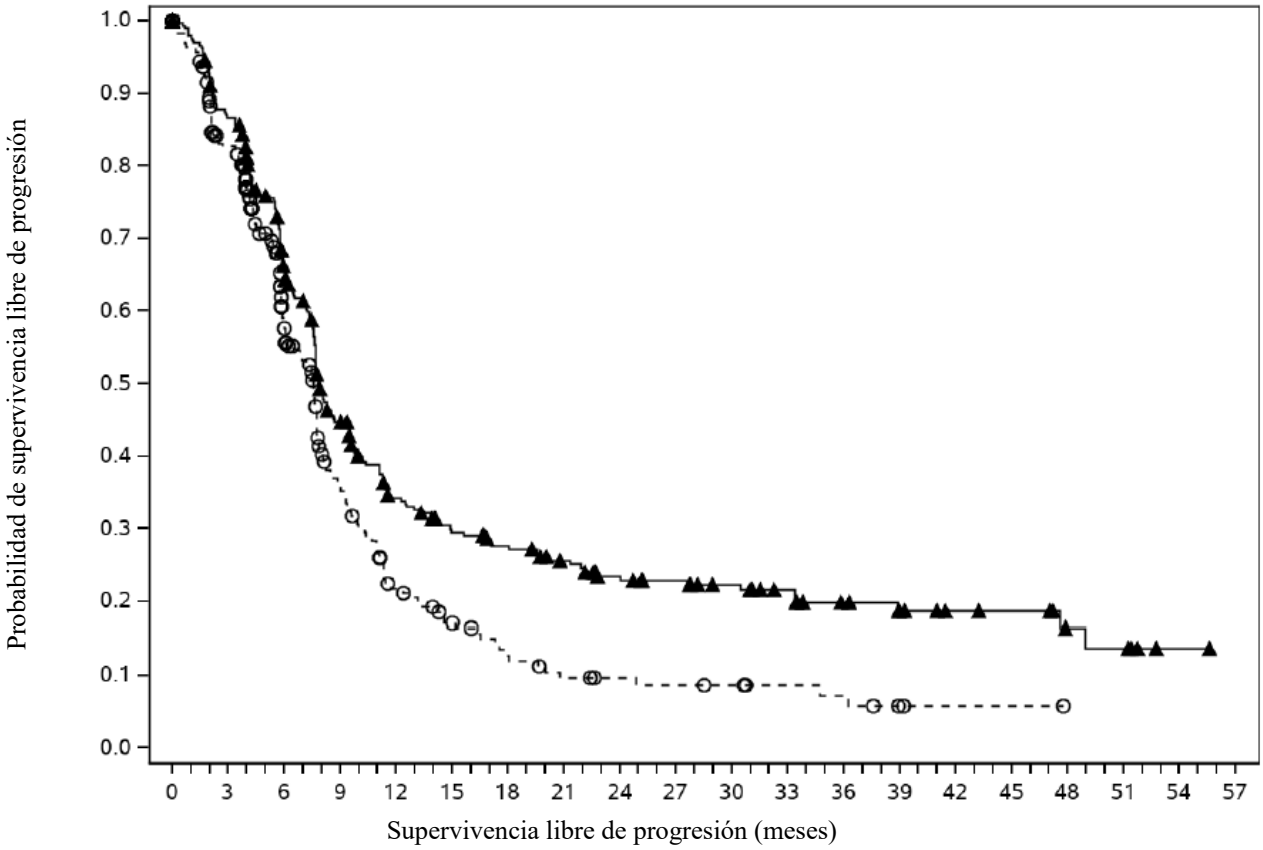
Nivolumab + quimioterapia con gemcitabina y cisplatino
304 286 264 228 196 167 142 119 97 84 69 58 48 36 25 20 15 12 7 4 2 0

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 23: 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 34). 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 leptomeníngeas, enfermedad autoinmune activa, o condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica. Se excluyeron los pacientes que habían recibido más de 2 líneas anteriores de quimioterapia con metástasis hepáticas.

Un total de 270 pacientes que recibieron nivolumab 3 mg/kg administrados de forma intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas con un seguimiento mínimo de 8,3 meses fueron evaluados para la eficacia. El tratamiento continuó mientras se observara beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fuera tolerado. Las primeras evaluaciones tumorales se realizaron 8 semanas después del inicio del tratamiento y continuaron cada 8 semanas hasta las 48 semanas, luego se realizaron cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad o suspensión del tratamiento, lo que ocurriera más tarde. Las evaluaciones tumorales continuaron después de la suspensión del tratamiento en los pacientes que suspendieron el tratamiento por motivos diferentes a la progresión. Se permitió el tratamiento tras la progresión inicial definida por RECIST versión 1.1 evaluada por el investigador si el paciente presentaba un beneficio clínico, no presentaba progresión rápida de la enfermedad y toleraba el tratamiento del 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 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 35: Resultados de eficacia (CA209275)[a]

	nivolumab (n = 270)
Respuesta objetiva confirmada	54 (20,0%)
(IC 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 95%) meses	2,0 (1,9; 2,6)
Tasa (IC 95%) a 6 meses	26,1 (20,9; 31,5)
Supervivencia global[c]	
Acontecimientos (%)	154 (57)
Mediana (IC 95%) meses	8,6 (6,05; 11,27)
Tasa (IC 95%) a 12 meses	41,0 (34,8; 47,1)

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

		nivolumab (n = 270)
Supervivencia global		
Mediana (IC 95%) meses	5,9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NE)
Tasa (IC 95%) a 12 meses	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

"+" indica una observación censurada.
[a] mediana de seguimiento de 11,5 meses.
[b] dato inestable debido a la duración de la respuesta limitada.
[c] incluyó 4 muertes relacionadas con el fármaco: 1 neumonitis, 1 fallo respiratorio agudo, 1 fallo respiratorio y 1 fallo cardiovascular.
NE: no estimable

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

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

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

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

Se aleatorizaron un total de 709 pacientes para recibir nivolumab 240 mg (n = 353) cada 2 semanas o placebo (n = 356) cada 2 semanas hasta recurrencia o toxicidad inaceptable durante una duración máxima de tratamiento de 1 año. De estos, 282 pacientes tenían una expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 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 (≥ 1% frente a < 1%/indeterminado) y uso de quimioterapia neoadyuvante con cisplatino. Las evaluaciones de imágenes del tumor se debían realizar cada 12 semanas desde la fecha de la primera dosis hasta la semana 96, luego cada 16 semanas desde la semana 96 hasta la semana 160, luego cada 24 semanas hasta la recurrencia del tracto no urotelial o suspensión del tratamiento (lo que ocurriera 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 ≥ 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 ocurriera 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 ≥ 1%, la mediana de edad era de 66 años (rango: 34 – 92 años), el 76% eran hombres y el 76% eran de raza blanca. El ochenta y dos por ciento tenía cáncer de vejiga músculo invasivo (CVMI), el 18% tenía carcinoma urotelial del tracto superior (UTUC, por sus siglas en inglés) (pelvis renal y uréter), el 42% de los pacientes recibieron previamente cisplatino en el entorno neoadyuvante, el 45% de los pacientes eran N+ en resección radical, los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 (61%), 1 (37%) o 2 (2%) y el 7% de los pacientes tenía una hemoglobina < 10 g/dl.

