

Folleto de Información al Profesional

OPDIVO® (NIVOLUMAB)

Recombinante

Solución Inyectable para Perfusión Intravenosa

40 mg/4 mL y 100 mg/10 mL

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

OPDIVO (NIVOLUMAB) se suministra en frascos ampolla/viales de un solo uso de 40 mg/4 mL y 100 mg/10 mL. Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 100 mg de nivolumab y los siguientes excipientes: citrato de sodio dihidrato, cloruro de sodio, manitol, ácido pentético, polisorbato 80, y agua para inyección. Para ajuste a pH 6: ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s. Cada frasco ampolla/vial de 4 mL contiene 40 mg de nivolumab y los siguientes excipientes: citrato de sodio dihidrato, cloruro de sodio, manitol, ácido pentético, polisorbato 80, y agua para inyección. Para ajuste a pH 6: ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anticuerpo monoclonal humano que bloquea la interacción entre PD-1 y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2. Inmunoglobulina IgG4 kappa. Código ATC: L01FF01.

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Melanoma Irreseccable o Metastásico

- OPDIVO® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico sin mutación BRAF V600 (*wild-type*).
- OPDIVO como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, positivo para la mutación BRAF V600.
- OPDIVO, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irreseccable o metastásico.

1.2 Tratamiento Adyuvante del Melanoma

OPDIVO está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma y compromiso de ganglios linfáticos o con enfermedad metastásica que han sido sometidos a resección completa.

1.3 Tratamiento Neoadyuvante del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Resecable

OPDIVO, en combinación con quimioterapia doble con platino, está indicado como tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos).

1.4 **Cáncer de Pulmón Metastásico de Células No Pequeñas (NSCLC)**

- OPDIVO, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 ($\geq 1\%$) según lo determinado por un test específico, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.
- OPDIVO, en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con NSCLC metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.
- OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón metastásico de NSCLC (por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

1.5 **Mesotelioma Pleural Maligno**

OPDIVO, en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamientos en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irreseccable.

1.6 **Carcinoma de Células Renales Avanzado**

- OPDIVO, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales (RCC) avanzado con riesgo intermedio o alto que no han sido tratados previamente.
- OPDIVO, en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con RCC avanzado.
- OPDIVO, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales (RCC) avanzado que han recibido terapia antiangiogénica previa.

1.7 **Linfoma de Hodgkin clásico (cHL)**

OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL, por sus siglas en inglés) que ha presentado recidiva o progresión luego:

- del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) y tratamiento con brentuximab vedotina
- 3 o más líneas de terapia sistémica que incluye HSCT autólogo.

1.8 **Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello (SCCHN)**

OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

1.9 Carcinoma Urotelial

OPDIVO en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (MIUC) que tienen alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del MIUC y con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ [véase *Estudios Clínicos (11.8)*].

OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que:

- tienen progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino,
- tienen progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino.

1.10 Cáncer Colorrectal Metastásico con Inestabilidad Microsatelital Alta (MSI-H) o Déficit de los Genes de Reparación del ADN (dMMR)

- OPDIVO, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con cáncer colorrectal (CRC) metastásico con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H, por sus siglas en inglés) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR, por sus siglas en inglés) que ha progresado después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.
- OPDIVO, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con CRC metastásico MSI-H o dMMR que ha progresado después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.
- La aprobación continua de esta indicación está basada en la tasa de respuesta global del tumor y la duración de la respuesta. La aprobación continua puede depender de la verificación y la descripción del beneficio clínico de los ensayos de confirmación.

1.11 Carcinoma Hepatocelular

OPDIVO como agente único o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (HCC) que han sido previamente tratados con sorafenib. La aprobación continua puede depender de la verificación y la descripción del beneficio clínico de los ensayos de confirmación.

1.12 Cáncer Esofágico

- OPDIVO está indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica completamente reseca con enfermedad patológica residual en pacientes adultos que han recibido quimiorradioterapia neoadyuvante (CRT).
- OPDIVO, en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de

células escamosas de esófago (ESCC) irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$.

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

1.13 Cáncer Gástrico, Cáncer de la Unión Gastroesofágica y Adenocarcinoma Esofágico

OPDIVO, en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico avanzado o metastásico.

1.14 Cáncer Gástrico o de la Unión Gastroesofágica (GEJ)

OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) avanzado o recurrente luego de dos o más terapias sistémicas previas.

2 POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis Recomendada

Las dosis recomendadas de OPDIVO como agente único se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendadas de OPDIVO como Agente Único

| Indicación | Dosis Recomendada de OPDIVO | Duración de la Terapia |
|---|---|---|
| Melanoma irresecable o metastásico | 240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas* | Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico | | |
| Carcinoma de células renales avanzado | | |
| Linfoma de Hodgkin clásico | | |
| Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello | | |
| Carcinoma urotelial | | |
| Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico | | |
| Carcinoma esofágico de células escamosas | | |

| | | |
|--|--|--|
| Tratamiento adyuvante del melanoma | 240 mg cada 2 semanas* ○ 480 mg cada 4 semanas* | Hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable durante hasta 1 año |
| Carcinoma hepatocelular | 240 mg cada 2 semanas* ○ 480 mg cada 4 semanas* | Hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable durante hasta 1 año |
| Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial (UC) | | |
| Cáncer colorrectal metastásico con alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR) | Pacientes adultos y pacientes pediátricos de 12 años de edad o más y que pesen 40 kg o más: 240 mg cada 2 semanas* ○ 480 mg cada 4 semanas* | Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| | Pacientes pediátricos de 12 años de edad o más y que pesen menos de 40 kg: 3 mg/kg cada 2 semanas* | |
| Tratamiento adyuvante del cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica reseccionado | 240 mg cada 2 semanas* ○ 480 mg cada 4 semanas* | Hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable por una duración total del tratamiento de 1 año |
| Cáncer gástrico/GEJ | 3 mg/kg cada 2 semanas* | Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |

* Perfusión intravenosa de 30 minutos

Las dosis recomendadas de OPDIVO en combinación con otros agentes terapéuticos se presentan en la Tabla 2. Consulte la respectiva Información de Prescripción para cada agente terapéutico administrado en combinación con OPDIVO para obtener la información de dosificación recomendada, según corresponda.

Tabla 2: Dosis Recomendadas de OPDIVO en Combinación con Otros Agentes Terapéuticos

| Indicación | Dosis Recomendada de OPDIVO | Duración de la Terapia |
|------------------------------------|---|---|
| Melanoma irresecable o metastásico | 1 mg/kg cada 3 semanas* con ipilimumab 3 mg/kg por vía* intravenosa | En combinación con ipilimumab por un máximo de 4 dosis o hasta una toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes |

| | | |
|--|---|---|
| | 240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas* | Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como agente único hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable | 360 mg cada 3 semanas* con quimioterapia doble con platino el mismo día cada 3 semanas | En combinación con quimioterapia doble con platino por 3 ciclos |
| Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico que expresan PD-L1 | 360 mg cada 3 semanas* con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas* | En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad |
| Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente | 360 mg cada 3 semanas* con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas* y quimioterapia con doblete de platino* según histología cada 3 semanas | En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad |
| | | 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino según histología |
| Mesotelioma pleural maligno | 360 mg cada 3 semanas* con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas* | En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad |
| Carcinoma de células renales avanzado | 3 mg/kg cada 3 semanas* seguido de ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa | En combinación con ipilimumab por 4 dosis |
| | 240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas* | Luego de completar 4 dosis de terapia combinada con ipilimumab, administrar como agente único hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| | 240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas* Administrar OPDIVO en combinación con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez por día alejado de las comidas | OPDIVO: Hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años |
| | | Cabozantinib: Hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| Carcinoma hepatocelular | 1 mg/kg cada 3 semanas* seguido de ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa* | En combinación con ipilimumab por 4 dosis |
| | 240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas* | Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como agente único hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable |

| | | |
|--|---|--|
| Cáncer colorrectal metastásico con alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR) | 3 mg/kg cada 3 semanas* seguido de ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa* | En combinación con ipilimumab por 4 dosis |
| | Pacientes adultos y pacientes pediátricos de 12 años de edad o más y que pesen 40 kg o más: 240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas* | Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como agente único hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| | Pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores y que pesen menos de 40 kg: 3 mg/kg cada 2 semanas* | |
| Carcinoma de células escamosas de esófago | 240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas* | OPDIVO: Hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o por hasta 2 años |
| | Administrar OPDIVO en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino | Quimioterapia: Hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable |
| | 3 mg/kg cada 2 semanas* o 360 mg cada 3 semanas* con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas* | En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o por hasta 2 años |
| Cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico | 240 mg cada 2 semanas* con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas* con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino cada 3 semanas | Hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años |

* Perfusión intravenosa de 30 minutos en el mismo día

2.2 Modificaciones de la Dosis Recomendada

No se recomienda ninguna reducción de dosis de OPDIVO. En general, se debe suspender OPDIVO en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que sean graves (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que pongan en peligro la vida (Grado 4), reacciones mediadas por la respuesta inmune graves recurrentes (Grado 3) que requieran tratamiento inmunosupresivo sistémico, o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

Las modificaciones de dosis de OPDIVO o de OPDIVO en combinación con ipilimumab por reacciones adversas que requieran un manejo diferente del indicado en estas guías generales se sintetizan en la Tabla 3, a menos que se indique lo contrario.

Cuando OPDIVO se administra en combinación con ipilimumab, suspender o discontinuar permanentemente tanto ipilimumab como OPDIVO por una reacción adversa que cumpla con estos lineamientos de modificación de dosis.

Tabla 3: Modificaciones de Dosis Recomendadas por Reacciones Adversas

| Reacción Adversa | Gravedad | Modificación de Dosis |
|---|--|--|
| Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune [véase Advertencias y Precauciones (5.1)] | | |
| Neumonitis | Grado 2 | Suspender ^a |
| | Grado 3 o 4 | Discontinuar permanentemente |
| Colitis En caso de colitis en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4. | Grado 2 o 3 | Suspender ^a |
| | Grado 4 | Discontinuar permanentemente |
| Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4. | Aumentos de AST/ALT a más de 3 y hasta 8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a más de 1.5 y hasta 3 veces el ULN | Suspender ^a |
| | Aumentos de AST o ALT a más de 8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a más de 3 veces el ULN | Discontinuar permanentemente |
| Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4. | El nivel basal de AST/ALT es más de 1 y hasta 3 veces el ULN y aumenta a más de 5 y hasta 10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es más de 3 y hasta 5 veces el ULN y aumenta a más de 8 y hasta 10 veces el ULN. | Suspender ^a |
| | AST/ALT aumenta a más de 10 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el ULN | Discontinuar permanentemente |
| Endocrinopatías ^c | Grado 3 o 4 | Suspender hasta lograr una condición clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la |

| | | |
|--|--|---|
| | | gravedad |
| Nefritis con disfunción renal | Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3 | Suspender ^a |
| | Aumento de creatinina en sangre de Grado 4 | Discontinuar permanentemente |
| Afecciones dermatológicas exfoliativas | Sospecha de SJS, TEN o DRESS | Suspender |
| | Confirmación de SJS, TEN o DRESS | Discontinuar permanentemente |
| Miocarditis | Grado 2, 3 o 4 | Discontinuar permanentemente |
| Toxicidades neurológicas | Grado 2 | Suspender ^a |
| | Grado 3 o 4 | Discontinuar permanentemente |
| Otras Reacciones Adversas | | |
| Reacciones relacionadas con la perfusión <i>[véase Advertencias y Precauciones (5.2)]</i> | Grado 1 o 2 | Interrumpir o disminuir la velocidad de perfusión |
| | Grado 3 o 4 | Discontinuar permanentemente |

^a Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

^c Dependiendo de la gravedad clínica, considerar la suspensión por endocrinopatía de Grado 2 hasta que mejoren los síntomas con terapia de reemplazo hormonal. Reiniciar una vez que los síntomas agudos se hayan resuelto.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos, SJS = Síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior del rango normal.

Tabla 4: Modificaciones de Dosis Recomendadas por Reacciones Adversas en Pacientes Tratados con Terapia Combinada

| Tratamiento | Reacción Adversa | Gravedad | Modificación de Dosis |
|--------------------------------------|--|---|------------------------------|
| OPDIVO en combinación con ipilimumab | Colitis | Grado 2 | Suspender ^a |
| | | Grado 3 o 4 | Discontinuar permanentemente |
| | Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado o hepatitis con compromiso tumoral del hígado / no HCC | AST/ALT aumenta a más de 3 y hasta 5 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a más de 1.5 y hasta 3 veces el ULN | Suspender ^a |

| | | | |
|--|---|---|--|
| | | AST o ALT más de 5 veces el ULN o Bilirrubina total más de 3 veces el ULN | Discontinuar permanentemente |
| | Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b /HCC | El nivel basal de AST/ALT es más de 1 y hasta 3 veces el ULN y aumenta a más de 5 y hasta 10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es más de 3 y hasta 5 veces el ULN y aumenta a más de 8 y hasta 10 veces el ULN | Suspender ^a |
| | | AST/ALT aumenta a más de 10 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el ULN | Discontinuar permanentemente |
| OPDIVO en combinación con cabozantinib | Elevaciones de las enzimas hepáticas | ALT o AST >3 veces el ULN pero ≤10 veces el ULN con bilirrubina total concurrente <2 veces el ULN | Suspender ^c tanto OPDIVO como cabozantinib hasta que las reacciones adversas se recuperen ^d a Grados 0-1 |
| | | ALT o AST >10 veces el ULN o >3 veces el ULN con bilirrubina total concurrente ≥2 veces el ULN | Discontinuar permanentemente ^c tanto OPDIVO como cabozantinib |

^a Reiniciar en pacientes con resolución total o parcial (Grado 0 a 1) tras la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución total o parcial dentro de las 12 semanas de la última dosis, o si no se puede reducir la dosis de prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas de iniciados los esteroides.

^b Si los valores de AST y ALT son menores o iguales al ULN en condición basal, suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO en combinación con ipilimumab en función de las recomendaciones para hepatitis sin compromiso hepático.

^c Considerar la terapia con corticosteroides en caso de reacciones adversas hepáticas si se suspende o se discontinúa OPDIVO cuando se administra en combinación con cabozantinib.

^d Luego de la recuperación, se puede considerar volver a introducir OPDIVO, cabozantinib o ambos. Si se reintroduce cabozantinib con o sin OPDIVO, remítase a la Información de Prescripción de cabozantinib.

2.3 Preparación y Administración

Inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración. OPDIVO es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido. Descartar si se presenta turbia, decolorada, o

contiene material particulado extraño distinto de algunas partículas proteínicas translúcidas a blancas. No agitar.

Preparación

- Retirar el volumen requerido de OPDIVO y transferirlo a una bolsa para perfusión intravenosa.
- Diluir OPDIVO con cloruro de sodio al 0.9% para uso inyectable USP, o con dextrosa al 5% para uso inyectable USP, para preparar una perfusión con una concentración final de 1 mg/mL a 10 mg/mL. El volumen total de perfusión no debe exceder los 160 mL.
 - Para pacientes adultos y pediátricos con peso corporal de 40 kg o más, no exceder un volumen total de perfusión de 160 mL.
 - Para pacientes adultos y pediátricos con peso corporal de menos de 40 kg, no exceder un volumen total de perfusión de 4 mL/kg de peso corporal.
- Mezclar la solución diluida invirtiendo el envase suavemente. No agitar.
- Descartar los viales parcialmente usados o los viales vacíos de OPDIVO.

Almacenamiento de la Perfusión

El producto no contiene conservantes, desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión preparada, con independencia del diluyente utilizado, se debe utilizar inmediatamente, debiendo garantizarse un manejo aséptico durante la preparación de la perfusión.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento, luego de su preparación, deben ser en las siguientes condiciones:

- a temperatura ambiente durante no más de 8 horas desde el momento de la preparación hasta el final de la perfusión. Descartar la solución diluida que no haya sido usada dentro de las 8 horas desde su preparación; o
- 7 días almacenado a $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, cuando el producto es diluido en cloruro de sodio 0,9% o dextrosa al 5%.

No congelar.

Administración

- Administrar la perfusión, luego de la dilución, durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0.2 micrómetros a 1.2 micrómetros).
- Administrar OPDIVO en combinación con otros agentes terapéuticos de la siguiente manera:
 - Con ipilimumab: administrar OPDIVO primero, seguido de ipilimumab el mismo día.
 - Con quimioterapia con doblete de platino: administrar OPDIVO primero, seguido de quimioterapia con doblete de platino el mismo día.

- Con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino: administrar OPDIVO primero, seguido de ipilimumab y luego quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
- Con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino: primero administrar OPDIVO seguido de quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino el mismo día.
- Usar bolsas de perfusión y filtros separados para cada perfusión.
- Enjuagar la vía intravenosa al final de la perfusión.
- No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección: Solución de 40 mg/4 mL (10 mg/mL) y 100 mg/10 mL (10 mg/mL) transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido, en vial para dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

OPDIVO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune Graves y Fatales

OPDIVO es un anticuerpo monoclonal que pertenece a una clase de fármacos que se unen al receptor de muerte programada 1 (PD-1) o al ligando de PD 1 (PD-L1), y bloquean la vía de PD-1/PD-L1, eliminando de este modo la inhibición de la respuesta inmune, potencialmente rompiendo la tolerancia periférica e induciendo reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune. Las reacciones adversas inmunomediadas importantes que se enumeran en Advertencias y Precauciones pueden no incluir todas las posibles reacciones inmunomediadas graves y fatales .

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o fatales, pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejidos. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con un anticuerpo bloqueador de PD-1/PD-L1. Aunque las reacciones adversas inmunomediadas por lo general se manifiestan durante el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, también pueden manifestarse después de la discontinuación de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1.

La identificación y el tratamiento tempranos de las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune son esenciales para garantizar el uso seguro de los anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Vigilar de cerca a los pacientes para detectar síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas inmunomediadas subyacentes. Evaluar las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea en condición basal y periódicamente durante el tratamiento. En caso de sospecha de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, realizar los análisis correspondientes para descartar etiologías alternativas, incluidas infecciones. Instituir tratamiento médico de inmediato, incluida la consulta especializada, según corresponda.

Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO según la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración* (2.2)]. En general, si OPDIVO requiere la interrupción o discontinuación, administrar tratamiento con corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que mejore a Grado 1 o menos. Cuando mejore a Grado 1 o menos, iniciar la reducción gradual de los corticosteroides y continuar disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune no son controladas con la terapia con corticosteroides.

Las guías de manejo de la toxicidad para reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas) se analizan a continuación.

Neumonitis Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. En pacientes tratados con otros anticuerpos de bloqueo de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es mayor en aquellos pacientes que han recibido radiación torácica previa.

OPDIVO como Agente Único

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.1% (61/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como agente único, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (2.1%). La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.8% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (61/61) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 84% de los 61 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por neumonitis, 14 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 4 (29%) tuvieron recurrencia de la neumonitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg: En pacientes con NSCLC, se produjo neumonitis inmunomediada en el 9% (50/576) de los pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, incluyendo neumonitis inmunomediada de Grado 4 (0.5%), Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.0%). Cuatro pacientes (0.7%) fallecieron por neumonitis. La neumonitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 5% de los pacientes y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 72% de los pacientes. Aproximadamente el 13% (2/16) de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis después de reiniciar OPDIVO con ipilimumab.

Colitis Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar colitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Un síntoma común incluido en la definición

de colitis fue la diarrea. Se ha notificado infección o reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmunomediada resistente a los corticosteroides. En caso de colitis resistente a los corticosteroides, considerar la posibilidad de repetir los estudios infecciosos para descartar etiologías alternativas.

OPDIVO como Agente Único

Se produjo colitis inmunomediada en el 2.9% (58/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como agente único, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.7%) y Grado 2 (1%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.7% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (58/58) de los pacientes con colitis. Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 86% de los 58 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por colitis, 16 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 12 (75%) tuvieron recurrencia de la colitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg: Se produjo colitis inmunomediada en el 25% (115/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.4%), Grado 3 (14 %) y Grado 2 (8%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 14% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 4.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (115/115) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 93% de los 115 pacientes. De los 20 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (56%) tuvieron recurrencia de la colitis.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg: Se produjo colitis inmunomediada en el 9% (60/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.4%) y Grado 2 (3.7%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.7% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (60/60) de los pacientes con colitis. Aproximadamente el 23% de los pacientes con colitis inmunomediada requirieron la adición de infliximab a las dosis altas de corticosteroides. La colitis se resolvió en el 95% de los 60 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por colitis, 16 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (63%) tuvieron recurrencia de la colitis.

Hepatitis y Hepatotoxicidad Mediada por Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar hepatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

OPDIVO como Agente Único

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 1.8% (35/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como agente único, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (1.3%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.7% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (35/35) de los pacientes con hepatitis. Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 35 pacientes. De los 12 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hepatitis, 11 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (82%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg: Se produjo hepatitis inmunomediada en el 15% (70/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (2.4%), Grado 3 (11%) y Grado 2 (1.8%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 8% o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (70/70) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 9% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 91% de los 70 pacientes. De los 16 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (57%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg: Se produjo hepatitis inmunomediada en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (1.2%), Grado 3 (4.9%) y Grado 2 (0.4%). La hepatitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3.6% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.6% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (48/48) de los pacientes con hepatitis. Aproximadamente el 19% de los pacientes con hepatitis inmunomediada requirieron la adición de ácido micofenólico a las dosis altas de corticosteroides. La hepatitis se resolvió en el 88% de los 48 pacientes. De los 17 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hepatitis, 14 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 10 (71%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

OPDIVO con Cabozantinib

OPDIVO en combinación con cabozantinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST Grado 3 y 4 en comparación con OPDIVO solo. Monitorear las enzimas

hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante éste. Se debe considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas que cuando se administran los medicamentos como agentes únicos. Cuando se presenta la elevación de las enzimas hepáticas, interrumpir OPDIVO y cabozantinib, y considerar la administración de corticosteroides [*véase Posología y Administración (2.3)*].

Con la combinación de OPDIVO y cabozantinib, se observó un aumento de ALT o AST de Grados 3 y 4 en el 11% de los pacientes [*véase Reacciones Adversas (6.1)*]. Se reportó incremento de ALT o AST > 3 veces el ULN (Grado ≥ 2) en 83 pacientes, de los cuales 23 (28%) recibieron corticosteroides sistémicos; la elevación de los niveles de ALT o AST se redujo a Grados 0-1 en 74 pacientes (89%). Entre los 44 pacientes con un aumento de ALT o AST de Grado ≥ 2 que volvieron a recibir OPDIVO (n = 11) o cabozantinib (n = 9) administrados como agente único o ambos fármacos (n = 24), se observó recurrencia del aumento de ALT o AST Grado ≥ 2 en 2 pacientes que recibieron OPDIVO, 2 pacientes que recibieron cabozantinib, y 7 pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib.

Endocrinopatías Mediadas por la Respuesta Inmune

Insuficiencia Suprarrenal

OPDIVO puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. En caso de insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluida terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender OPDIVO según la gravedad [*véase Dosis/Posología y Administración (2.2)*].

OPDIVO como Agente Único

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como agente único, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.6%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 90% (18/20) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 35% de los 20 pacientes. De los 8 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por insuficiencia suprarrenal, 4 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg: Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 8% (35/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.2%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (4.2%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.4% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes.

Aproximadamente el 71% (25/35) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 37% de los 35 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 7 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg: Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 7% (48/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.5%) y Grado 2 (4.1%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 94% (45/48) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 29% de los 48 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por insuficiencia suprarrenal, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; todos ellos recibieron terapia de reemplazo hormonal, y 2 (18%) tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

OPDIVO con Cabozantinib

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.7% (15/320) de los pacientes con RCC que recibieron OPDIVO con cabozantinib, incluidas reacciones adversas Grado 3 (2.2%) y Grado 2 (1.9%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y cabozantinib en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO y cabozantinib en el 2.8% de los pacientes con RCC.

Aproximadamente el 80% (12/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluidos corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 27% (n = 4) de los 15 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con cabozantinib por insuficiencia suprarrenal, 6 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, todos (n = 6) recibieron terapia de reemplazo hormonal y 2 tuvieron recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.

Hipofisitis

OPDIVO puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con un efecto de masa, como dolor de cabeza, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración (2.2)*].

OPDIVO como Agente Único

Se produjo hipofisitis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como agente único, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (0.3%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en <0.1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 67% (8/12) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 42% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipofisitis, 2 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la hipofisitis.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg: Se produjo hipofisitis en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (6%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 4.2% de los pacientes.

Aproximadamente el 86% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 88% (37/42) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 38% de los 42 pacientes. De los 19 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipofisitis, 9 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (11%) tuvo recurrencia de la hipofisitis.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg: Se produjo hipofisitis en el 4.4% (29/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (0.3%), Grado 3 (2.4%) y Grado 2 (0.9%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.1% de los pacientes con RCC o CRC.

Aproximadamente el 72% (21/29) de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La hipofisitis se resolvió en el 59% de los 29 pacientes. De los 14 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipofisitis, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 2 (18%) tuvieron recurrencia de la hipofisitis.

Trastornos de la Tiroides

OPDIVO puede provocar trastornos tiroideos inmunomediados. Puede presentarse tiroiditis con o sin endocrinopatía. Puede producirse hipotiroidismo luego del hipertiroidismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal o tratamiento médico según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [*véase Dosis/Posología y Administración (2.2)*].

Tiroiditis

OPDIVO como Agente Único

Se produjo tiroiditis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como agente único, incluyendo reacciones adversas de Grado 2 (0.2%). La tiroiditis no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.2% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 17% (2/12) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 58% de los 12 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por tiroiditis, 1 reinició OPDIVO después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la tiroiditis.

Hipertiroidismo

OPDIVO como Agente Único

Se produjo hipertiroidismo en el 2.7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como agente único, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (<0.1%) y Grado 2 (1.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 19% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol, el 7% recibió carbimazol y el 4% recibió propiltiouracilo. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 9% (5/54) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 76% de los 54 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipertiroidismo, 4 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg: Se produjo hipertiroidismo en el 9% (42/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.9%) y Grado 2 (4.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.4% de los pacientes.

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol y el 21% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en 17% (7/42) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 91% de los 42 pacientes. De los 11 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipertiroidismo, 8 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (13%) tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg: Se produjo hipertiroidismo en el 12% (80/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (4.5%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.3% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 80 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipertiroidismo, aproximadamente el 16% recibió metimazol y el 3% recibió carbimazol. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (16/80) de los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo se resolvió en el 85% de los 80 pacientes. De los 15 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipertiroidismo, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (27%) tuvieron recurrencia del hipertiroidismo.

Hipotiroidismo

OPDIVO como Agente Único

Se produjo hipotiroidismo en el 8% (163/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como agente único, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (4.8%). El hipotiroidismo no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 3.1% (5/163) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 35% de los 163 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por hipotiroidismo, 3 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (33%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg: Se produjo hipotiroidismo en el 20% (91/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0.9% de los pacientes.

Aproximadamente el 89% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 2.2% (2/91) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 41% de los 91 pacientes. De los 4 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipotiroidismo, 2 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg: Se produjo hipotiroidismo en el 18% (122/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.2% y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1.4% de los pacientes con RCC o CRC.

De los 122 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipotiroidismo, aproximadamente el 82% recibió levotiroxina. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 7% (9/122) de los pacientes con hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en el 27% de los 122 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por hipotiroidismo, 5 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (20%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Diabetes Mellitus Tipo 1, que Puede Presentarse con Cetoacidosis Diabética

Controlar a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar tratamiento con insulina según esté clínicamente indicado. Suspender OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración (2.2)*].

OPDIVO como Agente Único

Se produjo diabetes en el 0.9% (17/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como agente único, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.4%) y Grado 2 (0.3%), y dos casos de cetoacidosis diabética. La diabetes no provocó la discontinuación permanente de OPDIVO en ningún paciente, y provocó la suspensión de OPDIVO en el 0.1% de los pacientes.

Ningún paciente (0/17) con diabetes requirió corticosteroides sistémicos. La diabetes se resolvió en el 29% de los 17 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por diabetes, ambos reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la diabetes.

Nefritis Mediada por la Respuesta Inmune con Disfunción Renal

OPDIVO puede causar nefritis inmunomediada, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

OPDIVO como Agente Único

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 1.2% (23/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como agente único, incluyendo reacciones adversas de Grado 4 (<0.1%), Grado 3 (0.5%) y Grado 2 (0.6%). La nefritis inmunomediada y la disfunción renal condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (23/23) de los pacientes con nefritis y disfunción renal. La nefritis y la disfunción renal se resolvieron en el 78% de los 23 pacientes. De los 7 pacientes en los que se suspendió OPDIVO por nefritis o disfunción renal, 7 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (14%) tuvo recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones Adversas Dermatológicas Mediadas por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar erupción o dermatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara. Se ha producido dermatitis exfoliativa, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y DRESS (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos) con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Suspender o discontinuar permanentemente OPDIVO dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración* (2.2)].

OPDIVO como Agente Único

Se produjo erupción inmunomediada en el 9% (171/1994) de los pacientes, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (2.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0.3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0.5% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (171/171) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 72% de los 171 pacientes. De los 10 pacientes en los que

se suspendió OPDIVO por erupción inmunomediada, 9 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (33%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg: Se produjo erupción inmunomediada en el 28% (127/456) de los pacientes con melanoma o HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (4.8%) y Grado 2 (10%). La erupción inmunomediada provocó la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.4% y la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3.9% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (127/127) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 84% de los 127 pacientes. De los 18 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por erupción inmunomediada, 15 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 8 (53%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg: Se produjo erupción inmunomediada en el 16% (108/666) de los pacientes con RCC o CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.2%). La erupción inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 0.5% de los pacientes y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes con RCC o CRC.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (108/108) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 75% de los 108 pacientes. De los 13 pacientes en los que se suspendió OPDIVO con ipilimumab por erupción inmunomediada, 11 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 5 (46%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

Otras Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune

Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas ocurrieron con una incidencia de <1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron OPDIVO u OPDIVO en combinación con ipilimumab, o se notificaron con el uso de otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se han notificado casos graves o fatales de algunas de estas reacciones adversas.

Cardíacas/Vasculares: Miocarditis, Pericarditis, Vasculitis

Sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico / miastenia gravis (incluida la exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, parestesia nerviosa, neuropatía autoinmune

Oculares: Pueden ocurrir uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir distintos grados de discapacidad visual, incluida ceguera. Si la uveítis ocurre en combinación con otras reacciones adversas inmunomediadas, considerar un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinales: Pancreatitis, que incluye aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis

Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo: Miositis / polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas que incluyen insuficiencia renal, artritis, polimialgia reumática

Endocrinas: Hipoparatiroidismo

Otras (Hematológicas/Inmunes): Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmunitaria, rechazo de trasplante de órganos sólidos

5.2 Reacciones Relacionadas con la Perfusión

OPDIVO puede causar reacciones relacionadas con la perfusión, que se han reportado en menos del 1.0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión severas o potencialmente fatales. Interrumpir o demorar la velocidad de perfusión en pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión leves o moderadas [véase *Dosis/Posología y Administración (2.2)*].

OPDIVO como Agente Único

En pacientes que recibieron OPDIVO como perfusión intravenosa durante 60 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 6.4% de los pacientes (127/1994).

En un ensayo que evaluó la farmacocinética y la seguridad de una perfusión más rápida, en el que los pacientes recibieron OPDIVO como perfusión intravenosa durante 60 minutos o perfusión intravenosa durante 30 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en 2.2% (8/368) y 2.7% (10/369) de los pacientes, respectivamente. Además, el 0.5% (2/368) y el 1.4% (5/369) de los pacientes, respectivamente, experimentaron reacciones adversas dentro de las 48 horas posteriores a la perfusión que condujeron a un retraso de la dosis, a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 2.5% (10/407) de los pacientes con melanoma y en el 8% (4/49) de los pacientes con HCC que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 5.1% (28/547) de los pacientes con RCC y en el 4.2% (5/119) de los pacientes con CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, respectivamente. Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

5.3 Complicaciones del Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas

Se pueden producir complicaciones fatales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) hiperaguda, GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad venooclusiva hepática (VOD) después del acondicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada) [véase *Reacciones Adversas (6.1)*]. Estas complicaciones podrían ocurrir a pesar de la terapia interviniente entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir prontamente. Considerar riesgos y beneficios del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1 antes o después del HSCT alogénico.

5.4 Toxicidad Embrionofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDIVO [véase *Uso en Poblaciones Específicas (7.1, 7.3)*].

5.5 Aumento de la Mortalidad en Pacientes con Mieloma Múltiple Cuando se Agrega OPDIVO a un Análogo de Talidomida y Dexametasona

En ensayos clínicos randomizados realizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de un anticuerpo bloqueador de PD-1, incluido OPDIVO, a un análogo de talidomida más dexametasona –un uso para el cual no está indicado ningún anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1– causó un aumento de la mortalidad. El tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de los ensayos clínicos controlados.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del folleto.

- Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune graves y fatales [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*]
- Reacciones relacionadas con la perfusión [véase *Advertencias y Precauciones (5.2)*]
- Complicaciones del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas [véase *Advertencias y Precauciones (5.3)*]

6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a OPDIVO como agente único en 1994 pacientes enrolados en los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, o en un ensayo de rama única en NSCLC (n=117); OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg en pacientes enrolados en el CHECKMATE-067 (n=313); CHECKMATE-040 (n=49), u otro estudio randomizado (n=94); y OPDIVO 3 mg/kg administrado con ipilimumab 1 mg/kg (n=666) en pacientes enrolados en el CHECKMATE-214 o el CHECKMATE-142; OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en los pacientes enrolados en el estudio CHECKMATE-227 (n=576) o CHECKMATE-743 (n=300); OPDIVO 360 mg con ipilimumab 1 mg/kg y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA (n=361); OPDIVO 240 mg con cabozantinib 40 mg en pacientes incluidos en el CHECKMATE-9ER (n=320); y el ONO-4538-12/CA209316, un ensayo randomizado, controlado con placebo, en pacientes con cáncer gástrico o GEJ avanzado o recurrente.

Melanoma Irresecable o Metastásico

Melanoma Metastásico Previamente Tratado

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-037, un estudio randomizado, abierto, en 370 pacientes con melanoma irresecable o metastásico [*véase Estudios Clínicos (11.1)*].

Los pacientes tenían progresión documentada de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, reacciones adversas previas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento, pacientes con una afección que requería tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, y antecedentes de VIH. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=268) o quimioterapia a elección del investigador (n=102): dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas o carboplatino AUC 6 mg/mL/min y paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la exposición fue de 5.3 meses (rango: 1 día a 13.8+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 2 meses (rango: 1 día a 9.6+ meses) en pacientes tratados con quimioterapia. En este estudio en curso, el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses y el 3% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

Las características de la población del en el grupo de OPDIVO y el grupo de quimioterapia eran similares: 66% de hombres, mediana de edad 59.5 años, 98% de raza blanca, estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) en condición basal 0 (59%) o 1 (41%), 74% con

enfermedad en estadio M1c, 73% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 73% recibió dos terapias previas o más para la enfermedad avanzada o metastásica, y 18% tenía metástasis cerebral. Había más pacientes en el grupo de OPDIVO con nivel elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) en condición basal (51% vs. 38%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron OPDIVO interrumpieron la dosis debido a una reacción adversa. Se registraron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 42% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a < 5% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron dolor abdominal, hiponatremia, aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de lipasa. La reacción adversa más común (reportada en $\geq 20\%$ de los pacientes) fue erupción.

Las Tablas 5 y 6 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-037.

Tabla 5: Reacciones Adversas que se Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con OPDIVO y con una Mayor Incidencia que en la Rama de Quimioterapia (Diferencia Entre Ramas $\geq 5\%$ Todos los Grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) CHECKMATE-037

| Reacción Adversa | OPDIVO (n=268) | | Quimioterapia (n=102) | |
|--|----------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción ^a | 21 | 0.4 | 7 | 0 |
| Prurito | 19 | 0 | 3.9 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | | | |
| Tos | 17 | 0 | 6 | 0 |
| Infecciones | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^b | 11 | 0 | 2.0 | 0 |
| Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración | | | | |
| Edema periférico | 10 | 0 | 5 | 0 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis acneiforme.

^b Incluye rinitis, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en <10% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron:

Trastornos cardíacos: arritmia ventricular

Trastornos oculares: iridociclitis

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: reacciones relacionadas con la perfusión

Investigaciones: aumento de amilasa, aumento de lipasa

Trastornos del sistema nervioso: mareos, neuropatía periférica y sensorial

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, vitiligo, psoriasis

Tabla 6: Anormalidades de Laboratorio de Empeoramiento Respecto del Nivel Basal^a que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con OPDIVO y con una Mayor Incidencia que en la Rama de Quimioterapia (Diferencia Entre Ramas $\geq 5\%$ Todos los Grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-037

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO | | Quimioterapia | |
|-------------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Aumento de AST | 28 | 2.4 | 12 | 1.0 |
| Hiponatremia | 25 | 5 | 18 | 1.1 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 22 | 2.4 | 13 | 1.1 |
| Aumento de ALT | 16 | 1.6 | 5 | 0 |
| Hiperpotasemia | 15 | 2.0 | 6 | 0 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 252 a 256 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 94 a 96 pacientes).

Melanoma Metastásico No Tratado Previamente

CHECKMATE-066

La seguridad de OPDIVO también fue evaluada en el CHECKMATE-066, un ensayo randomizado, doble ciego, con control activo, en 411 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico sin mutación BRAF V600 (*wild-type*), no tratados previamente [véase Estudios Clínicos (11.1)]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune y a pacientes que requerían tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=206) o dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas (n=205). La mediana de la duración de la exposición fue de 6.5 meses (rango: 1 día a 16.6 meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses, y el 12% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

Las características de la población de ensayo en el grupo de OPDIVO y en el de dacarbazina fueron: 59% de pacientes de sexo masculino, mediana de edad de 65 años, 99.5% de raza blanca, 61% con enfermedad en estadio M1c, 74% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 4% con metástasis cerebral,

y 37% con nivel elevado de LDH en condición basal. Hubo más pacientes en el grupo de OPDIVO con un estado funcional ECOG 0 (71% versus 59%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 7% de los pacientes y a la interrupción de la dosis en el 26% de los pacientes; ningún tipo único de reacción adversa representó la mayoría de las discontinuaciones de OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron aumento de gamma-glutamilttransferasa (3.9%) y diarrea (3.4%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción y prurito.

Las Tablas 7 y 8 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-066.

Tabla 7: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con OPDIVO y con Mayor Incidencia que en la Rama de Dacarbazina (Diferencia Entre Ramas $\geq 5\%$ Todos los Grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

| Reacción Adversa | OPDIVO (n=206) | | Dacarbazina (n=205) | |
|--|-----------------------------|----------------|------------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| | Porcentaje (%) de Pacientes | | | |
| Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración | | | | |
| Fatiga | 49 | 1.9 | 39 | 3.4 |
| Edema ^a | 12 | 1.5 | 4.9 | 0 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^b | 32 | 2.9 | 25 | 2.4 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción ^c | 28 | 1.5 | 12 | 0 |
| Prurito | 23 | 0.5 | 12 | 0 |
| Vitiligo | 11 | 0 | 0.5 | 0 |
| Eritema | 10 | 0 | 2.9 | 0 |
| Infecciones | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^d | 17 | 0 | 6 | 0 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

- ^a Incluye edema periorbital, edema de rostro, edema generalizado, edema gravitacional, edema localizado, edema periférico, edema pulmonar y linfedema.
- ^b Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor mandibular y dolor espinal.
- ^c Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa y reacción dérmica.
- ^d Incluye rinitis, rinitis viral, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en <10% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron:

Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica

Tabla 8: Anormalidades de Laboratorio de Empeoramiento Respecto del Nivel Basal^a que Ocurrieron en ≥10% de los Pacientes Tratados con OPDIVO y con Mayor Incidencia que en la Rama de Dacarbazina (Diferencia Entre Ramas ≥5% Todos los Grados o ≥2% Grados 3-4) - CHECKMATE-066

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO | | Dacarbazina | |
|-------------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Aumento de ALT | 25 | 3.0 | 19 | 0.5 |
| Aumento de AST | 24 | 3.6 | 19 | 0.5 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 21 | 2.6 | 14 | 1.6 |
| Aumento de bilirrubina | 13 | 3.1 | 6 | 0 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 194 a 197 pacientes) y grupo de dacarbazina (rango: 186 a 193 pacientes).