En el análisis intermedio preespecificado primario en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 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 el nuevo tratamiento contra el cáncer fueron consistentes.

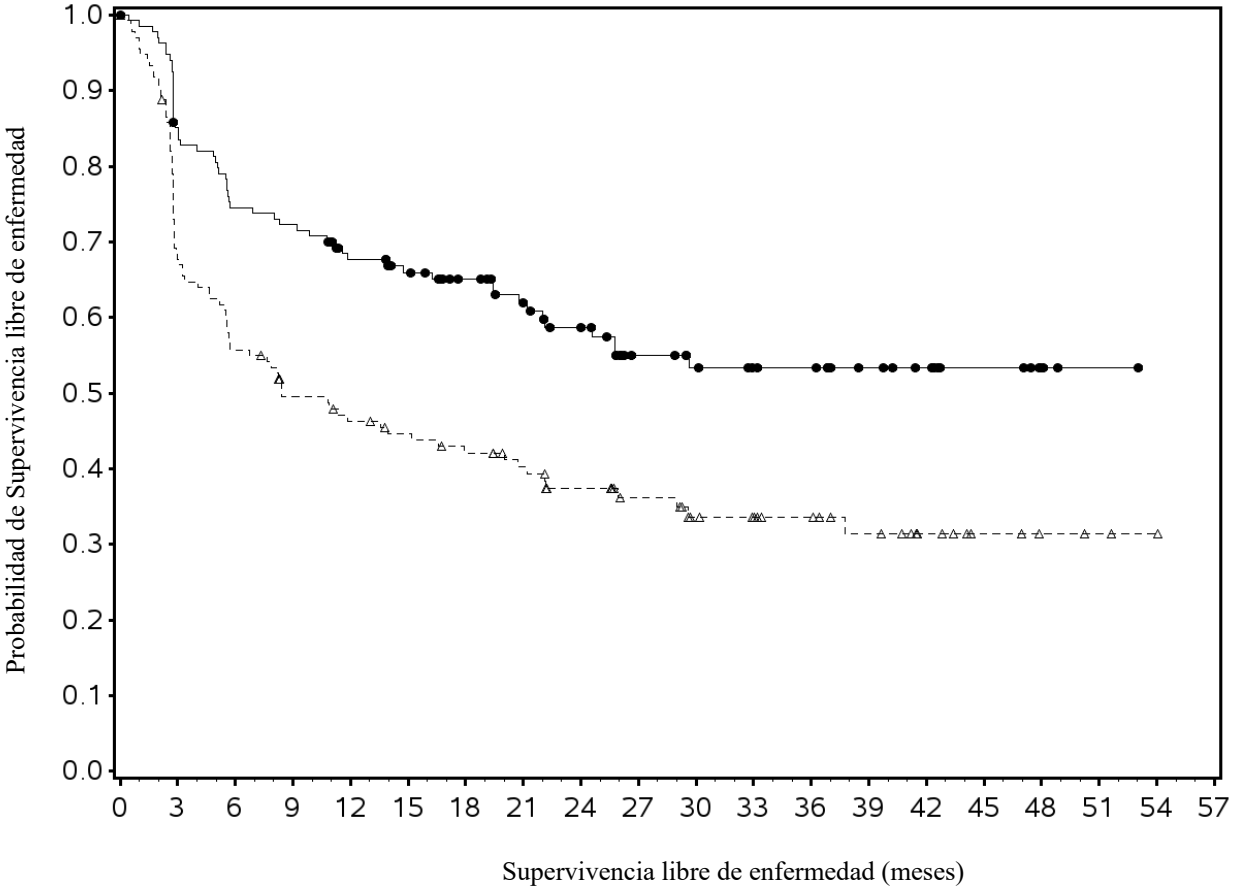
En un análisis de la SLE descriptivo actualizado en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1% (seguimiento mínimo de 11,4 meses y mediana de seguimiento de 25,5 meses para el grupo de nivolumab), se confirmó la mejora de la SLE.
Los resultados de eficacia de este análisis descriptivo actualizado se muestran en la Tabla 36 y la Figura 24.

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

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

NA: no alcanzada, NE: no estimable.
[a] Modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox. El Hazard Ratio es nivolumab sobre placebo.
[b] Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

Figura 24: Curvas de Kaplan-Meier para SLE en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 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

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 ≥ 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 ≥ 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.

Cáncer colorrectal dMMR o MSI-H

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

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

La mediana de edad fue 58 años (rango: 21-88) con 32% ≥ 65 años de edad y 9% ≥ 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 37.

Tabla 37: Resultados de eficacia (CA209142)*

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

* por evaluación del investigador
"+" indica una observación censurada.
NA = no alcanzada

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

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

Carcinoma de células escamosas de esófago

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

La seguridad y eficacia de nivolumab 240 mg en monoterapia para el tratamiento del 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/m^2 intravenoso cada 3 semanas o paclitaxel (n=144) 100 mg/m^2 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 (≥1% vs. <1% o indeterminada). El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, evaluada por el investigador de acuerdo a los criterios RECIST versión 1.1, o toxicidad inaceptable. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante 1 año y, a partir de entonces, cada 12 semanas. En pacientes que recibieron nivolumab, se permitió el tratamiento más allá de la progresión inicial evaluada por el investigador, cuando no se produjo una progresión rápida, si existía beneficio evaluado por el investigador, tolerancia al tratamiento, estado funcional estable y para aquellos que el tratamiento más allá de la progresión no retrasaría una intervención inminente para prevenir complicaciones graves asociadas a progresión de la enfermedad (p. ej., metástasis cerebral). La variable primaria de eficacia fue la SG. Las variables secundarias de eficacia fueron la TRO y la SLP evaluadas por el investigador. Se realizaron análisis preespecificados de subgrupos adicionales para evaluar la eficacia de la expresión de PD-L1 en el tumor a un nivel predefinido del 1%. La expresión de PD-L1 en el tumor se determinó utilizando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Las características basales, en general, estaban equilibradas entre los dos 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 38 y la Figura 25.

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.

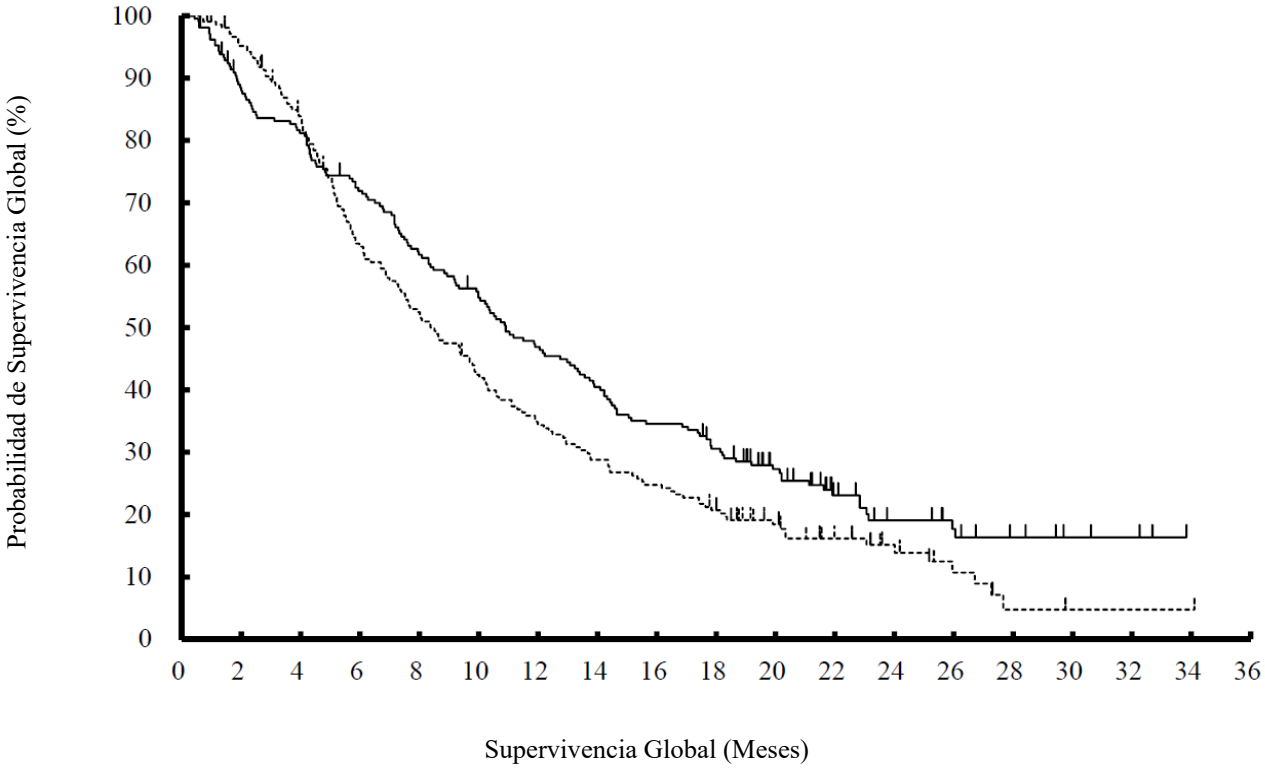
Tabla 38: Resultados de eficacia (ONO-4538-24/CA209473)

	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)

	nivolumab (n = 210)	elección del investigador (n = 209)
Tasa de Respuesta Objetiva[d,e]	33 (19,3%)	34 (21,5%)
(IC del 95%)	(13,7; 26,0)	(15,4; 28,8)
Respuesta Completa	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Respuesta Parcial	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Enfermedad estable	31 (18,1%)	65 (41,1%)
Mediana de duración de la respuesta (IC del 95%) (meses)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
Supervivencia Libre de Progresión[a]		
Acontecimientos	187 (89%)	176 (84%)
Mediana (IC del 95%) (meses)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Hazard ratio (IC del 95%)[b]	1,1 (0,9; 1,3)	

[a] Basado en el análisis de ITT.
[b] Basado en el modelo de riesgo proporcional estratificado.
[c] Basado en el test de log-rank estratificado.
[d] Basado en el análisis de Set de Respuesta Evaluable (SER), n=171 en el grupo de nivolumab y n=158 en el grupo de elección del investigador.
[e] No significativo, valor-p 0,6323.

Figura 25: 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. ≥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.

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

La seguridad y eficacia de nivolumab en combinación con ipilimumab y nivolumab en combinación con quimioterapia fueron evaluadas en un ensayo aleatorizado, con control activo, abierto (CA209648). El ensayo incluyó pacientes adultos (18 años o mayores) con CCEE no tratado previamente, irresecable avanzado, recurrente o metastásico. Los pacientes se reclutaron independientemente del estatus de PD-L1 en las células tumorales y la expresión de PD-L1 en células tumorales fue determinada utilizando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Se requirió que los pacientes tuvieran carcinoma de células escamosas o carcinoma de células adenoescamosas de esófago, no susceptibles a quimiorradiación y/o cirugía. Se permitió la quimioterapia, radioterapia o 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 (≥ 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 ≥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/m^2/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m^2 por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas). Los pacientes del grupo de quimioterapia recibieron fluorouracilo 800 mg/m^2/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m^2 por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas). El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses. A los pacientes del 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 ≥ 1 %, la mediana de edad fue de 63 años (rango: 26-85), el 8,2% tenía ≥ 75 años, el 81,8% eran hombres, el 73,1% eran asiáticos y el 23,3% eran de raza blanca. Los pacientes tenían confirmación histológica de carcinoma de células escamosas (98,9%) o carcinoma de células adenoescamosas (1,1%) de esófago. El estado funcional basal ECOG fue 0 (45,2%) o 1 (54,8%).

Nivolumab en combinación con ipilimumab vs quimioterapia

Las variables primarias de eficacia fueron SLP (evaluada por un BICR) y SG en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 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 ≥ 1%. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 39.