CHECKMATE-067

La seguridad de OPDIVO, administrado con ipilimumab o como agente único, fue evaluada en el CHECKMATE-067, un ensayo randomizado (1:1:1), a doble ciego, en 937 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico no tratados previamente [véase Estudios Clínicos (11.1)]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, pacientes con una afección médica que requería tratamiento sistémico con corticosteroides (más de 10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras dentro de los 14 días del inicio de la terapia del estudio, pacientes con un resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, o pacientes con antecedentes de VIH.

- OPDIVO 1 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 3 mg/kg por perfusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido por OPDIVO como agente único en una dosis de 3 mg/kg por perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de OPDIVO e ipilimumab; n=313), o

- OPDIVO 3 mg/kg por perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de OPDIVO; n=313), o
- Ipilimumab 3 mg/kg por perfusión intravenosa cada 3 semanas por hasta 4 dosis (rama de ipilimumab; n=311).

La mediana de la duración de la exposición a OPDIVO fue de 2.8 meses (rango: 1 día a 18.8 meses) para la rama de OPDIVO más ipilimumab, y de 6.6 meses (rango: 1 día a 17.3 meses) para la rama de OPDIVO. En la rama de OPDIVO más ipilimumab, el 39% estuvo expuesto a OPDIVO durante ≥ 6 meses y el 24% estuvo expuesto durante >1 año. En la rama de OPDIVO, el 53% estuvo expuesto durante ≥ 6 meses y el 32% durante >1 año.

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: 65% de sexo masculino, mediana de edad 61 años, 97% de raza blanca, estado funcional ECOG en condición basal 0 (73%) o 1 (27%), 93% con enfermedad en Estadio IV AJCC, 58% con enfermedad en estadio M1c; 36% con nivel elevado de LDH en condición basal, 4% con antecedentes de metástasis cerebral, y 22% habían recibido terapia adyuvante.

En el CHECKMATE-067, las reacciones adversas serias (73% y 37%), las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente (43% y 14%) o a la demora de la dosis (55% y 28%), y las reacciones adversas de Grado 3 o 4 (72% y 44%) se produjeron todas con mayor frecuencia en pacientes de la rama de OPDIVO más ipilimumab que en la rama de OPDIVO.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 10\%$) en la rama de OPDIVO más ipilimumab y en la rama de OPDIVO, respectivamente, fueron diarrea (13% y 2.6%), colitis (10% y 1.6%) y pirexia (10% y 0.6%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en la rama de OPDIVO más ipilimumab y de OPDIVO en la rama de OPDIVO, respectivamente, fueron diarrea (8% y 1.9%), colitis (8% y 0.6%), aumento de ALT (4.8% y 1.3%), aumento de AST (4.5% y 0.6%) y neumonitis (1.9% y 0.3%).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de OPDIVO más ipilimumab fueron fatiga, pirexia, dolor musculoesquelético, artralgia, disminución del apetito, diarrea, náuseas, vómitos, erupción, infección del tracto respiratorio superior y disnea. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de OPDIVO fueron fatiga, pirexia, dolor musculoesquelético, artralgia, disminución del apetito, diarrea, náuseas, erupción, y infección del tracto respiratorio superior.

Las Tablas 9 y 10 sintetizan la incidencia de reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en el CHECKMATE-067.

Tabla 9: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes de la Rama de OPDIVO más Ipilimumab o la Rama de OPDIVO y con Mayor Incidencia que en la Rama de Ipilimumab (Diferencia Entre Ramas de $\geq 5\%$ Todos los Grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) CHECKMATE-067

| Reacción Adversa | OPDIVO más Ipilimumab (n=313) | | OPDIVO (n=313) | | Ipilimumab (n=311) | |
|--|-------------------------------|----------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Generales | | | | | | |
| Fatiga ^a | 59 | 6 | 53 | 1.9 | 50 | 3.9 |
| Pirexia | 37 | 1.6 | 14 | 0 | 17 | 0.6 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^b | 32 | 2.6 | 42 | 3.8 | 36 | 1.9 |
| Artralgia | 21 | 0.3 | 21 | 1.0 | 16 | 0.3 |
| Del Metabolismo y la Nutrición | | | | | | |
| Disminución del apetito | 29 | 1.9 | 22 | 0 | 24 | 1.3 |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | | | |
| Diarrea | 52 | 11 | 31 | 3.8 | 46 | 8 |
| Náuseas | 40 | 3.5 | 28 | 0.6 | 29 | 1.9 |
| Vómitos | 28 | 3.5 | 17 | 1.0 | 16 | 1.6 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | | | |
| Erupción ^c | 53 | 5 | 40 | 1.6 | 42 | 3.9 |
| Vitiligo | 9 | 0 | 10 | 0.3 | 5 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | | | | | |
| Disnea | 20 | 2.2 | 12 | 1.3 | 13 | 0.6 |
| Infecciones | | | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^d | 23 | 0 | 22 | 0.3 | 17 | 0 |
| Endocrino | | | | | | |
| Hipotiroidismo | 19 | 0.6 | 11 | 0 | 5 | 0 |
| Hipertiroidismo | 11 | 1.3 | 6 | 0 | 1 | 0 |
| Investigaciones | | | | | | |
| Pérdida de peso | 12 | 0 | 7 | 0 | 7 | 0.3 |
| Vascular | | | | | | |
| Hipertensión ^e | 7 | 2.2 | 11 | 5 | 9 | 2.3 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Fatiga es un término compuesto que incluye astenia y fatiga.

^b Dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

^c Erupción es un término compuesto que incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa, eritema, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa, erupción prurítica y dermatitis seborreica.

^d Infección del tracto respiratorio superior es un término compuesto que incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

^e Hipertensión es un término compuesto que incluye hipertensión y aumento de la presión arterial.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en <10% de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab u OPDIVO como agente único fueron:

Trastornos gastrointestinales: estomatitis, perforación intestinal

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: vitiligo

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: miopatía, síndrome de Sjogren, espondiloartropatía

Trastornos del sistema nervioso: neuritis, parálisis del nervio peroneo

Tabla 10: Anormalidades de Laboratorio de Empeoramiento Respecto del Nivel Basal^a que Ocurrieron en ≥20% de los Pacientes Tratados con OPDIVO con Ipilimumab o con OPDIVO como Agente Único y con Una Mayor Incidencia que en la Rama de Ipilimumab (Diferencia Entre Ramas ≥5% Todos los Grados o ≥2% Grados 3-4) CHECKMATE-067

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO más Ipilimumab | | OPDIVO | | Ipilimumab | |
|-------------------------------|-----------------------|---------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------|
| | Todos los Grados (%) | Grado 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grado 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grado 3-4 (%) |
| Química | | | | | | |
| Aumento de ALT | 53 | 15 | 23 | 3.0 | 28 | 2.7 |
| Aumento de AST | 47 | 13 | 27 | 3.7 | 27 | 1.7 |
| Hiponatremia | 42 | 9 | 20 | 3.3 | 25 | 7 |
| Aumento de lipasa | 41 | 20 | 29 | 9 | 23 | 7 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 40 | 6 | 24 | 2.0 | 22 | 2.0 |
| Hipocalcemia | 29 | 1.1 | 13 | 0.7 | 21 | 0.7 |
| Aumento de amilasa | 25 | 9.1 | 15 | 1.9 | 14 | 1.6 |
| Aumento de creatinina | 23 | 2.7 | 16 | 0.3 | 16 | 1.3 |
| Hematología | | | | | | |
| Anemia | 50 | 2.7 | 39 | 2.6 | 40 | 6 |
| Linfopenia | 35 | 4.8 | 39 | 4.3 | 27 | 3.4 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: OPDIVO más ipilimumab (rango: 241 a 297); OPDIVO (rango: 260 a 306); ipilimumab (rango: 253 a 304).

Tratamiento Adyuvante del Melanoma

La seguridad de OPDIVO como agente único se evaluó en el CHECKMATE-238, un ensayo randomizado (1:1), a doble ciego, en 905 pacientes con melanoma en Estadio IIIB/C o Estadio IV completamente resecaado, quienes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=452) o ipilimumab 10 mg/kg por perfusión intravenosa cada 3 semanas por 4

dosis y luego cada 12 semanas a partir de la Semana 24 durante hasta a 1 año (n=453) [véase *Estudios Clínicos (11.2)*]. La mediana de la duración de la exposición fue de 11.5 meses en los pacientes tratados con OPDIVO y de 2.7 meses en los pacientes tratados con ipilimumab. En este ensayo en curso, el 74% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con OPDIVO. La terapia del estudio se discontinuó por reacciones adversas en el 9% de los pacientes tratados con OPDIVO y en el 42% de los pacientes tratados con ipilimumab. El 28% de los pacientes tratados con OPDIVO debieron omitir al menos una dosis por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 ó 4 en el 25% de los pacientes tratados con OPDIVO.

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO fueron diarrea y aumento de lipasa y amilasa. Las reacciones adversas más comunes (al menos 20%) fueron fatiga, diarrea, erupción, dolor musculoesquelético, prurito, cefalea, náuseas, infección respiratoria alta y dolor abdominal. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune más comunes fueron erupción (16%), diarrea/colitis (6%) y hepatitis (3%).

Las Tablas 11 y 12 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-238.

Tabla 11: Reacciones Adversas Producidas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con OPDIVO (CHECKMATE-238)

| Reacción Adversa | OPDIVO (n=452) | | Ipilimumab 10 mg/kg (n=453) | |
|--|----------------------|----------------|--------------------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^a | 57 | 0.9 | 55 | 2.4 |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 37 | 2.4 | 55 | 11 |
| Náuseas | 23 | 0.2 | 28 | 0 |
| Dolor abdominal ^b | 21 | 0.2 | 23 | 0.9 |
| Estreñimiento | 10 | 0 | 9 | 0 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción ^c | 35 | 1.1 | 47 | 5.3 |
| Prurito | 28 | 0 | 37 | 1.1 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^e | 32 | 0.4 | 27 | 0.4 |
| Artralgia | 19 | 0.4 | 13 | 0.4 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | |
| Cefalea | 23 | 0.4 | 31 | 2.0 |
| Mareos ^f | 11 | 0 | 8 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | | |

| Reacción Adversa | OPDIVO (n=452) | | Ipilimumab 10 mg/kg (n=453) | |
|--|----------------------|----------------|--------------------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Infección del tracto respiratorio superior ^d | 22 | 0 | 15 | 0.2 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | | | |
| Tos/tos productiva | 19 | 0 | 19 | 0 |
| Disnea/disnea de esfuerzo | 10 | 0.4 | 10 | 0.2 |
| Trastornos Endocrinos | | | | |
| Hipotiroidismo ^g | 12 | 0.2 | 7.5 | 0.4 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.

^c Incluye dermatitis también descrita como acneiforme, alérgica, bullosa o exfoliativa, y erupción descrita como generalizada, eritematosa, macular, papular, máculopapular, prurítica, pustular, vesicular o tipo mariposa, y erupción medicamentosa.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal y dolor en extremidades.

^e Incluye mareo postural y vértigo.

^f Incluye infección del tracto respiratorio superior, incluida infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, rinitis, faringitis y nasofaringitis.

^g Incluye hipotiroidismo secundario e hipotiroidismo autoinmune.

Tabla 12: Anormalidades de laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal^a en ≥10% de los Pacientes Tratados con OPDIVO - (CHECKMATE-238)

| Anormalidad de Laboratorio | Porcentaje de pacientes con Empeoramiento de Análisis de laboratorio desde la Condición Basal ^a | | | |
|----------------------------|--|----------------|----------------------|----------------|
| | OPDIVO | | Ipilimumab 10 mg/kg | |
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 27 | 0.4 | 12 | 0.9 |
| Anemia | 26 | 0 | 34 | 0.5 |
| Leucopenia | 14 | 0 | 2.7 | 0.2 |
| Neutropenia | 13 | 0 | 6 | 0.5 |
| Química | | | | |
| Aumento de lipasa | 25 | 7 | 23 | 9 |
| Aumento de ALT | 25 | 1.8 | 40 | 12 |
| Aumento de AST | 24 | 1.3 | 33 | 9 |
| Aumento de amilasa | 17 | 3.3 | 13 | 3.1 |
| Hiponatremia | 16 | 1.1 | 22 | 3.2 |
| Hiperpotasemia | 12 | 0.2 | 9 | 0.5 |
| Aumento de creatinina | 12 | 0 | 13 | 0 |
| Hipocalcemia | 10 | 0.7 | 16 | 0.5 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 400 a 447 pacientes) y grupo de ipilimumab 10 mg/kg (rango: 392 a 443 pacientes).

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas reseccable (tumores \geq 4 cm o ganglios positivos)

La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia doble con platino se evaluó en el CHECKMATE-816, un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC reseccable [véase Estudios Clínicos (11.3)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 360 mg administrado en combinación con quimioterapia doble con platino administrados cada 3 semanas por 3 ciclos; o quimioterapia doble con platino administrada cada 3 semanas por 3 ciclos.

La mediana de edad de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia doble con platino o quimioterapia doble con platino sola fue de 65 años (rango: 34 – 84); 72% de sexo masculino; 47% blancos, 50% asiáticos y 2% negros/afroamericanos.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia doble con platino. Las reacciones adversas serias en $>2\%$ incluyeron neumonía y vómitos. No se produjeron reacciones adversas mortales en pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia doble con platino.

La terapia del estudio con OPDIVO en combinación con quimioterapia doble con platino se discontinuó permanentemente por reacciones adversas en el 10% de los pacientes, y el 30% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$) que causaron la discontinuación permanente de OPDIVO en combinación con quimioterapia doble con platino fueron reacciones anafilácticas (1.7%), lesión renal aguda (1.1%), erupción cutánea (1.1%) y fatiga (1.1%).

Las reacciones adversas más comunes ($>20\%$) fueron náuseas, constipación, fatiga, disminución del apetito y erupción cutánea. Las anormalidades de laboratorio de Grado 3 o 4 más comunes ($\geq 2\%$) fueron neutropenia, hiperglucemia, leucopenia, linfopenia, aumento de amilasa, anemia, trombocitopenia e hiponatremia.

Las Tablas 13 y 14 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-816.

Tabla 13: Reacciones adversas en $>10\%$ de los pacientes con NSCLC en estadio temprano que recibieron tratamiento neoadyuvante con OPDIVO y quimioterapia doble con platino en el CHECKMATE-816

| Reacción adversa | OPDIVO y quimioterapia doble con platino (n=176) | | Quimioterapia doble con platino (n=176) | |
|---------------------------|--|------------------|---|------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3 o 4 (%) |
| Gastrointestinales | | | | |

Tabla 13: Reacciones adversas en >10% de los pacientes con NSCLC en estadio temprano que recibieron tratamiento neoadyuvante con OPDIVO y quimioterapia doble con platino en el CHECKMATE-816

| Reacción adversa | OPDIVO y quimioterapia doble con platino (n=176) | | Quimioterapia doble con platino (n=176) | |
|------------------------------------|--|------------------|---|------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3 o 4 (%) |
| Náuseas | 38 | 0.6 | 45 | 1.1 |
| Constipación | 34 | 0 | 32 | 1.1 |
| Vómitos | 11 | 1.1 | 13 | 0.6 |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^a | 26 | 2.3 | 23 | 1.1 |
| Malestar | 15 | 0.6 | 14 | 0.6 |
| Metabolismo y nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 20 | 1.1 | 23 | 2.3 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea ^b | 20 | 2.3 | 7 | 0 |
| Alopecia | 11 | 0 | 15 | 0 |
| Sistema nervioso | | | | |
| Neuropatía periférica ^c | 13 | 0 | 6 | 0 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye erupción cutánea, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis atópica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción máculopapular y erupción prurítica.

^c Incluye neuropatía periférica, disestesia, hipoestesia, neuropatía periférica motora y neuropatía periférica sensorial.

Tabla 14: Valores de laboratorio seleccionados que empeoraron desde la condición basal^a en >20% de los pacientes con NSCLC en estadio temprano que recibieron tratamiento neoadyuvante con OPDIVO y quimioterapia doble con platino en el CHECKMATE-816

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO y quimioterapia doble con platino ^a | | Quimioterapia doble con platino ^a | |
|----------------------------|---|------------------|--|------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3 o 4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Anemia | 63 | 3.5 | 70 | 6 |
| Neutropenia | 58 | 22 | 58 | 27 |
| Leucopenia | 53 | 5 | 51 | 11 |
| Linfopenia | 38 | 4.7 | 31 | 1.8 |
| Trombocitopenia | 24 | 2.9 | 22 | 3.0 |

Tabla 14: Valores de laboratorio seleccionados que empeoraron desde la condición basal^a en >20% de los pacientes con NSCLC en estadio temprano que recibieron tratamiento neoadyuvante con OPDIVO y quimioterapia doble con platino en el CHECKMATE-816

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO y quimioterapia doble con platino ^a | | Quimioterapia doble con platino ^a | |
|----------------------------|---|------------------|--|------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3 o 4 (%) |
| Química | | | | |
| Hiperglucemia | 37 | 6 | 35 | 2.9 |
| Hipomagnesemia | 25 | 1.2 | 29 | 1.2 |
| Hiponatremia | 25 | 2.4 | 28 | 1.8 |
| Aumento de amilasa | 23 | 3.6 | 13 | 1.8 |
| Aumento de ALT | 23 | 0 | 20 | 1.2 |

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO y quimioterapia doble con platino (rango: 73 a 171 pacientes) y grupo de quimioterapia doble con platino (rango: 68 a 171 pacientes).

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Metastásico

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico: En Combinación con Ipilimumab

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-227, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, multicohorte, de diseño abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente no tratado previamente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK [véase Estudios Clínicos (11.4)]. El ensayo excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg por perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas o quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab fue de 4.2 meses (rango: de 1 día a 25.5 meses): el 39% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante más de 6 meses, y el 23% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante más de 1 año. Las características de la población fueron las siguientes: mediana de edad 64 años (rango: de 26 a 87); el 48% tenían ≥ 65 años de edad, el 76% eran de raza blanca, y el 67% eran de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal era 0 (35%) o 1 (65%), el 85% eran exfumadores o fumadores actuales, el 11% tenían metástasis cerebrales, el 28% tenían histología escamosa, y el 72% tenían histología no escamosa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 58% de los pacientes. OPDIVO e ipilimumab fueron discontinuados por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 53% tuvieron al menos una dosis suspendida por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, diarrea/colitis, neumonitis, hepatitis, embolia pulmonar, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis. Se produjeron reacciones adversas fatales en el 1.7% de los pacientes; estas incluyeron eventos de neumonitis (4 pacientes), miocarditis, lesión renal aguda, shock, hiperglucemia, falla orgánica multisistémica e insuficiencia renal. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, diarrea/colitis, disnea, tos, hepatitis, náuseas, y prurito.

Las Tablas 15 y 16 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el estudio CHECKMATE-227.

Tabla 15: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-227

| Reacción Adversa | OPDIVO e ipilimumab (n=576) | | Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570) | |
|---|--------------------------------|-------------------|---|-------------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^a | 44 | 6 | 42 | 4.4 |
| Pirexia | 18 | 0.5 | 11 | 0.4 |
| Edema ^b | 14 | 0.2 | 12 | 0.5 |
| Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea ^c | 34 | 4.7 | 10 | 0.4 |
| Prurito ^d | 21 | 0.5 | 3.3 | 0 |
| Metabolismo y Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 31 | 2.3 | 26 | 1.4 |
| Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^e | 27 | 1.9 | 16 | 0.7 |
| Artralgia | 13 | 0.9 | 2.5 | 0.2 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea/colitis ^f | 26 | 3.6 | 16 | 0.9 |
| Náuseas | 21 | 1.0 | 42 | 2.5 |
| Constipación | 18 | 0.3 | 27 | 0.5 |
| Vómitos | 13 | 1.0 | 18 | 2.3 |
| Dolor abdominal ^g | 10 | 0.2 | 9 | 0.7 |
| Respiratorias, Torácicas Y Mediastínicas | | | | |
| Disnea ^h | 26 | 4.3 | 16 | 2.1 |
| Tos ⁱ | 23 | 0.2 | 13 | 0 |
| Hepatobiliares | | | | |
| Hepatitis ^j | 21 | 9 | 10 | 1.2 |
| Endocrinas | | | | |
| Hipotiroidismo ^k | 16 | 0.5 | 1.2 | 0 |
| Hipertiroidismo ^l | 10 | 0 | 0.5 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | | |
| Neumonía ^m | 13 | 7 | 8 | 4.0 |
| Sistema Nervioso | | | | |
| Cefalea | 11 | 0.5 | 6 | 0 |

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye edema de párpado, edema de rostro, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico y edema periorbital.

^c Incluye dermatitis autoinmune, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, dermatitis granulomatosa, erupción cutánea generalizada, erupción medicamentosa, eczema dishidrótico, eczema, erupción cutánea exfoliativa, erupción cutánea nodular, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea pustular, erupción cutánea tóxica.

- ^d Incluye prurito y prurito generalizado.
- ^e Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia y dolor de extremidades.
- ^f Incluye colitis, colitis microscópica, colitis ulcerosa, diarrea, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa y enterocolitis viral.
- ^g Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.
- ^h Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
- ⁱ Incluye tos y tos productiva.
- ^j Incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatitis, hepatitis E, daño hepatocelular, hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, hepatitis mediada por la respuesta inmune, pruebas anormales de la función hepática, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas.
- ^k Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, hipotiroidismo primario, tiroiditis, y disminución de triiodotironina libre.
- ^l Comprende disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipertiroidismo y aumento de triiodotironina libre.
- ^m Incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección bacteriana del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía por klebsiella, neumonía por influenza, neumonía viral, neumonía atípica, neumonía organizada.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el estudio CHECKMATE-227 fueron:

Piel y tejido subcutáneo: urticaria, alopecia, eritema multiforme, vitíligo

Gastrointestinales: estomatitis, pancreatitis, gastritis

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: artritis, polimialgia reumática, rabdomiólisis

Sistema nervioso: neuropatía periférica, encefalitis autoinmune

Sangre y sistema linfático: eosinofilia

Trastornos oculares: visión borrosa, uveítis

Cardíacas: fibrilación auricular, miocarditis

Tabla 16: Valores de Laboratorio Que Empeoraron Desde el Nivel Basal^a en $\geq 20\%$ de los Pacientes Que Recibieron OPDIVO e ipilimumab - CHECKMATE-227

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO e Ipilimumab | | Quimioterapia con Doblete de Platino | |
|----------------------------|---------------------|----------------|--------------------------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Anemia | 46 | 3.6 | 78 | 14 |
| Linfopenia | 46 | 5 | 60 | 15 |
| Química | | | | |
| Hiponatremia | 41 | 12 | 26 | 4.9 |
| Aumento de AST | 39 | 5 | 26 | 0.4 |
| Aumento de ALT | 36 | 7 | 27 | 0.7 |
| Aumento de lipasa | 35 | 14 | 14 | 3.4 |
| Aumento de fosfatasa | 34 | 3.8 | 20 | 0.2 |

| Anormalidad de | OPDIVO e Ipilimumab | | Quimioterapia con Doblete de Platino | |
|-----------------------|---------------------|-----|--------------------------------------|-----|
| alcalina | | | | |
| Aumento de amilasa | 28 | 9 | 18 | 1.9 |
| Hipocalcemia | 28 | 1.7 | 17 | 1.3 |
| Hiperpotasemia | 27 | 3.4 | 22 | 0.4 |
| Aumento de creatinina | 22 | 0.9 | 17 | 0.2 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: de 494 a 556 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: de 469 a 542 pacientes).

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico o Recurrente: En Combinación con Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue evaluada en el estudio CHECKMATE-9LA [véase Estudios Clínicos (11.4)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 360 mg administrado cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrado cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 2 ciclos; o quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 4 ciclos. La mediana de la duración de la terapia en la rama de OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue de 6 meses (rango: de 1 día a 19 meses): el 50% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >6 meses, y el 13% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 57% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino. Las reacciones adversas serias más frecuentes (>2%) fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas fatales en 7 (2%) pacientes, que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia.

La terapia del estudio con OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino se discontinuó permanentemente por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 56% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Las Tablas 17 y 18 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-9LA.

Tabla 17: Reacciones Adversas en >10% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino - CHECKMATE-9LA

| Reacción Adversa | OPDIVO e ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino (n=358) | | Quimioterapia con Doblete de Platino (n=349) | |
|------------------|--|----------------|--|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Generales | | | | |

Tabla 17: Reacciones Adversas en >10% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino - CHECKMATE-9LA

| Reacción Adversa | OPDIVO e ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino (n=358) | | Quimioterapia con Doblete de Platino (n=349) | |
|---|--|----------------|--|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Fatiga ^a | 49 | 5 | 40 | 4.9 |
| Pirexia | 14 | 0.6 | 10 | 0.6 |
| Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^b | 39 | 4.5 | 27 | 2.0 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Náuseas | 32 | 1.7 | 41 | 0.9 |
| Diarrea ^c | 31 | 6 | 18 | 1.7 |
| Constipación | 21 | 0.6 | 23 | 0.6 |
| Vómitos | 18 | 2.0 | 17 | 1.4 |
| Dolor abdominal ^d | 12 | 0.6 | 11 | 0.9 |
| Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea ^e | 30 | 4.7 | 10 | 0.3 |
| Prurito ^f | 21 | 0.8 | 2.9 | 0 |
| Alopecia | 11 | 0.8 | 10 | 0.6 |
| Metabolismo y Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 28 | 2.0 | 22 | 1.7 |
| Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas | | | | |
| Tos ^g | 19 | 0.6 | 15 | 0.9 |
| Disnea ^h | 18 | 4.7 | 14 | 3.2 |
| Endocrinas | | | | |
| Hipotiroidismo ⁱ | 19 | 0.3 | 3.4 | 0 |
| Sistema Nervioso | | | | |
| Cefalea | 11 | 0.6 | 7 | 0 |
| Mareos ^j | 11 | 0.6 | 6 | 0 |

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTCAE v4.

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor de flanco, espasmos musculares, dolor de pecho musculoesquelético, trastorno musculoesquelético, osteítis, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho no cardíaco, artralgia, artritis, artropatía, derrame articular, artropatía psoriásica, sinovitis.

^c Incluye colitis, colitis ulcerosa, diarrea y enterocolitis.

^d Incluye malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal.

^e Incluye acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa generalizada, eczema, queratoderma blenorragica, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea morbiliforme, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, exfoliación dérmica, reacción dérmica, toxicidad dérmica, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.

- f Incluye prurito y prurito generalizado.
- g Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de vías respiratorias superiores.
- h Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
- i Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, tiroiditis y disminución de triiodotironina libre.
- j Incluye mareos, vértigo y vértigo posicional.

Tabla 18: Valores de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal^a en >20% de los Pacientes Tratados con OPDIVO e Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino - CHECKMATE-9LA

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO e Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino | | Quimioterapia con Doblete de Platino | |
|-------------------------------|--|----------------|--------------------------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Anemia | 70 | 9 | 74 | 16 |
| Linfopenia | 41 | 6 | 40 | 11 |
| Neutropenia | 40 | 15 | 42 | 15 |
| Leucopenia | 36 | 10 | 40 | 9 |
| Trombocitopenia | 23 | 4.3 | 24 | 5 |
| Química | | | | |
| Hiperglucemia | 45 | 7 | 42 | 2.6 |
| Hiponatremia | 37 | 10 | 27 | 7 |
| Aumento de ALT | 34 | 4.3 | 24 | 1.2 |
| Aumento de lipasa | 31 | 12 | 10 | 2.2 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 31 | 1.2 | 26 | 0.3 |
| Aumento de amilasa | 30 | 7 | 19 | 1.3 |
| Aumento de AST | 30 | 3.5 | 22 | 0.3 |
| Hipomagnesemia | 29 | 1.2 | 33 | 0.6 |
| Hipocalcemia | 26 | 1.4 | 22 | 1.8 |
| Aumento de creatinina | 26 | 1.2 | 23 | 0.6 |
| Hiperpotasemia | 22 | 1.7 | 21 | 2.1 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (rango: de 197 a 347 pacientes) y grupo de quimioterapia con doblete de platino (rango: de 191 a 335 pacientes).

Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC Metastásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-017, un ensayo multicéntrico, abierto, randomizado, realizado en pacientes con NSCLC escamoso metastásico y progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual basado en platino previo y en el CHECKMATE-057, un ensayo randomizado, de diseño abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico y progresión durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino [véase Estudios Clínicos (11.4)]. Estos ensayos excluyeron a pacientes con enfermedad autoinmune activa, con afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica o con enfermedad pulmonar intersticial sintomática. Los pacientes recibieron 3 mg/kg de OPDIVO por perfusión

intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa a razón cada 3 semanas. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con OPDIVO en el CHECKMATE-017 fue de 3.3 meses (rango: 1 día a 21.7+ meses) y en el CHECKMATE-057 fue de 2.6 meses (rango: 0 a 24.0+ meses). En el CHECKMATE-017, el 36% de los pacientes recibieron OPDIVO durante al menos 6 meses y el 18% de los pacientes recibieron OPDIVO durante al menos 1 año, y en el CHECKMATE-057, el 30% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 1 año.

En ambos ensayos, la mediana de la edad de los pacientes tratados con OPDIVO fue de 61 años (rango: 37 a 85); el 38% tenían ≥65 años de edad, el 61% eran de sexo masculino, y el 91% eran de raza blanca. El 10% de los pacientes tenían metástasis cerebral, y su estado funcional ECOG era de 0 (26%) o 1 (74%).

En el CHECKMATE-057, en la rama de OPDIVO, siete muertes se debieron a infección, incluido un caso de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, cuatro muertes se debieron a embolia pulmonar, y una muerte se debió a encefalitis límbica. Se produjeron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado en el 11% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes a raíz de una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en ≥2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, pirexia, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria. En ambos ensayos, las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disnea y disminución del apetito.

Las Tablas 19 y 20 sintetizan reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el CHECKMATE-057.

Tabla 19: Reacciones Adversas Que Ocurrieron en ≥10% de los Pacientes Tratados con OPDIVO y con Mayor Incidencia que con Docetaxel (Diferencia Entre Ramas de ≥5% Todos los Grados o ≥2% Grados 3-4) CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

| Reacción Adversa | OPDIVO (n=418) | | Docetaxel (n=397) | |
|---|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Respiratorios, Torácicos Y Mediastínicos | | | | |
| Tos | 31 | 0.7 | 24 | 0 |
| Del Metabolismo y la Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 28 | 1.4 | 23 | 1.5 |
| De la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | |
| Prurito | 10 | 0.2 | 2.0 | 0 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con OPDIVO y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel y que no se enumeran en

otra parte de la sección 6 incluyen: fatiga/astenia (48% todos los grados, 5% de Grado 3-4), dolor musculoesquelético (33% todos los grados), derrame pleural (4.5% todos los grados), embolia pulmonar (3.3% todos los grados).

Tabla 20: Anormalidades de Laboratorio de Empeoramiento Respecto del Nivel Basal^a que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con OPDIVO para Todos los Grados de NCI CTCAE y con Una Mayor Incidencia que con Docetaxel (Diferencia Entre Ramas $\geq 5\%$ Todos los Grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

| Anormalidad de Laboratorio | Porcentaje de Pacientes con un Empeoramiento en los Análisis de Laboratorio Desde la Condición Basal ^a | | | |
|-------------------------------|---|----------------|----------------------|----------------|
| | OPDIVO | | Docetaxel | |
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Química | | | | |
| Hiponatremia | 35 | 7 | 34 | 4.9 |
| Aumento de AST | 27 | 1.9 | 13 | 0.8 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 26 | 0.7 | 18 | 0.8 |
| Aumento de ALT | 22 | 1.7 | 17 | 0.5 |
| Aumento de creatinina | 18 | 0 | 12 | 0.5 |
| Aumento de TSH ^b | 14 | N/A | 6 | N/A |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 405 a 417 pacientes) y grupo de docetaxel (rango: 372 a 390 pacientes); excepto por TSH: grupo de OPDIVO n=314 y grupo de docetaxel n=297.

^b No calificado según NCI CTCAE v4.

Mesotelioma Pleural Maligno

La seguridad de OPDIVO en combinación con ipilimumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta de etiqueta abierta, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irreseccable no tratado previamente [véase Estudios Clínicos (11.5)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 30 minutos por perfusión intravenosa cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos por perfusión intravenosa cada 6 semanas por un máximo de por un máximo de 2 años; o quimioterapia con doblete de platino por un máximo de 6 pueden dejar por hasta o si no usar por un máximo de ciclos. La mediana de la duración de la terapia en los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab fue de 5.6 meses (rango: 0 a 26.2 meses); el 48% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, pirexia, diarrea, neumonitis, derrame pleural, disnea, lesión renal aguda, reacciones relacionadas con la perfusión, dolor musculoesquelético y embolia pulmonar. Se produjeron reacciones adversas letales en 4 (1.3%) pacientes, que incluyeron neumonitis, insuficiencia cardíaca aguda, sepsis y encefalitis.

Tanto OPDIVO como ipilimumab se discontinuaron permanentemente debido a reacciones adversas en el 23% de los pacientes, y el 52% tuvo al menos una dosis suspendida debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción dérmica, diarrea, disnea, náuseas, disminución del apetito, tos y prurito.

Las Tablas 21 y 22 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-743.

Tabla 21: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-743

| Reacción Adversa | OPDIVO e Ipilimumab (n=300) | | Quimioterapia (n=284) | |
|---|--------------------------------|----------------|--------------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^a | 43 | 4.3 | 45 | 6 |
| Pirexia ^b | 18 | 1.3 | 4.6 | 0.7 |
| Edema ^c | 17 | 0 | 8 | 0 |
| Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^d | 38 | 3.3 | 17 | 1.1 |
| Artralgia | 13 | 1.0 | 1.1 | 0 |
| Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción dérmica ^e | 34 | 2.7 | 11 | 0.4 |
| Prurito ^f | 21 | 1.0 | 1.4 | 0 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea ^g | 32 | 6 | 12 | 1.1 |
| Náuseas | 24 | 0.7 | 43 | 2.5 |
| Constipación | 19 | 0.3 | 30 | 0.7 |
| Dolor abdominal ^h | 15 | 1 | 10 | 0.7 |
| Vómitos | 14 | 0 | 18 | 2.1 |
| Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas | | | | |
| Disnea ⁱ | 27 | 2.3 | 16 | 3.2 |
| Tos ^j | 23 | 0.7 | 9 | 0 |
| Metabolismo y Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 24 | 1.0 | 25 | 1.4 |
| Endocrinas | | | | |
| Hipotiroidismo ^k | 15 | 0 | 1.4 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^l | 12 | 0.3 | 7 | 0 |
| Neumonía ^m | 10 | 4.0 | 4.2 | 2.1 |

^a Incluye fatiga y astenia.

^b Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.

^c Incluye edema, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el flanco, contracciones musculares involuntarias, espasmos musculares, temblores musculares, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, polimialgia reumática y dolor espinal.

^e Incluye erupción dérmica, acné, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, dermatitis ampollosa, dermatitis por contacto, dermatitis, erupción por fármacos, eccema dishidrótico, eccema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción

generalizada, dermatitis granulomatosa, queratoderma blenorragica, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción nodular, erupción papular, dermatitis psoriasiforme, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, exfoliación cutánea, reacción cutánea, toxicidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, erupción cutánea tóxica y urticaria.

^f Incluye prurito, prurito alérgico y prurito generalizado.

^g Incluye diarrea, colitis, enteritis, enteritis infecciosa, enterocolitis, enterocolitis infecciosa, colitis microscópica, colitis ulcerosa y enterocolitis viral.

^h Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

ⁱ Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.

^j Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

^k Incluye hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, disminución de triiodotironina libre, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo primario, tiroiditis, e hipotiroidismo autoinmune.

^l Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

^m Incluye neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por aspiración y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Tabla 22: Valores de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal^a en $\geq 20\%$ de los Pacientes Tratados con OPDIVO e Ipilimumab - CHECKMATE-743

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO e Ipilimumab | | Quimioterapia | |
|-------------------------------|---------------------|----------------|----------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Química | | | | |
| Hiperglucemia | 53 | 3.7 | 34 | 1.1 |
| Aumento de AST | 38 | 7 | 17 | 0 |
| Aumento de ALT | 37 | 7 | 15 | 0.4 |
| Aumento de lipasa | 34 | 13 | 9 | 0.8 |
| Hiponatremia | 32 | 8 | 21 | 2.9 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 31 | 3.1 | 12 | 0 |
| Hiperpotasemia | 30 | 4.1 | 16 | 0.7 |
| Hipocalcemia | 28 | 0 | 16 | 0 |
| Aumento de amilasa | 26 | 5 | 13 | 0.9 |
| Aumento de creatinina | 20 | 0.3 | 20 | 0.4 |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 43 | 8 | 57 | 14 |
| Anemia | 43 | 2.4 | 75 | 15 |

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 109 a 297 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 90 a 276 pacientes).

Carcinoma de Células Renales Avanzado

Primera Línea en Carcinoma de Células Renales

CHECKMATE-214

La seguridad de OPDIVO con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-214, un estudio randomizado, abierto, en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente, que recibieron OPDIVO 3 mg/kg

durante 60 minutos con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de OPDIVO como agente único en una dosis de 3 mg/kg por perfusión intravenosa cada 2 semanas (n=547) o sunitinib 50 mg administrado por vía oral diariamente durante las primeras 4 semanas de un ciclo de 6 semanas (n=535) [véase Estudios Clínicos (11.6)]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.9 meses (rango: 1 día a 21.4+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab, y de 7.8 meses (rango: 1 día a 20.2+ meses) en pacientes tratados con sunitinib. En este estudio, el 57% de los pacientes de la rama de OPDIVO e ipilimumab estuvieron expuestos al tratamiento durante ≥ 6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante ≥ 1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab. El 54% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos 2% de los pacientes tratados con OPDIVO más ipilimumab fueron diarrea, pirexia, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis; en pacientes tratados con sunitinib, fueron neumonía, derrame pleural y disnea.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito. Las anomalías de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia, aumento de amilasa y linfopenia.

Tablas 23 y 24 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en $>15\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab en el CHECKMATE-214.

Tabla 23: Reacciones Adversas de Grado 1-4 en $>15\%$ de los Pacientes que Recibieron OPDIVO más Ipilimumab - CHECKMATE-214

| Reacción Adversa | Cohorte de OPDIVO más Ipilimumab (n=547) | | Sunitinib (n=535) | |
|---|--|------------|-------------------|------------|
| | Grados 1-4 | Grados 3-4 | Grados 1-4 | Grados 3-4 |
| Reacción Adversa | 99 | 65 | 99 | 76 |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^a | 58 | 8 | 69 | 13 |
| Pirexia | 25 | 0.7 | 17 | 0.6 |
| Edema ^b | 16 | 0.5 | 17 | 0.6 |
| De la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción ^c | 39 | 3.7 | 25 | 1.1 |
| Prurito/prurito generalizado | 33 | 0.5 | 11 | 0 |
| Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | | | |
| Tos/tos productiva | 28 | 0.2 | 25 | 0.4 |
| Disnea/disnea de esfuerzo | 20 | 2.4 | 21 | 2.1 |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | |

| | | | | |
|---|----|-----|----|-----|
| Diarrea | 38 | 4.6 | 58 | 6 |
| Náuseas | 30 | 2.0 | 43 | 1.5 |
| Vómitos | 20 | 0.9 | 28 | 2.1 |
| Dolor abdominal | 19 | 1.6 | 24 | 1.9 |
| Estreñimiento | 17 | 0.4 | 18 | 0 |
| Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^d | 37 | 4.0 | 40 | 2.6 |
| Artralgia | 23 | 1.3 | 16 | 0 |
| Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | | | |
| Tos/tos productiva | 28 | 0.2 | 25 | 0.4 |
| Disnea/disnea de esfuerzo | 20 | 2.4 | 21 | 2.1 |
| Del metabolismo y la Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 21 | 1.8 | 29 | 0.9 |
| Del sistema Nervioso | | | | |
| Cefalea | 19 | 0.9 | 23 | 0.9 |
| Trastornos Endocrinos | | | | |
| Hipotiroidismo | 18 | 0.4 | 27 | 0.2 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, bullosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, máculopapular, papular, prurítica y pustular, y erupción fija por medicamento.

^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 24: Valores de Laboratorio de Grado 1-4 que Empeoraron Desde el Valor Basal^a en >15% de los Pacientes Tratados con OPDIVO más Ipilimumab - CHECKMATE-214

| Anormalidad de Laboratorio | Cohorte de OPDIVO más Ipilimumab | | Sunitinib | |
|-------------------------------|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Química | | | | |
| Aumento de lipasa | 48 | 20 | 51 | 20 |
| Aumento de creatinina | 42 | 2.1 | 46 | 1.7 |
| Aumento de ALT | 41 | 7 | 44 | 2.7 |
| Aumento de AST | 40 | 4.8 | 60 | 2.1 |
| Aumento de amilasa | 39 | 12 | 33 | 7 |
| Hiponatremia | 39 | 10 | 36 | 7 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 29 | 2.0 | 32 | 1.0 |
| Hiperpotasemia | 29 | 2.4 | 28 | 2.9 |
| Hipocalcemia | 21 | 0.4 | 35 | 0.6 |
| Hipomagnesemia | 16 | 0.4 | 26 | 1.6 |
| Hematología | | | | |

| | | | | |
|------------|----|-----|----|----|
| Anemia | 43 | 3.0 | 64 | 9 |
| Linfopenia | 36 | 5 | 63 | 14 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO más ipilimumab (rango: 490 a 538 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 485 a 523 pacientes).

Además, entre los pacientes con TSH inferior o igual al límite superior del rango normal (ULN) en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento mayor que el ULN en el grupo de OPDIVO más ipilimumab en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

CHECKMATE-9ER

La seguridad de OPDIVO con cabozantinib fue evaluada en el CHECKMATE-9ER, un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con RCC avanzado sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg durante 30 minutos cada 2 semanas con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez al día (n=320) o sunitinib 50 mg al día, administrado por vía oral durante 4 semanas de tratamiento seguidas por 2 semanas sin tratamiento (n=320) [véase Estudios Clínicos (11.6)]. Cabozantinib podía interrumpirse o reducirse a 20 mg por día o 20 mg día por medio. La mediana de la duración del tratamiento fue de 14 meses (rango: 0.2 a 27 meses) en pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib. En este ensayo, el 82% de los pacientes en el brazo de OPDIVO y cabozantinib estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 60% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de un año.

Se presentaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes que recibieron OPDIVO y cabozantinib. Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron diarrea, neumonía, neumonitis, embolia pulmonar, infección del tracto urinario e hiponatremia. Se presentaron perforaciones intestinales mortales en 3 (0.9%) pacientes.

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación de OPDIVO o cabozantinib en el 20% de los pacientes: 7% con OPDIVO solamente, 8% con cabozantinib solamente y 6% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo. Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción o reducción de dosis de OPDIVO o cabozantinib en el 83% de los pacientes: 3% con OPDIVO solamente, 46% con cabozantinib solamente y 21% con ambos fármacos debido a la misma reacción adversa al mismo tiempo, y 6% con ambos fármacos secuencialmente.

Las reacciones adversas más comunes reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y cabozantinib fueron diarrea, fatiga, hepatotoxicidad, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, erupción cutánea, hipertensión, hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, náuseas, disgeusia, dolor abdominal, tos e infección del tracto respiratorio superior.

Las Tablas 25 y 26 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio en el estudio CHECKMATE-9ER.

Tabla 25: Reacciones Adversas en $>15\%$ de los Pacientes que Recibieron OPDIVO y Cabozantinib - CHECKMATE-9ER

| Reacción Adversa | OPDIVO y Cabozantinib (n=320) | | Sunitinib (n=320) | |
|------------------|----------------------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |

Tabla 25: Reacciones Adversas en >15% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO y Cabozantinib - CHECKMATE-9ER

| Reacción Adversa | OPDIVO y Cabozantinib (n=320) | | Sunitinib (n=320) | |
|---|----------------------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 64 | 7 | 47 | 4.4 |
| Náusea | 27 | 0.6 | 31 | 0.3 |
| Dolor abdominal ^a | 22 | 1.9 | 15 | 0.3 |
| Vómito | 17 | 1.9 | 21 | 0.3 |
| Dispepsia ^b | 15 | 0 | 22 | 0.3 |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^c | 51 | 8 | 50 | 8 |
| Hepatobiliares | | | | |
| Hepatotoxicidad ^d | 44 | 11 | 26 | 5 |
| Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar | 40 | 8 | 41 | 8 |
| Estomatitis ^e | 37 | 3.4 | 46 | 4.4 |
| Erupción cutánea ^f | 36 | 3.1 | 14 | 0 |
| Prurito | 19 | 0.3 | 4.4 | 0 |
| Vasculares | | | | |
| Hipertensión ^g | 36 | 13 | 39 | 14 |
| Endocrinas | | | | |
| Hipotiroidismo ^h | 34 | 0.3 | 30 | 0.3 |
| Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ⁱ | 33 | 3.8 | 29 | 3.1 |
| Artralgia | 18 | 0.3 | 9 | 0.3 |
| Metabolismo y Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 28 | 1.9 | 20 | 1.3 |
| Sistema nervioso | | | | |
| Disgeusia | 24 | 0 | 22 | 0 |
| Cefalea | 16 | 0 | 12 | 0.6 |
| Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas | | | | |
| Tos ^j | 20 | 0.3 | 17 | 0 |
| Disfonía | 17 | 0.3 | 3.4 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^k | 20 | 0.3 | 8 | 0.3 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^b Incluye enfermedad de reflujo gastroesofágico.

^c Incluye astenia.

^d Incluye hepatotoxicidad, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamyl transferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por el fármaco, aumento de enzimas hepáticas, hepatitis, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la

- función hepática, anomalías en las pruebas de la función hepática, aumento de transaminasas e insuficiencia hepática.
- ^e Incluye inflamación de la mucosa, aftas y ulceraciones orales.
 - ^f Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.
 - ^g Incluye aumento de la presión arterial y aumento de la presión arterial sistólica.
 - ^h Incluye hipotiroidismo primario.
 - ⁱ Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético en el pecho, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.
 - ^j Incluye tos productiva.
 - ^k Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Tabla 26: Valores de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal^a en >20% de los Pacientes Tratados con OPDIVO y Cabozantinib - CHECKMATE-9ER

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO y Cabozantinib | | Sunitinib | |
|-------------------------------|-----------------------|----------------|----------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Química | | | | |
| Aumento de ALT | 79 | 9.8 | 39 | 3.5 |
| Aumento de AST | 77 | 7.9 | 57 | 2.6 |
| Hipofosfatemia | 69 | 28 | 48 | 10 |
| Hipocalcemia | 54 | 1.9 | 24 | 0.6 |
| Hipomagnesemia | 47 | 1.3 | 25 | 0.3 |
| Hiperglucemia | 44 | 3.5 | 44 | 1.7 |
| Hiponatremia | 43 | 11 | 36 | 12 |
| Aumento de lipasa | 41 | 14 | 38 | 13 |
| Aumento de amilasa | 41 | 10 | 28 | 6 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 41 | 2.8 | 37 | 1.6 |
| Aumento de creatinina | 39 | 1.3 | 42 | 0.6 |
| Hiperpotasemia | 35 | 4.7 | 27 | 1 |
| Hipoglucemia | 26 | 0.8 | 14 | 0.4 |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 42 | 6.6 | 45 | 10 |
| Trombocitopenia | 41 | 0.3 | 70 | 9.7 |
| Anemia | 37 | 2.5 | 61 | 4.8 |
| Leucopenia | 37 | 0.3 | 66 | 5.1 |
| Neutropenia | 35 | 3.2 | 67 | 12 |

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición basal de laboratorios y al menos una medición adicional disponible durante el estudio: grupo de OPDIVO y cabozantinib (rango: 170 a 317 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 173 a 311 pacientes).

Carcinoma de Células Renales Tratado Previamente

CHECKMATE-025

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-025, un ensayo randomizado, de diseño abierto, en el cual 803 pacientes con RCC avanzado que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de al menos un régimen de tratamiento anti-angiogénico recibieron

3 mg/kg de OPDIVO cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397) [véase Estudios Clínicos (11.6)]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5.5 meses (rango: 1 día a 29.6+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 3.7 meses (rango: 6 días a 25.7+ meses) en pacientes tratados con everolimus.

La tasa de mortalidad durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis fue del 4.7% en la rama de OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron OPDIVO. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con OPDIVO. El 44% de los pacientes que recibieron OPDIVO tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentes en al menos el 2% de los pacientes fueron lesión renal aguda, derrame pleural, neumonía, diarrea e hipercalcemia. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, tos, náuseas, erupción, disnea, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda y artralgia. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes incluyen aumento de creatinina, linfopenia, anemia, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina, hiponatremia, aumento de triglicéridos e hiperpotasemia. Además, entre los pacientes con TSH <ULN en condición basal, una mayor proporción de pacientes experimentó una elevación emergente del tratamiento de TSH >ULN en el grupo OPDIVO en comparación con el grupo de everolimus (26% y 14%, respectivamente).

Las Tablas 27 y 28 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-025.

Tabla 27: Reacciones Adversas de Grado 1-4 en >15% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO CHECKMATE-025

| Reacción Adversa | OPDIVO (n=406) | | Everolimus (n=397) | |
|---|-------------------|----------------|-----------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Reacción Adversa | 98 | 56 | 96 | 62 |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^a | 56 | 6 | 57 | 7 |
| Pirexia | 17 | 0.7 | 20 | 0.8 |
| Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | | | |
| Tos/ tos productiva | 34 | 0 | 38 | 0.5 |
| Disnea/ disnea de esfuerzo | 27 | 3.0 | 31 | 2.0 |
| Infección respiratoria superior ^b | 18 | 0 | 11 | 0 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Náuseas | 28 | 0.5 | 29 | 1 |
| Diarrea ^c | 25 | 2.2 | 32 | 1.8 |
| Estreñimiento | 23 | 0.5 | 18 | 0.5 |
| Vómitos | 16 | 0.5 | 16 | 0.5 |

| De la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | |
|---|----|-----|----|-----|
| Erupción ^d | 28 | 1.5 | 36 | 1.0 |
| Prurito/ prurito generalizado | 19 | 0 | 14 | 0 |
| Del Metabolismo y la Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 23 | 1.2 | 30 | 1.5 |
| Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Artralgia | 20 | 1.0 | 14 | 0.5 |
| Dolor de espalda | 21 | 3.4 | 16 | 2.8 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia, disminución de la actividad, fatiga y malestar

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección respiratoria superior de origen viral infección de vías respiratorias superiores (URI, por sus siglas en inglés).

^c Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

^d Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica, eritema multiforme y eritema.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el CHECKMATE-025 fueron las siguientes:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: edema periférico/ edema

Trastornos gastrointestinales: dolor/ malestar abdominal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor de extremidades, dolor musculoesquelético

Trastornos del sistema nerviosos cefalea/ migraña, neuropatía periférica

Investigaciones: descenso de peso

Trastornos dérmicos: Eritrodisestesia palmo-plantar

Tabla 28: Valores de Laboratorio de Grado 1-4 de Empeoramiento Respecto del Nivel Basal^a en >15% de los Pacientes Tratados con OPDIVO - CHECKMATE-025

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO | | Everolimus | |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 42 | 6 | 53 | 11 |
| Anemia | 39 | 8 | 69 | 16 |
| Química | | | | |
| Aumento de creatinina | 42 | 2.0 | 45 | 1.6 |
| Aumento de AST | 33 | 2.8 | 39 | 1.6 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 32 | 2.3 | 32 | 0.8 |
| Hiponatremia | 32 | 7 | 26 | 6 |

| | | | | |
|--------------------------|----|-----|----|-----|
| Hiperpotasemia | 30 | 4.0 | 20 | 2.1 |
| Hipocalcemia | 23 | 0.9 | 26 | 1.3 |
| Aumento de ALT | 22 | 3.2 | 31 | 0.8 |
| Hipercalcemia | 19 | 3.2 | 6 | 0.3 |
| Lípidos | | | | |
| Aumento de triglicéridos | 32 | 1.5 | 67 | 11 |
| Aumento de colesterol | 21 | 0.3 | 55 | 1.4 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 259 a 401 pacientes) y grupo de everolimus (rango: 257 a 376 pacientes).

Linfoma de Hodgkin Clásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en 266 pacientes adultos con cHL (243 pacientes en el CHECKMATE-205 y 23 pacientes en el CHECKMATE-039) [véase Estudios Clínicos (11.7)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg como perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable.

La mediana de la edad fue de 34 años (rango: 18 a 72), el 98% de los pacientes habían recibido HSCT autólogo, ninguno había recibido HSCT alogénico, y el 74% había recibido brentuximab vedotina. La mediana del número de regímenes sistémicos previos fue 4 (rango: 2 a 15). Los pacientes recibieron una mediana de 23 dosis (ciclos) de OPDIVO (rango: 1 a 48), con una mediana de la duración de la terapia de 11 meses (rango: 0 a 23 meses).

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 1% de los pacientes fueron neumonía, reacciones relacionadas con la perfusión, pirexia, colitis o diarrea, derrame pleural, neumonitis, y erupción cutánea. Once pacientes murieron por causas no relacionadas a la progresión de la enfermedad: 3 por reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de nivolumab, 2 por infección de 8 a 9 meses después de completar nivolumab, y 6 por complicaciones del HSCT alogénico. Se produjeron reacciones adversas serias en el 26% de los pacientes. Se produjeron retrasos de la dosis por reacciones adversas en el 34% de los pacientes. OPDIVO se suspendió debido a reacciones adversas en el 7% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron neumonía, reacciones relacionadas con la perfusión, pirexia, colitis o diarrea, derrame pleural, neumonitis y erupción cutánea. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) entre todos los pacientes fueron infección del tracto respiratorio superior, fatiga, tos, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, náuseas y prurito.

Las Tablas 29 y 30 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-205 y el CHECKMATE-039.

Tabla 29: Reacciones Adversas No de Laboratorio que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con cHL - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

| Reacción Adversa ^a | OPDIVO (n=266) | |
|-------------------------------|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |

| Reacción Adversa ^a | OPDIVO (n=266) | |
|--|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Infecciones | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^b | 44 | 0.8 |
| Neumonía/ bronconeumonía ^c | 13 | 3.8 |
| Congestión nasal | 11 | 0 |
| Generales | | |
| Fatiga ^d | 39 | 1.9 |
| Pirexia | 29 | <1 |
| Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | |
| Tos/tos productiva | 36 | 0 |
| Disnea/disnea de esfuerzo | 15 | 1.5 |
| Gastrointestinales | | |
| Diarrea ^e | 33 | 1.5 |
| Náuseas | 20 | 0 |
| Vómitos | 19 | <1 |
| Dolor abdominal ^f | 16 | <1 |
| Constipación | 14 | 0.4 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | |
| Dolor musculoesquelético ^g | 26 | 1.1 |
| Artralgia | 16 | <1 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | |
| Erupción ^h | 24 | 1.5 |
| Prurito | 20 | 0 |
| Del Sistema Nervioso | | |
| Cefalea | 17 | <1 |
| Neuropatía periférica ⁱ | 12 | <1 |
| Lesiones, Intoxicación y Complicaciones de los Procedimientos | | |
| Reacción relacionada con la perfusión | 14 | <1 |
| Trastornos Endocrinos | | |
| Hipotiroidismo/tiroiditis | 12 | 0 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

- ^a Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab, independientemente de la causalidad. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron hasta 30 días después de completado el régimen inicial de nivolumab.
- ^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis y sinusitis.
- ^c Incluye neumonía bacteriana, neumonía micoplásmica y neumonía por pneumocystis jirovecii.
- ^d Incluye astenia.
- ^e Incluye colitis.
- ^f Incluye malestar abdominal y dolor abdominal superior.
- ^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello y dolor de extremidades.
- ^h Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, y erupción descrita como macular, papular, máculopapular, prurítica, exfoliativa o acneiforme.
- ⁱ Incluye hiperestesia, hipoestesia, parestesia, disestesia, neuropatía motriz periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía. Estos números son específicos para eventos emergentes del tratamiento.

Información adicional sobre reacciones adversas clínicamente importantes:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune: En los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el 6.0% (16/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4.9% (13/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO (un caso de Grado 3 y doce casos de Grado 2). La mediana del tiempo hasta su presentación fue de 4.5 meses (rango: 5 días a 12 meses). Los trece pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y se observó la resolución en doce de ellos. Cuatro pacientes discontinuaron permanentemente OPDIVO debido a neumonitis. Ocho pacientes continuaron OPDIVO (tres después de una demora de la dosis), de los cuales dos presentaron recurrencia de la neumonitis.

Neuropatía periférica: En los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, se reportó neuropatía periférica emergente del tratamiento en el 12% (31/266) de todos los pacientes que recibieron OPDIVO. Veintiocho pacientes (11%) tuvieron neuropatía periférica de nuevo inicio, y 3 pacientes tuvieron empeoramiento de la neuropatía desde la condición basal. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 50 días (rango: 1 a 309 días).

Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO: De los 17 pacientes con cHL de los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 que se sometieron a un HSCT alogénico después del tratamiento con OPDIVO, 6 pacientes (35%) murieron por complicaciones relacionadas con el trasplante. Se produjeron cinco muertes en el contexto de GVHD severa (Grado 3 a 4) o refractaria. Se produjo GVHD hiperaguda en 2 pacientes (12%), y se reportó GVHD de Grado 3 o superior en 5 pacientes (29%). Se produjo VOD hepática en 1 paciente, que recibió HSCT alogénico acondicionado de intensidad reducida y falleció por GVHD y falla multiorgánica.

La Tabla 30 sintetiza las anormalidades de laboratorio en pacientes con cHL. Las anormalidades de laboratorio emergentes del tratamiento más frecuentes ($\geq 20\%$) incluyeron citopenias, anormalidades de la función hepática y aumento de lipasa. Otros hallazgos comunes ($\geq 10\%$) incluyeron aumento de creatinina, anormalidades electrolíticas y aumento de amilasa.

Tabla 30: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO ^a (n=266) | |
|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| | Todos los Grados (%) ^b | Grados 3-4 (%) ^b |
| Hematología | | |
| Leucopenia | 38 | 4.5 |
| Neutropenia | 37 | 5 |
| Trombocitopenia | 37 | 3.0 |
| Linfopenia | 32 | 11 |
| Anemia | 26 | 2.6 |
| Química^c | | |
| Aumento de AST | 33 | 2.6 |
| Aumento de ALT | 31 | 3.4 |
| Aumento de lipasa | 22 | 9 |

| | | |
|-------------------------------|----|-----|
| Aumento de fosfatasa alcalina | 20 | 1.5 |
| Hiponatremia | 20 | 1.1 |
| Hipopotasemia | 16 | 1.9 |
| Aumento de creatinina | 16 | <1 |
| Hipocalcemia | 15 | <1 |
| Hiperpotasemia | 15 | 1.5 |
| Hipomagnesemia | 14 | <1 |
| Aumento de amilasa | 13 | 1.5 |
| Aumento de bilirrubina | 11 | 1.5 |

- ^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: rango: 203 a 266 pacientes.
- ^b Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron dentro de los 30 días de completado el régimen inicial de nivolumab.
- ^c Además, en la población de seguridad, se reportó hiperglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 27 de 69 (39%) pacientes evaluables e hipoglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 11 de 69 (16%).

Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello Recurrente o Metastásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-141, un ensayo randomizado, con control activo, abierto, multicéntrico, en pacientes con SCCHN recurrente o metastásico y progresión durante o dentro de los 6 meses después de haber recibido una terapia previa basada en platino [*véase Estudios Clínicos (11.8)*]. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, o carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe, carcinoma de células escamosas de histología primaria desconocida, de glándulas salivales o de histologías no escamosas (por ejemplo, melanoma de mucosa). Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=236) o un agente a elección del investigador cetuximab (dosis inicial de 400 mg/m² por vía intravenosa seguida por 250 mg/m² semanalmente), o metotrexato (40 a 60 mg/m² por vía intravenosa semanalmente), o docetaxel (30 a 40 mg/m² por vía intravenosa semanalmente). La mediana de la duración de la exposición a nivolumab fue de 1.9 meses (rango: 1 día a 16.1+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 18% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses y el 2.5% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

La mediana de la edad de todos los pacientes randomizados fue de 60 años (rango: 28 a 83); el 28% de los pacientes del grupo de OPDIVO tenían ≥65 años de edad, y el 37% del grupo comparador tenían ≥65 años de edad; el 83% eran de sexo masculino, y el 83% blancos, el 12% asiáticos y el 4% negros. El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (20%) o 1 (78%); el 45% de los pacientes recibieron una sola línea de terapia sistémica previa, mientras que el 55% restante de los pacientes recibieron dos o más líneas de terapia previas, y el 90% recibió radioterapia previa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado en el 14% de los pacientes y fue demorado en el 24% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio ocurridas en pacientes con SCCHN

generalmente fueron similares a las ocurridas en pacientes con melanoma y NSCLC. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, disnea, insuficiencia respiratoria, infección de las vías respiratorias y septicemia. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron tos y disnea.

Las anormalidades de laboratorio más comunes ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron aumento de fosfatasa alcalina, aumento de amilasa, hipercalcemia, hiperpotasemia y aumento de TSH.

Tratamiento Adyuvante del Carcinoma Urotelial

La seguridad de OPDIVO se evaluó en el CHECKMATE-274, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de OPDIVO adyuvante versus placebo en pacientes adultos que se sometieron a resección radical del UC originado en la vejiga o el tracto urinario superior (pelvis renal o uréter) y presentaron alto riesgo de recurrencia [véase Estudios Clínicos (11.9)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=351) o placebo (n=348) hasta la recurrencia o toxicidad inaceptable durante un máximo de 1 año. La mediana de duración del tratamiento con OPDIVO fue de 8.8 meses (rango: 0 a 12.5).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes tratados con OPDIVO. La reacción adversa seria más frecuente notificada en $\geq 2\%$ de los pacientes fue la infección del tracto urinario. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1% de los pacientes, que incluyeron eventos de neumonitis (0.6%). OPDIVO se discontinuó por reacciones adversas en el 18% de los pacientes. OPDIVO se retrasó por reacciones adversas en el 33% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron erupción cutánea, fatiga, diarrea, prurito, dolor musculoesquelético e infección del tracto urinario.

Las Tablas 31 y 32 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ensayo CHECKMATE-274.

Tabla 31: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-274

| Reacción adversa | OPDIVO (n=351) | | Placebo (n=348) | |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | |
| Erupción dérmica ^a | 36 | 1.7 | 19 | 0.3 |
| Prurito | 30 | 0 | 16 | 0 |
| Generales | | | | |
| Fatiga / astenia | 36 | 1.1 | 32 | 0.3 |
| Pirexia | 10 | 0.3 | 10 | 0.3 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea ^b | 30 | 2.8 | 27 | 1.7 |
| Náusea | 16 | 0.6 | 13 | 0 |
| Dolor abdominal ^c | 15 | 0.9 | 15 | 0.6 |
| Constipación | 13 | 0.3 | 15 | 0.3 |

Tabla 31: Reacciones adversas reportadas en ≥10% de los pacientes - CHECKMATE-274

| Reacción adversa | OPDIVO (n=351) | | Placebo (n=348) | |
|---|-------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Musculoesqueléticas y del tejido conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^d | 28 | 0.6 | 24 | 0.9 |
| Artralgia | 11 | 0.3 | 13 | 0 |
| Infecciones | | | | |
| Infección del tracto urinario ^e | 22 | 6 | 23 | 9 |
| Infección del tracto respiratorio superior ^f | 16 | 0.3 | 16 | 0.6 |
| Endocrinas | | | | |
| Hipertiroidismo | 11 | 0 | 1.1 | 0 |
| Hipotiroidismo | 11 | 0 | 2.3 | 0 |
| Trastornos renales y urinarios | | | | |
| Falla renal ^g | 17 | 1.7 | 16 | 0.9 |
| Respiratorias, torácicas y mediastínicas | | | | |
| Tos ^h | 14 | 0 | 11 | 0 |
| Disnea ⁱ | 11 | 0.3 | 6 | 0.3 |
| Metabolismo y nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 13 | 0.9 | 7 | 0.3 |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
| Mareos ^j | 11 | 0.3 | 9 | 0 |
| Hepatobiliares | | | | |
| Hepatitis ^k | 11 | 4 | 8 | 0.6 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye acné, ampollas, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis contacto, eccema, eccema asteatótico, eccema numular, eritema, eritema multiforme, liquen escleroso, queratosis liquenoide, penfigoide, reacción de fotosensibilidad, trastorno de pigmentación, psoriasis, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, rosácea, exfoliación cutánea, lesión cutánea, reacción cutánea, erupción cutánea tóxica y urticaria.

^b Incluye colitis, colitis microscópica, diarrea, duodenitis, enteritis y enterocolitis inmunomediada.

^c Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, y dolor abdominal superior e inferior.

^d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor de columna.

^e Incluye cistitis, infección del tracto urinario por *escherichia*, pielonefritis, pielonefritis aguda, pielonefritis crónica, uretritis, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección estafilocócica del tracto urinario y urosepsis.

^f Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

^g Incluye lesión renal aguda, nefritis autoinmune, aumento de creatinina en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, nefritis inmunomediada, nefritis, insuficiencia renal y deterioro renal.

^h Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

ⁱ Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

^j Incluye mareos, mareos posturales y vértigo.

^k Incluye aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, colangitis, daño hepático inducido por fármacos, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatitis, daño hepatocelular, hiperbilirrubinemia, aumento de gamma-glutamyltransferasa, daño hepático y aumento de transaminasas.

Tabla 32: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en ≥10% de los pacientes - CHECKMATE-274

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO (n=351) | | Placebo (n=348) | |
|-------------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Química | | | | |
| Aumento de creatinina | 36 | 1.7 | 36 | 2.6 |
| Aumento de amilasa | 34 | 8 | 23 | 3.2 |
| Aumento de lipasa | 33 | 12 | 31 | 10 |
| Hiperpotasemia | 32 | 5 | 30 | 6 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 24 | 2.3 | 15 | 0.6 |
| Aumento de AST | 24 | 3.5 | 16 | 0.9 |
| Aumento de ALT | 23 | 2.9 | 15 | 0.6 |
| Hiponatremia | 22 | 4.1 | 17 | 1.8 |
| Hipocalcemia | 17 | 1.2 | 11 | 0.9 |
| Hipomagnesemia | 16 | 0 | 9 | 0 |
| Hipercalemia | 12 | 0.3 | 8 | 0.3 |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 33 | 2.9 | 27 | 1.5 |
| Anemia | 30 | 1.4 | 28 | 0.9 |
| Neutropenia | 11 | 0.6 | 10 | 0.3 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio en condición basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 322 a 348 pacientes) y grupo de placebo (rango: 312 a 341 pacientes).

Carcinoma Urotelial Avanzado o Metastásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-275, un estudio de rama única en el cual 270 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que tuvieron progresión de la enfermedad durante o después de un esquema de quimioterapia basada en platino o que tuvieron progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino [véase Estudios Clínicos (11.9)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración del tratamiento fue de 3.3 meses (rango: 0 a 13.4+). El 46% de los pacientes tuvieron una demora en la administración del fármaco por una reacción adversa.

Catorce pacientes (5.2%) murieron por causas distintas de progresión de la enfermedad. Esto incluye a 4 pacientes (1.5%) que murieron por neumonitis o insuficiencia cardiovascular que se atribuyó al tratamiento con OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes. OPDIVO fue discontinuado por reacciones adversas en el 17% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron infección del tracto urinario, septicemia, diarrea, obstrucción del intestino delgado y deterioro del estado físico general. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas y disminución del apetito.

Las Tablas 33 y 34 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-275.

Tabla 33: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes (CHECKMATE-275)

| Adverse Reaction | OPDIVO (n=270) | |
|---|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Reacción Adversa | 99 | 51 |
| Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración | | |
| Astenia/fatiga/malestar | 46 | 7 |
| Pirexia/fiebre asociada con el tumor | 17 | 0.4 |
| Edema/edema periférico/inflamación periférica | 13 | 0.4 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | |
| Dolor musculoesquelético ^a | 30 | 2.6 |
| Artralgia | 10 | 0.7 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | |
| Disminución del apetito | 22 | 2.2 |
| Trastornos Gastrointestinales | | |
| Náuseas | 22 | 0.7 |
| Diarrea | 17 | 2.6 |
| Constipación | 16 | 0.4 |
| Dolor abdominal ^b | 13 | 1.5 |
| Vómitos | 12 | 1.9 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | |
| Tos/tos productiva | 18 | 0 |
| Disnea/disnea por esfuerzo | 14 | 3.3 |
| Infecciones e Infestaciones | | |
| Tracto urinario Infección/eschericia/ infección fúngica del tracto urinario | 17 | 7 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | |
| Erupción cutánea ^c | 16 | 1.5 |
| Prurito | 12 | 0 |
| Trastornos Endocrinos | | |
| Trastornos tiroideos ^d | 15 | 0 |

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTCAE v4.

^a Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y superior.

^c Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa y erupción cutánea descrita como generalizada, macular, máculo-papular o prurítica.

^d Incluye tiroiditis autoinmune, disminución de TSH en sangre, aumento de TSH en sangre, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis, disminución de tiroxina, aumento de tiroxina libre, aumento de tiroxina, aumento de tri-iodotironina libre, aumento de tri-iodotironina.

Tabla 34: Empeoramiento de Anormalidades de Laboratorio Desde la Condición Basal Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes (CHECKMATE-275)

| Empeoramiento de Anormalidades | OPDIVO ^a | |
|--------------------------------|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |

| Química | | |
|-------------------------------|----|-----|
| Hiperglucemia | 42 | 2.4 |
| Hiponatremia | 41 | 11 |
| Aumento de creatinina | 39 | 2.0 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 33 | 5.5 |
| Hipocalcemia | 26 | 0.8 |
| Aumento de AST | 24 | 3.5 |
| Aumento de lipasa | 20 | 7 |
| Hiperpotasemia | 19 | 1.2 |
| Aumento de ALT | 18 | 1.2 |
| Aumento de amilasa | 18 | 4.4 |
| Hipomagnesemia | 16 | 0 |
| Hematología | | |
| Linfopenia | 42 | 9 |
| Anemia | 40 | 7 |
| Trombocitopenia | 15 | 2.4 |
| Leucopenia | 11 | 0 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: rango: 84 a 256 pacientes.

Cáncer Colorrectal Metastásico MSI-H o dMMR Previamente Tratado

La seguridad de OPDIVO administrado como agente único o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-142, un ensayo multicéntrico, no randomizado, de múltiples cohortes paralelas, abierto [véase Estudios Clínicos (11.10)]. En el CHECKMATE-142, 74 pacientes con mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg por perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad intolerable, y 119 pacientes con mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, luego OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

En la cohorte de OPDIVO con ipilimumab, se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes. OPDIVO se discontinuó en el 13% de los pacientes y se retrasó en el 45% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron colitis/diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes) fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos.

Las Tablas 35 y 36 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-142. En función del diseño del CHECKMATE-142, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.

Tabla 35: Reacciones Adversas que Ocurrieron en ≥10% de los Pacientes CHECKMATE-142

| Reacción Adversa | Cohorte de OPDIVO MSI-H/dMMR (n=74) | | Cohorte de OPDIVO más Ipilimumab MSI-H/dMMR (n=119) | |
|------------------|---|-------------------|--|-------------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| | | | | |

| Generales | | | | |
|---|----|-----|----|-----|
| Fatiga ^a | 54 | 5 | 49 | 6 |
| Pirexia | 24 | 0 | 36 | 0 |
| Edema ^b | 12 | 0 | 7 | 0 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 43 | 2.7 | 45 | 3.4 |
| Dolor abdominal ^c | 34 | 2.7 | 30 | 5 |
| Náuseas | 34 | 1.4 | 26 | 0.8 |
| Vómitos | 28 | 4.1 | 20 | 1.7 |
| Constipación | 20 | 0 | 15 | 0 |
| Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^d | 28 | 1.4 | 36 | 3.4 |
| Artralgia | 19 | 0 | 14 | 0.8 |
| Respiratorios, Torácicos Y Mediastínicos | | | | |
| Tos | 26 | 0 | 19 | 0.8 |
| Disnea | 8 | 1 | 13 | 1.7 |
| De la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción ^e | 23 | 1.4 | 25 | 4.2 |
| Prurito | 19 | 0 | 28 | 1.7 |
| Piel seca | 7 | 0 | 11 | 0 |
| Infecciones | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^f | 20 | 0 | 9 | 0 |
| Endocrinos | | | | |
| Hiperglucemia | 19 | 2.7 | 6 | 1 |
| Hipotiroidismo | 5 | 0 | 14 | 0.8 |
| Hipertiroidismo | 4 | 0 | 12 | 0 |
| Del Sistema Nervioso | | | | |
| Cefalea | 16 | 0 | 17 | 1.7 |
| Mareos | 14 | 0 | 11 | 0 |
| Del Metabolismo y la Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 14 | 1.4 | 20 | 1.7 |
| Psiquiátricos | | | | |
| Insomnio | 9 | 0 | 13 | 0.8 |
| Investigaciones | | | | |
| Descenso de peso | 8 | 0 | 10 | 0 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

^d Incluye dolor de espalda, dolor en extremidades, mialgia, dolor de cuello y dolor óseo.

^e Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, y erupción descrita como máculopapular, eritematosa y generalizada.

^f Incluye nasofaringitis y rinitis.

Reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en menos del 10% de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron encefalitis (0.8%), miositis necrotizante (0.8%) y uveítis (0.8%).

Tabla 36: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal^a en ≥10% de los Pacientes - (CHECKMATE-142)

| Anormalidad de Laboratorio | Cohorte de OPDIVO MSI-H/dMMR (n=74) | | Cohorte de OPDIVO + Ipilimumab MSI-H/dMMR (n=119) | |
|-------------------------------|---|----------------|---|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Anemia | 50 | 7 | 42 | 9 |
| Linfopenia | 36 | 7 | 25 | 6 |
| Neutropenia | 20 | 4.3 | 18 | 0 |
| Trombocitopenia | 16 | 1.4 | 26 | 0.9 |
| Química | | | | |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 37 | 2.8 | 28 | 5 |
| Aumento de lipasa | 33 | 19 | 39 | 12 |
| Aumento de ALT | 32 | 2.8 | 33 | 12 |
| Aumento de AST | 31 | 1.4 | 40 | 12 |
| Hiponatremia | 27 | 4.3 | 26 | 5 |
| Hipocalcemia | 19 | 0 | 16 | 0 |
| Hipomagnesemia | 17 | 0 | 18 | 0 |
| Aumento de amilasa | 16 | 4.8 | 36 | 3.4 |
| Aumento de bilirrubina | 14 | 4.2 | 21 | 5 |
| Hipopotasemia | 14 | 0 | 15 | 1.8 |
| Aumento de creatinina | 12 | 0 | 25 | 3.6 |
| Hiperpotasemia | 11 | 0 | 23 | 0.9 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio. El número de pacientes evaluables oscila entre 62 y 71 para la cohorte de OPDIVO, y entre 87 y 114 para la cohorte de OPDIVO más ipilimumab.

Carcinoma Hepatocelular

La seguridad de OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas como agente único se evaluó en un subgrupo de 154 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Estos pacientes se enrolaron en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040, un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples y etiqueta abierta [véase *Estudios Clínicos (11.11)*]. Los pacientes debían tener un nivel de AST y ALT ≤5 x LSN y un nivel de bilirrubina total <3 mg/dL. La mediana de la duración de exposición a OPDIVO fue de 5 meses (rango: de 0 a 22+ meses). Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron pirexia, ascitis, dolor de espalda, deterioro general de la salud física, dolor abdominal, neumonía y anemia.

El perfil de toxicidad observado en estos pacientes con HCC avanzado fue generalmente similar al observado en pacientes con otros tipos de cáncer, a excepción de una mayor incidencia de elevaciones en las transaminasas y los niveles de bilirrubina. El tratamiento con OPDIVO dio como resultado elevación de AST emergente del tratamiento de Grado 3 ó 4 en 27 pacientes (18%), ALT de Grado 3 ó 4 en 16 pacientes (11%), y bilirrubina de Grado 3 ó 4 en 11 pacientes (7%). Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune que requirió corticosteroides sistémicos en 8 pacientes (5%).

La seguridad de OPDIVO 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg se evaluó en un subgrupo que comprendía a 49 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A enrolados en la Cohorte 4 del ensayo CHECKMATE-040, que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. OPDIVO e ipilimumab se administraron cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de OPDIVO 240 mg como agente único cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Durante el período de combinación de OPDIVO e ipilimumab, 33 de 49 (67%) pacientes recibieron las 4 dosis planificadas de OPDIVO e ipilimumab. Durante todo el período de tratamiento, la mediana de la duración de exposición a OPDIVO fue de 5.1 meses (rango: de 0 a 35+ meses) y a ipilimumab fue de 2.1 meses (rango: de 0 a 4.5 meses). El 47% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 35% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 29% de los pacientes y demorado en el 65% de los pacientes por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes (reportadas en $\geq 4\%$ de los pacientes) fueron pirexia, diarrea, anemia, aumento de AST, insuficiencia adrenal, ascitis, hemorragia de várices esofágicas, hiponatremia, aumento de bilirrubina en sangre y neumonitis.

Las Tablas 37 y 38 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-040. En función del diseño del estudio, los datos a continuación no pueden usarse para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes sintetizadas a continuación para ninguna reacción adversa.