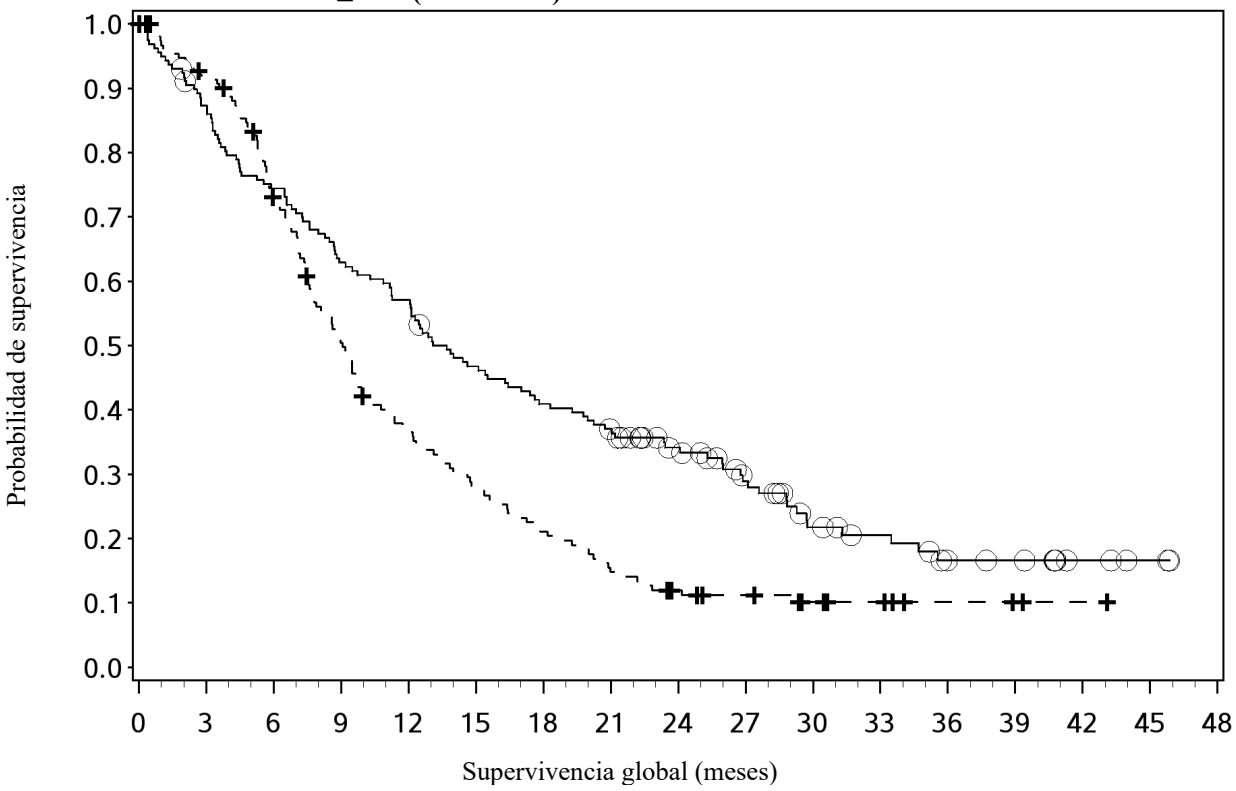
Tabla 39: Resultados de eficacia en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1% (CA209648)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)		**quimioterapia[a] (n = 157)**
Supervivencia global			
Acontecimientos	106 (67,1%)		121 (77,1%)
Hazard ratio (IC del 98.6%)[b]		0,64 (0,46; 0,90)	
Valor de p[c]		0,0010	
Mediana (IC del 95%) (meses)[d]	13,70 (11,24; 17,02)		9,07 (7,69; 9,95)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses[d]	57,1 (49,0; 64,4)		37,1 (29,2; 44,9)
Supervivencia libre de progresión[e]			
Acontecimientos	123 (77,8%)		100 (63,7%)
Hazard ratio (IC del 98,5%)[b]		1,02 (0,73; 1,43)	
Valor de p[c]		0,8958	
Mediana (IC del 95%) (meses)[d]	4,04 (2,40; 4,93)		4,44 (2,89; 5,82)
Tasa (IC del 95%) a los 12 meses [d]	26,4 (19,5; 33,9)		10,5 (4,7; 18,8)
Tasa de respuesta objetiva, n (%)[e]	56 (35,4)		31 (19,7)
(IC del 95%)	(28,0; 43,4)		(13,8; 26,8)
Respuesta completa	28 (17,7)		8 (5,1)
Respuesta parcial	28 (17,7)		23 (14,6)
Duración de la respuesta[e]			
Mediana (IC del 95%) (meses)[d]	11,83 (7,10; 27,43)		5,68 (4,40; 8,67)
Rango	1,4+; 34,5+		1,4+; 31,8+

[a] Fluorouracilo y cisplatino.
[b] Basado en un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.
[c] Basado en un análisis estratificado de log-rank bilateral.
[d] Basado en los estimados de Kaplan-Meier.
[e] Evaluado por BICR.

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

Figura 26: Curvas de Kaplan-Meier de SG en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 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

—O—— 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 ≥ 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 ≥ 1%. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 40.

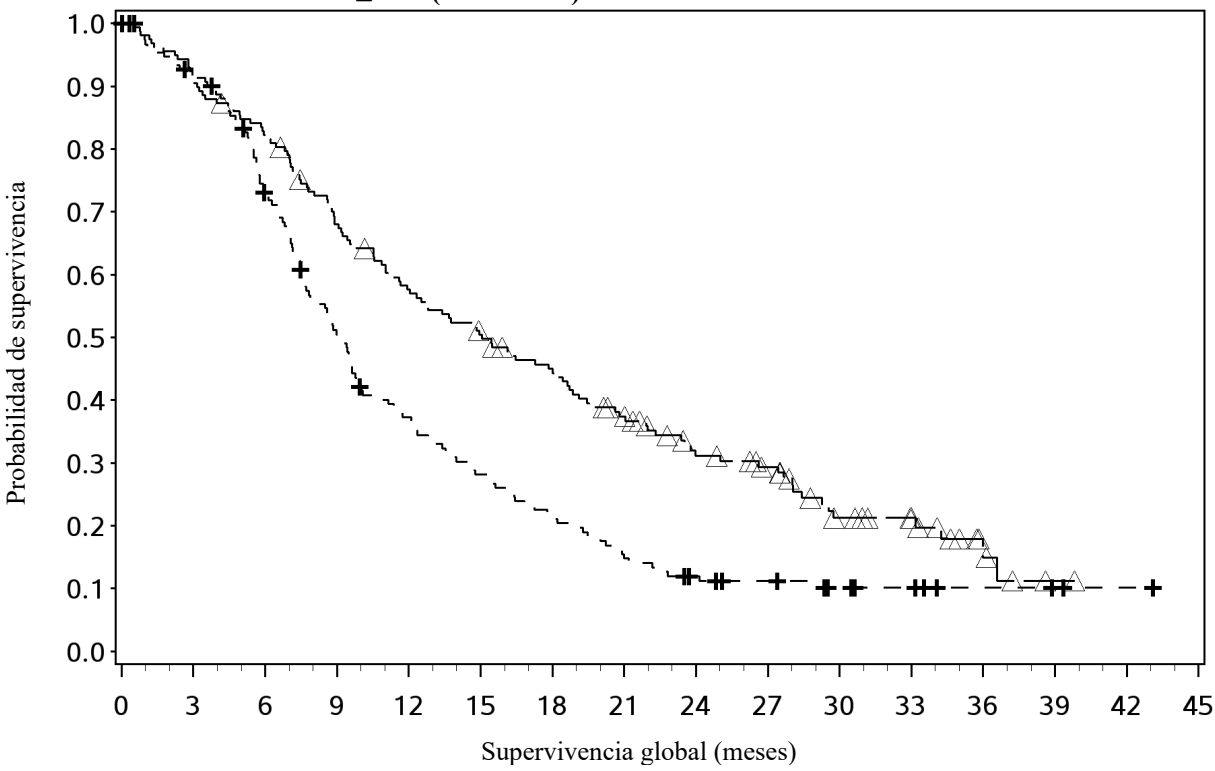
Tabla 40: Resultados de eficacia en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1% (CA209648)

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

[a] Fluorouracilo y cisplatino.
[b] Basado en un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.
[c] Basado en un análisis estratificado de log-rank bilateral.
[d] Basado en los estimados de Kaplan-Meier.
[e] Evaluado por BICR.