Tabla 37: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

| Reacción Adversa | OPDIVO e Ipilimumab (n=49) | | OPDIVO (n=154) | |
|--|-------------------------------|----------------|-------------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea | 53 | 8 | 26 | 0.6 |
| Prurito | 53 | 4 | 27 | 0.6 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético | 41 | 2 | 36 | 1.9 |
| Artralgia | 10 | 0 | 8 | 0.6 |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 39 | 4 | 27 | 1.3 |
| Dolor abdominal | 22 | 6 | 34 | 3.9 |
| Náuseas | 20 | 0 | 16 | 0 |
| Ascitis | 14 | 6 | 9 | 2.6 |

| Reacción Adversa | OPDIVO e Ipilimumab (n=49) | | OPDIVO (n=154) | |
|--|-------------------------------|----------------|-------------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Constipación | 14 | 0 | 16 | 0 |
| Boca seca | 12 | 0 | 9 | 0 |
| Dispepsia | 12 | 2 | 8 | 0 |
| Vómitos | 12 | 2 | 14 | 0 |
| Estomatitis | 10 | 0 | 7 | 0 |
| Distensión abdominal | 8 | 0 | 11 | 0 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | | | |
| Tos | 37 | 0 | 23 | 0 |
| Disnea | 14 | 0 | 13 | 1.9 |
| Neumonitis | 10 | 2 | 1.3 | 0.6 |
| Trastornos del Metabolismo y la Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 35 | 2 | 22 | 1.3 |
| Trastornos Generales | | | | |
| Fatiga | 27 | 2 | 38 | 3.2 |
| Pirexia | 27 | 0 | 18 | 0.6 |
| Malestar | 18 | 2 | 6.5 | 0 |
| Edema | 16 | 2 | 12 | 0 |
| Enfermedad tipo influenza | 14 | 0 | 9 | 0 |
| Escalofríos | 10 | 0 | 3.9 | 0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | |
| Cefalea | 22 | 0 | 11 | 0.6 |
| Mareos | 20 | 0 | 9 | 0 |
| Trastornos Endocrinos | | | | |
| Hipotiroidismo | 20 | 0 | 4.5 | 0 |
| Insuficiencia adrenal | 18 | 4 | 0.6 | 0 |
| Investigaciones | | | | |
| Disminución de peso | 20 | 0 | 7 | 0 |
| Trastornos Psiquiátricos | | | | |
| Insomnio | 18 | 0 | 10 | 0 |
| Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático | | | | |
| Anemia | 10 | 4 | 19 | 2.6 |
| Infecciones | | | | |
| Influenza | 10 | 2 | 1.9 | 0 |
| Infección del tracto respiratorio superior | 6 | 0 | 12 | 0 |
| Trastornos Vasculares | | | | |
| Hipotensión | 10 | 0 | 0.6 | 0 |

Las reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron hiperglucemia (8%), colitis (4%) y aumento de creatina fosfocinasa en sangre (2%).

Tabla 38: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron OPDIVO en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 u OPDIVO como Agente Único en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO e Ipilimumab (n=47) | | OPDIVO* | |
|-------------------------------|----------------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 53 | 13 | 59 | 15 |
| Anemia | 43 | 4.3 | 49 | 4.6 |
| Neutropenia | 43 | 9 | 19 | 1.3 |
| Leucopenia | 40 | 2.1 | 26 | 3.3 |
| Trombocitopenia | 34 | 4.3 | 36 | 7 |
| Química | | | | |
| Aumento de AST | 66 | 40 | 58 | 18 |
| Aumento de ALT | 66 | 21 | 48 | 11 |
| Aumento de bilirrubina | 55 | 11 | 36 | 7 |
| Aumento de lipasa | 51 | 26 | 37 | 14 |
| Hiponatremia | 49 | 32 | 40 | 11 |
| Hipocalcemia | 47 | 0 | 28 | 0 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 40 | 4.3 | 44 | 7 |
| Aumento de amilasa | 38 | 15 | 31 | 6 |
| Hipopotasemia | 26 | 2.1 | 12 | 0.7 |
| Hiperpotasemia | 23 | 4.3 | 20 | 2.6 |
| Aumento de creatinina | 21 | 0 | 17 | 1.3 |
| Hipomagnesemia | 11 | 0 | 13 | 0 |

* El denominador usado para calcular la tasa varió de 140 a 152 en función del número de pacientes con un valor basal y al menos un valor luego del tratamiento.

En pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab, se produjo rebrote virológico en 4 de 28 (14%) pacientes y en 2 de 4 (50%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. En pacientes que recibieron OPDIVO como agente único, se produjo rebrote virológico en 5 de 47 (11%) pacientes y en 1 de 32 (3%) pacientes con infección activa por VHB o VHC en condición basal, respectivamente. El rebrote virológico del VHB se definió como un aumento de al menos 1 log en el ADN del VHB para aquellos pacientes con ADN del VHB detectable en condición basal. El rebrote virológico del VHC se definió como un aumento de 1 log en el ARN del VHC respecto de la condición basal.

Cáncer Esofágico

Tratamiento Adyuvante del Cáncer Esofágico o de la Unión Gastroesofágica Resecado

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-577, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, en 792 pacientes tratados con cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica completamente resecado (márgenes negativos) que tenían enfermedad patológica residual luego de la quimiorradioterapia (CRT) [véase Estudios Clínicos (11.12)]. El ensayo excluyó a pacientes que no recibieron CRT concurrente antes de la cirugía, que tenían enfermedad resecable en estadio IV,

enfermedad autoinmune o cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg o placebo por perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas por 16 semanas, seguido de 480 mg o placebo por perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas comenzando en la Semana 17. Los pacientes fueron tratados hasta la recurrencia de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante un plazo total de 1 año. La mediana de la duración de la exposición fue de 10.1 meses (rango: <0.1 a 14 meses) en los pacientes tratados con OPDIVO y de 9 meses (rango: <0.1 a 15 meses) en los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO, el 61% estuvieron expuestos durante >6 meses, y el 54% estuvieron expuestos durante >9 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 33% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Una reacción adversa seria reportada en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fue la neumonitis. Se produjo una reacción adversa mortal de infarto de miocardio en un paciente que recibió OPDIVO.

OPDIVO fue discontinuado en el 12% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 39 y 40 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-577.

Tabla 39: Reacciones Adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron OPDIVO - CHECKMATE-577

| Reacción Adversa | OPDIVO (n=532) | | Placebo (n=260) | |
|---|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Reacciones Adversas | 96 | 34 | 93 | 32 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 29 | 0.9 | 29 | 0.8 |
| Náuseas | 23 | 0.8 | 21 | 0 |
| Dolor abdominal ^a | 17 | 0.8 | 20 | 1.5 |
| Vómitos | 15 | 0.6 | 16 | 1.2 |
| Disfagia | 13 | 0.8 | 17 | 3.5 |
| Dispepsia ^b | 12 | 0.2 | 16 | 0.4 |
| Constipación | 11 | 0 | 12 | 0 |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^c | 34 | 1.3 | 29 | 1.5 |
| Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas | | | | |
| Tos ^d | 20 | 0.2 | 21 | 0.4 |
| Disnea ^e | 12 | 0.8 | 12 | 0.4 |
| Dérmicas y del Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea ^f | 21 | 0.9 | 10 | 0.4 |
| Prurito | 13 | 0.4 | 6 | 0 |
| Investigaciones | | | | |
| Disminución de peso | 13 | 0.4 | 9 | 0 |
| Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^g | 21 | 0.6 | 20 | 0.8 |

Tabla 39: Reacciones Adversas ocurridas en ≥10% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO - CHECKMATE-577

| Reacción Adversa | OPDIVO (n=532) | | Placebo (n=260) | |
|--------------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Reacciones Adversas | 96 | 34 | 93 | 32 |
| Artralgia | 10 | 0.2 | 8 | 0 |
| Metabolismo y Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 15 | 0.9 | 10 | 0.8 |
| Endocrinas | | | | |
| Hipotiroidismo | 11 | 0 | 1.5 | 0 |

^a Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

^b Incluye reflujo gastroesofágico.

^c Incluye astenia.

^d Incluye tos productiva.

^e Incluye disnea de esfuerzo.

^f Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica.

^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, mialgia intercostal, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor espinal.

Tabla 40: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal^a Ocurridas en ≥10% de los Pacientes - CHECKMATE-577

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO (n=532) | | Placebo (n=260) | |
|---------------------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Química | | | | |
| Aumento de AST | 27 | 2.1 | 22 | 0.8 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 25 | 0.8 | 18 | 0.8 |
| Aumento de albúmina | 21 | 0.2 | 18 | 0 |
| Aumento de ALT | 20 | 1.9 | 16 | 1.2 |
| Aumento de amilasa | 20 | 3.9 | 13 | 1.3 |
| Hiponatremia | 19 | 1.7 | 12 | 1.2 |
| Hiperpotasemia | 17 | 0.8 | 15 | 1.6 |
| Hipopotasemia | 12 | 1 | 11 | 1.2 |
| Aumento de transaminasas ^b | 11 | 1.5 | 6 | 1.2 |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 44 | 17 | 35 | 12 |
| Anemia | 27 | 0.8 | 21 | 0.4 |
| Neutropenia | 24 | 1.5 | 23 | 0.4 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 163 a 526 pacientes) y grupo de placebo (rango: 86 a 256 pacientes).

^b Incluye aumento de alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa.

Tratamiento de primera línea del ESCC irreseccable avanzado o metastásico

La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-648, un ensayo aleatorizado, con control activo, multicéntrico, abierto, en pacientes con ESCC irrecable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo [véase Estudios Clínicos (11.13)]. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg los días 1 y 15, 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).
- OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.
- 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).

Entre los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia, la mediana de duración del tratamiento fue de 5.7 meses (rango: 0.1 a 30.6 meses). Entre los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab, la mediana de duración del tratamiento fue de 2.8 meses (rango: 0 a 24 meses).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 62% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia, y en el 69% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia fueron neumonía (11%), disfagia (7%), estenosis esofágica (2.9%), insuficiencia renal aguda (2.9%) y pirexia (2.3%). Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron neumonía (10%), pirexia (4.3%), neumonitis (4%), neumonía por aspiración (3.7%), disfagia (3.7%), función hepática anormal (2.8%), disminución del apetito (2.8%), insuficiencia suprarrenal (2.5%) y deshidratación (2.5%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis, neumatosis intestinal, neumonía e insuficiencia renal aguda, y en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab; estas incluyeron neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo.

OPDIVO y/o la quimioterapia se discontinuaron en el 39% de los pacientes y se retrasaron en el 71% de los pacientes debido a una reacción adversa. OPDIVO y/o ipilimumab se discontinuaron en el 23% de los pacientes y se retrasaron en el 46% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron náuseas, disminución del apetito, fatiga, constipación, estomatitis, diarrea y vómitos. Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab fueron sarpullido, fatiga, pirexia, náuseas, diarrea y constipación.

Las Tablas 41 y 42 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-648.

Tabla 41: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-648

| Reacción adversa | OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310) | | OPDIVO e ipilimumab (n=322) | | Cisplatino y 5-FU (n=304) | |
|--|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Gastrointestinales | | | | | | |
| Náuseas | 65 | 4.2 | 22 | 0.6 | 56 | 2.6 |
| Constipación | 44 | 1.0 | 20 | 0.3 | 43 | 1.0 |
| Estomatitis ^a | 44 | 9 | 11 | 0.6 | 35 | 3.0 |
| Diarrea | 29 | 2.9 | 22 | 1.9 | 20 | 2.0 |
| Vómitos | 23 | 2.3 | 15 | 1.6 | 19 | 3.0 |
| Disfagia | 14 | 7 | 12 | 5 | 12 | 4.9 |
| Dolor abdominal ^b | 13 | 1.9 | 10 | 0.9 | 11 | 0.7 |
| Metabolismo y nutrición | | | | | | |
| Disminución del apetito | 51 | 7 | 17 | 4.0 | 50 | 6 |
| Generales | | | | | | |
| Fatiga ^c | 47 | 3.5 | 28 | 2.5 | 41 | 4.9 |
| Pirexia ^d | 19 | 0.3 | 23 | 0.9 | 12 | 0.3 |
| Edema ^e | 16 | 0 | 7 | 0 | 13 | 0 |
| Sistema nervioso | | | | | | |
| Neuropatía periférica ^f | 18 | 1.3 | 2.8 | 0 | 13 | 1.0 |
| Psiquiátricas | | | | | | |
| Insomnio | 16 | 0 | 8 | 0 | 10 | 0.3 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | | | |
| Erupción ^g | 16 | 0.6 | 31 | 3.1 | 7 | 0 |
| Prurito | 11 | 0 | 17 | 0.9 | 3.6 | 0 |
| Alopecia | 10 | 0 | | | 11 | 0 |
| Respiratorias, torácicas y mediastínicas | | | | | | |
| Tos ^h | 16 | 0.3 | 13 | 0.3 | 13 | 0.3 |
| Infecciones e infestaciones | | | | | | |
| Neumonía ⁱ | 13 | 5 | 14 | 8 | 10 | 2.6 |
| Endocrinas | | | | | | |
| Hipotiroidismo | 7 | 0 | 14 | 0 | 0.3 | 0 |
| Investigaciones | | | | | | |
| Disminución de peso | 12 | 0.6 | 12 | 1.9 | 11 | 1.0 |
| Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo | | | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^j | 11 | 0.3 | 14 | 0.6 | 8 | 0.3 |

La toxicidad se calificó según los criterios CTCAE del NCI v4.

^a Incluye úlcera aftosa, ulceración de la boca e inflamación de mucosas.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^c Incluye astenia y malestar general.

^d Incluye fiebre asociada con el tumor.

- ^e Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.
- ^f Incluye hiperestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y neuropatía sensitiva periférica.
- ^g Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.
- ^h Incluye tos productiva.
- ⁱ Incluye neumonía organizada, neumonía bacteriana y neumonía por *Pseudomonas*.
- ^j Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 42: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-648

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310) | | OPDIVO e ipilimumab (n=322) | | Cisplatino y 5-FU (n=304) | |
|-------------------------------|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | | | |
| Anemia | 81 | 21 | 52 | 7 | 66 | 14 |
| Linfopenia | 67 | 23 | 50 | 13 | 44 | 8 |
| Neutropenia | 61 | 18 | 13 | 1.3 | 48 | 13 |
| Leucopenia | 53 | 11 | | | 39 | 5 |
| Trombocitopenia | 43 | 3.3 | 12 | 1.0 | 29 | 2.8 |
| Química | | | | | | |
| Hiponatremia | 52 | 15 | 45 | 11 | 40 | 8 |
| Hipocalcemia | 43 | 3.0 | 32 | 0 | 23 | 0.7 |
| Aumento de creatinina | 41 | 2.3 | 15 | 0.7 | 31 | 0.7 |
| Hipomagnesemia | 35 | 1.7 | 15 | 0 | 25 | 1.8 |
| Hiper glucemia | 34 | 0 | 43 | 4.3 | 36 | 0.8 |
| Hiperpotasemia | 33 | 2.3 | 23 | 1.6 | 24 | 0.7 |
| Hipopotasemia | 29 | 9 | 19 | 5 | 17 | 6 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 26 | 1.3 | 31 | 3.3 | 15 | 0 |
| Aumento de AST | 23 | 3.3 | 39 | 6 | 11 | 1.4 |
| Aumento de ALT | 23 | 2.3 | 33 | 6 | 8 | 0.7 |
| Hipoglucemia | 18 | 0.4 | 15 | 1.2 | 7 | 0 |
| Hipercalcemia | 11 | 2.6 | 15 | 2.0 | 8 | 0 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO con cisplatino y 5-FU (rango: 60 a 305 pacientes), grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 59 a 307 pacientes) o grupo de cisplatino y 5-FU (rango: 56 a 283 pacientes).

Carcinoma de Células Escamosas de Esófago (ESCC) Irresecable Avanzado, Recurrente o Metastásico, Previamente Tratado

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el ATTRACTION-3, un ensayo aleatorizado, con control activo, abierto, multicéntrico, realizado en 209 pacientes con ESCC irreseccable avanzado, recurrente o metastásico, que eran refractarios o intolerantes a al menos una quimioterapia con fluoropirimidina y platino [véase Estudios Clínicos (11.13)]. El ensayo excluyó a pacientes que eran refractarios o intolerantes a la terapia con taxanos, que tenían metástasis cerebrales sintomáticas o que requerían tratamiento, pacientes que tenían enfermedades autoinmunes, que usaban corticosteroides sistémicos o inmunosupresores, que tenían aparente invasión tumoral de órganos adyacentes al tumor esofágico, o tenían stents en el esófago o tracto respiratorio. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg por perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=209) o un agente a elección del investigador: docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas (n=65) o paclitaxel 100 mg/m² por vía intravenosa una vez por semana por 6 semanas, seguidas de 1 semana de descanso (n=143). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración de la exposición fue de 2.6 meses (rango: 0 a 29.2 meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 2.6 meses (rango: 0 a 21.4 meses) en pacientes tratados con docetaxel o paclitaxel. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO, el 26% estuvo expuesto por >6 meses y el 10% estuvo expuesto por >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 38% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas serias reportadas en ≥2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, fístula esofágica, enfermedad pulmonar intersticial y pirexia. Se produjeron las siguientes reacciones adversas fatales en pacientes que recibieron OPDIVO: enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis (1.4%), neumonía (1.0%), shock séptico (0.5%), fístula esofágica (0.5%), hemorragia gastrointestinal (0.5%), embolia pulmonar (0.5%), y muerte súbita (0.5%).

OPDIVO fue discontinuado en el 13% de los pacientes y fue demorado en el 27% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 43 y 44 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ATTRACTION-3.

Tabla 43: Reacciones Adversas Ocurridas en ≥10% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO - ATTRACTION-3

| Reacción Adversa | OPDIVO (n=209) | | Docetaxel o paclitaxel (n=208) | |
|--------------------------------------|-------------------------|----------------|-----------------------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción dérmica ^a | 22 | 1.9 | 28 | 1 |
| Pruritos | 12 | 0 | 7 | 0 |
| Metabolismo y Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito ^b | 21 | 1.9 | 35 | 5 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea ^c | 18 | 1.9 | 17 | 1.4 |
| Constipación | 17 | 0 | 19 | 0 |
| Náuseas | 11 | 0 | 20 | 0.5 |

Tabla 43: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron OPDIVO - ATTRACTION-3

| Reacción Adversa | OPDIVO (n=209) | | Docetaxel o paclitaxel (n=208) | |
|---|----------------------|----------------|-----------------------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^d | 17 | 0 | 26 | 1.4 |
| Infecciones | | | | |
| Infección del tracto respiratorio superior ^e | 17 | 1.0 | 14 | 0 |
| Neumonía ^f | 13 | 5 | 19 | 9 |
| Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas | | | | |
| Tos ^g | 16 | 0 | 14 | 0.5 |
| Generales | | | | |
| Pirexia ^h | 16 | 0.5 | 19 | 0.5 |
| Fatiga ⁱ | 12 | 1.4 | 27 | 4.8 |
| Sangre y Sistema Linfático | | | | |
| Anemia ^j | 13 | 8 | 30 | 13 |
| Endocrinas | | | | |
| Hipotiroidismo ^k | 11 | 0 | 1.4 | 0 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye urticaria, erupción medicamentosa, eczema, eczema asteatósico, eczema numular, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, eritema, eritema multiforme, ampollas, exfoliación de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis, dermatitis descrita como acneiforme, ampollosa o por contacto, y erupción dérmica descrita como maculopapular, generalizada o pustular.

^b Incluye hipofagia y aversión a la comida.

^c Incluye colitis.

^d Incluye espondilolistesis, periartrosis, dolor de pecho musculoesquelético, dolor de cuello, artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de extremidades, artritis, dolor óseo y periartrosis calcárea.

^e Incluye influenza, enfermedad tipo influenza, faringitis, nasofaringitis, traqueítis, y bronquitis e infección de vías respiratorias superiores con bronquitis.

^f Incluye neumonía por aspiración, neumonía bacteriana e infección pulmonar. Dos pacientes (1.0%) murieron por neumonía en el brazo de tratamiento con OPDIVO. Dos pacientes (1.0%) murieron por neumonía en el brazo de tratamiento con quimioterapia; estas muertes se produjeron con paclitaxel solamente.

^g Incluye tos productiva.

^h Incluye fiebre asociada al tumor.

ⁱ Incluye astenia.

^j Incluye disminución de hemoglobina y anemia por deficiencia de hierro.

^k Incluye aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre.

Tabla 44: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal^a en $\geq 10\%$ de los Pacientes - ATTRACTION-3

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO (n=209) | | Docetaxel o Paclitaxel (n=208) | |
|----------------------------|----------------------|----------------|-----------------------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |

| Química | | | | |
|-------------------------------|----|-----|----|-----|
| Aumento de creatinina | 78 | 0.5 | 68 | 0.5 |
| Hiperglucemia | 52 | 5 | 62 | 5 |
| Hiponatremia | 42 | 11 | 50 | 12 |
| Aumento de AST | 40 | 6 | 30 | 1.0 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 33 | 4.8 | 24 | 1.0 |
| Aumento de ALT | 31 | 5 | 22 | 1.9 |
| Hipercalcemia | 22 | 6 | 14 | 2.9 |
| Hiperpotasemia | 22 | 0.5 | 31 | 1.0 |
| Hipoglucemia | 14 | 1.4 | 14 | 0.5 |
| Hipopotasemia | 11 | 2.9 | 13 | 3.4 |
| Hematología | | | | |
| Linfopenia | 46 | 19 | 72 | 43 |
| Anemia | 42 | 9 | 71 | 17 |
| Leucopenia | 11 | 0.5 | 79 | 45 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (209 pacientes) y grupo de docetaxel o paclitaxel (rango: 207 a 208 pacientes).

Cáncer Gástrico, Cáncer de la Unión Gastroesofágica y Adenocarcinoma Esofágico

La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia se evaluó en el CHECKMATE-649, un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta, en pacientes con cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico avanzado o metastásico no tratado previamente [véase Estudios Clínicos (11.13)]. El ensayo excluyó a los pacientes que eran positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o que tenían metástasis en el SNC no tratadas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir OPDIVO en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg en combinación con mFOLFOX6 (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) cada 2 semanas o mFOLFOX6 cada 2 semanas.
- OPDIVO 360 mg en combinación con CapeOX (capecitabina y oxaliplatino) cada 3 semanas o CapeOX cada 3 semanas.

Los pacientes fueron tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años. La mediana de la duración de la exposición fue de 6.8 meses (rango: 0 a 33.5 meses) en los pacientes tratados con OPDIVO y quimioterapia. Entre los pacientes que recibieron OPDIVO y quimioterapia, el 54% estuvo expuesto durante > 6 meses y el 28% estuvo expuesto durante > 1 año.

Se produjeron reacciones adversas mortales en 16 (2.0%) pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis (4 pacientes), neutropenia febril (2 pacientes), accidente cerebrovascular (2 pacientes), toxicidad gastrointestinal, mucositis intestinal, choque séptico, neumonía, infección, hemorragia gastrointestinal, trombosis de vasos mesentéricos y coagulación intravascular diseminada. Se produjeron reacciones adversas serias en el 52% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia. Se discontinuó OPDIVO y/o la quimioterapia en el

44% de los pacientes, y se suspendió al menos una dosis en el 76% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron vómitos (3.7%), neumonía (3.6%), anemia (3.6%), pirexia (2.8%), diarrea (2.7%), neutropenia febril (2.6%) y neumonitis (2.4%). Las reacciones adversas más comunes notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético.

Las Tablas 45 y 46 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-649.

Tabla 45: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron OPDIVO y Quimioterapia - CHECKMATE-649

| Reacción Adversa | OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782) | | mFOLFOX6 o CapeOX (n=767) | |
|---|---------------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Reacción Adversa | 99 | 69 | 98 | 59 |
| Sistema Nervioso | | | | |
| Neuropatía periférica ^a | 53 | 7 | 46 | 4.8 |
| Cefalea | 11 | 0.8 | 6 | 0.3 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Náuseas | 48 | 3.2 | 44 | 3.7 |
| Diarrea | 39 | 5 | 34 | 3.7 |
| Vómitos | 31 | 4.2 | 29 | 4.2 |
| Dolor abdominal ^b | 27 | 2.8 | 24 | 2.6 |
| Constipación | 25 | 0.6 | 21 | 0.4 |
| Estomatitis ^c | 17 | 1.8 | 13 | 0.8 |
| Generales | | | | |
| Fatiga ^d | 44 | 7 | 40 | 5 |
| Pirexia ^e | 19 | 1.0 | 11 | 0.4 |
| Edema ^f | 12 | 0.5 | 8 | 0.1 |
| Metabolismo y Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 29 | 3.6 | 26 | 2.5 |
| Hipoalbuminemia ^g | 14 | 0.3 | 9 | 0.3 |
| Investigaciones | | | | |
| Disminución del peso | 17 | 1.3 | 15 | 0.7 |
| Aumento de lipasa | 14 | 7 | 8 | 3.7 |
| Aumento de amilasa | 12 | 3.1 | 5 | 0.4 |
| Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^h | 20 | 1.3 | 14 | 2.0 |
| Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción cutánea ⁱ | 18 | 1.7 | 4.4 | 0.1 |
| Síndrome de eritrodisestesia | 13 | 1.5 | 12 | 0.8 |

Tabla 45: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron OPDIVO y Quimioterapia - CHECKMATE-649

| Reacción Adversa | OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782) | | mFOLFOX6 o CapeOX (n=767) | |
|---|---------------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| palmo-plantar | | | | |
| Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas | | | | |
| Tos ^j | 13 | 0.1 | 9 | 0 |
| Infecciones e Infestaciones | | | | |
| Infección de las vías respiratorias superiores ^k | 10 | 0.1 | 7 | 0.1 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

- ^a Incluye disestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica y neuropatía sensorial periférica.
- ^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.
- ^c Incluye úlcera aftosa, ulceración de boca e inflamación mucosal.
- ^d Incluye astenia.
- ^e Incluye fiebre asociada a tumor.
- ^f Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.
- ^g Incluye disminución de albúmina en sangre.
- ^h Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.
- ⁱ Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción nodular, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular.
- ^j Incluye tos productiva.
- ^k Incluye nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Tabla 46: Valores de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal^a en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-649

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782) | | mFOLFOX6 o CapeOX (n=767) | |
|----------------------------|---------------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Neutropenia | 73 | 29 | 62 | 23 |
| Leucopenia | 69 | 12 | 59 | 9 |
| Trombocitopenia | 68 | 7 | 63 | 4.4 |
| Anemia | 59 | 14 | 60 | 10 |
| Linfopenia | 59 | 12 | 49 | 9 |
| Química | | | | |
| Aumento de AST | 52 | 4.6 | 47 | 1.9 |
| Hipocalcemia | 42 | 1.6 | 37 | 1.0 |
| Hiper glucemia | 41 | 3.9 | 38 | 2.7 |
| Aumento de ALT | 37 | 3.4 | 30 | 1.9 |
| Hiponatremia | 34 | 6 | 24 | 5 |
| Hipopotasemia | 27 | 7 | 24 | 4.8 |

Tabla 46: Valores de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal^a en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-649

| Anormalidad de Laboratorio | OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782) | | mFOLFOX6 o CapeOX (n=767) | |
|----------------------------|------------------------------------|-----|---------------------------|-----|
| | | | | |
| Hiperbilirrubinemia | 24 | 2.8 | 21 | 2.0 |
| Aumento de creatinina | 15 | 1.0 | 9 | 0.5 |
| Hiperpotasemia | 14 | 1.4 | 11 | 0.7 |
| Hipoglucemia | 12 | 0.7 | 9 | 0.2 |
| Hipernatremia | 11 | 0.5 | 7.1 | 0 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 407 a 767 pacientes) o grupo de mFOLFOX6 o CapeOX (rango: 405 a 735 pacientes).

Cáncer Gástrico/de la Unión Gastroesofágica (GEJ)

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el ONO-4538-12/CA209316, un ensayo randomizado, a doble ciego, controlado con placebo, en el cual 491 pacientes con cáncer gástrico o GEJ avanzado o recurrente recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas (n=330) o placebo cada 2 semanas (n=161). La mediana de la duración de la exposición fue de 1.92 meses (rango: 0 a 19.5 meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 19% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 6 meses, y el 4% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 1 año.

El ensayo excluyó a pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune crónica o recurrente, enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar, metástasis cerebrales sintomáticas, diverticulitis, o enfermedad ulcerosa gastrointestinal sintomática.

La mediana de la edad de los pacientes tratados con OPDIVO fue de 62 años (rango: 20 a 83); el 43% de los pacientes del grupo de OPDIVO tenían ≥ 65 años de edad, y el 42% de los del grupo de placebo tenían ≥ 65 años de edad. En el grupo de OPDIVO, el 69% eran varones, el 99.7% eran asiáticos, y el estado funcional ECOG basal era 0 (27%) o 1 (73%). Todos los pacientes habían recibido al menos 2 regímenes de tratamiento previos; el número de regímenes previos era 2 en el 20.9%, 3 en el 41.5% y ≥ 4 en el 37.6% de los pacientes del grupo de OPDIVO.

Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 4.5% de los pacientes y a la interrupción de la dosis en el 19% de los pacientes. Se produjeron reacciones adversas serias en el 34.2% de los pacientes que recibieron OPDIVO.

Tabla 47: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con OPDIVO y con Mayor Incidencia que en la Rama del Placebo (Diferencia Entre Ramas de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (ONO-4538-12/CA209316)

| Reacción Adversa | OPDIVO (n=330) | | Placebo (n=161) | |
|------------------|-----------------------------|------------|------------------|------------|
| | Todos los Grados | Grados 3-4 | Todos los Grados | Grados 3-4 |
| | Porcentaje (%) de Pacientes | | | |

| Reacción Adversa | OPDIVO (n=330) | | Placebo (n=161) | |
|---|------------------------------------|------------|--------------------|------------|
| | Todos los Grados | Grados 3-4 | Todos los Grados | Grados 3-4 |
| | Porcentaje (%) de Pacientes | | | |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | |
| Náuseas | 20 | 0.3 | 14 | 1.2 |
| Diarrea | 18 | 1.2 | 9 | 0.6 |
| Constipación | 14 | 0.3 | 6 | 0 |
| Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo | | | | |
| Prurito | 16 | 0 | 9 | 0 |
| Erupción ^a | 12 | 0.3 | 5 | 0 |

^a Erupción es un término compuesto que incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa, eritema, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción pápuloescamosa, erupción prurítica y dermatitis seborreica.

Otras reacciones adversas importantes desde el punto de vista clínico en menos del 10% de los pacientes tratados con OPDIVO en el ONO-4538-12/CA209316 fueron las siguientes:

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: edema, dolor

Trastornos gastrointestinales: estomatitis, boca seca

Investigaciones: aumento de creatinina en sangre

Trastornos dérmicos: urticaria, eritema

Infecciones e infestaciones: infección de vías respiratorias superiores

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor musculoesquelético

Trastornos oculares: sequedad ocular

Tabla 48: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO para todos los grados de NCI CTCAE y con mayor incidencia que con el placebo (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (ONO-4538-12/CA209316)

| Análisis | Porcentaje de Pacientes con Empeoramiento de los Análisis de Laboratorio Desde la Condición Basal ^a | | | |
|--------------------------|--|------------|------------------|------------|
| | OPDIVO | | Placebo | |
| | Todos los Grados | Grados 3-4 | Todos los Grados | Grados 3-4 |
| Química Sanguínea | | | | |
| Aumento de creatinina | 81.5 | 1.9 | 76.1 | 3.1 |
| Aumento de AST | 44.1 | 10.8 | 39.0 | 10.7 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (324 pacientes) y grupo de placebo (159 pacientes).

La seguridad de OPDIVO también fue evaluada en una cohorte con cáncer gástrico/GEJ (n=42) de un estudio de Fase 1/2 separado (CHECKMATE-032) tratados con agente único con OPDIVO 3 mg/kg para el cáncer gástrico (16 pacientes) o cáncer GEJ (26 pacientes) que habían recibido al menos 2 regímenes previos. El perfil de seguridad de la cohorte con cáncer gástrico/GEJ del estudio CA209032 fue comparable con el observado en el ONO-4538-12/CA209316.

6.2 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad.

La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, que incluyen la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el cronograma de muestreo, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra OPDIVO con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

De 2085 pacientes que fueron tratados con OPDIVO como agente único 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, 233 pacientes (11.2%) dieron positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), y 15 pacientes (0.7%) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. No hubo evidencia de una alteración en el perfil de farmacocinética ni un aumento de la incidencia de reacciones a la perfusión con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

De los pacientes con melanoma, carcinoma de células renales avanzado, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente y mesotelioma pleural maligno que fueron tratados con OPDIVO e ipilimumab y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, la incidencia de anticuerpos anti-nivolumab fue del 26% (132/516) con nivolumab 3 mg/kg seguido de ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, y del 36.7% (180/491) y 25.7% (69/269) con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y 38% (149/394) con nivolumab 1 mg/kg seguido de ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. La incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 0.8% (4/515) con nivolumab 3 mg/kg seguido de ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, de 1.4% (7/491) y 0.7% (2/269) con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg cada 6 semanas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y mesotelioma pleural maligno, respectivamente, y del 4.6% (18/394) con nivolumab 1 mg/kg seguido de ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. De los pacientes evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-ipilimumab, la incidencia de anticuerpos anti-ipilimumab varió de 4.1% a 8.4%, y los anticuerpos neutralizantes contra ipilimumab variaron de 0% a 0.3%.

De los pacientes con carcinoma hepatocelular que fueron tratados con OPDIVO e ipilimumab cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO cada 2 semanas, y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpos antinivolumab fue del 45% (20/44) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg y del 56% (27/48) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg; la correspondiente incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 14% (6/44) y 23% (11/48), respectivamente.

De los pacientes con NSCLC que fueron tratados con OPDIVO 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino, y fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos antinivolumab, la incidencia de anticuerpo antinivolumab fue del 34% (104/308); la incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 2.6% (8/308).

No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones relacionadas a la perfusión o efectos sobre la eficacia con el desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

6.3 Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de OPDIVO. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Oculares: Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Complicaciones del tratamiento con OPDIVO luego del HSCT alogénico: GVHD aguda y crónica severa, refractaria al tratamiento.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: linfocitosis hemofagocítica (HLH) (incluidos casos fatales), anemia hemolítica autoinmune (incluidos casos fatales)

7 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

7.1 Embarazo

Resumen del Riesgo

Sobre la base de los datos recogidos en estudios con animales y su mecanismo de acción [véase *Farmacología Clínica (9.1)*], OPDIVO puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría [véase *Datos*]. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina G4 (IgG4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de OPDIVO probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos sobre el uso de OPDIVO en mujeres embarazadas para poder evaluar el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

El riesgo de referencia en la población general de EE.UU. de defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en Animales

Una función central de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg (sobre la base del AUC). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones PD-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

7.2 Mujeres en Período de Lactancia

Resumen del Riesgo

No hay datos sobre la presencia de nivolumab en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en el lactante, aconsejar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento ni durante 5 meses después de la última dosis de OPDIVO.

7.3 Hombres y Mujeres en Edad Fértil

Pruebas de Embarazo

Verificar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas al momento de iniciar OPDIVO [*véase Uso en Poblaciones Específicas (7.1)*]

Anticoncepción

OPDIVO puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [*véase Uso en Poblaciones Específicas (7.1)*]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con OPDIVO y durante al menos 5 meses luego de la última dosis.

7.4 Uso Pediátrico

La seguridad y la efectividad de OPDIVO como agente único y en combinación con ipilimumab se han establecido en pacientes pediátricos de 12 años o mayores con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR) que ha progresado después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán. El uso de OPDIVO para esta indicación está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados de OPDIVO en adultos que padecen mCRC con MSI-H o dMMR, y datos adicionales de farmacocinética poblacional que demuestran que la edad y el peso corporal no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición en estado estacionario a nivolumab, que la exposición al fármaco generalmente es similar entre adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más para los anticuerpos monoclonales, y que el curso del mCRC MSI-H o dMMR es suficientemente similar en adultos y pacientes pediátricos para permitir la extrapolación de los datos en adultos a pacientes pediátricos. La dosis recomendada en pacientes pediátricos de 12 años o más para esta indicación es la misma que en adultos. [véase *Dosis/Posología y Administración (2.2)*, *Reacciones Adversas (6.1)*, *Toxicología no clínica (10.2)*, *Estudios Clínicos (11.10)*]

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de OPDIVO (1) en pacientes pediátricos menores de 12 años con mCRC MSI-H o dMMR, o (2) en pacientes pediátricos para las otras indicaciones aprobadas [véase *Indicaciones y Uso (1)*].

7.5 Uso Geriátrico

Agente único

De 3569 pacientes con melanoma, NSCLC, carcinoma de células renales, carcinoma urotelial, ESCC, y cáncer de la unión gastroesofágica o del esófago que fueron aleatorizados para recibir OPDIVO como agente único en estudios clínicos, el 41% tenía 65 años o más y el 10% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes [véase *Estudios Clínicos (11.1, 11.2, 11.4, 11.6, 11.9, 11.12)*].

En pacientes con cHL, SCC recurrente de cabeza y cuello, o CRC metastásico (mCRC) dMMR o MSI-H que fueron tratados con OPDIVO como agente único en estudios clínicos no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes [véase *Estudios Clínicos (11.7, 11.8, 11.10)*].

En combinación con ipilimumab

De los 314 pacientes con melanoma que fueron aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab, el 41% tenía 65 años o más y el 11% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes [véase *Estudios Clínicos (11.1)*].

De los 576 pacientes con NSCLC que fueron aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab, el 48% tenía 65 años o más y el 10% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (29%) en relación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab (18%). De los 396 pacientes de la población de eficacia primaria (PD-L1 $\geq 1\%$) aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab, el cociente de riesgo para la supervivencia global fue de 0.70 (IC del 95%: 0.55, 0.89) en los 199 pacientes menores de

65 años en comparación con 0.91 (IC del 95%: 0.72, 1.15) en los 197 pacientes de 65 años o más [véase *Estudios Clínicos (11.3)*].

De los 303 pacientes con mesotelioma pleural maligno que fueron aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab, el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo tasas más altas de reacciones adversas serias y discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (68% y 35%, respectivamente) en relación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab (54% y 28%, respectivamente). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de reacciones adversas serias fue del 34% y la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 26% en relación con el 28% y 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgos para la supervivencia global fue de 0.76 (IC del 95%: 0.52, 1.11) en los 71 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.74 (IC del 95%: 0.59, 0.93) en los 232 pacientes de 65 años o más aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab [véase *Estudios Clínicos (11.5)*].

De los 550 pacientes con carcinoma de células renales que fueron aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab, el 38% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. En pacientes de edad avanzada con riesgo intermedio o alto, no se informaron diferencias generales en la efectividad [véase *Estudios Clínicos (11.6)*].

De los 49 pacientes con carcinoma hepatocelular que fueron tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab, el 29% tenía entre 65 y 74 años, y el 8% tenía 75 años o más. Los estudios clínicos de OPDIVO en combinación con ipilimumab no incluyeron un número suficiente de pacientes con carcinoma hepatocelular de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes [véase *Estudios Clínicos (11.11)*].

De los 325 pacientes con ESCC que fueron aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab, el 43% tenía 65 años o más, y el 7% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de interrupción debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (38%) en relación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab (23%). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 33% en relación con el 23% para todos los pacientes [véase *Estudios Clínicos (11.12)*].

En combinación con doblete de quimioterapia basada en platino

De los 179 pacientes con NSCLC que fueron aleatorizados a OPDIVO en combinación con quimioterapia doblete con platino, el 48% tenía 65 años o más y el 6% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre pacientes mayores y menores de 65 años [véase *Estudios Clínicos (11.3)*].

En combinación con ipilimumab y doblete de quimioterapia basada en platino

De los 361 pacientes con NSCLC que fueron aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia doblete con platino, el 51% tenía 65 años o más y el 10% tenía 75 años o más. No se informó diferencia general en seguridad entre pacientes mayores y pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a reacciones adversas en pacientes de 75 años o más (43%) en relación con todos los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab y quimioterapia

(24%). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron solo quimioterapia, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16% en relación con todos los pacientes que tuvieron una tasa de discontinuación del 13%. Sobre la base de un análisis actualizado de la supervivencia global, de los 361 pacientes aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia doble con platino, el cociente de riesgo para la supervivencia global fue de 0.61 (IC del 95%: 0.47, 0.80) en los 176 pacientes menores de 65 años en comparación con 0.73 (IC del 95%: 0.56, 0.95) en los 185 pacientes de 65 años o más [véase Estudios Clínicos (11.4)].

En combinación con cabozantinib

De los 320 pacientes con carcinoma de células renales que fueron tratados con OPDIVO en combinación con cabozantinib, el 41% tenía 65 años o más y el 9% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes [véase Estudios Clínicos (11.6)].

En combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino

De los 1110 pacientes con ESCC, GC, GEJC o EAC que fueron aleatorizados a OPDIVO en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, el 42% tenía 65 años o más y el 10% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes [véase Estudios Clínicos (11.12, 11.13)].

8 DESCRIPCIÓN

Nivolumab es un anticuerpo que bloquea el receptor de muerte programada 1 (PD-1). Nivolumab es una inmunoglobulina IgG4 kappa, cuya masa molecular se calcula en 146 kDa. Se expresa en una línea celular recombinante de ovario de hámster chino (CHO).

OPDIVO es un líquido estéril, libre de conservantes, no pirogénico, de transparente a opalescente, entre incoloro y color amarillo pálido, que puede contener partículas livianas (pocas).

OPDIVO (nivolumab) inyectable para uso intravenosa se presenta en viales para dosis única. Cada mililitro de solución de OPDIVO contiene nivolumab 10 mg, manitol, ácido pentético, polisorbato 80, cloruro de sodio, citrato de sodio dihidrato y agua para uso inyectable, USP. Puede contener ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH a 6.

9 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

9.1 Mecanismo de Acción

La unión de los ligandos de PD-1, PD-L1 y PD-L2, al receptor de PD-1 hallado en las células T inhibe la proliferación de células T y la producción de citoquinas. En algunos tumores se produce la sobreexpresión de los ligandos de PD-1, y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunológica activa de células T de los tumores. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando la inhibición mediada por la vía de PD-1 de la respuesta inmune, incluida la respuesta inmune anti-tumoral. En modelos de tumor en ratones singénicos, el bloqueo de la actividad de PD-1 dio como resultado una disminución del crecimiento tumoral.

La inhibición mediada por la combinación de nivolumab (anti-PD-1) e ipilimumab (anti-CTLA-4) da por resultado una mejor función de las células T, que es mayor que los efectos de cualquiera de los anticuerpos solo, y causa mejores respuestas antitumorales en el melanoma metastásico y el RCC avanzado. En modelos de tumor singénico murino, el bloqueo dual de PD-1 y CTLA-4 dio como resultado una mayor actividad antitumoral.

9.2 Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de nivolumab fue evaluada usando un enfoque de PK poblacional tanto para OPDIVO como agente único como para OPDIVO con ipilimumab. La farmacocinética de nivolumab fue estudiada en pacientes dentro de un rango de dosis de 0.1 mg/kg a 20 mg/kg administrados en forma de dosis única o de dosis múltiples de OPDIVO como perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 o 3 semanas. La exposición a nivolumab aumenta de manera proporcional a la dosis en el rango de dosis de 0.1 a 10 mg/kg administrada cada 2 semanas. La exposición prevista a nivolumab después de una perfusión de 30 minutos es comparable con la observada con una perfusión de 60 minutos. Las concentraciones de nivolumab en estado estacionario se alcanzaron a las 12 semanas cuando se administró el fármaco a razón de 3 mg/kg cada 2 semanas, y la acumulación sistémica fue de 3.7 veces.

Distribución

El volumen de distribución por media geométrica en estado estacionario (V_{ss}) y el coeficiente de variación (CV%) es de 6.8 L (27.3%).

Eliminación

La depuración de nivolumab disminuye en el tiempo, con una reducción máxima media respecto de los valores (CV%) basales de 24.5% (47.6%), que resulta en un clearance en estado estacionario (CL_{ss}) por media geométrica (CV%) de 8.2 mL/h (53.9%) en pacientes con tumores metastásicos; la disminución del CL_{ss} no se considera clínicamente relevante. La depuración de nivolumab no disminuye en el tiempo en pacientes con melanoma completamente reseccionado, dado que la media geométrica de la depuración de la población es 24% menor en esta población de pacientes en comparación con los pacientes con melanoma metastásico en estado estacionario.

La vida media de eliminación por media geométrica ($t_{1/2}$) es de 25 días (77.5%).

Poblaciones Específicas

Los siguientes factores no tuvieron un efecto clínicamente importante en el clearance de nivolumab: edad (29 a 87 años), peso (35 a 160 kg), sexo, raza, LDH basal, expresión de PD-L1, tipo de tumor sólido, tamaño del tumor, deterioro renal ($eGFR \geq 15$ mL/min/1.73 m²), y deterioro hepático leve (bilirrubina total [TB] menor o igual al ULN y AST mayor que el ULN o TB mayor que 1 a 1.5 veces el ULN y cualquier nivel de AST) o deterioro hepático moderado (TB mayor que 1.5 a 3 veces el ULN y cualquier nivel de AST). Nivolumab no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático grave (TB más de 3 veces el ULN y cualquier nivel de AST).

Estudios de Interacción Medicamentosa

Cuando se administró OPDIVO 3 mg/kg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, la depuración (CL) de nivolumab e ipilimumab no se vio alterada en comparación con nivolumab o ipilimumab administrados solos.

Cuando se administró OPDIVO 1 mg/kg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, la CL de nivolumab aumentó un 29% en comparación con OPDIVO administrado solo, y la CL de ipilimumab no se vio alterada en comparación con ipilimumab administrado solo.

Cuando se administró OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, la CL de nivolumab no se vio alterada en comparación con OPDIVO administrado solo, y la CL de ipilimumab aumentó un 30% en comparación con ipilimumab administrado solo.

Cuando OPDIVO 360 mg cada 3 semanas se administró en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia, la depuración (CL) de nivolumab no cambió en comparación con OPDIVO administrado solo, y la CL de ipilimumab aumentó en un 22% en comparación con ipilimumab administrado solo.

Cuando se administró en combinación, la depuración de nivolumab aumentó en un 20% en presencia de anticuerpos anti-nivolumab.

10 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

10.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Disfunción de la Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial de carcinogenicidad o genotoxicidad de nivolumab. No se han realizado estudios de fertilidad con nivolumab. En estudios de toxicología con dosis repetidas de 1 mes y 3 meses realizados en monos, no hubo efectos notables en los órganos reproductivos masculinos y femeninos; sin embargo, la mayoría de los animales de estos estudios no había alcanzado la madurez sexual.

10.2 Toxicología y/o Farmacología en Animales

En modelos de animales, la inhibición de la señalización de PD-1 aumentó la severidad de algunas infecciones e intensificó las respuestas inflamatorias. Los ratones PD-1 knockout infectados con *M. tuberculosis* exhiben una sobrevida marcadamente menor en comparación con los controles de tipo salvaje, que se correlacionó con un aumento de la proliferación bacteriana y las respuestas inflamatorias en estos animales. Los ratones PD-1 knockout también han demostrado una menor sobrevida luego de la infección con el virus de coriomeningitis linfocítica.

11 ESTUDIOS CLÍNICOS

11.1 Melanoma Irresecable o Metastásico.

Melanoma Metastásico Previamente Tratado

El CHECKMATE-037 fue un estudio multicéntrico, abierto, que randomizó (2:1) pacientes con melanoma irresecable o metastásico para recibir 3 mg/kg de OPDIVO por vía intravenosa cada 2 semanas o una quimioterapia a elección del investigador, ya sea la agente único dacarbazina 1000 mg/m² cada 3

semanas o la combinación de carboplatino AUC 6 intravenosa cada 3 semanas y paclitaxel 175 mg/m² intravenosa cada 3 semanas. Los pacientes debían tener progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune, afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica, melanoma ocular, metástasis cerebral activa, o antecedentes de reacciones adversas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento. Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales 9 semanas después de la randomización, luego cada 6 semanas durante el primer año, y cada 12 semanas de allí en más.

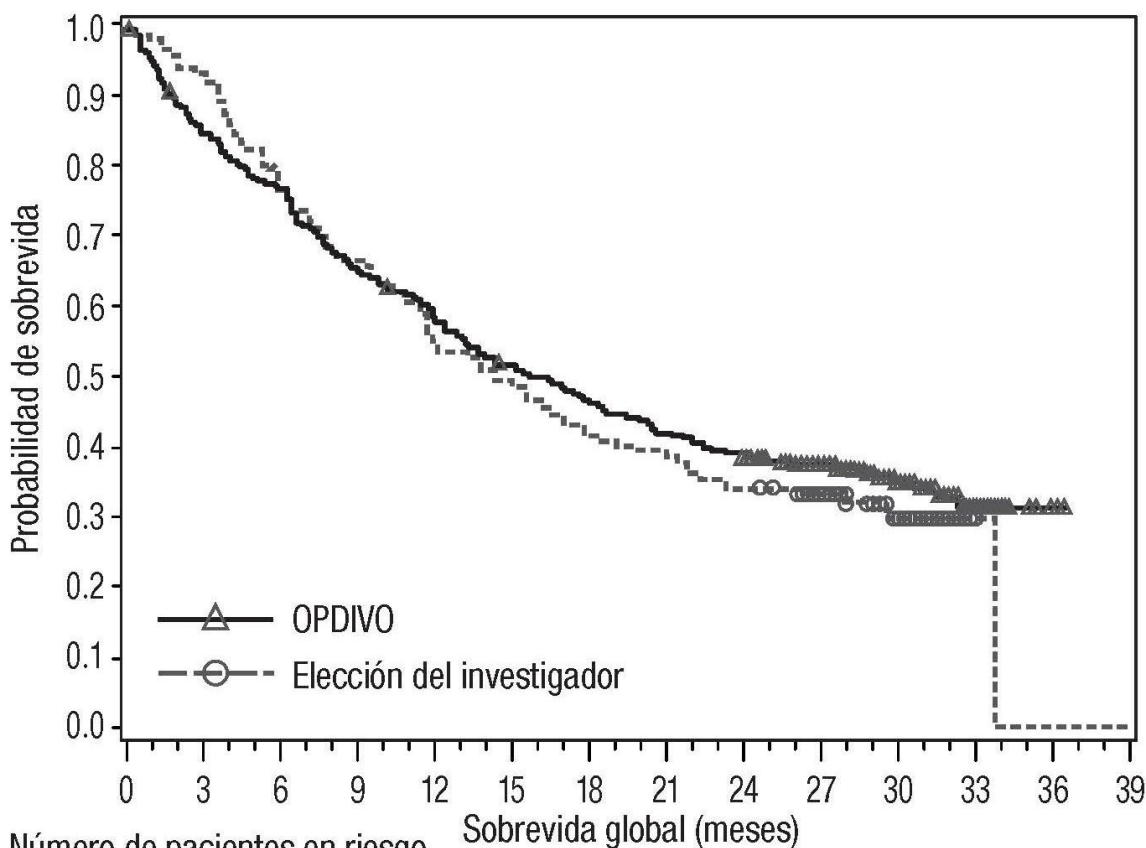
La eficacia se evaluó en un análisis preliminar planeado de rama única, no comparativo, de los primeros 120 pacientes que recibieron OPDIVO en el CHECKMATE-037 y en quienes la duración mínima del seguimiento fue de 6 meses. Las medidas principales de los resultados de eficacia en esta población fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) confirmada, según se mide por revisión central independiente bajo ciego usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1, por sus siglas en inglés) y la duración de la respuesta.

Entre los 120 pacientes tratados con OPDIVO, la mediana de la edad fue de 58 años (rango: 25 a 88), el 65% de los pacientes eran de sexo masculino, el 98% eran de raza blanca, y el estado funcional (PS) ECOG era 0 (58%) o 1 (42%). Las características de la enfermedad eran enfermedad M1c (76%), positividad para mutación BRAF V600 (22%), nivel elevado de LDH (56%), antecedentes de metástasis cerebral (18%), y dos o más terapias sistémicas previas para la enfermedad metastásica (68%).

La ORR fue del 32% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 23, 41), consistente en 4 respuestas completas y 34 respuestas parciales en pacientes tratados con OPDIVO. De 38 pacientes con respuesta, 87% tenían respuestas en curso con duraciones que oscilaban entre 2.6+ y 10+ meses, que incluyeron a 13 pacientes con respuestas en curso de 6 meses o más.

Hubo respuestas objetivas en pacientes con y sin melanoma positivo para la mutación BRAF V600. Un total de 405 pacientes fueron randomizados, y la mediana de la duración de OS fue de 15.7 meses (IC del 95%: 12.9, 19.9) en pacientes tratados con OPDIVO en comparación con 14.4 meses (IC del 95%: 11.7, 18.2) (HR 0.95; IC del 95.54%: 0.73, 1.24) en pacientes asignados al tratamiento a elección del investigador. La Figura 1 resume los resultados de OS.

Figura 1: Sobrevida Global - CHECKMATE-037*



| | | Número de pacientes en riesgo | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|--|-------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|
| | | Supervivencia global (meses) | | | | | | | | | | | | | |
| | | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 |
| OPDIVO | | 272 | 230 | 208 | 178 | 158 | 138 | 123 | 112 | 103 | 71 | 44 | 16 | 3 | 0 |
| Elección del investigador | | 133 | 119 | 99 | 85 | 70 | 62 | 53 | 49 | 43 | 28 | 14 | 2 | 0 | 0 |

* El análisis primario de OS no se ajustó para tener en cuenta las terapias subsiguientes, con 54 (40.6%) pacientes en la rama de quimioterapia que posteriormente recibieron un tratamiento anti-PD1. La OS puede verse afectada por la tasa de abandonos, el desequilibrio en las terapias subsiguientes y las diferencias en los factores basales.

Melanoma Metastásico No Tratado Previamente

CHECKMATE-066

El CHECKMATE-066 fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, randomizado (1:1), realizado en 418 pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600 (*wild-type*). Los pacientes fueron randomizados para recibir 3 mg/kg de OPDIVO por perfusión intravenosa cada 2 semanas o dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. La randomización se estratificó por estado PD-L1 (mayor o igual al 5% de tinción en membrana de células tumorales por inmunohistoquímica, versus menor al 5% o

resultado indeterminado) y estadio M (M0/M1a/M1b versus M1c). Los criterios de elegibilidad clave incluyeron melanoma cutáneo, de mucosa o acral irreseccable o metastásico histológicamente confirmado; ausencia de terapia previa para la enfermedad metastásica; finalización de la terapia adyuvante o neoadyuvante previa al menos 6 semanas antes de la randomización; estado funcional ECOG 0 o 1; ausencia de enfermedad autoinmune; y ausencia de metástasis cerebrales o leptomeníngicas activas. El ensayo excluyó a pacientes con melanoma ocular. Las evaluaciones tumorales se realizaron 9 semanas después de la randomización, luego cada 6 semanas durante el primer año y después cada 12 semanas de allí en adelante.

El principal criterio de valoración de la eficacia fue la sobrevida global (OS, por sus siglas en inglés). Las mediciones adicionales de resultados incluyeron la sobrevida libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) y la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) evaluadas por el investigador según los criterios RECIST v1.1.

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: mediana de la edad fue de 65 años (rango: 18 a 87), el 59% de sexo masculino, y el 99.5% eran de raza blanca. Las características de la enfermedad fueron enfermedad en estadio M1c (61%), melanoma cutáneo (74%), melanoma de mucosa (11%), nivel elevado de LDH (37%), PD-L1 \geq 5% de expresión en membrana de células tumorales (35%) y antecedentes de metástasis cerebral (4%). Más pacientes en la rama de OPDIVO tuvieron un estado funcional ECOG de 0 (71% versus 58%).

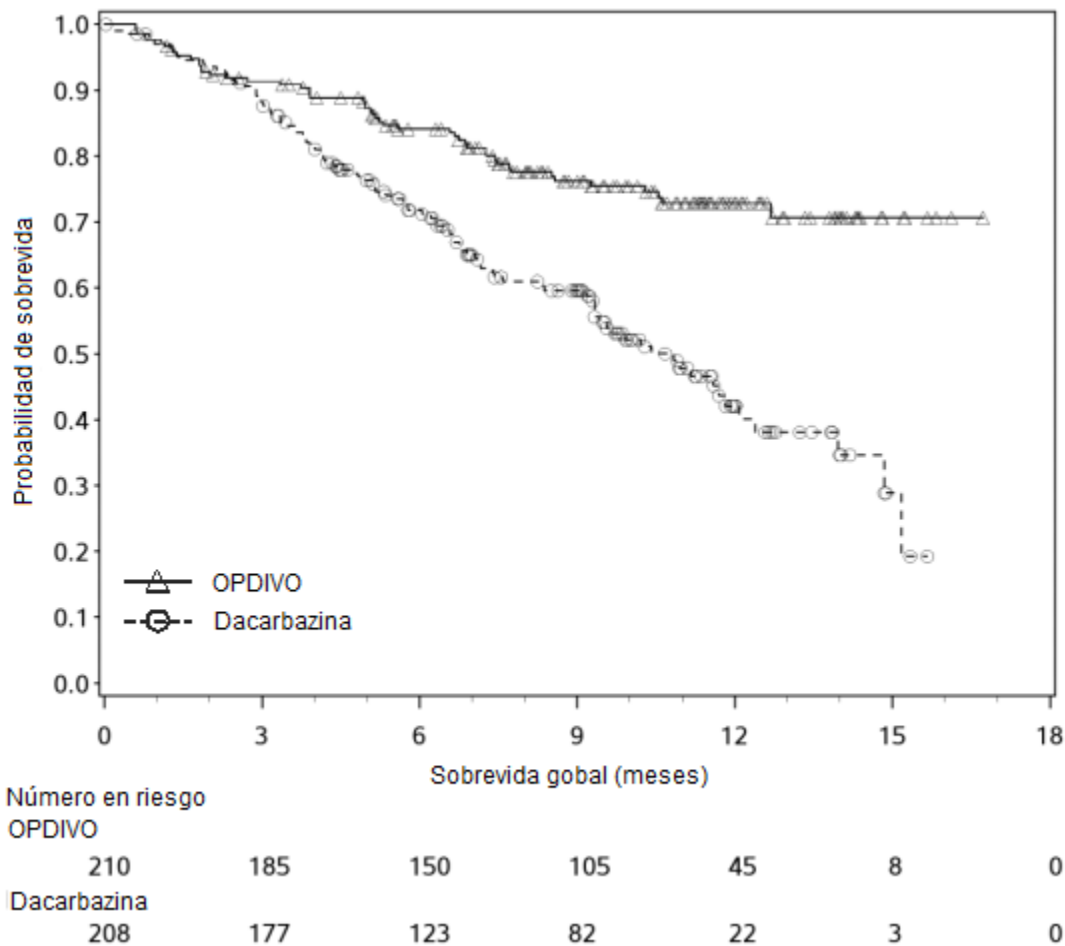
El CHECKMATE-066 demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para la rama de OPDIVO en comparación con la rama de dacarbazina en un análisis preliminar basado en el 47% de los eventos planeados totales para OS. Al momento del análisis, el 88% (63/72) de los pacientes tratados con OPDIVO tenían respuestas en curso, incluidos 43 pacientes con respuesta en curso de 6 meses o más. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 49 y la Figura 2.

Tabla 49: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-066

| | OPDIVO (n=210) | Dacarbazina (n=208) |
|---|---------------------------|--------------------------------|
| Sobrevida Global | | |
| Muertes (%) | 50 (24) | 96 (46) |
| Mediana (meses) (IC 95%) | NR ^d | 10.8 (9.3, 12.1) |
| Tasa de riesgo (Hazard Ratio) (IC 95%) ^a | 0.42 (0.30, 0.60) | |
| Valor p ^{b,c} | <0.0001 | |
| Sobrevida Libre de Progresión | | |
| Progresión de la enfermedad o muerte (%) | 108 (51) | 163 (78) |
| Mediana (meses) (IC 95%) | 5.1 (3.5, 10.8) | 2.2 (2.1, 2.4) |
| Tasa de riesgo (Hazard Ratio) (IC 95%) ^a | 0.43 (0.34, 0.56) | |
| Valor p ^{b,c} | <0.0001 | |
| Tasa de Respuesta Objetiva | | |
| (IC 95%) | 34% (28, 41) | 9% (5, 13) |
| Tasa de respuesta completa | 4% | 1% |
| Tasa de respuesta parcial | 30% | 8% |

- a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.
- b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.
- c El valor p se compara con el valor alfa asignado de 0.0021 para este análisis preliminar.
- d No alcanzado.

Figura 2: La Sobrevida Global - CHECKMATE-066



CHECKMATE-067

El CHECKMATE-067 fue un estudio multicéntrico, a doble ciego en 945 pacientes, que randomizó (1:1:1) pacientes con melanoma irreseccable o metastásico no tratado previamente a una de las siguientes ramas: OPDIVO más ipilimumab, OPDIVO, o ipilimumab. Los pacientes debían haber completado el tratamiento adyuvante o neoadyuvante al menos 6 semanas antes de la randomización, no haber sido tratados antes con un anticuerpo anti-CTLA-4, y no presentar evidencia de metástasis cerebral activa, melanoma ocular, enfermedad autoinmune o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica.

Los pacientes fueron randomizados para recibir:

- OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO como agente único en una dosis de 3 mg/kg por perfusión intravenosa cada 2 semanas (rama de OPDIVO e ipilimumab),
- OPDIVO 3 mg/kg por perfusión intravenosa cada 2 semanas (rama de OPDIVO), o
- Ipilimumab 3 mg/kg por perfusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por placebo cada 2 semanas (rama de ipilimumab).

La randomización fue estratificada por expresión de PD-L1 ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ de expresión en membrana celular tumoral) según se determina mediante un ensayo clínico, estado de mutación BRAF V600, y estadio M según el sistema de estadificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC) (M0, M1a, M1b vs. M1c). Las evaluaciones tumorales se realizaron 12 semanas después de la randomización, luego cada 6 semanas durante el primer año, y cada 12 semanas de allí en adelante.

Las mediciones de resultados de eficacia principales fueron la PFS evaluada por el investigador según los criterios RECIST v1.1 y la OS. Las mediciones de resultados de eficacia adicionales fueron la ORR confirmada y la duración de la respuesta.

Las características de la población del ensayo fueron las siguientes: mediana de edad 61 años (rango: 18 a 90); 65% de sexo masculino; 97% de raza blanca; estado funcional ECOG de 0 (73%) o 1 (27%). Las características de la enfermedad fueron: enfermedad en Estadio IV AJCC (93%); enfermedad M1c (58%); nivel elevado de LDH (36%); antecedentes de metástasis cerebral (4%); melanoma positivo para mutación BRAF V600 (32%); PD-L1 $\geq 5\%$ de expresión en membrana celular tumoral según se determina por ensayo clínico (46%); y terapia adyuvante previa (22%).

El CHECKMATE-067 demostró mejoras estadísticamente significativas en la PFS para los pacientes randomizados a cualquiera de las ramas que contenían OPDIVO en comparación con la rama de ipilimumab. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 50 y la Figura 3.

Tabla 50: Resultados de Eficacia en el CHECKMATE-067

| | OPDIVO y Ipilimumab (n=314) | OPDIVO (n=316) | Ipilimumab (n=315) |
|---|--|---------------------------|-------------------------------|
| Sobrevida Global^a | | | |
| Muertes (%) | 128 (41) | 142 (45) | 197 (63) |
| Tasa de riesgo (hazard ratio) ^b (vs. ipilimumab) (IC del 95%) | 0.55 (0.44, 0.69) | 0.63 (0.50, 0.78) | |
| Valor p ^{c,d} | <0.0001 | <0.0001 | |
| Sobrevida Libre de Progresión^a | | | |
| Progresión de la enfermedad o muerte | 151 | 174 | 234 |
| Mediana (meses) (IC 95%) | 11.5 (8.9, 16.7) | 6.9 (4.3, 9.5) | 2.9 (2.8, 3.4) |
| Tasa de riesgo (Hazard Ratio) ^b (vs. ipilimumab) | 0.42 | 0.57 | |

| | OPDIVO y Ipilimumab (n=314) | OPDIVO (n=316) | Ipilimumab (n=315) |
|--|--|---------------------------|-------------------------------|
| (IC 95%) | (0.34, 0.51) | (0.47, 0.69) | |
| Valor p ^{c,e} | <0.0001 | <0.0001 | |
| Tasa de Respuesta Objetiva Confirmada^a | 50% | 40% | 14% |
| (IC 95%) | (44, 55) | (34, 46) | (10, 18) |
| Valor p ^f | <0.0001 | <0.0001 | |
| Respuesta completa | 8.9% | 8.5% | 1.9% |
| Respuesta parcial | 41% | 31% | 12% |
| Duración de la Respuesta | | | |
| Proporción ≥6 meses de duración | 76% | 74% | 63% |
| Rango (meses) | 1.2+ a 15.8+ | 1.3+ a 14.6+ | 1.0+ a 13.8+ |

^a Los resultados de OS se basan en el análisis final de OS con 28 meses de seguimiento mínimo; los resultados de PFS (criterio de valoración co-primario) y ORR (criterio de valoración secundario) se basan en el análisis primario con 9 meses de seguimiento mínimo.

^b Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^c Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

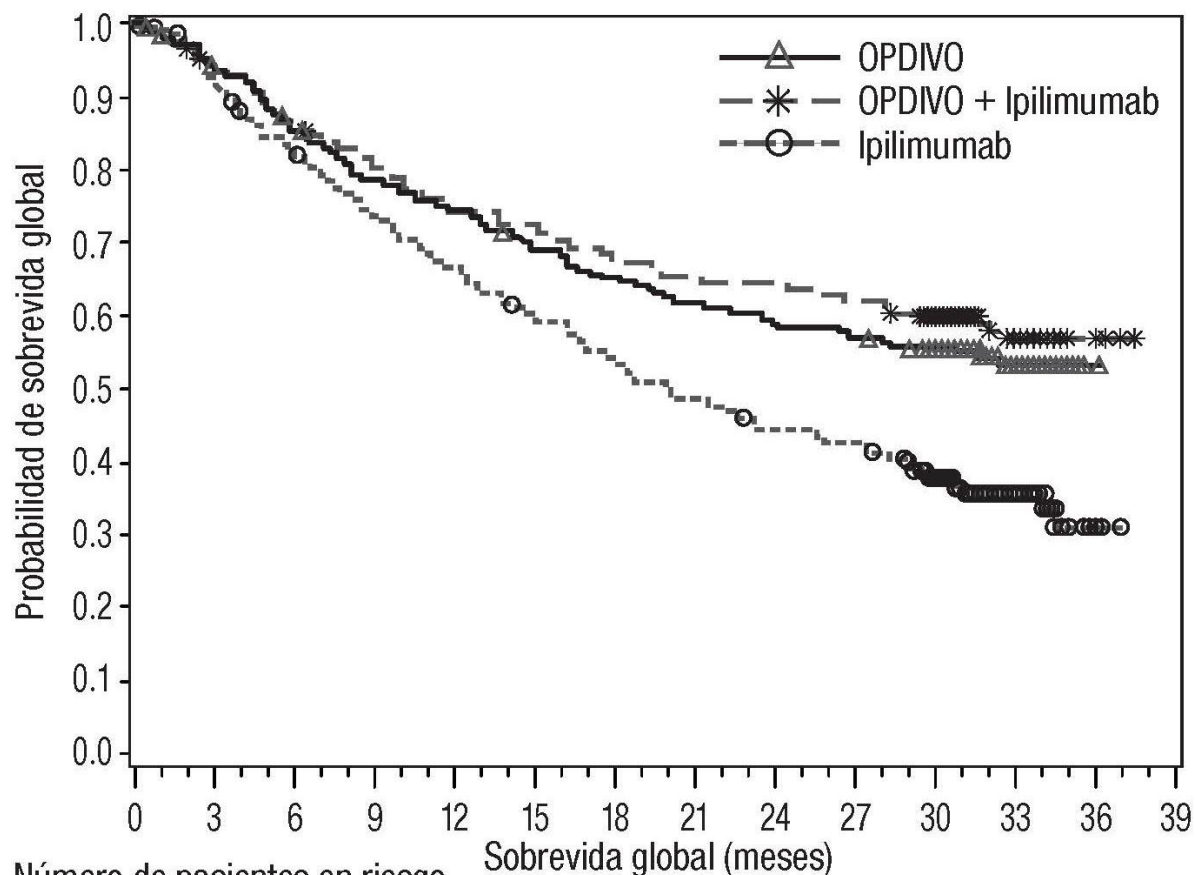
^d Si el máximo de los dos valores p de la OS es menor a 0.04 (el nivel de significación asignado por el procedimiento de Hochberg), entonces ambos valores p son considerados significativos.

^e El valor p se compara con 0.005 del valor alfa asignado para las comparaciones de PFS final entre tratamientos.

^f Basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada.

+ Observación censada

Figura 3: Sobrevida Global - CHECKMATE-067



Número de pacientes en riesgo

OPDIVO

316 292 265 244 230 213 201 191 181 175 157 55 3 0

OPDIVO + Ipilimumab

314 292 265 247 226 221 209 200 198 192 170 49 7 0

Ipilimumab

315 285 254 228 205 182 164 149 136 129 104 34 4 0

Sobre la base de un seguimiento mínimo de 48 meses, la mediana de la OS no se alcanzó (IC del 95%: 38.2; NR) en la rama de *OPDIVO* más ipilimumab. La mediana de la OS fue de 36.9 meses (IC del 95%: 28.3; NR) en la rama de *OPDIVO* y de 19.9 meses (IC del 95%: 16.9, 24.6) en la rama de ipilimumab.

Sobre la base de un seguimiento mínimo de 28 meses, la mediana de la PFS fue de 11.7 meses (IC del 95%: 8.9, 21.9) en la rama de *OPDIVO* más ipilimumab, de 6.9 meses (IC del 95%: 4.3, 9.5) en la rama de *OPDIVO*, y de 2.9 meses (IC del 95%: 2.8, 3.2) en la rama de ipilimumab. Sobre la base de un seguimiento mínimo de 28 meses, la proporción de respuestas que duraron

≥24 meses fue del 55% en la rama de *OPDIVO* más ipilimumab, del 56% en la rama de *OPDIVO* y del 39% en la rama de ipilimumab.

11.2 Tratamiento Adyuvante del Melanoma

El CHECKMATE-238 fue un ensayo randomizado, doble ciego, en 906 pacientes con melanoma completamente reseccionado en Estadio IIIB/C o Estadio IV. Los pacientes fueron randomizados (1:1) para recibir *OPDIVO* 3 mg/kg por perfusión intravenosa cada 2 semanas o ipilimumab 10 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis y luego cada 12 semanas comenzando en la Semana 24 y hasta 1 año de tratamiento. El enrolamiento requería la resección completa del melanoma con márgenes negativos para la enfermedad dentro de las 12 semanas previas a la randomización. El ensayo excluyó a pacientes con antecedentes de melanoma ocular/uveal, enfermedad autoinmune, y cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (≥10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otras medicaciones inmunosupresoras, así como a pacientes con terapia previa para el melanoma excepto cirugía, radioterapia adyuvante luego de la resección neuroquirúrgica para lesiones del sistema nervioso central y tratamiento adyuvante previo con interferón completado ≥6 meses antes de la randomización. La randomización se estratificó por estado de PD-L1 (positivo [basado en un nivel del 5%] versus negativo/indeterminado) y estadio según el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Estadio IIIB/C versus Estadio IV M1a-M1b versus Estadio IV M1c). La principal medición de resultado de eficacia fue la sobrevida libre de recurrencia (SLR), definida como el tiempo entre la fecha de randomización y la fecha de la primera recurrencia (local, regional o metástasis distante), un nuevo melanoma primario o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero, y según la evaluación del investigador. Los pacientes se sometieron a exploraciones por imágenes para determinar la recurrencia tumoral cada 12 semanas durante los primeros 2 años y luego cada 6 meses de allí en adelante.

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: la mediana de edad fue de 55 años (rango: 18 a 86), el 58% eran varones, el 95% eran de raza blanca, y el 90% tenían un estado funcional ECOG de 0. Las características de la enfermedad fueron Estadio AJCC IIIB (34%), Estadio IIIC (47%), Estadio IV (19%), M1a-b (14%), mutación BRAF V600 positiva (42%), BRAF sin mutación (*wild-type*) (45%), LDH elevada (8%), expresión de PD-L1 en membrana de células tumorales ≥5% determinada por un ensayo clínico (34%), ganglios linfáticos macroscópicos (48%), y ulceración tumoral (32%).

El CHECKMATE-238 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLR para los pacientes randomizados a la rama de *OPDIVO* en comparación con aquellos randomizados a la rama de ipilimumab 10 mg/kg. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 51 y la Figura 4.

Tabla 51: Resultados de Eficacia en el Estudio CHECKMATE-238

| | OPDIVO N=453 | Ipilimumab 10 mg/kg N=453 |
|--|----------------------------------|--|
| Sobrevida Libre de Recurrencia | | |
| Número de eventos, n (%) | 154 (34%) | 206 (45%) |
| Mediana (meses) (IC del 95%) | NR ^a | NR ^a (16.56; NR ^a) |
| Tasa de riesgo (Hazard ratio) ^b (IC del 95%) Valor p ^{c,d} | 0.65 (0.53, 0.80) p<0.0001 | |
| Supervivencia global | | |
| Número de eventos, n (%) ^e | 100 (22%) | 111 (25%) |
| Mediana (meses) (IC del 95%) | NR ^a | NR ^a |
| Cociente de riesgos ^b (IC del 95%) Valor p | 0.87 (0.67, 1.14) 0.3148 | |

^a No alcanzado.

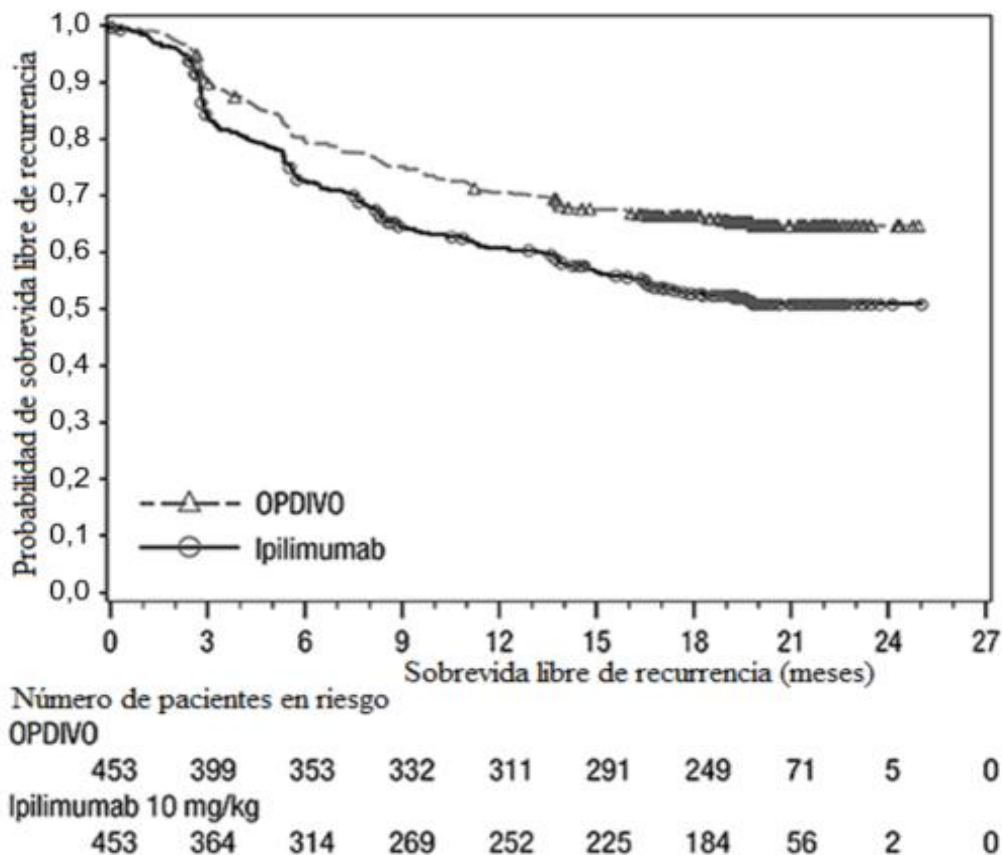
^b Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^c Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^d El valor p se compara con 0.0244 del valor alfa asignado para este análisis.

^e Al momento del análisis final de la OS, se observaron menos eventos de supervivencia global de lo que se preveía originalmente (aproximadamente 302).

Figura 4: Sobrevida Libre de Recurrencia - CHECKMATE-238



11.3 Tratamiento Neoadyuvante del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas Resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos)

El CHECKMATE-816 (NCT02998528) fue un ensayo aleatorizado y abierto en pacientes con NSCLC resecable. El ensayo incluyó a pacientes con NSCLC en Estadio IB (≥ 4 cm), II o IIIA resecable y confirmado histológicamente (según los criterios de estadificación del *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC)*, séptima edición), estado funcional ECOG 0 o 1, y enfermedad medible (según los criterios RECIST versión 1.1). Se excluyó del estudio a pacientes con NSCLC irresecable o metastásico, mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK conocidas, neuropatía periférica de Grado 2 o mayor, enfermedad autoinmune activa, o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir:

- OPDIVO 360 mg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos y quimioterapia doble con platino administrada por vía intravenosa cada 3 semanas por hasta 3 ciclos, o
- quimioterapia doble con platino administrada cada 3 semanas por hasta 3 ciclos.

La quimioterapia doble con platino consistió en paclitaxel 175 mg/m² o 200 mg/m² y carboplatino AUC 5 o AUC 6 (cualquier histología); pemetrexed 500 mg/m² y cisplatino 75 mg/m² (histología no escamosa); o gemcitabina 1000 mg/m² o 1250 mg/m² y cisplatino 75 mg/m² (histología escamosa). En el brazo de quimioterapia doble con platino, dos opciones de régimen terapéutico adicionales incluyeron vinorelbina 25 mg/m² o 30 mg/m² y cisplatino 75 mg/m²; o docetaxel 60 mg/m² o 75 mg/m² y cisplatino 75 mg/m² (cualquier histología).

Los factores de estratificación para la aleatorización fueron el nivel de expresión tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$ o no cuantificable), el estadio de la enfermedad (IB/II frente a IIIA) y el sexo (masculino frente a femenino). Las evaluaciones tumorales se realizaron en condición basal, dentro de los 14 días posteriores a 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 principales medidas de resultados de eficacia fueron la sobrevida libre de eventos (EFS) basada en la evaluación BICR y la respuesta patológica completa (pCR) según lo evaluado por revisión de patología independiente bajo ciego (BIPR). Las medidas de resultados de eficacia adicionales incluyeron la OS.

Un total de 358 pacientes fueron aleatorizados para recibir OPDIVO en combinación con quimioterapia doble con platino (n=179) o quimioterapia doble con platino sola (n=179). La mediana de la edad fue de 65 años (rango: 34 a 84) con un 51% de los pacientes ≥ 65 años y un 7% de los pacientes ≥ 75 años; el 50% eran asiáticos, el 47% eran blancos, el 2% eran negros y el 71% eran hombres. El estado funcional ECOG basal fue 0 (67%) o 1 (33%); el 50% tenía tumores con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$; el 35% tenía enfermedad en estadio IB/II y el 64% en estadio IIIA; el 51% tenía tumores con histología escamosa y el 49% tenía tumores con histología no escamosa; y el 89% eran exfumadores/fumadores actuales.