En un análisis descriptivo actualizado con un seguimiento mínimo de 20 meses, las mejoras en la SG fueron consistentes con el análisis primario. La mediana de SG fue de 15,05 meses (IC del 95%: 11,93; 18,93) para nivolumab en combinación con quimioterapia frente a 9,07 meses (IC del 95%: 7,69; 10,02) para quimioterapia (HR=0,59; IC del 95%: 0,46; 0,76). La mediana de SLP fue de 6,93 meses (IC del 95%: 2,89; 5,82) para nivolumab en combinación con quimioterapia frente a 4,44 meses (IC del 95%: 2,89; 5,82) para quimioterapia (HR=0,66; IC del 95%: 0,50; 0,87). La TRO fue del 53,2% (IC del 95%: 45,1; 61,1) para nivolumab en combinación con quimioterapia frente al 19,7% (IC del 95%: 13,8; 26,8) para la quimioterapia.
Las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP con un seguimiento mínimo de 20 meses se muestran en las Figuras 27 y 28.

Figura 27: Curvas de Kaplan-Meier de SG en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1% (CA209648)



Número de sujetos en riesgo

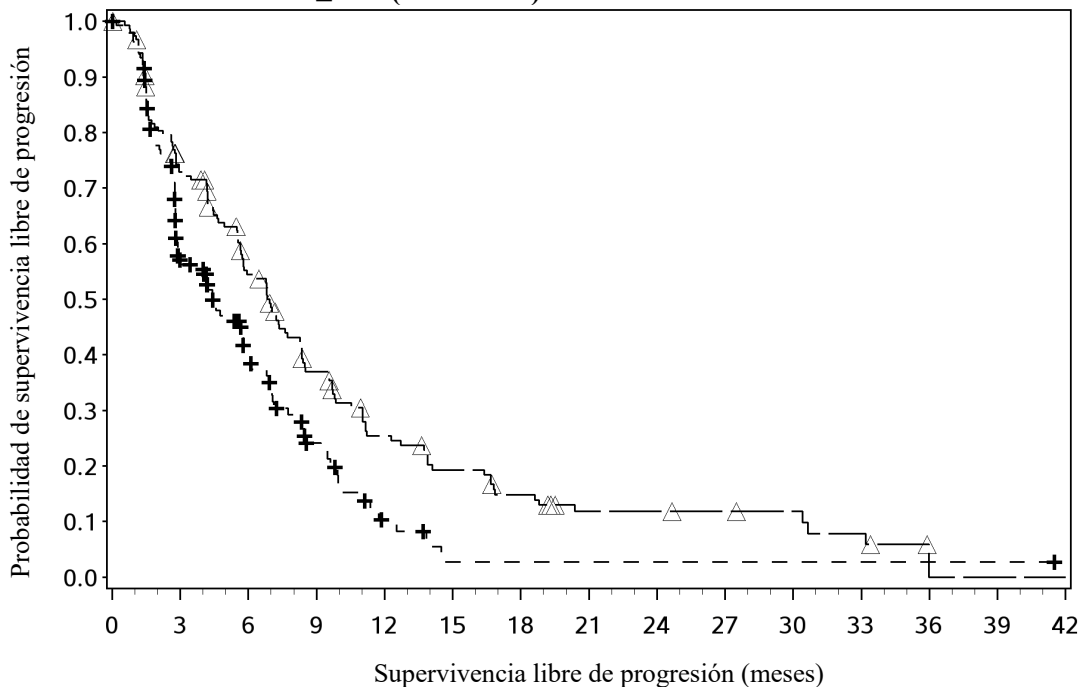
Nivolumab + quimioterapia															
158	143	129	105	88	76	66	52	38	32	19	15	5	1	0	0
Quimioterapia															
157	137	107	73	53	40	30	21	15	12	8	6	3	2	1	0

- - -△- - - 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 ≥ 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

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 (≥1% vs. <1% o indeterminado o no evaluable), estado patológico de los ganglios linfáticos (positivo ≥ypN1 vs. negativo ypN0) e histología (escamoso vs. adenocarcinoma). El tratamiento continuó hasta la recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un año de duración total. La variable primaria de eficacia fue la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE), evaluada por el investigador, definida como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (local, regional o distancia de la localización primaria resecada) o muerte por cualquier

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

Las características basales estuvieron, en general, equilibradas entre los dos grupos. La mediana de edad fue de 62 años (rango: 26-86) con un 36% ≥ 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%).

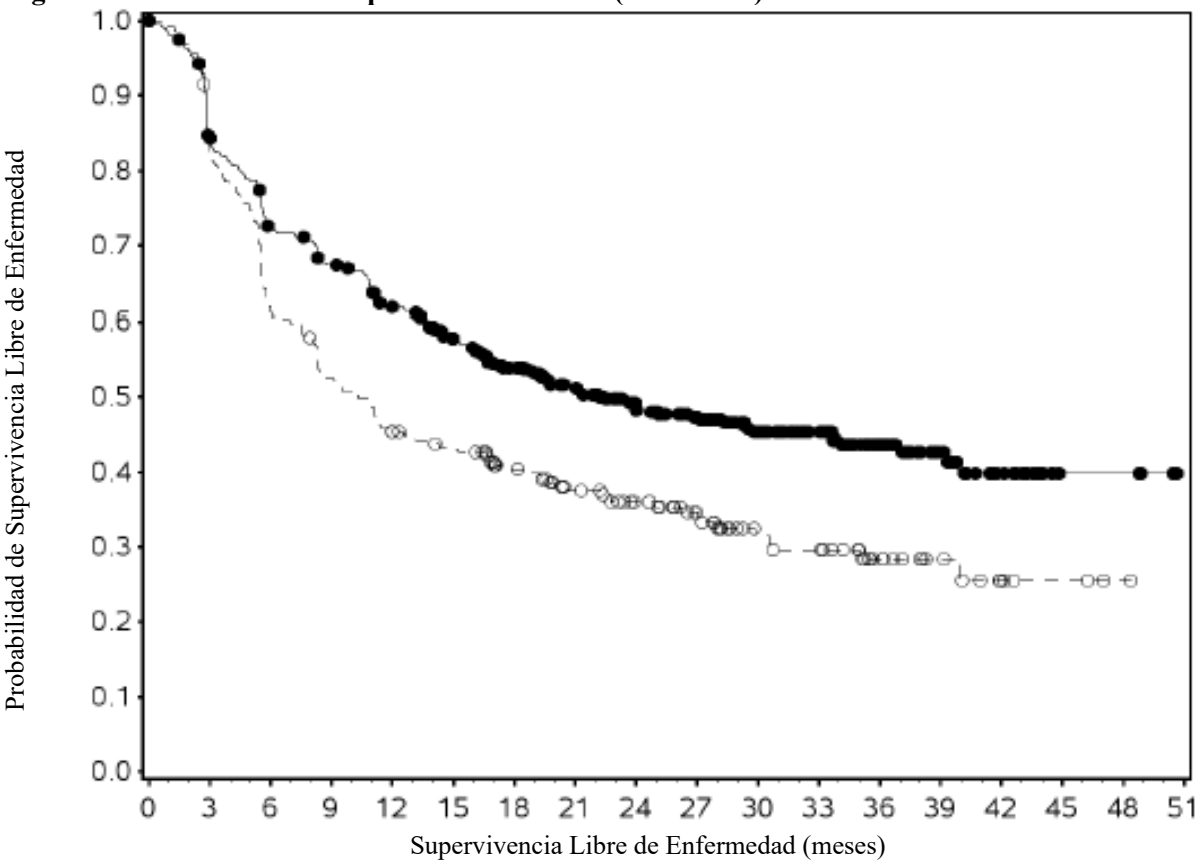
En el análisis primario intermedio preespecificado (mínimo de 6,2 meses y una mediana de seguimiento de 24,4 meses), el ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLE para los pacientes aleatorizados a nivolumab en comparación con placebo. La mediana de SLE determinada por el investigador 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 de p <0,0003. El análisis primario de la SLE incluyó la censura de nuevos tratamientos contra el cáncer. Los resultados de la SLE con y sin censura por un nuevo tratamiento contra el cáncer fueron consistentes. En un análisis descriptivo actualizado de la SLE con un seguimiento mínimo de 14 meses y una mediana de 32,2 meses de seguimiento se confirmó la mejora de la SLE. Los resultados de eficacia de este análisis secundario descriptivo se muestran en la Tabla 41 y la Figura 29.