El 83% de los pacientes del brazo de OPDIVO en combinación con quimioterapia doble con platino se sometieron a cirugía definitiva, en comparación con el 75% de los pacientes del brazo de quimioterapia doble con platino.

El estudio demostró mejoras estadísticamente significativas en EFS y pCR. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 52 y la Figura 5.

Tabla 52: Resultados de eficacia - CHECKMATE-816

| | OPDIVO y quimioterapia doble con platino (n=179) | Quimioterapia doble con platino (n=179) |
|---|---|--|
| Sobrevida libre de eventos (EFS) por BICR | | |
| Eventos (%) | 64 (35.8) | 87 (48.6) |
| Mediana (meses) ^a (IC del 95%) | 31.6 (30.2, NR) | 20.8 (14.0, 26.7) |
| Cociente de riesgo ^b (IC del 95%) | 0.63 (0.45, 0.87) | |
| Valor p de rango logarítmico estratificado ^c | 0.0052 | |
| Respuesta patológica completa (pCR) por BIPR | | |
| Número de pacientes con pCR | 43 | 4 |
| Tasa de pCR (%), (IC del 95%) ^d | 24.0 (18.0, 31.0) | 2.2 (0.6, 5.6) |

Tabla 52: Resultados de eficacia - CHECKMATE-816

| | OPDIVO y quimioterapia doble con platino (n=179) | Quimioterapia doble con platino (n=179) |
|--|---|--|
| Diferencia de tratamiento estimada (IC del 95%) ^e | 21.6 (15.1, 28.2) | |
| Valor p ^f | <0.0001 | |

El seguimiento mínimo para la EFS fue de 21 meses.

^a Estimación por Kaplan-Meier.

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

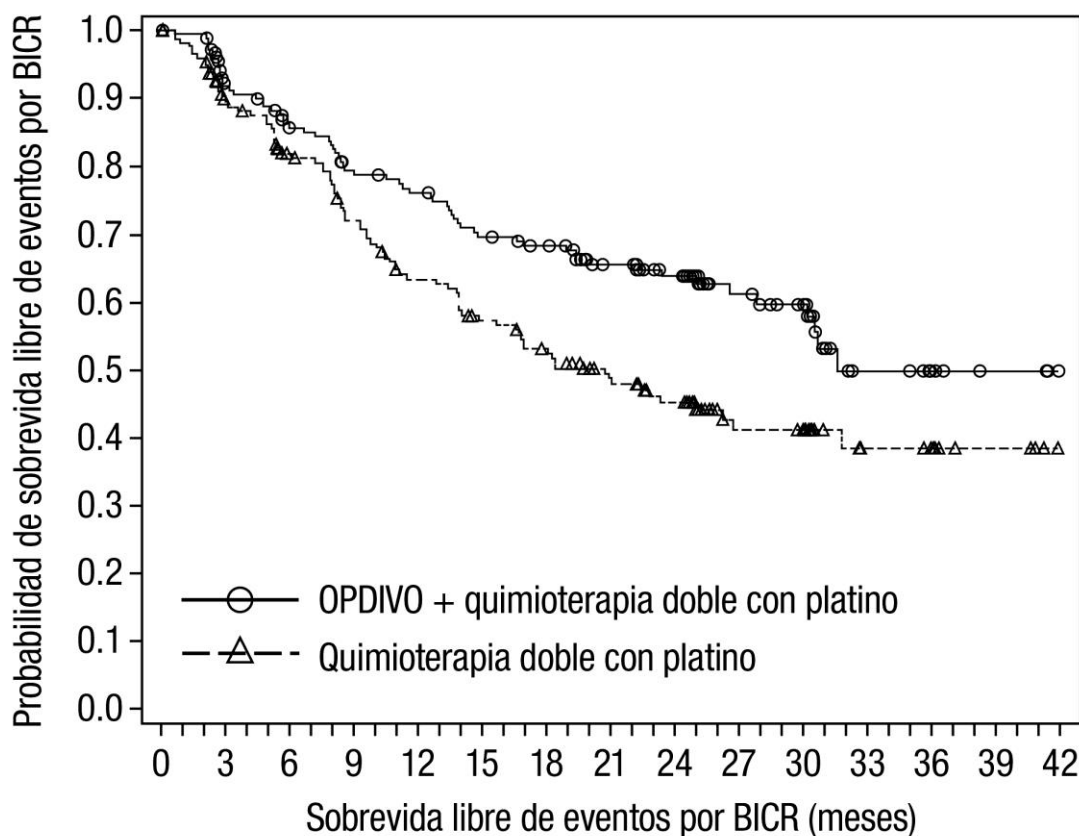
^c Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada. Límite para significación estadística: valor p <0.0262.

^d Basado en el método de Clopper y Pearson.

^e Diferencia ajustada por estratos basada en el método de ponderación de Cochran-Mantel-Haenszel.

^f A partir de una prueba de CMH estratificada.

Figura 5: Sobrevida libre de eventos - CHECKMATE-816



| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|--|--|--|--|
| Número de pacientes en riesgo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OPDIVO + quimioterapia doble con platino | 179 | 151 | 136 | 124 | 118 | 107 | 102 | 87 | 74 | 41 | 34 | 13 | 6 | 3 | 0 | | | | |
| Quimioterapia doble con platino | 179 | 144 | 126 | 109 | 94 | 83 | 75 | 61 | 52 | 26 | 24 | 13 | 11 | 4 | 0 | | | | |

Al momento del análisis de EFS, el 26% de los pacientes habían fallecido. Un análisis preliminar preespecificado de OS dio por resultado un HR de 0.57 (IC del 95%: 0.38, 0.87), el cual no cruzó el límite de significación estadística.

11.4 Cáncer de Pulmón Metastásico de Células No Pequeñas (NSCLC)

Tratamiento de Primera Línea del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC) Metastásico: En Combinación con Ipilimumab

El CHECKMATE-227 fue un ensayo aleatorizado, de diseño abierto, de varias partes, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente. El estudio incluyó pacientes (de 18 años de edad o más) con NSCLC en Estadio IV o recurrente histológicamente confirmado (según la clasificación de la 7ma. Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón [IASLC]), estado funcional ECOG 0 o 1, y sin terapia

antineoplásica previa. Los pacientes fueron enrolados independientemente de su estado de PD-L1 tumoral. Los pacientes con mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK conocidas sensibles a la terapia disponible con inhibidores dirigidos, metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica fueron excluidos del estudio. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas fueron elegibles si habían retornado a la condición neurológica basal al menos 2 semanas antes del enrolamiento, y habían suspendido el tratamiento con corticosteroides o se encontraban recibiendo una dosis estable o en disminución <10 mg de equivalentes de prednisona por día.

Los resultados de eficacia primarios se basaron en la Parte 1a del estudio, que se limitó a pacientes con expresión tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$. Las muestras tumorales fueron evaluadas prospectivamente usando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en un laboratorio central. La aleatorización fue estratificada por histología tumoral (no escamoso versus escamoso). La evaluación de la eficacia se basó en la comparación entre:

- OPDIVO 3 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas; o
- Quimioterapia con doblete de platino

Los regímenes de quimioterapia consistieron en pemetrexed (500 mg/m²) y cisplatino (75 mg/m²) o pemetrexed (500 mg/m²) y carboplatino (AUC 5 o 6) para el NSCLC no escamoso, o gemcitabina (1000 o 1250 mg/m²) y cisplatino (75 mg/m²) o gemcitabina (1000 mg/m²) y carboplatino (AUC 5) (gemcitabina se administró los Días 1 y 8 de cada ciclo) para el NSCLC escamoso.

El tratamiento del estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de una toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses. El tratamiento continuó más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. Los pacientes que discontinuaron la terapia combinada debido a un evento adverso atribuido a ipilimumab pudieron continuar con OPDIVO como agente único. Se realizaron evaluaciones tumorales cada 6 semanas a partir de la primera dosis del tratamiento del estudio durante los primeros 12 meses, y luego cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la discontinuación del tratamiento del estudio. La medición de resultados de eficacia primaria fue la OS. Las mediciones adicionales de resultados de eficacia incluyeron PFS, ORR y la duración de la respuesta evaluada por BICR.

En la Parte 1a, un total de 793 pacientes fueron aleatorizados para recibir ya sea OPDIVO en combinación con ipilimumab (n=396) o quimioterapia con doblete de platino (n=397). La mediana de edad fue de 64 años (rango: de 26 a 87), con el 49% de los pacientes ≥ 65 años y el 10% de los pacientes ≥ 75 años, el 76% de raza blanca, y el 65% de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal era 0 (34%) o 1 (65%), el 50% con PD-L1 $\geq 50\%$, el 29% con histología escamosa y el 71% con histología no escamosa, el 10% tenían metástasis cerebrales, y el 85% eran exfumadores o fumadores actuales.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$ aleatorizados al brazo de OPDIVO e ipilimumab en comparación con el brazo de quimioterapia con doblete de platino. Los resultados de OS se presentan en la Tabla 53 y la Figura 6.

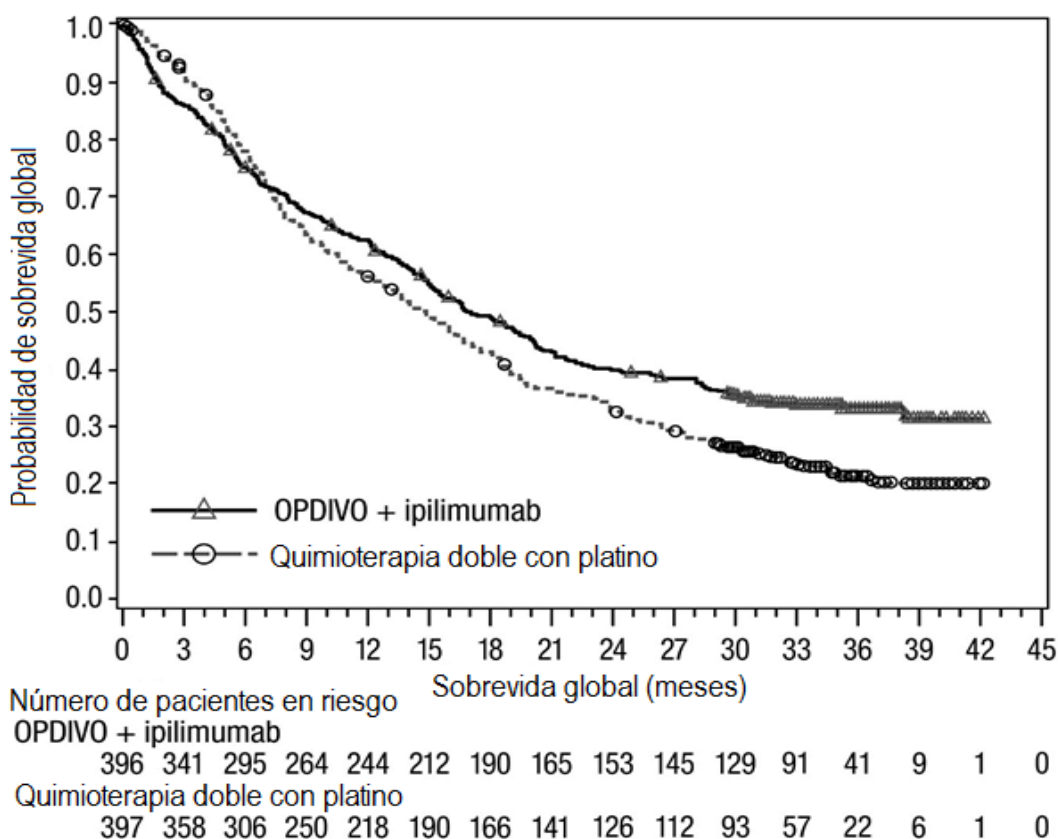
Tabla 53: Resultados de Eficacia (PD-L1 ≥1%) - CHECKMATE-227 Parte 1a

| | OPDIVO e Ipilimumab (n=396) | Quimioterapia Doble de Platino (n=397) |
|---|--|---|
| Sobrevida Global | | |
| Eventos (%) | 258 (65%) | 298 (75%) |
| Mediana (meses) ^a (IC del 95%) | 17.1 (15, 20.1) | 14.9 (12.7, 16.7) |
| Cociente de riesgo (IC del 95%) ^b | 0.79 (0.67, 0.94) | |
| Valor p de rango logarítmico estratificado | 0.0066 | |

^a Estimación por Kaplan-Meier.

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

Figura 6: Sobrevida Global (PD-L1 ≥1%) - CHECKMATE-227



La PFS evaluada por BICR mostró un HR de 0.82 (IC del 95%: 0.69, 0.97), con una mediana de PFS de 5.1 meses (IC del 95%: 4.1, 6.3) en el brazo de OPDIVO e ipilimumab y de 5.6 meses (IC del 95%: 4.6, 5.8) en el brazo de quimioterapia con doblete de platino. La ORR confirmada evaluada por BICR fue del 36% (IC del 95%: 31, 41) en el brazo de OPDIVO e ipilimumab, y del 30% (IC del 95%: 26, 35) en el brazo de quimioterapia doblete de platino. La mediana de la duración de la respuesta observada en el brazo de OPDIVO e ipilimumab fue de 23.2 meses y de 6.2 meses en el brazo de quimioterapia con doblete de platino.

Tratamiento de Primera Línea del NSCLC Metastásico o Recurrente: En combinación con Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino

El CHECKMATE-9LA fue un ensayo aleatorizado, abierto, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente. El ensayo incluyó pacientes (de 18 años de edad o más) con NSCLC en Estadio IV o recurrente histológicamente confirmado (según la clasificación de la 7ma. Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón [IASLC]), estado funcional ECOG 0 o 1, y sin terapia antineoplásica previa (incluyendo inhibidores de EGFR y ALK) para la enfermedad metastásica. Los pacientes fueron enrolados independientemente de su estado de PD-L1 tumoral. Los paciente con mutaciones de EGFR o trasnlocaciones de ALK conocidas sensibles a terapias específicas disponibles, metástasis cerebrales no tratadas, meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa, o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica fueron excluidos del estudio. Los pacientes con metástasis cerebrales estables fueron elegibles para el enrolamiento.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir:

- OPDIVO 360 mg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, ipilimumab 1 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas, y quimioterapia con doblete de platino administrada por vía intravenosa cada 3 semanas por 2 ciclos, o
- quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 4 ciclos.

La quimioterapia con doblete de platino consistió en carboplatino (AUC 5 o 6) y pemetrexed 500 mg/m², o cisplatino 75 mg/m² y pemetrexed 500 mg/m² para el NSCLC no escamoso; o carboplatino (AUC 6) y paclitaxel 200 mg/m² para NSCLC escamoso. Los pacientes con NSCLC no escamoso de la rama de control podían recibir terapia de mantenimiento opcional con pemetrexed. Los factores de estratificación para la aleatorización fueron el nivel de expresión tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ o no cuantificable), la histología (escamosa versus no escamosa) y el sexo (masculino versus femenino). El tratamiento del estudio continuó hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años. El tratamiento podía continuar más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. A los pacientes que discontinuaron la terapia de combinación debido a una reacción adversa atribuida a ipilimumab se les permitió continuar con OPDIVO como agente único como parte del estudio. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas desde la primera dosis del tratamiento del estudio durante los primeros 12 meses, y luego cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la discontinuación del tratamiento del estudio. La medida de resultado de eficacia primaria fue la OS. Las medidas de resultado de eficacia adicionales incluyeron PFS, ORR y duración de la respuesta según lo evaluado por BICR.

Un total de 719 pacientes fueron aleatorizados para recibir OPDIVO en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=361) o quimioterapia con doblete de platino (n=358). La mediana de edad fue de 65 años (rango: de 26 a 86), con un 51% de los pacientes ≥ 65 años y 10% de los pacientes ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes eran blancos (89%) y de sexo masculino (70%). El estado funcional ECOG basal fue 0 (31%) o 1 (68%), el 57% tenía tumores con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, y el 37% tenía tumores con expresión de PD-L1 $< 1\%$, el 32% tenía tumores con histología escamosa, y el

68% tenía tumores con histología no escamosa, el 17% tenía metástasis en el SNC, y el 86% eran exfumadores o fumadores actuales.

El seguimiento mínimo de la OS fue de 8.1 meses. Los resultados de eficacia del análisis preliminar preespecificado cuando se observaron 351 eventos (87% del número planeado de eventos para el análisis final) se presentan en la Tabla 54.

Tabla 54: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-9LA

| | OPDIVO e Ipilimumab y Quimioterapia con Doble de Platino (n=361) | Quimioterapia con Doble de Platino (n=358) |
|--|---|---|
| Sobrevida Global | | |
| Eventos (%) | 156 (43.2) | 195 (54.5) |
| Mediana (meses) (IC del 95%) | 14.1 (13.2, 16.2) | 10.7 (9.5, 12.5) |
| Cociente de riesgo (HR) (IC del 96.71%) ^a | 0.69 (0.55, 0.87) | |
| Valor p de rango logarítmico estratificado ^b | 0.0006 | |
| Sobrevida Libre de Progresión por BICR | | |
| Eventos (%) | 232 (64.3) | 249 (69.6) |
| Cociente de riesgo (HR) (IC del 97.48%) ^a | 0.70 (0.57, 0.86) | |
| Valor p de rango logarítmico estratificado ^c | 0.0001 | |
| Mediana (meses) ^d (IC del 95%) | 6.8 (5.6, 7.7) | 5.0 (4.3, 5.6) |
| Tasa de Respuesta General por BICR (%) | | |
| (IC del 95%) ^e | 38 (33, 43) | 25 (21, 30) |
| Valor p de prueba CMH estratificado ^f | 0.0003 | |
| Respuesta completa (%) | 7 (1.9) | 3 (0.8) |
| Respuesta parcial (%) | 129 (36) | 87 (24) |
| Duración de la Respuesta por BICR | | |
| Mediana (meses) (IC del 95%) ^d | 10.0 (8.2, 13.0) | 5.1 (4.3, 7.0) |

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

^b El valor p se compara con el valor alfa asignado de 0.033 para este análisis preliminar.

^c El valor p se compara con el valor alfa asignado de 0.0252 para este análisis preliminar.

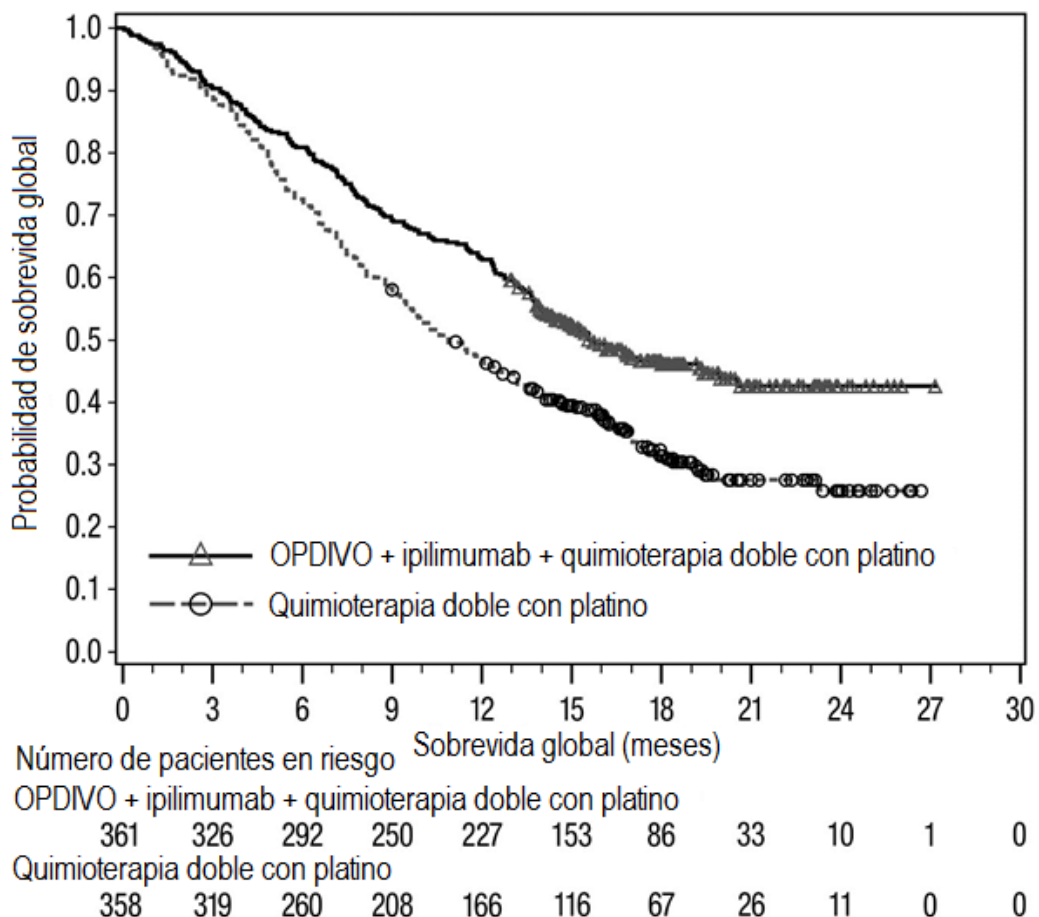
^d Estimación de Kaplan-Meier.

^e Intervalo de confianza basado en el método de Clopper y Pearson.

^f El valor p se compara con el valor alfa asignado de 0.025 para este análisis preliminar.

Con un seguimiento adicional de 4.6 meses, el cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.66 (IC del 95%: 0.55, 0.80) y la mediana de sobrevida fue de 15.6 meses (IC del 95%: 13.9, 20.0) y 10.9 meses (IC del 95%: 9.5, 12.5) para los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino o quimioterapia con doblete de platino, respectivamente (Figura 7).

Figura 7: Sobrevida Global - CHECKMATE-9LA



Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC Escamoso Metastásico

El CHECKMATE-017 fue un ensayo randomizado (1:1), abierto, en 272 pacientes con NSCLC escamoso metastásico que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por perfusión intravenosa cada 2 semanas (n=135) o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas (n=137). La randomización se estratificó por tratamiento previo con paclitaxel versus otro tratamiento previo, y por región (EE.UU./Canadá versus Europa versus Resto del Mundo). Este ensayo incluyó pacientes independientemente de su estado PD-L1. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, enfermedad pulmonar intersticial sintomática o metástasis cerebral no tratada. Los pacientes con metástasis cerebral tratada eran elegibles si retornaban al estado neurológico basal al menos 2 semanas antes del enrolamiento, y no estaban recibiendo corticosteroides, o se encontraban con una dosis estable o en disminución de <10 mg de equivalentes de prednisona por día. Las primeras evaluaciones tumorales se llevaron a cabo 9 semanas después de la randomización y continuaron cada 6 semanas de allí en adelante. La medición del resultado

de eficacia principal fue la sobrevida global (OS). Las mediciones adicionales de los resultados de eficacia fueron la ORR y la PFS evaluadas por el investigador.

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: la mediana de la edad fue de 63 años (rango: 39 a 85), con un 44% de ≥ 65 años de edad y un 11% de ≥ 75 años de edad. La mayoría de los pacientes era de raza blanca (93%) y sexo masculino (76%); la mayoría de los pacientes fueron enrolados en Europa (57%), y los restantes en EE.UU./Canadá (32%) y el resto del mundo (11%). El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (24%) o 1 (76%), y el 92% de los pacientes eran exfumadores/fumadores actuales. Las características basales de la enfermedad de la población según reportaron los investigadores fueron Estadio IIIb (19%), Estadio IV (80%) y metástasis cerebrales (6%). Todos los pacientes recibieron terapia previa con un régimen dual basado en platino, y el 99% de los pacientes tenían tumores con histología de células escamosas.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para los pacientes randomizados a OPDIVO en comparación con docetaxel en el análisis preliminar preespecificado cuando se observaron 199 eventos (el 86% de la cantidad planeada de eventos para el análisis final). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 55 y la Figura 8.

Tabla 55: Resultados de eficacia en el CHECKMATE-017

| | OPDIVO (n=135) | Docetaxel (n=137) |
|--|--|------------------------------|
| Sobrevida Global | | |
| Muertes (%) | 86 (64%) | 113 (82%) |
| Mediana (meses) (IC 95%) | 9.2 (7.3, 13.3) | 6.0 (5.1, 7.3) |
| Tasa de riesgo (Hazard Ratio) (IC 95%) ^a | 0.59 (0.44, 0.79) | |
| Valor p ^{b,c} | 0.0002 | |
| Tasa de Respuesta Objetiva | 27 (20%) | 12 (9%) |
| (IC 95%) | (14, 28) | (5, 15) |
| Valor p ^d | 0.0083 | |
| Respuesta completa | 1 (0.7%) | 0 |
| Mediana de la duración de la respuesta (meses) (IC 95%) | NR ^e (9.8, NR ^e) | 8.4 (3.6, 10.8) |
| Sobrevida Libre de Progresión | | |
| Progresión de la enfermedad o muerte (%) | 105 (78%) | 122 (89%) |
| Mediana (meses) | 3.5 | 2.8 |
| Tasa de riesgo (Hazard Ratio) (IC 95%) ^a | 0.62 (0.47, 0.81) | |
| Valor p ^b | 0.0004 | |

^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

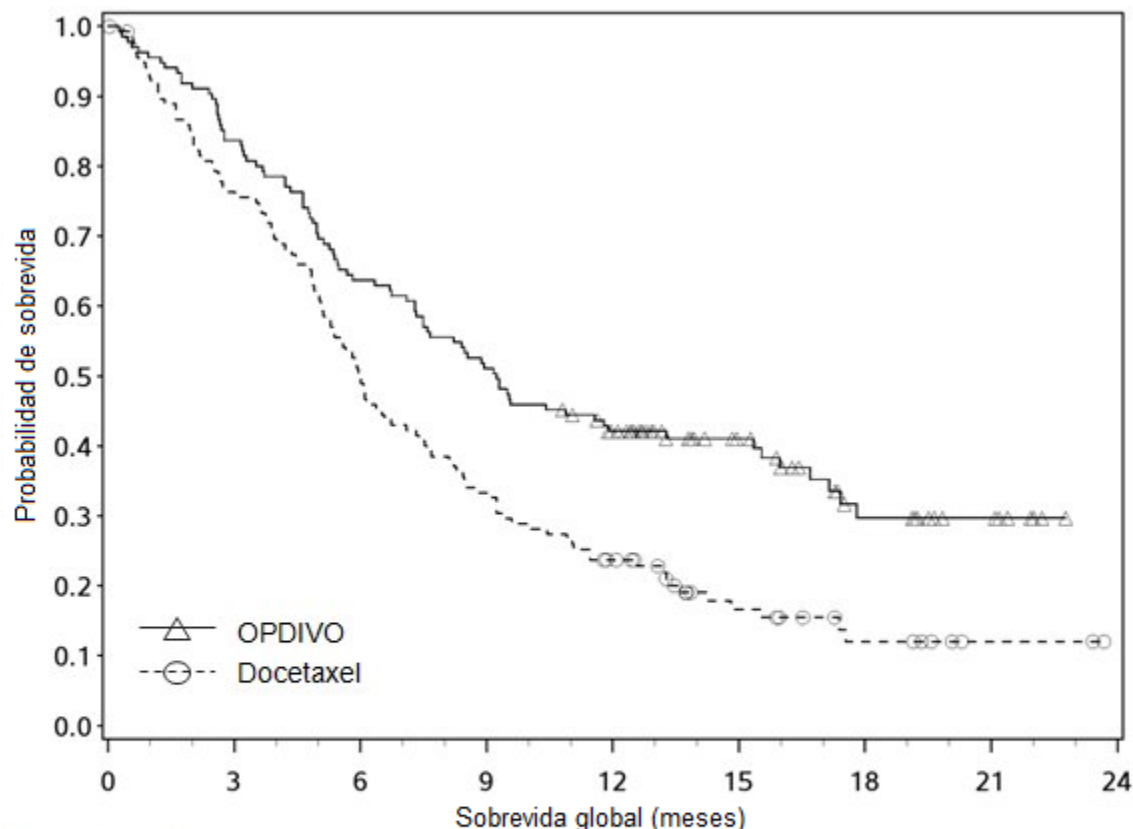
^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^c El valor p se compara con 0.0315 del valor alfa asignado para este análisis preliminar.

^d Basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada.

^e No alcanzado

Figura 8: Sobrevida Global - CHECKMATE-017



| Número en riesgo | |
|------------------|------------------------|
| OPDIVO | |
| 135 | 113 86 69 52 31 15 7 0 |
| Docetaxel | |
| 137 | 103 68 45 30 14 7 2 0 |

Las muestras tumorales de archivo fueron evaluadas retrospectivamente en cuanto a la expresión de PD-L1. En toda la población de ensayo, el 17% 272 los pacientes tuvieron resultados no cuantificables. Entre los 225 pacientes con resultados cuantificables, el 47% tuvieron NSCLC de células escamosas PD-L1 negativo, definido como <1% de células tumorales que expresaban PD-L1, y el 53% tuvieron NSCLC de células escamosas PD-L1 positivo, definido como ≥1% de células tumorales que expresaban PD-L1. En los análisis exploratorios preespecificados por subgrupos, las relaciones de riesgo para supervivencia fueron 0.58 (IC 95%: 0.37, 0.92) en el subgrupo PD-L1 negativo y 0.69 (IC 95%: 0.45, 1.05) en el subgrupo de NSCLC PD-L1 positivo.

Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC No Escamoso Metastásico

El CHECKMATE-057 fue un estudio randomizado (1:1), de diseño abierto, de 582 pacientes con NSCLC no escamoso metastásico, que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino. Se permitió una terapia dirigida previa apropiada en pacientes con mutación EGFR sensibilizante conocida o translocación de ALK. Los

pacientes recibieron 3 mg/kg de OPDIVO por perfusión intravenosa cada 2 semanas (n=292) o docetaxel por vía intravenosa a razón de 75 mg/m² cada 3 semanas (n=290). La randomización fue estratificada por terapia de mantenimiento previa (sí versus no) y número de terapias previas (1 versus 2). El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, enfermedad pulmonar intersticial sintomática o metástasis cerebral no tratada. Los pacientes con metástasis cerebral tratada fueron elegibles si eran neurológicamente estables. Las primeras evaluaciones tumorales se llevaron a cabo 9 semanas después de la randomización y continuaron cada 6 semanas de allí en adelante. La principal medición del resultado de eficacia fue la sobrevida global (OS). Las mediciones adicionales del resultado de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la sobrevida libre de progresión (PFS) evaluadas por el investigador. Asimismo, se llevaron a cabo análisis preespecificados en subgrupos definidos por la expresión de PD-L1.

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: la mediana de la edad fue de 62 años (rango: 21 a 85), con el 42% de los pacientes ≥65 años y el 7% de los pacientes ≥75 años. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (92%) y sexo masculino (55%); la mayoría de los pacientes fueron enrolados en Europa (46%), seguida por EE.UU./Canadá (37%) y el resto del mundo (17%). El estado funcional ECOG basal fue 0 (31%) o 1 (69%), el 79% eran ex-fumadores o fumadores actuales, el 3.6% tenía NSCLC con redistribución de ALK, el 14% tenía NSCLC con mutación EGFR, y el 12% tenía metástasis cerebral previamente tratada. La terapia previa incluyó un régimen dual basado en platino (100%), y el 40% recibió terapia de mantenimiento como parte del régimen de primera línea. Los subtipos histológicos incluyeron adenocarcinoma (93%), de células grandes (2.4%) y broncoalveolar (0.9%).

El CHECKMATE-057 demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para los pacientes randomizados a OPDIVO en comparación con docetaxel en el análisis preliminar preespecificado, cuando se observaron 413 eventos (93% del número planeado de eventos para el análisis final). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 56 y la Figura 9.

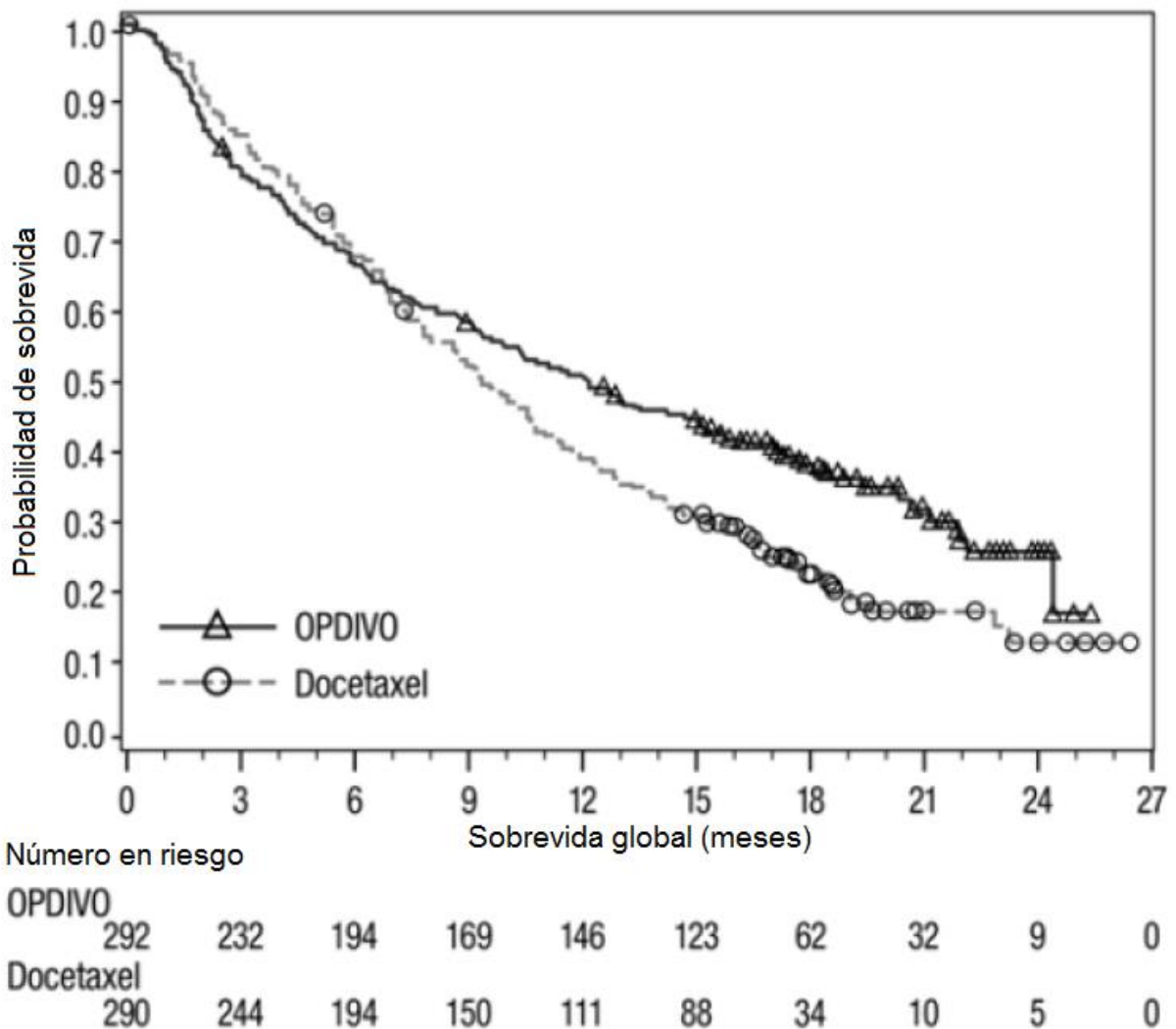
Tabla 56: Resultados de Eficacia en el CHECKMATE-057

| | OPDIVO (n=292) | Docetaxel (n=290) |
|--|-------------------------------|------------------------------|
| Sobrevida Global | | |
| Muertes (%) | 190 (65%) | 223 (77%) |
| Mediana (meses) (IC 95%) | 12.2 (9.7, 15.0) | 9.4 (8.0, 10.7) |
| Tasa de riesgo (Hazard Ratio) (IC 95%) ^a | 0.73 (0.60, 0.89) | |
| Valor p ^{b,c} | 0.0015 | |
| Tasa de Respuesta Objetiva | 56 (19%) | 36 (12%) |
| (IC 95%) | (15, 24) | (9, 17) |
| Valor p ^d | 0.02 | |
| Respuesta completa | 4 (1.4%) | 1 (0.3%) |
| Mediana de la duración de la respuesta (meses) (IC 95%) | 17 (8.4, NR ^e) | 6 (4.4, 7.0) |
| Sobrevida Libre de Progresión | | |
| Progresión de la enfermedad o muerte (%) | 234 (80%) | 245 (84%) |
| Mediana (meses) | 2.3 | 4.2 |

| | OPDIVO (n=292) | Docetaxel (n=290) |
|---|---------------------------|------------------------------|
| Tasa de riesgo (Hazard Ratio) (IC 95%) ^a | 0.92 (0.77, 1.11) | |
| Valor p ^b | 0.39 | |

- ^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.
- ^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.
- ^c El valor p se compara con 0.0408 del valor alfa asignado para este análisis preliminar.
- ^d Basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada.
- ^e No alcanzado.

Figura 9: Sobrevida Global - CHECKMATE-057



Las muestras tumorales de archivo fueron evaluadas en cuanto a la expresión de PD-L1 tras completar el ensayo. En toda la población de ensayo, el 22% 582 los pacientes tuvieron resultados no cuantificables. De los 455 pacientes restantes, la proporción de pacientes en subgrupos determinados retrospectivamente sobre la base del análisis de PD-L1 usando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx fueron: 46% PD-L1 negativos, definidos como <1% de células tumorales que expresan PD-L1, y 54% con expresión de PD-L1, definidos como ≥1% de células tumorales que expresan PD-L1. Entre los 246 pacientes con tumores que expresan PD-L1, el 26% tenía ≥1%, pero <5% de células tumorales con tinción positiva, el 7% tenía ≥5% pero <10% de células tumorales con tinción positiva, y el 67% como ≥10% de células tumorales con tinción positiva. Las Figuras 10 y 11 sintetizan los resultados de análisis preespecificados de OS y PFS en subgrupos determinados por el porcentaje de células tumorales que expresan PD-L1.

Figura 10: Diagrama de Bosque: OS Basada en la Expresión de PD-L1 - CHECKMATE-057

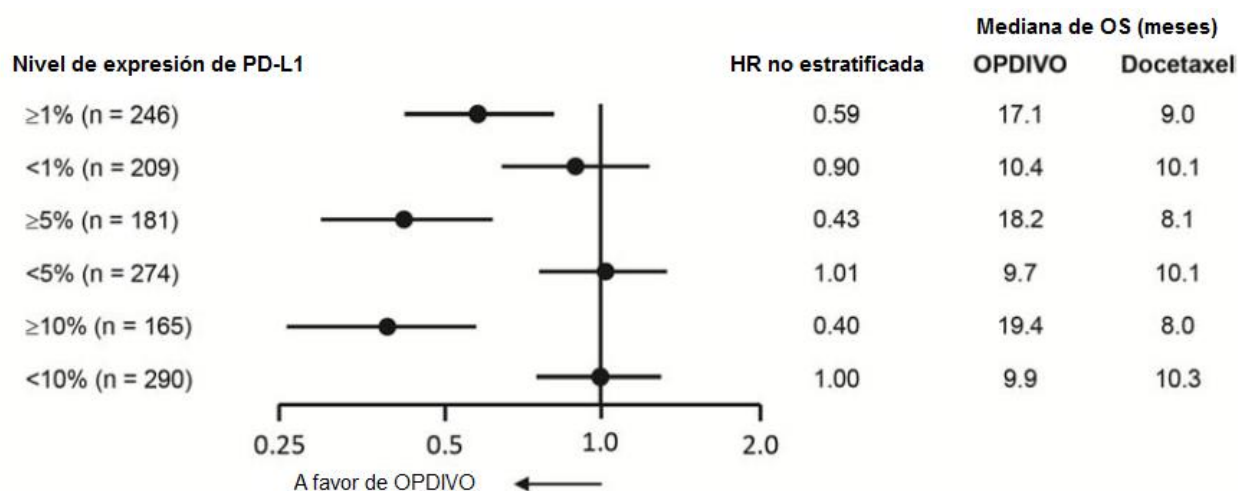
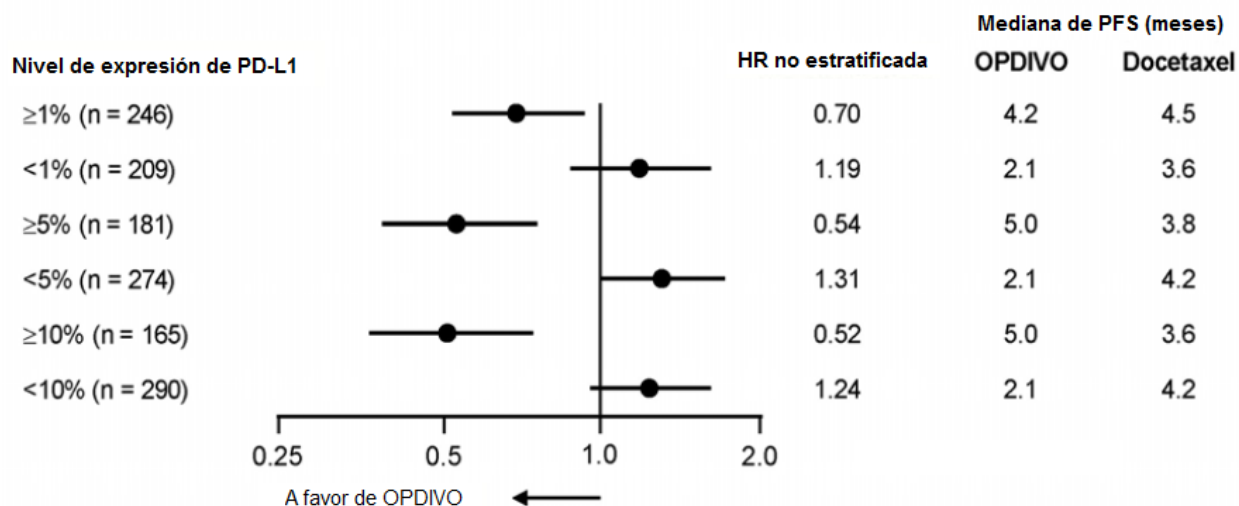


Figura 11: Diagrama de Bosque: PFS Basada en la Expresión de PD-L1 - CHECKMATE-057



11.5 Mesotelioma Pleural Maligno

El CHECKMATE-743 fue un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta en pacientes con mesotelioma pleural maligno irreseccable. El ensayo incluyó pacientes con mesotelioma pleural maligno confirmado histológicamente no tratado previamente, que no habían recibido radioterapia paliativa dentro de los 14 días previos a iniciar la terapia. Los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica o metástasis cerebral activa fueron excluidos del ensayo.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir:

- OPDIVO 3 mg/kg durante 30 minutos por perfusión intravenosa cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos por perfusión intravenosa cada 6 semanas por hasta 2 años, o
- cisplatino 75 mg/m² y pemetrexed 500 mg/m² o carboplatino 5 AUC y pemetrexed 500 mg/m² administrados cada 3 semanas por 6 ciclos.

Los factores de estratificación para la aleatorización fueron la histología del tumor (subtipos de histología epitelioide versus sarcomatoide o mixta) y el sexo (masculino versus femenino). El tratamiento del estudio continuó durante un máximo de 2 años, o hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. A los pacientes que discontinuaron la terapia combinada debido a una reacción adversa atribuida a ipilimumab se les permitió continuar con OPDIVO como agente único. El tratamiento podía continuar más allá de la progresión de la enfermedad si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas desde la primera dosis del tratamiento del estudio durante los primeros 12 meses, y luego cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la discontinuación del tratamiento del estudio. La principal medida de resultado de eficacia fue la OS. Las medidas adicionales de resultado de eficacia incluyeron PFS, ORR y la duración de la respuesta según la evaluación de BICR utilizando los criterios RECIST modificados.

Un total de 605 pacientes fueron aleatorizados para recibir OPDIVO en combinación con ipilimumab (n = 303) o quimioterapia (n = 302). La mediana de edad fue de 69 años (rango: 25 a 89), con un 72% de pacientes ≥ 65 años y un 26% ≥ 75 años; el 85% eran blancos, el 11% asiáticos, y el 77% de sexo masculino. El estado funcional ECOG basal era 0 (40%) o 1 (60%), el 35% tenía enfermedad en Estadio III y el 51% tenía enfermedad en Estadio IV, el 75% tenía histología epitelioide y el 25% no epitelioide, el 75% tenía tumores con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ y el 22% tenía tumores con expresión de PD-L1 $< 1\%$.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para los pacientes aleatorizados a OPDIVO en combinación con ipilimumab en comparación con la quimioterapia. Los resultados de eficacia del análisis preliminar preespecificado se presentan en la Tabla 57 y la Figura 12.

Tabla 57: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-743

| | OPDIVO e Ipilimumab (n=303) | Quimioterapia (n=302) |
|---|--|----------------------------------|
| Sobrevida Global^a | | |
| Eventos (%) | 200 (66) | 219 (73) |
| Mediana (meses) ^b (IC del 95%) | 18.1 (16.8, 21.5) | 14.1 (12.5, 16.2) |
| Cociente de riesgo (HR) (IC del 95%) ^c | 0.74 (0.61, 0.89) | |
| Valor p de rango logarítmico estratificado ^d | 0.002 | |
| Sobrevida Libre de Progresión | | |
| Eventos (%) | 218 (72) | 209 (69) |
| Cociente de riesgo (HR) IC del 95%) ^c | 1.0 (0.82, 1.21) | |
| Mediana (meses) ^b (IC del 95%) | 6.8 (5.6, 7.4) | 7.2 (6.9, 8.1) |
| Tasa de Respuesta Global^e (IC del 95%) | 40% (34, 45) | 43% (37, 49) |
| Duración de la Respuesta | | |
| Mediana (meses) ^b (IC del 95%) | 11.0 (8.1, 16.5) | 6.7 (5.3, 7.1) |

^a Al momento del análisis preliminar, se habían producido 419 muertes (89% de las muertes requeridas para el análisis final).

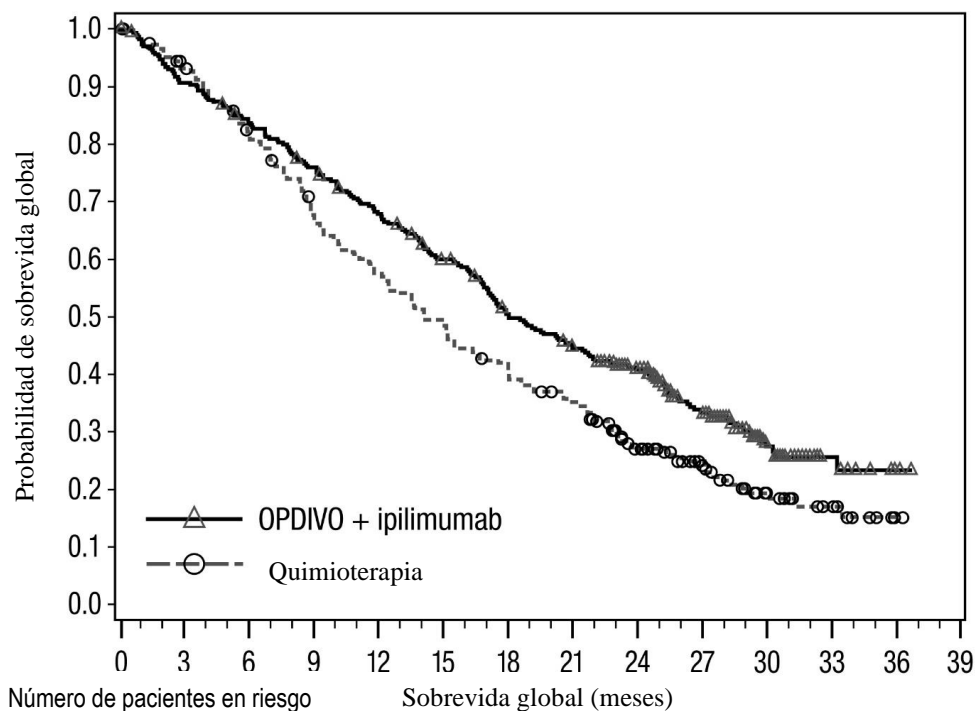
^b Estimación por Kaplan-Meier.

^c Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

^d El valor p se compara con el valor alfa asignado de 0.0345 para este análisis preliminar.

^e Basado en la respuesta confirmada por BICR.

Figura 12: Sobrevida Global - CHECKMATE-743



| | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| OPDIVO + 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 |

En un análisis exploratorio preespecificado basado en la histología, en el subgrupo de pacientes con histología epitelioide, el cociente de riesgo (HR) para la OS fue de 0.85 (IC del 95%: 0.68, 1.06), con una mediana de OS de 18.7 meses en el brazo de OPDIVO e ipilimumab y de 16.2 meses en el brazo de quimioterapia. En el subgrupo de pacientes con histología no epitelioide, el HR para la OS fue de 0.46 (IC del 95%: 0.31, 0.70), con una mediana de OS de 16.9 meses en el brazo de OPDIVO e ipilimumab y de 8.8 meses en el brazo de quimioterapia.

11.6 Carcinoma de Células Renales Avanzado

Primera Línea en Carcinoma de Células Renales

CHECKMATE-214

El CHECKMATE-214 fue un ensayo randomizado (1:1), abierto, realizado en pacientes con RCC avanzado no tratado previamente. Los pacientes fueron incluidos independientemente de su estado de PD-L1. El CHECKMATE-214 excluyó a pacientes con cualquier antecedente o cuadro concurrente de metástasis cerebral, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes fueron estratificados por el puntaje de pronóstico del International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) y por región.

La eficacia se evaluó en pacientes con riesgo intermedio/alto con al menos 1 o más de los 6 factores de pronóstico de riesgo según los criterios del IMDC (menos de un año desde el momento del diagnóstico inicial de carcinoma de células renales hasta la randomización, estado funcional de Karnofsky <80%, hemoglobina menor que el límite inferior del rango normal, calcio corregido de más de 10 mg/dL, recuento de plaquetas mayor que el límite superior del rango normal y recuento absoluto de neutrófilos mayor que el límite superior del rango normal).

Los pacientes fueron randomizados para recibir OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido por OPDIVO 3 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas (n=425), o sunitinib 50 mg por vía oral diariamente durante las primeras 4 semanas de un ciclo de 6 semanas (n=422) El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: mediana de la edad fue de 61 años (rango: 21 a 85), con un 38% ≥ 65 años de edad y un 8% ≥ 75 años de edad. La mayoría de los pacientes eran hombres (73%) y blancos (87%), y el 26% y 74% de los pacientes tenían un valor KPS basal del 70% al 80% y del 90% al 100%, respectivamente.

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron OS, PFS (evaluadas por un comité independiente de revisión radiográfica [IRRC]) y ORR confirmada (evaluada por IRRC) en pacientes con riesgo intermedio/alto. En esta población, el estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS y la ORR en pacientes randomizados a OPDIVO más ipilimumab en comparación con sunitinib (Tabla 58 y Figura 13). Se observó un beneficio de OS independientemente del nivel de expresión de PD-L1. El ensayo no demostró una mejoría estadísticamente significativa en la PFS.

Los resultados de eficacia del CHECKMATE-214 se presentan en la Tabla 58.

Tabla 58: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-214

| | Riesgo Intermedio/Alto | |
|---|--|-------------------------------|
| | OPDIVO más Ipilimumab (n=425) | Sunitinib (n=422) |
| Sobrevida Global | | |
| Muertes (%) | 140 (32.9) | 188 (44.5) |
| Mediana de sobrevida (meses) | NR ^e | 25.9 |
| Relación de riesgo (Hazard Ratio) (IC del 99.8%) ^a | 0.63 (0.44, 0.89) | |
| Valor p ^{b,c} | <0.0001 | |
| Tasa de Respuesta Global Confirmada (IC del 95%) | 41.6% (36.9, 46.5) | 26.5% (22.4, 31.0) |
| Valor p ^{d,e} | <0.0001 | |
| Respuesta completa (CR) | 40 (9.4) | 5 (1.2) |
| Respuesta parcial (PR) | 137 (32.2) | 107 (25.4) |
| Mediana de la duración de la respuesta (meses) (IC del 95%) | NR ^e (21.8, NR ^e) | 18.2 (14.8, NR ^e) |

| Sobrevida Libre de Progresión | | |
|---|-------------------|------------|
| Progresión de la enfermedad o muerte (%) | 228 (53.6) | 228 (54.0) |
| Mediana (meses) | 11.6 | 8.4 |
| Tasa de riesgo (Hazard Ratio) (IC del 99.1%) ^a | 0.82 (0.64, 1.05) | |
| Valor p ^b | NS ^f | |

^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^c El valor p se compara con un valor alfa de 0.002 a fin de alcanzar significación estadística.

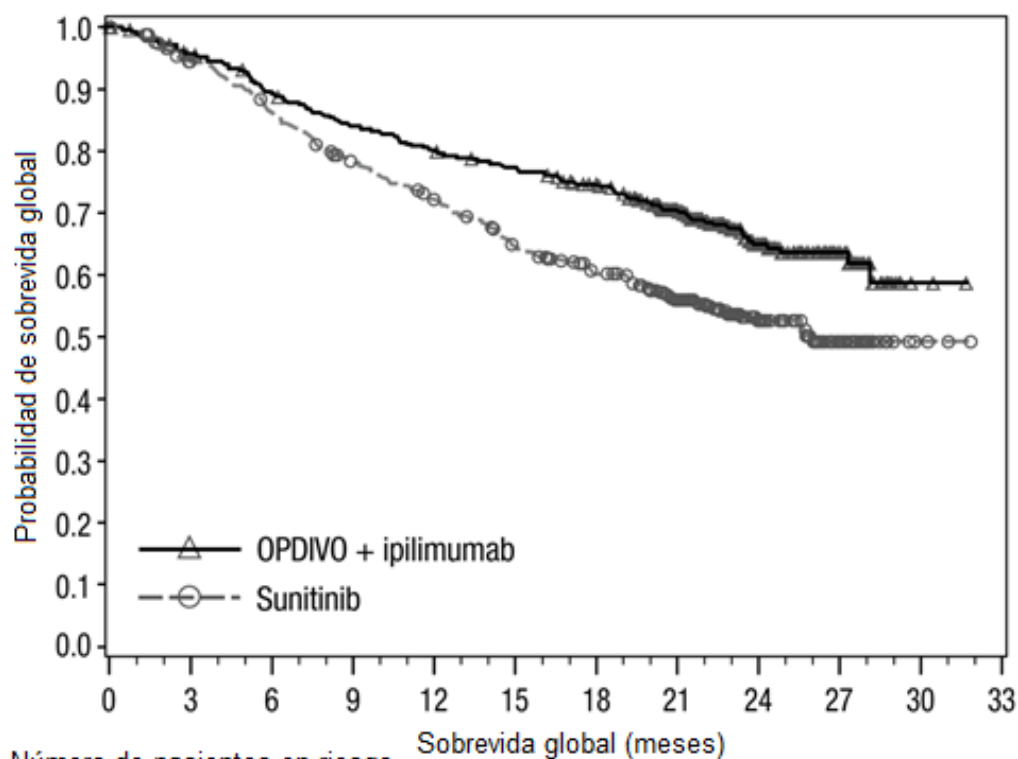
^d Basado en la prueba de DerSimonian-Laird estratificada.

^e El valor p se compara con un valor alfa de 0.001 a fin de alcanzar significación estadística.

^f No significativo a un nivel alfa de 0.009.

^e No alcanzado

Figura 13: Sobrevida Global (Población con Riesgo Intermedio/Alto) - CHECKMATE- 214



Número de pacientes en riesgo

OPDIVO + ipilimumab

425 399 372 348 332 318 300 241 119 44 2 0

Sunitinib

422 387 352 315 288 253 225 179 89 34 3 0

El CHECKMATE-214 también randomizó a 249 pacientes con riesgo favorable según los criterios del IMDC para recibir OPDIVO más ipilimumab (n=125) o sunitinib (n=124). Estos pacientes no fueron evaluados como parte de la población del análisis de eficacia. La OS en pacientes con riesgo favorable que recibieron OPDIVO más ipilimumab comparado con sunitinib tiene un a relación de riesgo (Hazard

Ratio) de 1.45 (IC del 95%: 0.75, 2.81). No se ha establecido la eficacia de OPDIVO más ipilimumab en el carcinoma de células renales no tratado previamente con riesgo favorable.

CHECKMATE-9ER

El CHECKMATE-9ER fue un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, de OPDIVO combinado con cabozantinib versus sunitinib en pacientes con RCC avanzado sin tratamiento previo. El CHECKMATE-9ER excluyó a pacientes con enfermedades autoinmunes u otras afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo a la Escala de Riesgo del IMDC (riesgo favorable vs. riesgo intermedio vs. Riesgo pobre/Alto Riesgo), expresión tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ o indeterminada) y región (EE. UU./Canadá/Europa Occidental/Norte de Europa versus Resto del Mundo).

Los pacientes fueron aleatorizados a OPDIVO 240 mg por vía intravenosa cada 2 semanas y cabozantinib 40 mg por vía oral diariamente (n=323), o sunitinib 50 mg por vía oral diariamente durante las primeras 4 semanas en ciclos de 6 semanas (4 semanas de tratamiento seguidas por 2 semanas sin tratamiento) (n=328). El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad según los criterios RECIST v1.1 o la aparición de una toxicidad inaceptable. Se permitió el tratamiento más allá de la progresión de la enfermedad definida según los criterios RECIST si el paciente se encontraba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo un beneficio clínico. Las evaluaciones tumorales se realizaron al inicio, después de la aleatorización en la Semana 12, luego cada 6 semanas hasta la Semana 60, y luego cada 12 semanas de allí en adelante.

Las características de la población del ensayo fueron las siguientes: mediana de edad 61 años (rango: 28 a 90) con un 38% ≥ 65 años de edad y un 10% ≥ 75 años de edad. La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (74%) y raza blanca (82%), y el 23% y 77% de los pacientes tenían un puntaje Karnofski basal de 70% a 80% y 90% a 100%, respectivamente. La distribución de pacientes por tipo de riesgo de acuerdo a la Escala IMDC fue 22% riesgo favorable, 58% riesgo intermedio y 20% riesgo pobre / alto riesgo fue 22% favorable, 58% intermedio y 20% alto.

La principal medida de eficacia fue la Sobrevida Libre de Progresión SLP (o PFS por sus siglas en inglés) (evaluada por BICR). Las medidas de eficacia adicionales fueron SG y TRO (OS y ORR por sus siglas en inglés). El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en En SLP. SG y TRO (PFS, OS y ORR por sus siglas en inglés) para los pacientes aleatorizados a OPDIVO y cabozantinib en comparación con sunitinib. Se observó consistencia en los Resultados de Sobrevida Libre de Progresión SLP (PFS por sus siglas en inglés) para los diferentes grupos de riesgo por IMDC y tipo de expresión tumoral de PD-L1. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 59 y las Figuras 14 y 15.

Tabla 59: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-9ER

| | OPDIVO y Cabozantinib (n=323) | Sunitinib (n=328) |
|--|----------------------------------|----------------------|
| Supervivencia Libre de Progresión | | |
| Progresión de la enfermedad o muerte (%) | 144 (45) | 191 (58) |
| Mediana de SLP (meses) ^a (IC del 95%) | 16.6 (12.5, 24.9) | 8.3 (7.0, 9.7) |

Tabla 59: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-9ER

| | OPDIVO y Cabozantinib (n=323) | Sunitinib (n=328) |
|---|--|------------------------------|
| Cociente de riesgo HR (IC del 95%) ^b | 0.51 (0.41, 0.64) | |
| Valor de p ^{c,d} | <0.0001 | |
| Supervivencia Global | | |
| Muertes (%) | 67 (21) | 99 (30) |
| Mediana de OS (meses) ^a (IC del 95%) | NR ^e | NR (22.6, NR ^e) |
| Cociente de riesgo (IC del 98.89%) ^b | 0.60 (0.40, 0.89) | |
| Valor de p ^{c,d,f} | 0.0010 | |
| Tasa de Respuesta Objetiva Confirmada (IC del 95%)^g | 55.7% (50.1, 61.2) | 27.1% (22.4, 32.3) |
| Valor de p ^h | <0.0001 | |
| Respuesta completa | 26 (8%) | 15 (4.6%) |
| Respuesta parcial | 154 (48%) | 74 (23%) |
| Mediana de la duración de la respuesta en meses (IC del 95%) ^a | 20.2 (17.3, NR ^e) | 11.5 (8.3, 18.4) |

^a Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

^b Modelo de proporción de riesgo estratificado Cox.

^c Basado en prueba estratificada de rango logarítmico.

^d Valor de p de dos colas de prueba estratificada de rango logarítmico.

^e No alcanzado.

^f El valor p se compara con el valor alfa asignado de 0.0111 para este análisis preliminar.

^g IC basado en el método de Clopper-Pearson.

^h Valor p de dos colas a partir de una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

Figura 14: Supervivencia Libre de Progresión - CHECKMATE-9ER

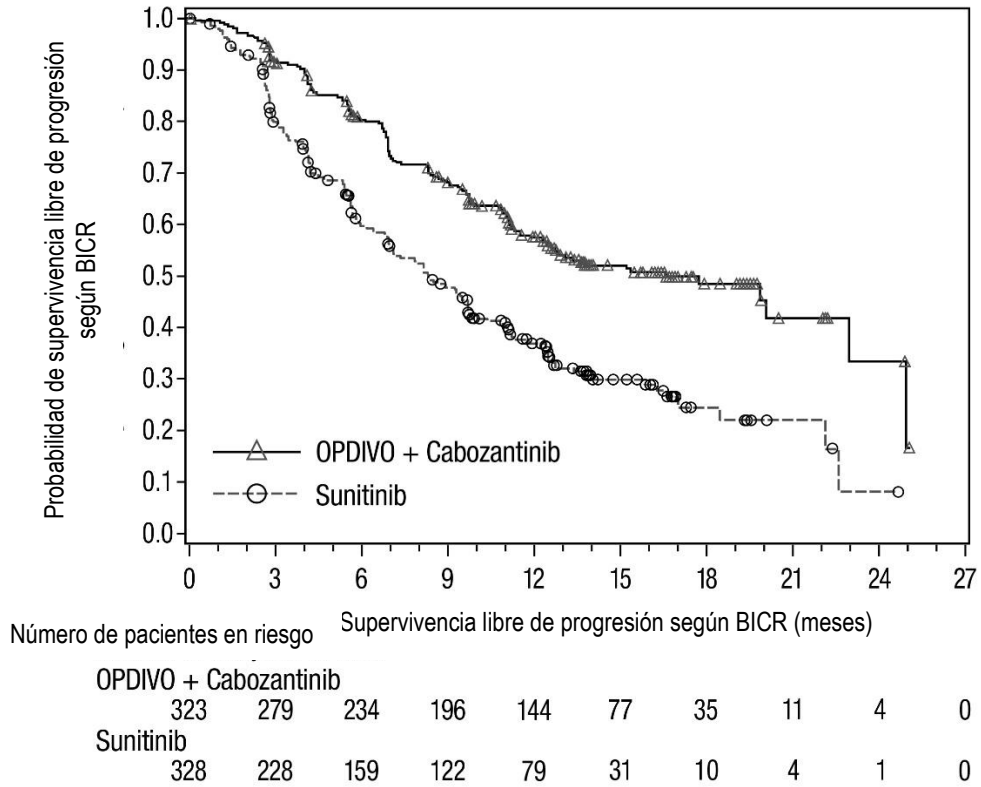
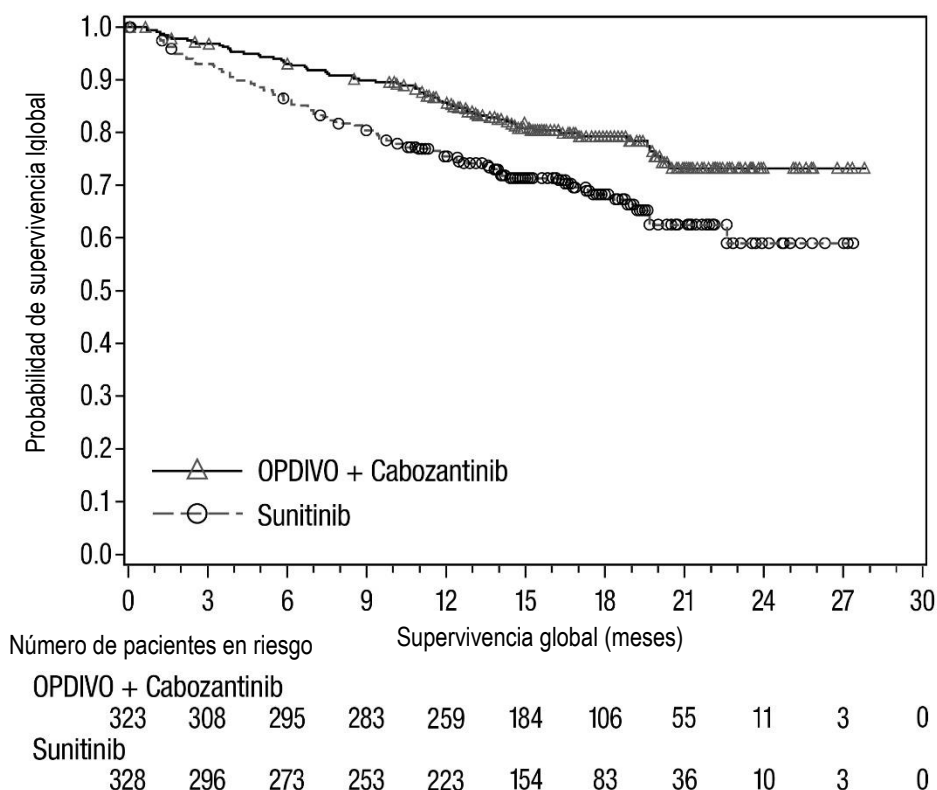


Figura 15: Supervivencia Global - CHECKMATE-9ER



Carcinoma de Células Renales Tratado Previamente

CHECKMATE-025

El CHECKMATE-025 fue un ensayo randomizado (1:1), de diseño abierto, en pacientes con RCC avanzado que experimentaron progresión de la enfermedad durante o después de uno o dos regímenes de terapia anti-angiogénica previa. Los pacientes debían tener un puntaje de rendimiento de Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$, y fueron incluidos independientemente de su estado PD-L1. El ensayo excluyó a pacientes con cualquier antecedente o cuadro concurrente de metástasis cerebral, tratamiento previo con un inhibidor de mTOR, enfermedad autoinmune activa o afección médica que requiriera inmunosupresión sistémica. Los pacientes fueron estratificados por región, grupo de riesgo según el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) y número de terapias anti-angiogénicas previas. Los pacientes fueron randomizados para recibir OPDIVO 3 mg/kg por perfusión intravenosa cada 2 semanas (n=410) o everolimus 10 mg/kg por vía oral diariamente (n=411). Las primeras evaluaciones tumorales se realizaron 8 semanas después de la randomización y continuaron cada 8 semanas a partir de entonces durante el primer año y luego cada 12 semanas hasta la progresión o la interrupción del tratamiento, lo que ocurriera más tarde. La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia global (OS).

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: mediana de la edad fue de 62 años (rango: 18 a 88), con un 40% ≥ 65 años de edad y un 9% ≥ 75 años de edad. La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (75%) y raza blanca (88%), y el 34% y 66% de los pacientes tenían un KPS basal del 70% al 80% y del 90% al 100%, respectivamente. La mayoría de los pacientes (77%) fueron tratados con una terapia anti-angiogénica previa. La distribución de pacientes por grupos de riesgo MSKCC fue 34% favorable, 47% intermedio y 19% malo.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para los pacientes randomizados a OPDIVO en comparación con everolimus en el análisis preliminar preespecificado cuando se observaron 398 eventos (el 70% del número planeado de eventos para el análisis final). El beneficio de la OS se observó independientemente del nivel de expresión de PD-L1. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 60 y la Figura 16.

Tabla 60: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-025

| | OPDIVO (n=410) | Everolimus (n=411) |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Sobrevida Global | | |
| Muertes (%) | 183 (45) | 215 (52) |
| Mediana de supervivencia (meses) (IC 95%) | 25.0 (21.7, NR ^d) | 19.6 (17.6, 23.1) |
| Tasa de riesgo (Hazard Ratio) (IC 95%) ^a | 0.73 (0.60, 0.89) | |
| Valor p ^{b,c} | 0.0018 | |
| Tasa de Respuesta Objetiva Confirmada (IC del 95%) | 21.5% (17.6, 25.8) | 3.9% (2.2, 6.2) |
| Mediana de la duración de la respuesta (meses) (IC 95%) | 23.0 (12.0, NR ^d) | 13.7 (8.3, 21.9) |
| Mediana del tiempo hasta el inicio de la respuesta confirmada (meses) (mín., máx.) | 3.0 (1.4, 13.0) | 3.7 (1.5, 11.2) |

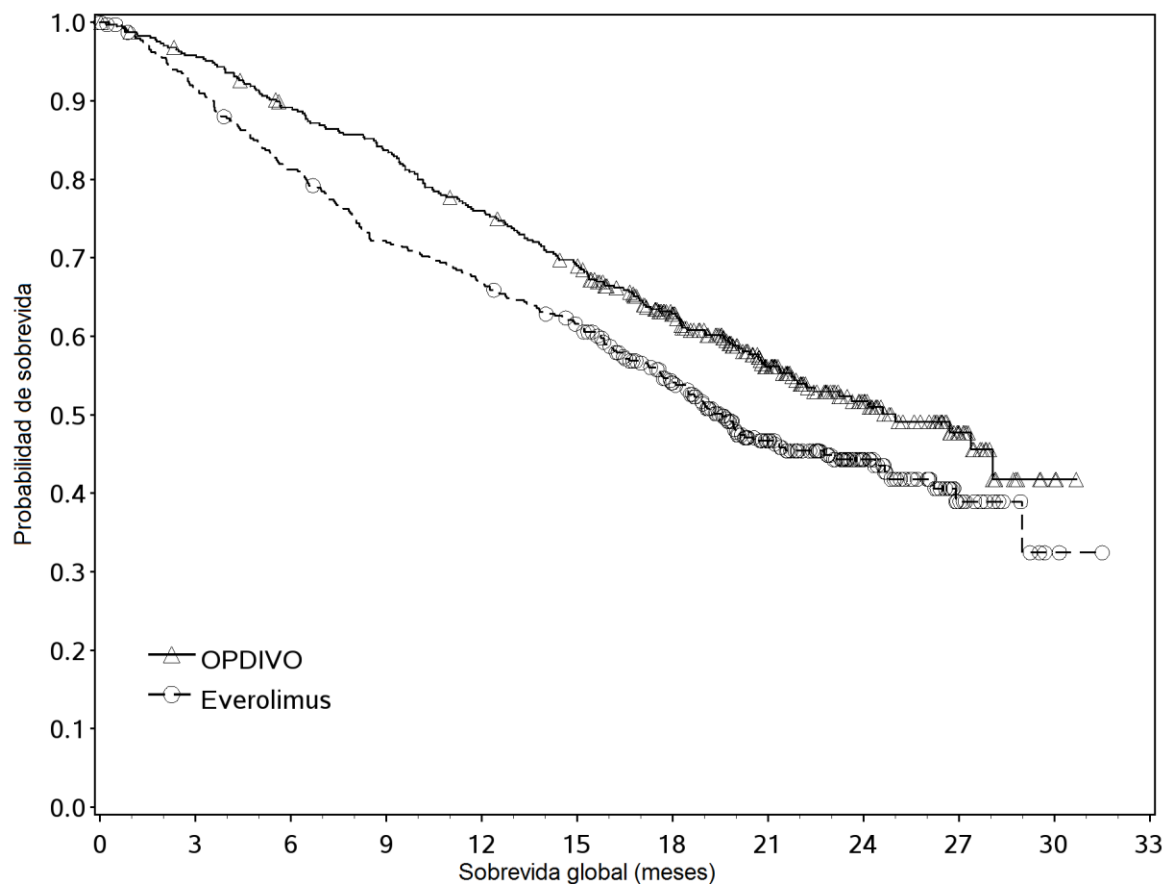
^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^c El valor p se compara con 0.148 del valor alfa asignado para este análisis preliminar.

^d No alcanzado

Figura 16: Sobrevida Global - CHECKMATE-025



| Número en riesgo | | | | | | | | | | | | |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|
| OPDIVO | | | | | | | | | | | | |
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | |
| OPDIVO | 410 | 389 | 359 | 337 | 305 | 275 | 213 | 139 | 73 | 29 | 3 | 0 |
| Everolimus | | | | | | | | | | | | |
| Everolimus | 411 | 366 | 324 | 287 | 265 | 241 | 187 | 115 | 61 | 20 | 2 | 0 |

11.7 Linfoma de Hodgkin Clásico

Dos ensayos evaluaron la eficacia de OPDIVO como agente único en pacientes adultos con cHL luego del fracaso del HSCT autólogo.

El CHECKMATE-205 fue un ensayo de rama única, diseño abierto, multicéntrico y múltiples cohortes realizado en cHL. El CHECKMATE-039 fue un estudio de diseño abierto, multicéntrico, de escalación de dosis, que incluyó cHL. Ambos estudios incluyeron pacientes independientemente de su estado PD-L1 tumoral, y excluyeron pacientes con un estado funcional ECOG de 2 o más, enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar intersticial sintomática, transaminasas hepáticas en un nivel de más de 3 veces el límite superior del rango normal (ULN), clearance de creatinina inferior a 40 mL/min, HSCT alogénico previo, o irradiación de tórax dentro de las 24 semanas previas. Asimismo, ambos estudios requirieron una capacidad de difusión ajustada de los pulmones para monóxido de carbono (DLCO) de más del 60% en pacientes con toxicidad pulmonar previa.

Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por perfusión intravenosa cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable. Un ciclo consistió en una dosis. No se permitió la reducción de dosis.

La eficacia fue evaluada por ORR, según la determinación de un IRRC. Las mediciones de resultados adicionales incluyeron la duración de la respuesta (DOR).

La eficacia fue evaluada en 95 pacientes en los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 combinados, quienes presentaron fracaso de HSCT autólogo y brentuximab vedotina post-trasplante. La mediana de la edad fue de 37 años (rango: 18 a 72). La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (64%) y raza blanca (87%). Los pacientes habían recibido una mediana de 5 regímenes sistémicos previos (rango: 2 a 15). Recibieron una mediana de 27 dosis de OPDIVO (rango: 3 a 48), con una mediana de la duración de la terapia de 14 meses (rango: 1 a 23 meses).

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 61.

Tabla 61: Eficacia en cHL Luego del HSCT Autólogo y Brentuximab Vedotina Post-Trasplante

| | CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 (n=95) |
|---|---|
| Tasa de Respuesta Objetiva, n (%)^a (IC 95%) | 63 (66%) (56, 76) |
| Tasa de remisión completa (IC 95%) | 6 (6%) (2, 13) |
| Tasa de remisión parcial (IC 95%) | 57 (60%) (49, 70) |
| Duración de la Respuesta (Meses) | |
| Mediana ^b (IC 95%) | 13.1 (9.5, NR ^d) |
| Rango ^c | 0+; 23.1+ |
| Tiempo Hasta la Respuesta (Meses) | |
| Mediana | 2.0 |
| Rango | 0.7, 11.1 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Según los criterios revisados de 2007 del Grupo de Trabajo Internacional.

^b Estimación por Kaplan-Meier. Entre los respondedores, la mediana del seguimiento para la DOR, medida desde la fecha de la primera respuesta, fue de 9.9 meses.

^c Un signo “+” indica un valor censurado.

^d No alcanzado

La eficacia también se evaluó en 258 pacientes en los estudios CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 combinados, quienes habían presentado cHL recidivante o progresivo luego del HSCT autólogo. El análisis incluyó al grupo descrito antes. La mediana de la edad fue de 34 años (rango: 18 a 72). La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (59%) y de raza blanca (86%). Los pacientes tenían una mediana de 4 regímenes sistémicos previos (rango: 2 a 15), el 85% tenía 3 o más regímenes sistémicos previos, y el 76% había recibido brentuximab vedotina anteriormente. De los 195 pacientes tratados con brentuximab vedotina antes, el 17% la recibió sólo antes del HSCT autólogo, el 78% la recibió sólo después del HSCT, y el 5% la recibió antes y después del HSCT. Los pacientes recibieron una mediana de

21 dosis de OPDIVO (rango: 1 a 48), con una mediana de duración de la terapia de 10 meses (rango: 0 a 23 meses). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 62.

Tabla 62: Eficacia en cHL Luego del HSCT Autólogo

| | CHECKMATE-205 and CHECKMATE-039 (n=258) |
|---|--|
| Tasa de Respuesta Objetiva, n (%) (IC del 95%) | 179 (69%) (63, 75) |
| Tasa de remisión completa (IC del 95%) | 37 (14%) (10, 19) |
| Tasa de remisión parcial (IC del 95%) | 142 (55%) (49, 61) |
| Duración de la Respuesta (Meses) Mediana ^{a, b} (IC del 95%) Rango | NR ^c (12.0, NR ^c) 0+; 23.1+ |
| Tiempo Hasta la Respuesta (Meses) Mediana Rango | 2.0 0.7, 11.1 |

^a Estimación por Kaplan-Meier. Entre los respondedores, la mediana del seguimiento para la DOR, medida desde la fecha de la primera respuesta, fue de 6.7 meses.

^b La mediana estimada de la duración de PR fue de 13.1 meses (IC del 95%, 9.5, NR). La mediana de la duración de CR no se alcanzó.

^c No alcanzado

11.8 Carcinoma Metastásico o Recurrente de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

El CHECKMATE-141 fue un estudio randomizado (2:1), con control activo, abierto, que enroló pacientes con SCCHN metastásico o recurrente que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses después de recibir una terapia previa basada en platino administrada en el entorno adyuvante, neoadyuvante, primario (irresecable localmente avanzado) o metastásico. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión, carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe, carcinoma de células escamosas de histología primaria desconocida, de glándulas salivales o de histologías no escamosas (por ejemplo, melanoma de mucosa), o con metástasis cerebral no tratada. Los pacientes con metástasis cerebral tratada eran elegibles si presentaban una condición neurológica estable. Los pacientes fueron randomizados para recibir 3 mg/kg de OPDIVO por perfusión intravenosa cada 2 semanas, o un agente a elección del investigador cetuximab (dosis inicial de 400 mg/m² por vía intravenosa seguida por 250 mg/m² semanalmente), o metotrexato (40 a 60 mg/m² por vía intravenosa semanalmente), o docetaxel (30 a 40 mg/m² por vía intravenosa semanalmente).

La randomización se estratificó por tratamiento previo con cetuximab (sí/no). Las primeras evaluaciones tumorales se llevaron a cabo 9 semanas después de la randomización y continuaron cada 6 semanas de allí en adelante. La principal medición de resultados de eficacia fue la OS. Las mediciones adicionales de los resultados de eficacia fueron la PFS y la ORR.