Tabla 41: Resultados de eficacia (CA209577)

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

[a] Basado en todos los pacientes aleatorizados.
[b] Basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado.
[c] Análisis descriptivo basado en el corte de datos:18-feb-2021.

Figura 29: 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

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

Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago

La seguridad y eficacia de nivolumab 240 mg cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia (dosis y pauta de nivolumab seleccionados según el régimen de quimioterapia utilizado, ver más abajo) fue evaluado en un ensayo fase 3, aleatorizado, abierto (CA209649). El ensayo incluyó pacientes adultos (18 años o mayores) con adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica (UGE) o de esófago avanzado o metastásico, sin tratamiento sistémico previo (incluidos los inhibidores de HER2) y estado funcional ECOG de 0 o 1. Los pacientes fueron incluidos independientemente del estado de PD-L1 de sus células tumorales, la expresión de PD-L1 en sus células tumorales se determinó utilizando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Se realizó una reclasificación retrospectiva del estado de PD L1 del tumor de cada paciente mediante CPS utilizando las muestras tumorales teñidas con PD-L1 utilizadas para la aleatorización. Se excluyeron del ensayo los pacientes con tumores HER2 positivos conocidos, los que tenían un estado funcional basal ECOG ≥ 2, metástasis del sistema nervioso central no tratadas o que tenían 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 (≥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/m^2 de oxaliplatino, 400 mg/m^2 de leucovorina y 400 mg/m^2 de fluorouracilo por vía intravenosa el día 1 y 1 200 mg/m^2 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/m^2 por vía intravenosa el día 1 y capecitabina 1 000 mg/m^2 por vía oral dos veces al día los días 1-14) cada 3 semanas. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses únicamente para nivolumab solo. En los pacientes que recibieron nivolumab más quimioterapia y en los que se interrumpió la quimioterapia, se permitió administrar nivolumab en monoterapia a 240 mg cada 2 semanas, 360 mg cada 3 semanas o 480 mg cada 4 semanas hasta 24 meses tras el inicio del tratamiento. Las evaluaciones de los tumores se realizaron cada 6 semanas hasta la semana 48 incluida y luego cada 12 semanas a partir de entonces.

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

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

En un análisis descriptivo actualizado con un seguimiento mínimo de 19,4 meses, las mejoras en la SG fueron consistentes con el análisis primario. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 42 y las Figuras 30 y 31.

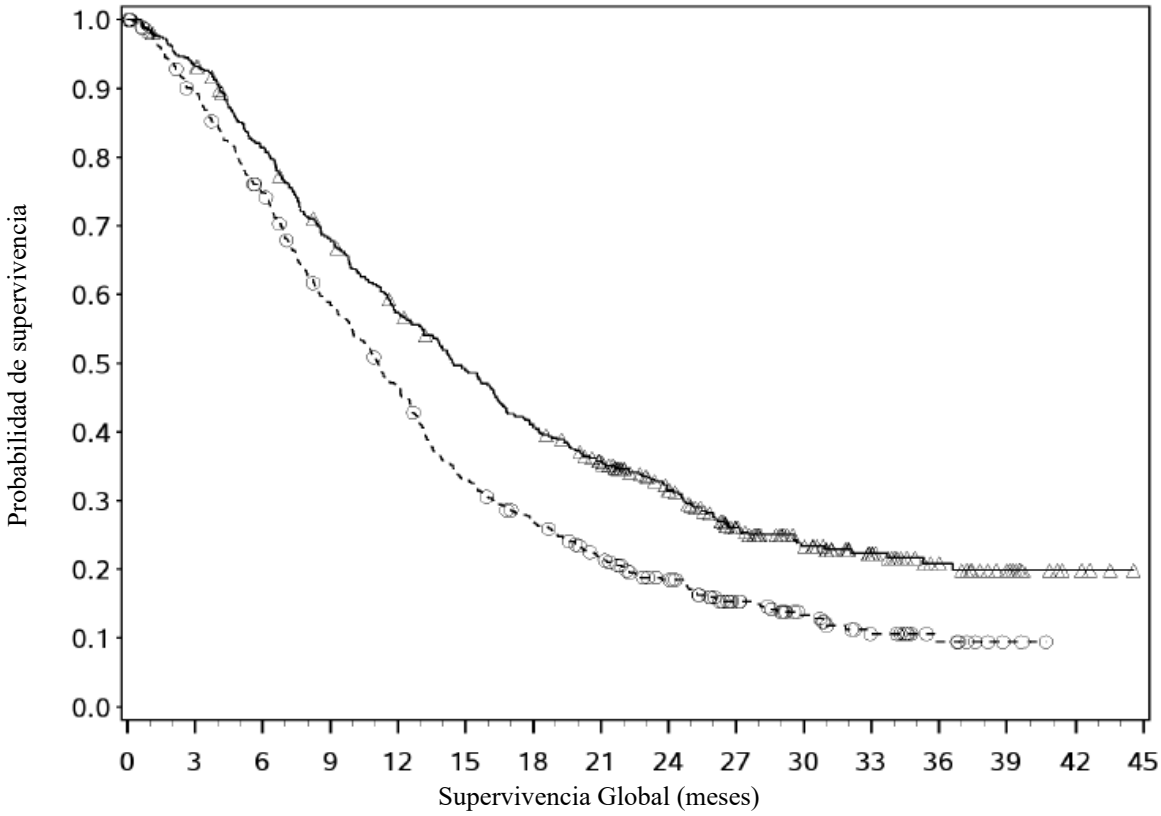
Tabla 42: Resultados de eficacia en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

	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)

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

[a] Análisis descriptivo basado en el corte de datos: 04-enero-2021.
[b] Basado en un modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox.
[c] Estimado de Kaplan-Meier.
[d] Confirmado por BICR.
[e] Basado en pacientes con enfermedad basalmente medible.

Figura 30: Curvas de Kaplan-Meier de SG en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Número de sujetos en riesgo

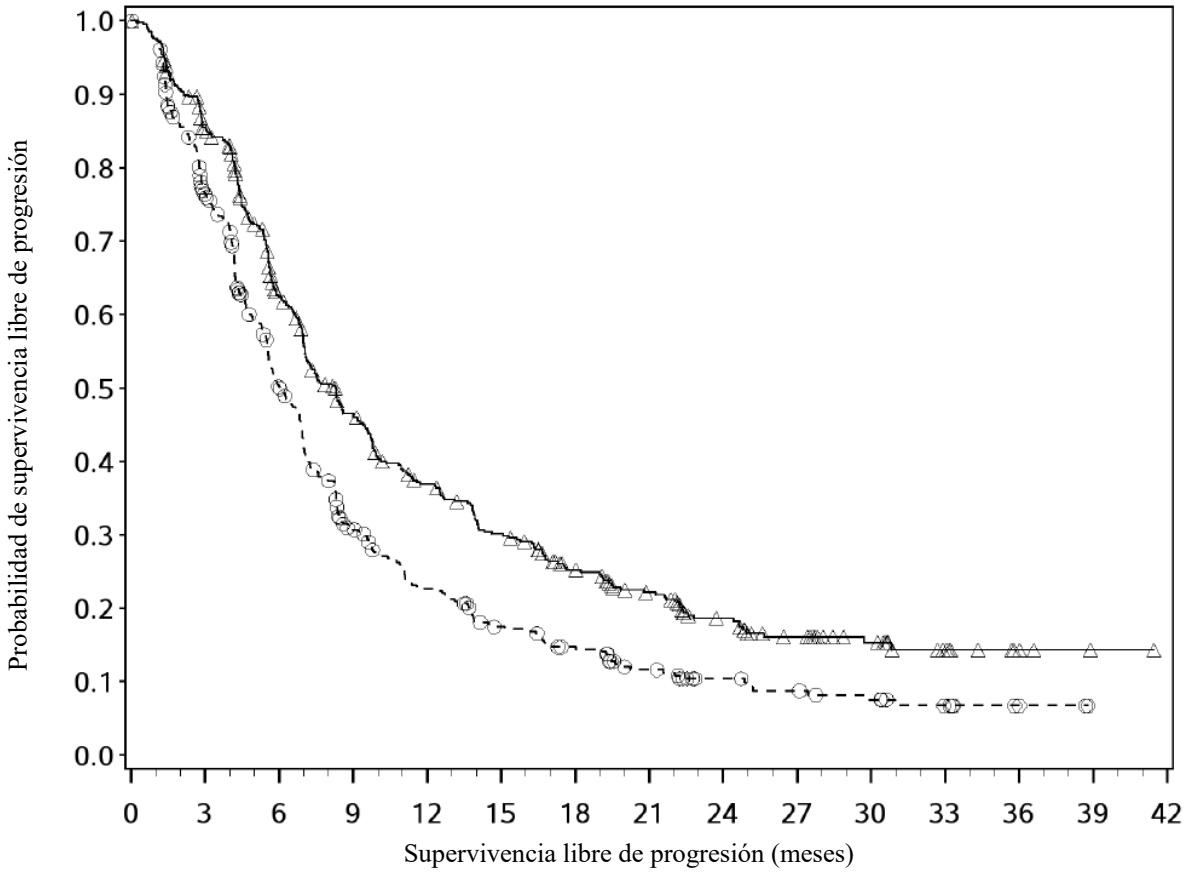
Nivolumab + quimioterapia															
473	439	378	314	263	223	187	155	118	78	56	37	23	13	4	0
Quimioterapia															
482	421	350	272	213	152	122	92	68	44	28	16	8	2	0	0

—△—— 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 31: 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

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 rabdomiosarcoma, 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 80%: 9,92; 12,16) en pacientes tratados con nivolumab en monoterapia y 10,50 meses (IC 80%: 9,10; 12,32) en pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab. Para todos los otros tipos de tumores pediátricos del SNC estudiados, la mediana de SLP varía de 1,23 a 2,35 meses en pacientes tratados con nivolumab en monoterapia y de 1,45 a 3,09 meses en pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab. No se observaron respuestas objetivas en el ensayo, con la excepción de un paciente con ependimoma tratado con nivolumab en monoterapia que tuvo una respuesta parcial. Los resultados de SG, SLP y TRO observados en el ensayo CA209908 no sugieren un beneficio clínicamente significativo sobre lo que se puede esperar en estas poblaciones de pacientes.

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Nivolumab en monoterapia
La farmacocinética (FC) de nivolumab es lineal en el intervalo de dosis de 0,1 a 10 mg/kg. Las medias geométricas del aclaramiento (CL), la semivida terminal de nivolumab y la exposición media en el estado estable a 3mg/kg cada 2 semanas fueron 7,9 ml/h y 25,0 días, y 86,6 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 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 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 sea comparable a la de los pacientes adultos que reciben la dosis recomendada.

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 m^2; n = 379), moderada (TFG < 60 y ≥ 30 ml/min/1,73 m^2; n = 179) o grave (TFG < 30 y ≥ 15 ml/min/1,73 m^2; n = 2) en comparación con los pacientes con una

función renal normal (TFG ≥ 90 ml/min/1,73 m^2; n = 342) en análisis FC poblacionales. No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el CL de nivolumab entre pacientes con insuficiencias renales leves o moderadas y pacientes con una función renal normal. Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática
El efecto de la insuficiencia hepática sobre el CL de nivolumab se evaluó en pacientes con insuficiencia renal leve (bilirrubina total de 1,0 × a 1,5 × LSN o AST > LSN según la definición de los criterios del *National Cancer Institute* para la insuficiencia hepática; n = 92) comparado con los pacientes con una función hepática normal (bilirrubina total y AST ≤ LSN; n = 804) en los análisis FC poblacionales. No se encontraron diferencias clínicamente relevantes en el CL de nivolumab entre pacientes con insuficiencia hepática leve y con una función hepática normal. Nivolumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > de 1,5 × a 3 × LSN y cualquier valor de AST) o 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 inmuno-relacionadas o alteraciones de la respuesta inmunitaria normal y se han notificado alteraciones inmuno-relacionadas en ratones knockout PD-1.

No se han realizado estudios de fertilidad con nivolumab.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir
3 años

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

Preparación de la perfusión	**Estabilidad física y química durante su utilización**	
	Almacenamiento de 2 ºC a 8 ºC protegida de la luz	**Almacenamiento a temperatura ambiente (≤ 25 ºC) 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 ºC y 8 ºC, u 8 horas (del total de los 7 días de almacenamiento) a temperatura ambiente (≤ 25 °C). Debe garantizarse un manejo aséptico durante la preparación de la perfusión (ver sección 6.6).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC).
No congelar
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
El vial sin abrir puede almacenarse a temperatura ambiente no superior a 25 ºC 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 y con un peso mínimo de 50 kg es 240 mg o 480 mg. Para adolescentes a partir de 12 años 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 concentración 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 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.

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 http://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

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 (IPSs)**

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

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

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

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

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

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

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

- Que el tratamiento con OPDIVO puede aumentar el riesgo de:
  - Neumonitis inmuno-relacionada
  - Colitis inmuno-relacionada
  - Hepatitis inmuno-relacionada
  - Nefritis e insuficiencia renal inmuno-relacionadas
  - Endocrinopatías inmuno-relacionadas
  - Reacciones adversas cutáneas inmuno-relacionadas
  - Otras reacciones adversas inmuno-relacionadas

- Signos y síntomas de las cuestiones de seguridad y cómo buscar la atención de un profesional sanitario

- Detalles para contactar con el prescriptor de OPDIVO

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

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

Descripción	Fecha límite
1. Estudio 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 2026
2. Estudio posautorización de eficacia (EPAE): con el objetivo de caracterizar la eficacia de nivolumab en el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica, el TAC debe presentar los datos de SG del análisis intermedio secundario y del análisis final de SG del ensayo Fase 3 CA209577	30 junio 2025
3. Estudio posautorización de eficacia (EPAE): para caracterizar mejor la eficacia de nivolumab en el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico, el TAC debe presentar los datos de SG del análisis final de SG del ensayo de Fase 3 CA209816.	30 junio 2025
4. 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 ≥1%.	31 diciembre 2027
5. 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 intermedio primario del ensayo Fase 3 CA20976K.	31 marzo 2029

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 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

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
- melanoma tras resección completa en adultos y adolescentes a partir de 12 años (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 en adultos (el tratamiento previo a la cirugía se denomina tratamiento neoadyuvante)
- 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 que ha reaparecido o que no ha respondido a tratamientos previos, incluyendo un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (un trasplante de sus propias células productoras de sangre) en adultos
- cáncer de cabeza y cuello avanzado en adultos
- carcinoma urotelial avanzado (cáncer de vejiga y del tracto urinario) en adultos
- 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).

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 cardiaco o un ritmo cardiaco 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 cardiaco), 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.

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.**

Complicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos, que usan progenitores hematopoyéticos de donante (alogénico) 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, salvo en adolescentes a partir de 12 años con melanoma.

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 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.

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 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 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, 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 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 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 durante las primeras 4 dosis (fase de combinación). Posteriormente, la dosis recomendada de OPDIVO es 240 mg administrados cada 2 semanas (fase de un único medicamento).

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 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 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 nivolumab 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.

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 o del cáncer de colon o recto avanzado, se le administrará una perfusión durante un periodo de tiempo de 30 minutos, cada 3 semanas durante las primeras 4 dosis (fase de combinación). Posteriormente, se le administrará en forma de perfusión durante un periodo de tiempo de 30 o 60 minutos, cada 2 semanas o 4 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo (fase de un único medicamento).

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab 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 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 semanas o 4 semanas, dependiendo de la dosis que esté recibiendo.

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

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

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

Cuando se administra OPDIVO en combinación con otros medicamentos anti-cancerosos, primero se le administrará OPDIVO seguido del otro medicamento.

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 en la sangre altos (hiperglucemia)
- 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)

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 si mismo que causan entumecimiento, debilidad, hormigueo o quemazón (neuropatía autoinmune)
- Inflamación de los ojos (que produce dolor y enrojecimiento)
- Inflamación del músculo cardiaco, inflamación de la cubierta del corazón y acumulación de líquido alrededor del corazón (trastornos pericárdicos), cambios en el ritmo o la frecuencia del latido cardiaco
- 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)

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 (linfoadenitis de Kikuchi)
- Ácido en la sangre producido por la diabetes (cetoacidosis diabética), disminución de la función de las glándulas paratiroideas
- 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
- 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 se puede estimar con 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 altos niveles de potasio y fosfato y bajos niveles de calcio en sangre (síndrome de lisis tumoral)
- Una alteración inflamatoria (más probablemente de origen autoinmune) que afecta a los ojos, la piel y las membranas de los oídos, el cerebro y la médula espinal (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada)
- 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 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 grave 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 cardiaco
- 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)
- 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

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 paratiroideas
- Un grupo de complicaciones metabólicas que ocurren después de un tratamiento de cáncer caracterizadas por niveles altos de potasio y fosfato 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)
- 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 u otros trastornos del liquen)
- 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 se puede estimar con 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 los análisis de laboratorio
OPDIVO solo o en combinación puede provocar cambios en los resultados de los análisis de laboratorio efectuados por su médico, entre otros:
- Pruebas de función hepática anormales (aumento de la concentración en sangre de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, gamma-glutamil 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 ºC y 8 ºC).
No congelar.
Conservar este medicamento en el embalaje original para protegerlo de la luz.
El vial sin abrir puede almacenarse a temperatura ambiente no superior a 25 ºC 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 (ver sección 2 "OPDIVO contiene sodio"), manitol (E421), ácido pentético, polisorbato 80 (E433), hidróxido sódico, ácido clorhídrico y agua para preparaciones inyectables.

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

---

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Preparación y administración de OPDIVO

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

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

Nivolumab en monoterapia
La dosis prescrita para 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 y con un peso mínimo de 50 kg es 240 mg o 480 mg. Para adolescentes a partir de 12 años 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 concentración 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 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 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 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.

Preparación de la perfusión
Hay que garantizar una manipulación aséptica al preparar la perfusión.

OPDIVO se puede utilizar para la administración intravenosa:
- **sin dilución**, después de transferir a un recipiente para perfusión utilizando una jeringa estéril adecuada;

o
- **tras su dilución** de acuerdo a las siguientes instrucciones:
  - la concentración final de la perfusión debe oscilar entre 1 y 10 mg/ml
  - el volumen total de la perfusión no debe superar 160 ml. Para pacientes cuyo peso sea menor de 40 kg, el volumen total de la perfusión no superará los 4 ml, por kg de peso del paciente.

- OPDIVO concentrado se puede diluir con:
  - solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%); o
  - solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%).

PASO 1
- Inspeccionar el concentrado de OPDIVO para la detección de partículas o cambios de color. No agitar el vial. El concentrado de OPDIVO es un líquido de transparente a opalescente, de incoloro a amarillo pálido. Deseche el vial si la solución está turbia, descolorida o si contiene otras partículas que no sean unas pocas de translúcidas a blancas.
- Extraer el volumen necesario de concentrado de OPDIVO empleando una jeringa estéril adecuada.

PASO 2

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

Administración

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

Administrar la perfusión de OPDIVO **por vía intravenosa durante un período de tiempo de 30 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 ºC-8 ºC). Los viales se deben mantener en el embalaje original para protegerlos de la luz. OPDIVO no se debe congelar.
El vial sin abrir puede almacenarse a temperatura ambiente no superior a 25 ºC 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 ºC a 8 ºC protegida de la luz	**Almacenamiento a temperatura ambiente (≤ 25 ºC) 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 ºC y 8 ºC, u 8 horas (del total de los 7 días de almacenamiento) a temperatura ambiente (≤ 25 ºC). Debe garantizarse 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.