Un total de 361 pacientes fueron aleatorizados: 240 pacientes al brazo de OPDIVO y 121 pacientes al brazo del agente a elección del investigador (docetaxel: 45%; metotrexato: 43%; y cetuximab: 12%). Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: mediana de la edad fue de 60 años (rango: 28 a 83), con un 31% ≥ 65 años de edad; 83% eran blancos, 12% eran asiáticos y 4% eran negros; y 83% de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (20%) o 1 (78%); el 76% eran exfumadores o fumadores actuales, el 90% tenían enfermedad en Estadio IV; el 45% de los pacientes recibieron sólo una línea de terapia sistémica previa, mientras que el 55% restante recibió dos o más líneas de terapia sistémica previa; el 25% tenía tumores HPV p16 positivos, el 24% tenía tumores HPV p16 negativos, y el 51% tenía estado desconocido.

El ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS para pacientes randomizados a OPDIVO en comparación con el agente a elección del investigador en un análisis preliminar especificado previamente (78% del número previsto de eventos para el análisis final). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas ramas para la PFS (HR=0.89; IC 95%: 0.70, 1.13) o la ORR (13.3% [IC 95%: 9.3, 18.3] versus 5.8% [IC 95%: 2.4, 11.6] para nivolumab y el agente a elección del investigador, respectivamente). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 63 y la Figura 17.

Tabla 63: Sobrevida Global en el CHECKMATE-141

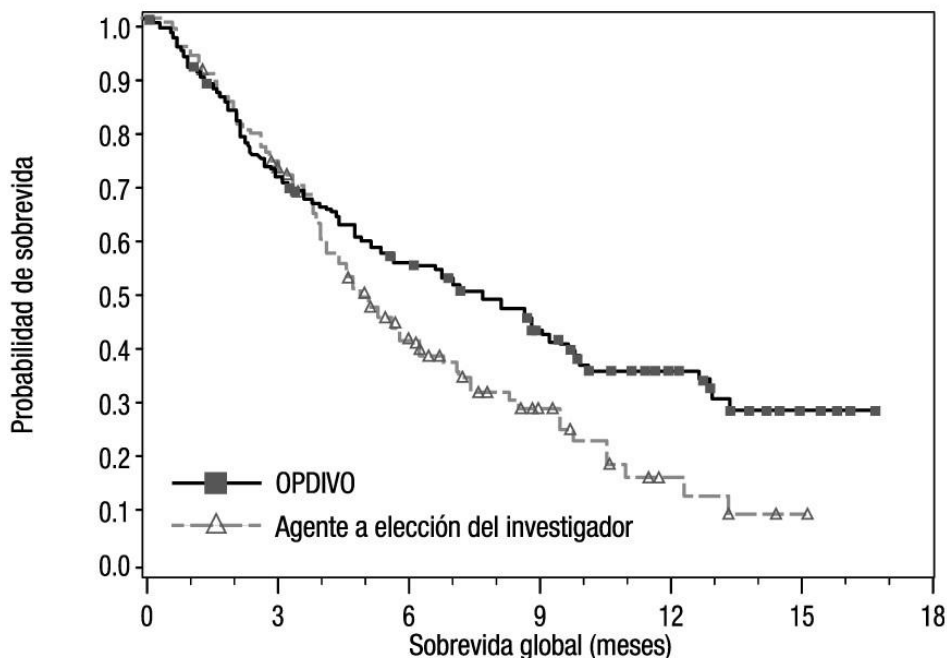
| | OPDIVO (n=240) | Cetuximab, Metotrexato o Docetaxel (n=121) |
|---|---------------------------|---|
| Sobrevida Global | | |
| Muertes (%) | 133 (55%) | 85 (70%) |
| Mediana (meses) (IC 95%) | 7.5 (5.5, 9.1) | 5.1 (4.0, 6.0) |
| Tasa de riesgo (Hazard Ratio) (IC 95%) ^a | 0.70 (0.53, 0.92) | |
| Valor p ^{b, c} | 0.0101 | |

^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^c El valor p se compara con 0.0227 del alfa asignado para este análisis preliminar.

Figura 17: Sobrevida Global - CHECKMATE-141



| Número en riesgo | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 |
|------------------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| OPDIVO | 240 | 167 | 109 | 52 | 24 | 7 | 0 |
| Agente a elección del investigador | 121 | 87 | 42 | 17 | 5 | 1 | 0 |

Las muestras tumorales de archivo fueron evaluadas retrospectivamente en cuanto a la expresión de PD-L1 usando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. En toda la población de ensayo, el 28% (101/361) de los pacientes tuvieron resultados no cuantificables. Entre los 260 pacientes con resultados cuantificables, el 43% (111/260) tuvieron SCCHN PD-L1 negativo, definido como <1% de células tumorales que expresaban PD-L1, y el 57% (149/260) tuvieron SCCHN PD-L1 positivo, definido como ≥1% de células tumorales que expresaban PD-L1. En análisis exploratorios preespecificados por subgrupos, el tasa de riesgo (Hazard Ratio) para la supervivencia fue de 0.89 (IC 95%: 0.54, 1.45), con medianas de supervivencia de 5.7 y 5.8 meses para las ramas de nivolumab y quimioterapia, respectivamente, en el subgrupo PD-L1 negativo. La HR para la supervivencia fue de 0.55 (IC 95%: 0.36, 0.83), con medianas de supervivencia de 8.7 y 4.6 meses para las ramas de nivolumab y quimioterapia, respectivamente, en el subgrupo de SCCHN PD-L1 positivo.

11.9 Carcinoma Urotelial

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial (UC) con alto riesgo de recurrencia

El CHECKMATE-274 (NCT02632409) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de OPDIVO adyuvante en pacientes que se encontraban dentro de los 120 días posteriores a la resección radical (R0) del UC de vejiga o tracto urinario superior (pelvis renal o uréter) y que presentaban alto riesgo de recurrencia. El alto riesgo de recurrencia se definió como: 1) ypT2-ypT4a o ypN+ para los

pacientes que recibieron cisplatino neoadyuvante, o 2) pT3-pT4a o pN⁺ para los pacientes que no recibieron cisplatino neoadyuvante y que además no eran elegibles para recibir cisplatino adyuvante o se negaron a recibirlo. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir OPDIVO 240 mg o placebo por infusión intravenosa cada 2 semanas hasta la recurrencia o toxicidad inaceptable por una duración máxima del tratamiento de 1 año. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo al estado ganglionar patológico (N⁺ versus N0/x con <10 ganglios resecados versus N0 con ≥10 ganglios resecados), células tumorales que expresan PD-L1 (≥1% versus <1%/indeterminado según lo determinado por el laboratorio central con el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx) y uso de cisplatino neoadyuvante (sí versus no).

Las características de la población del ensayo fueron las siguientes: mediana de edad de 67 años (rango: 30 a 92); 76% hombres; 76% blancos, 22% asiáticos, 0.7% negros y 0.1% indígenas americanos o nativos de Alaska. De los 335 (47%) pacientes con UC con ganglios positivos, 44 (6%) tenían tumores primarios no músculo-invasivos (<pT2). El estado funcional ECOG fue 0 (63%), 1 (35%) o 2 (2%). Se había administrado cisplatino neoadyuvante previo al 43% de los pacientes; del 57% que no recibió cisplatino neoadyuvante previo, las razones enumeradas fueron inelegibilidad (22%), preferencia del paciente (33%) y otras razones/no informadas (2%). La expresión tumoral de PD-L1 fue ≥1% en el 40% de los pacientes, y el 21% de los pacientes tenía UC del tracto superior.

Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la supervivencia libre de enfermedad (DFS) evaluada por el investigador en todos los pacientes aleatorizados y en pacientes con tumores que expresan PD-L1 ≥1%. La DFS se definió como el tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia (tracto urotelial local, tracto no urotelial local o metástasis a distancia), o la muerte. Las medidas de resultados de eficacia adicionales incluyeron la supervivencia global (OS).

En el análisis intermedio preespecificado, el CHECKMATE-274 demostró una mejora estadísticamente significativa en la DFS para los pacientes aleatorizados a OPDIVO frente al placebo en toda la población de pacientes aleatorizados, así como en la subpoblación de pacientes con PD-L1 ≥1%, como que se muestra en la Tabla 64 la Figura 18.

En los análisis exploratorios de subgrupos en pacientes con UC del tracto superior (n=149), no se observó mejora en la DFS en el grupo de nivolumab en comparación con el grupo de placebo. La estimación del cociente de riesgo de DFS no estratificada fue de 1.15 (IC del 95%: 0.74, 1.80).

En un análisis exploratorio de subgrupos en pacientes con expresión de PD-L1 <1% (n=414), la estimación del cociente de riesgo de DFS no estratificada fue de 0.83 (IC del 95%: 0.64, 1.08).

Los datos de OS no son maduros aún, con un 33% de muertes en la población general aleatorizada. En la subpoblación con UTUC, se produjeron 37 muertes (20 en el grupo de nivolumab y 17 en el grupo de placebo).

Tabla 64: Resultados de eficacia - CHECKMATE-274

| | Todos los pacientes aleatorizados | | PD-L1 $\geq 1\%$ | |
|---|-----------------------------------|---------------------|----------------------|--------------------|
| | OPDIVO (n=353) | Placebo (n=356) | OPDIVO (n=140) | Placebo (n=142) |
| Supervivencia libre de enfermedad | | | | |
| Eventos ^a , n (%) | 170 (48) | 204 (57) | 55 (39) | 81 (57) |
| Recurrencia local | 47 (13) | 64 (18) | 10 (7) | 24 (17) |
| Recurrencia a distancia | 108 (31) | 127 (36) | 40 (29) | 52 (37) |
| Muerte | 14 (4) | 10 (3) | 5(4) | 5 (4) |
| Mediana de DFS (meses) ^b (IC del 95%) | 20.8 (16.5, 27.6) | 10.8 (8.3, 13.9) | N.R. (21.2, N.E.) | 8.4 (5.6, 21.2) |
| Cociente de riesgo ^c (IC del 95%) | 0.70 (0.57, 0.86) | | 0.55 (0.39, 0.77) | |
| Valor p | 0.0008 ^d | | 0.0005 ^e | |

N.R. No alcanzado; N.E. No estimable.

^a Incluye eventos de enfermedad en condición basal (desviaciones del protocolo): n=1 en el grupo de OPDIVO y n=3 en el grupo de placebo.

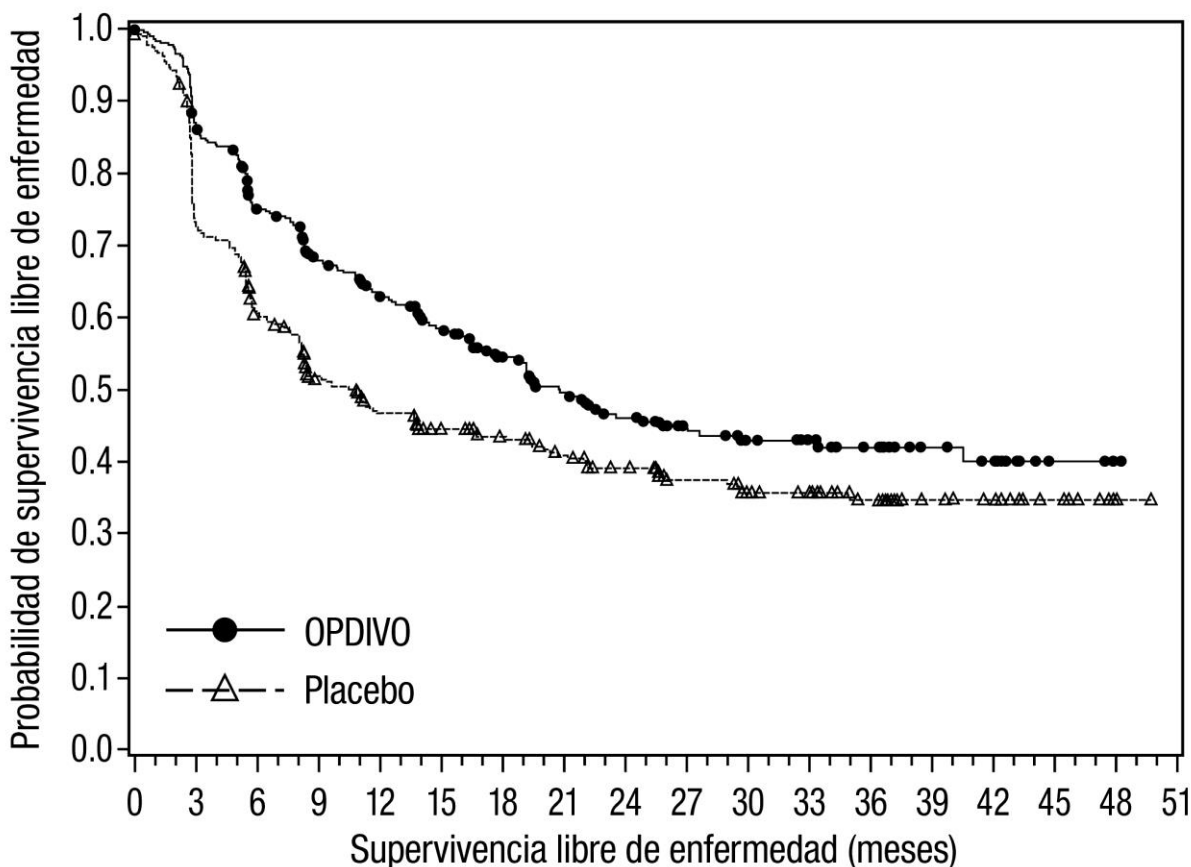
^b Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

^c Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado. El cociente de riesgo es OPDIVO sobre placebo.

^d Prueba de rango logarítmico estratificada por cisplatino neoadyuvante previo, estado ganglionar patológico, estado PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ /indeterminado). Límite para la significancia estadística en todos los pacientes aleatorizados: valor p < 0.01784 .

^e Prueba de rango logarítmico estratificada por cisplatino neoadyuvante previo, estado ganglionar patológico. Límite para la significancia estadística en todos los pacientes aleatorizados con PD-L1 $\geq 1\%$: valor p < 0.01282 .

Figura 18: Supervivencia libre de enfermedad en todos los pacientes aleatorizados - CHECKMATE-274



| Número de pacientes en riesgo | |
|-------------------------------|--|
| OPDIVO | 353 296 244 212 178 154 126 106 85 68 57 51 36 23 20 3 1 0 |
| Placebo | 356 248 198 157 134 121 105 94 80 65 54 50 37 22 19 10 2 0 |

Carcinoma Urotelial Avanzado o Metastásico

El CHECKMATE-275 fue un ensayo de rama única realizado en 270 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que tuvieron progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino o que tuvieron progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento con un régimen de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante basada en platino fueron. Se excluyó a pacientes con metástasis cerebral o leptomeníngea activa, enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica y estado funcional ECOG >1. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por perfusión intravenosa cada 2 semanas hasta la aparición de una toxicidad inaceptable o progresión radiográfica o clínica. Se llevaron a cabo evaluaciones de la respuesta tumoral cada 8 semanas durante las primeras 48 semanas y luego cada 12 semanas de allí en adelante. Las principales mediciones de resultados de eficacia incluyeron ORR confirmada según evaluó un IRRC usando los RECIST v1.1 y DOR.

La mediana de la edad fue de 66 años (rango de 38 a 90), el 78% eran varones, y el 86% eran de raza blanca. El 27% tenía carcinoma urotelial distinto de vejiga, y el 84% tenía metástasis visceral. El 34% de los pacientes tenían progresión de la enfermedad luego de una terapia neoadyuvante o adyuvante previa que contenía platino. El 29% de los pacientes habían recibido ≥ 2 regímenes sistémicos previos en el entorno metastásico. El 36% de los pacientes recibieron cisplatino previo solamente, el 23% recibieron carboplatino previo solamente, y el 7% fueron tratados con cisplatino y carboplatino en el entorno metastásico. El 46% de los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 1. El 18% de los pacientes tenían un nivel de hemoglobina < 10 g/dL, y el 28% de los pacientes tenían metástasis hepática en condición basal. Los pacientes fueron incluidos independientemente de su estado de PD-L1. Las muestras tumorales fueron evaluadas prospectivamente usando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en un laboratorio central, y los resultados se usaron para definir subgrupos para los análisis preespecificados. De los 270 pacientes, el 46% se definieron como con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (definida como $\geq 1\%$ de células tumorales que expresan PD-L1). El restante 54% de los pacientes fueron clasificados como con expresión de PD-L1 $< 1\%$ (definida como $< 1\%$ de células tumorales que expresan PD-L1). La ORR confirmada en todos los pacientes y los dos subgrupos de PD-L1 se muestran en la Tabla 65. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1.9 meses (rango: 1.6 a 7.2). En 77 pacientes que recibieron terapia sistémica previa solamente en el entorno neoadyuvante o adyuvante, la ORR fue del 23.4% (IC del 95%: 14.5%; 34.4%).

Tabla 65: Resultados de Eficacia CHECKMATE-275

| | Todos los pacientes N=270 | PD-L1 < 1% N=146 | PD-L1 $\geq 1\%$ N=124 |
|---|--------------------------------------|--------------------------------|--|
| Tasa de Respuesta Global Confirmada, n (%) (IC del 95%) | 53 (19.6%) (15.1, 24.9) | 22 (15.1%) (9.7, 21.9) | 31 (25.0%) (17.7, 33.6) |
| Tasa de respuesta completa | 7 (2.6%) | 1 (0.7%) | 6 (4.8%) |
| Tasa de respuesta parcial | 46 (17.0%) | 21 (14.4%) | 25 (20.2%) |
| Mediana de la Duración de la Respuesta^a (meses) (rango) | 10.3 (1.9+; 12.0+) | 7.6 (3.7, 12.0+) | NR ^b (1.9+; 12.0+) |

^a Estimado a partir de la curva de Kaplan-Meier.

^b No alcanzado.

11.10 Cáncer Colorrectal Metastásico con Inestabilidad Microsatelital Alta (MSI-H) o Déficit de los Genes de Reparación del ADN (dMMR)

El CHECKMATE-142 fue un ensayo multicéntrico, no randomizado, de múltiples cohortes paralelas y diseño abierto, realizado en pacientes con CRC metastásico (mCRC) con dMMR o MSI-H localmente determinado que tuvieron progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento previo con quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino o irinotecán. Los criterios de elegibilidad clave fueron al menos una línea previa de tratamiento para la enfermedad metastásica, estado funcional ECOG 0 ó 1, y ausencia de lo siguiente: metástasis cerebrales activas, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica.

Los pacientes enrolados en la cohorte de mCRC MSI-H con OPDIVO como agente único recibieron OPDIVO 3 mg/kg por perfusión intravenosa (IV) cada 2 semanas. Los pacientes enrolados en la cohorte de OPDIVO e ipilimumab para el MSI-H mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg por

vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO como agente único en una dosis de 3 mg/kg como perfusión intravenosa cada 2 semanas. El tratamiento en ambas cohortes continuó hasta la aparición de una toxicidad inaceptable o progresión radiográfica.

Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas y cada 12 semanas de allí en adelante. Las mediciones de resultados de eficacia incluyeron ORR y la DOR, evaluadas por un IRRC usando los RECIST v1.1.

Se enroló un total de 74 pacientes en la cohorte de mCRC MSI-H con OPDIVO como agente único. La mediana de la edad fue de 53 años (rango: 26 a 79), con un 23% de pacientes ≥ 65 años de edad y un 5% de pacientes ≥ 75 años de edad; 59% eran de sexo masculino y 88% de raza blanca. El estado funcional ECOG basal fue 0 (43%), 1 (55%) ó 3 (1.4%), y el 36% reportó tener síndrome de Lynch. En los 74 pacientes, el 72% recibió tratamiento previo con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán; el 7%, 30%, 28%, 19% y 16% recibieron 0, 1, 2, 3 ó ≥ 4 líneas previas de terapia para la enfermedad metastásica, respectivamente, y el 42% de los pacientes habían recibido un anticuerpo anti-EGFR.

Se enroló un total de 119 pacientes en la cohorte de mCRC MSI-H con OPDIVO más ipilimumab. La mediana de la edad fue de 58 años (rango: 21 a 88), con un 32% de pacientes ≥ 65 años de edad y un 9% de pacientes ≥ 75 años de edad; 59% eran de sexo masculino y 92% de raza blanca. El estado funcional ECOG basal fue 0 (45%) y 1 (55%), y el 29% reportó tener síndrome de Lynch. En los 119 pacientes, el 69% recibió tratamiento previo con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán; el 10%, 40%, 24% y 15% recibieron 1, 2, 3 ó ≥ 4 líneas previas de terapia para la enfermedad metastásica, respectivamente, y el 29% de los pacientes habían recibido un anticuerpo anti-EGFR.

Los resultados de eficacia para cada una de estas cohortes de rama única se muestran en la Tabla 66.

Tabla 66: Resultados de Eficacia – CHECKMATE-142

| | Cohorte de OPDIVO ^a | | Cohorte de OPDIVO + Ipilimumab ^b | |
|--|--------------------------------|---|---|---|
| | MSI-H/dMMR | | MSI-H/dMMR | |
| | Todos los Pacientes (n=74) | Tratamiento Previo (Fluoropirimidina, Oxaliplatino e Irinotecán) (n=53) | Todos los Pacientes (n=119) | Tratamiento Previo (Fluoropirimidina, Oxaliplatino e Irinotecán) (n=82) |
| Tasa de respuesta global por BICR; n (%) | 28 (38%) | 17 (32%) | 71 (60%) | 46 (56%) |
| (IC del 95%) ^c | (27, 50) | (20, 46) | (50, 69) | (45, 67) |
| Respuesta Completa (%) | 8 (11%) | 5 (9%) | 17 (14%) | 11 (13%) |
| Respuesta Parcial (%) | 20 (27%) | 12 (23%) | 54 (45%) | 35 (43%) |
| Duración de la Respuesta | | | | |
| Proporción de respondedores con una duración de la respuesta ≥6 meses | 86% | 94% | 89% | 87% |
| Proporción de respondedores con una duración de la respuesta ≥12 meses | 82% | 88% | 77% | 74% |

^a Seguimiento mínimo de 33.7 meses para todos los pacientes tratados con OPDIVO (n=74).

^b Seguimiento mínimo de 27.5 meses para todos los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab (n=119).

^c Estimado usando el método de Clopper-Pearson.

11.11 Carcinoma Hepatocelular

El CHECKMATE-040 fue un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples y etiqueta abierta que evaluó la eficacia de OPDIVO como agente único y en combinación con ipilimumab en pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Los criterios de elegibilidad adicionales incluyeron confirmación histológica de HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, metástasis cerebral, antecedentes de encefalopatía hepática, ascitis clínicamente significativa, infección por VIH, o coinfección activa con el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) o VHB y el virus de la hepatitis D (VHD); sin embargo, los pacientes con sólo VHB o VHC activo eran elegibles.

Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante 48 semanas y cada luego 12 semanas de allí en adelante. La principal medida de resultados de eficacia fue la tasa de respuesta global confirmada, evaluada por BICR utilizando los criterios RECIST v1.1 y RECIST modificados (mRECIST) para el HCC. También se evaluó la duración de la respuesta.

La eficacia de OPDIVO como agente único se evaluó en un subgrupo combinado de 154 pacientes en las Cohortes 1 y 2 que recibieron OPDIVO 3 mg/kg por perfusión intravenosa cada 2 semanas hasta la

progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la edad fue de 63 años (rango: de 19 a 81), el 77% eran hombres, y el 46% eran de raza blanca. El estado funcional ECOG basal era 0 (65%) o 1 (35%). El 31% de los pacientes tenían infección activa por VHB, el 21% tenían infección activa por VHC, y el 49% no tenían evidencia de infección activa por VHB o VHC. La etiología del HCC fue enfermedad hepática alcohólica en el 18% y enfermedad de hígado graso no alcohólica en el 6.5% de los pacientes. La clase y el puntaje Child-Pugh fue A5 para el 68%, A6 para el 31% y B7 para el 1% de los pacientes. El 71% de los pacientes presentaban diseminación extrahepática, el 29% presentaban invasión macrovascular y el 37% tenían niveles de fetoproteína alfa (AFP) ≥ 400 $\mu\text{g/L}$. Los antecedentes de tratamiento previo incluyeron resección quirúrgica (66%), radioterapia (24%) o tratamiento locorregional (58%). Todos los pacientes habían recibido sorafenib previamente, de los cuales 36 (23%) presentaban intolerancia a sorafenib; el 19% de los pacientes habían recibido 2 terapias sistémicas anteriores o más.

La eficacia de OPDIVO en combinación con ipilimumab se evaluó en 49 pacientes (Cohorte 4) que recibieron OPDIVO 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg administrados cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos por OPDIVO como agente único a razón de 240 mg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la edad fue de 60 años (rango: de 18 a 80), el 88% eran hombres, el 74% eran asiáticos, y el 25% eran de raza blanca. El estado funcional ECOG basal era 0 (61%) o 1 (39%). El 57% de los pacientes tenían infección activa por VHB, el 8% tenían infección activa por VHC, y el 35% no tenían evidencia de infección activa por VHB o VHC. La etiología del HCC fue enfermedad hepática alcohólica en el 16% y enfermedad de hígado graso no alcohólica en el 6% de los pacientes. La clase y el puntaje Child-Pugh fue A5 para el 82% y A6 para el 18%; el 80% de los pacientes tenían diseminación extrahepática; el 35% tenían invasión vascular; y el 51% tenían niveles de AFP ≥ 400 $\mu\text{g/L}$. Los antecedentes de tratamiento oncológico incluían cirugía (74%), radioterapia (29%) o tratamiento local (59%). Todos los pacientes habían recibido sorafenib previo, de los cuales el 10% eran incapaces de tolerar sorafenib; el 29% de los pacientes habían recibido 2 o más terapias sistémicas previas.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 67. Los resultados para OPDIVO en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 se basan en un seguimiento mínimo de 28 meses.

Tabla 67: Resultados de Eficacia Cohorte 4 del CHECKMATE-040

| | OPDIVO e Ipilimumab (Cohorte 4) (n=49) |
|---|---|
| Tasa de Respuesta Global Evaluada por BICR^a, n (%), RECIST v1.1 | 16 (33%) |
| (IC del 95%) ^b | (20, 48) |
| Respuesta completa | 4 (8%) |
| Respuesta parcial | 12 (24%) |
| Duración de la Respuesta Evaluada por BICR^a, RECIST v1.1 | n=16 |
| Rango (meses) | 4.6, 30.5+ |
| Porcentaje con duración ≥ 6 meses | 88% |
| Porcentaje con duración ≥ 12 meses | 56% |

| | |
|---|----------|
| Porcentaje con una duración ≥ 24 meses | 31% |
| Tasa de Respuesta Global Evaluada por BICR^a, n (%), mRECIST | 17 (35%) |
| (IC del 95%) ^b | (22, 50) |
| Respuesta completa | 6 (12%) |
| Respuesta parcial | 11 (22%) |

^a Confirmada por BICR.

^b El intervalo de confianza se basa en el método de Clopper y Pearson.

11.12 Cáncer Esofágico

Tratamiento Adyuvante del Cáncer Esofágico o de la Unión Gastroesofágica Resecado

El CHECKMATE-577 fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, en 794 pacientes con cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica completamente resecado (márgenes negativos) que tenían enfermedad patológica residual luego de la quimiorradioterapia (CRT) concurrente. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir OPDIVO 240 mg o placebo por perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas durante 16 semanas, seguido por 480 mg o placebo por perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas comenzando en la Semana 17. El tratamiento se mantuvo hasta la recurrencia de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o durante un plazo total de 1 año. El enrolamiento requirió la resección completa dentro de las 4 a 16 semanas previas a la aleatorización. El ensayo excluyó a pacientes que no recibieron CRT antes de la cirugía, que tenían enfermedad resecable en estadio IV, enfermedades autoinmunes o cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otras medicaciones inmunosupresoras. La aleatorización se estratificó por estado tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $<1\%$ o indeterminado o no evaluable), estado de ganglios linfáticos patológicos (positivos $\geq ypN1$ versus negativos $ypN0$) e histología (escamosa versus adenocarcinoma). La medición de resultados de eficacia principal fue la supervivencia libre de enfermedad (DFS), definida como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (local, regional o distante a partir del sitio resecado primario) o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero según la evaluación del investigador antes de la terapia antineoplásica subsiguiente. Los pacientes en tratamiento se sometieron a exploraciones por imágenes para determinar la recurrencia tumoral cada 12 semanas por 2 años, y un mínimo de una exploración cada 6 a 12 meses para los años 3 a 5.

Las características de la población del ensayo eran las siguientes: mediana de edad 62 años (rango: 26 a 86), el 36% eran ≥ 65 años de edad, el 85% eran de sexo masculino, el 15% eran asiáticos, el 82% eran blancos, y el 1.1% eran negros. Las características de la enfermedad eran AJCC Estadio II (35%) o Estadio III (65%) en el diagnóstico inicial de carcinoma, EC (60%) o GEJC (40%) en el diagnóstico inicial, con estado de ganglios linfáticos patológicos positivos (58%) en el ingreso en el estudio y confirmación histológica de adenocarcinoma (71%) o carcinoma de células escamosas (29%) predominante. El estado tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$ en condición basal era positivo para el 16% de los pacientes y negativo para el 72% de los pacientes. El estado funcional ECOG basal era 0 (58%) o 1 (42%).

El CHECKMATE-577 demostró una mejora estadísticamente significativa en la DFS para los pacientes aleatorizados a la rama de OPDIVO en comparación con la rama de placebo. El beneficio de DFS se observó independientemente de la expresión tumoral de PD-L1 y la histología.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 68 y la Figura 19.

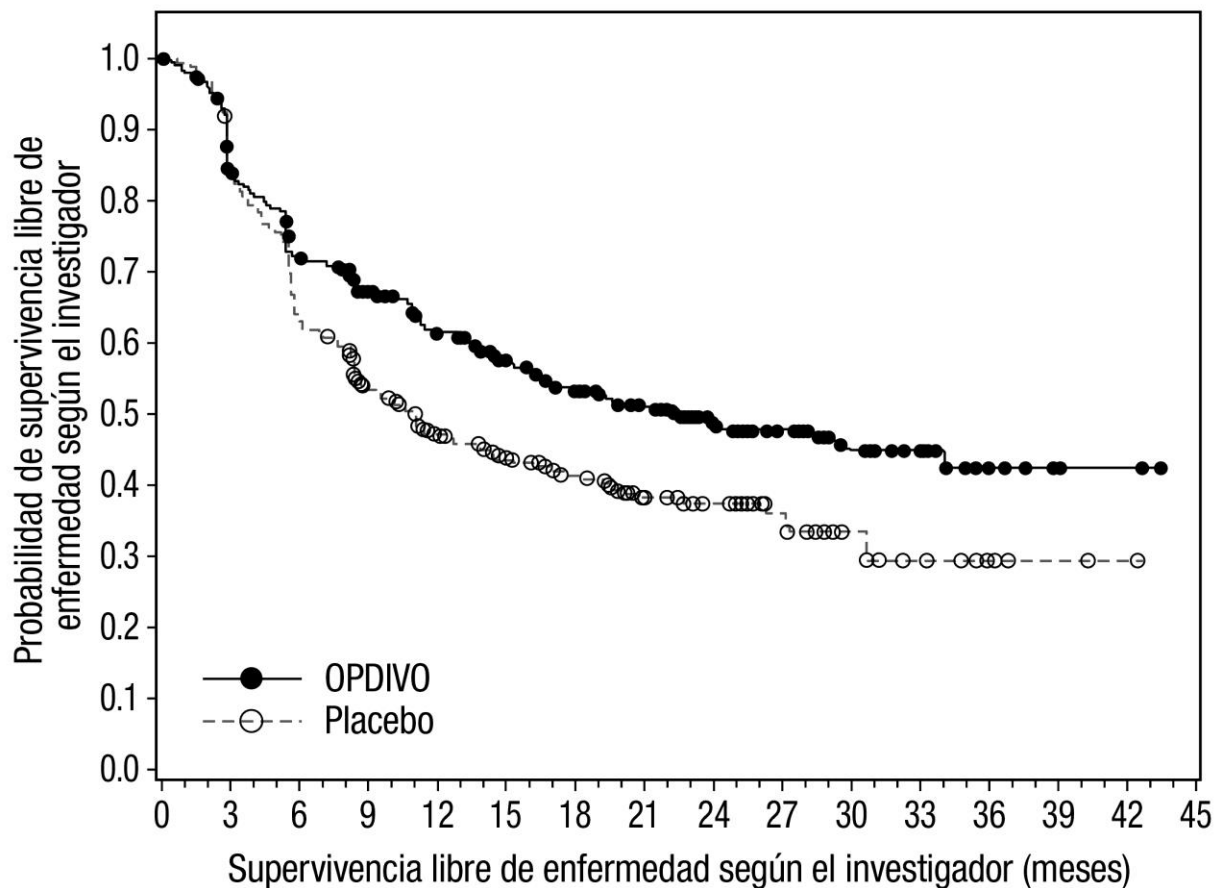
Tabla 68: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-577

| | OPDIVO (n=532) | Placebo (n=262) |
|---|---------------------------|----------------------------|
| Supervivencia Libre de Enfermedad | | |
| Número de eventos, n (%) | 241 (45%) | 155 (59%) |
| Mediana (meses) (IC del 95%) | 22.4 (16.6, 34.0) | 11.0 (8.3, 14.3) |
| Cociente de riesgo (HR) ^a (IC del 95%) | 0.69 (0.56, 0.85) | |
| Valor p ^b | 0.0003 | |

^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

Figura 19: Supervivencia Libre de Enfermedad - CHECKMATE-577



Número de pacientes en riesgo

OPDIVO

532 430 364 306 249 212 181 147 92 68 41 22 8 4 3 0

Placebo

262 214 163 126 96 80 65 53 38 28 17 12 5 2 1 0

Tratamiento de primera línea del ESCC irresecable avanzado o metastásico

El CHECKMATE-648 (NCT03143153) fue un ensayo aleatorizado, con control activo y abierto en pacientes con ESCC (de histología escamosa o adenoescamosa) irresecable avanzado, recurrente o metastásico, no tratado previamente. El ensayo enroló a pacientes cuyo tumor era evaluable en cuanto a la expresión de PD-L1 en células tumorales [también llamada puntaje de proporción tumoral (TPS) de PD-L1], que se evaluó mediante el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en un laboratorio central. También se llevó a cabo una puntuación retrospectiva del estado de PD-L1 tumoral del paciente mediante el Puntaje Positivo Combinado (CPS) utilizando las muestras de tumor teñidas para PD-L1 utilizadas para la aleatorización. Los pacientes no eran susceptibles de quimiorradiación ni de cirugía con intención curativa. Se permitió el tratamiento previo con intención curativa si se había completado antes de los seis meses del enrolamiento en el ensayo. El ensayo excluyó a los pacientes con metástasis cerebrales que fueran sintomáticos,

que tuvieran una enfermedad autoinmune activa, que usaran corticosteroides sistémicos o inmunosupresores, o a pacientes con alto riesgo de hemorragia o fístula debido a la aparente invasión del tumor a los órganos adyacentes al tumor esofágico. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg los días 1 y 15, fluorouracilo 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).
- OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.
- Fluorouracilo 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).

Los pacientes recibieron OPDIVO hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o por hasta 2 años. En los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia y en quienes se discontinuó fluorouracilo y/o cisplatino, se permitió que continuaran los otros componentes del régimen de tratamiento. A los pacientes que discontinuaron el tratamiento combinado debido a una reacción adversa atribuida a ipilimumab se les permitió continuar con OPDIVO como agente único.

La aleatorización se estratificó por expresión de PD-L1 en células tumorales ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ o indeterminada), región (Asia oriental versus resto de Asia versus resto del mundo), estado funcional ECOG (0 versus 1) y número de órganos con metástasis (≤ 1 versus ≥ 2). Los objetivos primarios del ensayo fueron la SG y la SLP evaluada por BICR en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$. Las medidas de eficacia adicionales incluyeron la SG en todos los pacientes aleatorizados, la SLP evaluada por BICR en todos los pacientes aleatorizados y la TRO evaluada por BICR en pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ y en todos los pacientes aleatorizados. Las evaluaciones tumorales según RECIST v1.1 se realizaron cada 6 semanas hasta la semana 48 inclusive, y luego cada 12 semanas a partir de entonces.

Un total de 970 pacientes fueron aleatorizados en el estudio CHECKMATE-648, entre los cuales 965 y 906 pacientes tenían expresión cuantificable de PD-L1 en células tumorales y CPS en condición basal, respectivamente. Las características de la población del ensayo para todos los pacientes aleatorizados fueron: mediana de edad 64 años (rango: 26 a 90), el 47% tenía ≥ 65 años, el 82% eran hombres, el 71% eran asiáticos, el 26% eran blancos, y el 1.1% eran negros. Los pacientes tenían confirmación histológica de carcinoma de células escamosas (98%) o carcinoma de células adenoescamosas (1.9%) en el esófago. El estado funcional ECOG basal fue 0 (47.0%) o 1 (53%).

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 69 y la Figura 20.

Tabla 69: Resultados de eficacia - CHECKMATE-648

| | OPDIVO con cisplatino y fluorouracilo (n=321) | OPDIVO e ipilimumab (n=325) | Cisplatino y fluorouracilo (n=324) | OPDIVO con cisplatino y fluorouracilo (n=158) | OPDIVO e ipilimumab (n=158) | Cisplatino y fluorouracilo (n=157) |
|--|---|-----------------------------|------------------------------------|---|-----------------------------|------------------------------------|
| | Todos los pacientes | | | Expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1% | | |
| Sobrevida global | | | | | | |
| Muertes (%) | 209 (65) | 216 (66) | 232 (72) | 98 (62) | 106 (67) | 121 (77) |
| Mediana (meses) (IC 95%) | 13.2 (11.1, 15.7) | 12.8 (11.3, 15.5) | 10.7 (9.4, 11.9) | 15.4 (11.9, 19.5) | 13.7 (11.2, 17.0) | 9.1 (7.7, 10) |
| Cociente de riesgo (IC 95%) ^b | 0.74 (0.61, 0.90) | 0.78 (0.65, 0.95) | - | 0.54 (0.41, 0.71) | 0.64 (0.49, 0.84) | - |
| Valor p ^c | 0.0021 ^{s1} | 0.0110 ^{s2} | - | < 0.0001 ^{s3} | 0.0010 ^{s4} | - |
| Sobrevida libre de progresión^a | | | | | | |
| Progresión de la enfermedad o muerte (%) | 235 (73) | 258 (79) | 210 (65) | 117 (74) | 123 (78) | 100 (64) |
| Mediana (meses) (IC 95%) | 5.8 (5.6, 7.0) | 2.9 (2.7, 4.2) | 5.6 (4.3, 5.9) | 6.9 (5.7, 8.3) | 4.0 (2.4, 4.9) | 4.4 (2.9, 5.8) |
| Cociente de riesgo (IC 95%) ^b | 0.81 (0.67, 0.99) | 1.26 (1.04, 1.52) | - | 0.65 (0.49, 0.86) | 1.02 (0.78, 1.34) | - |
| Valor p ^c | NS | NT | - | 0.0023 ^{s5} | NS | - |
| Tasa de respuesta global, n (%)^{a, NT} | 152 (47.4) | 90 (27.7) | 87 (26.9) | 84 (53.2) | 56 (35.4) | 31 (19.7) |
| (IC 95%) | (41.8, 53.0) | (22.9, 32.9) | (22.1, 32.0) | (45.1, 61.1) | (28.0, 43.4) | (13.8, 26.8) |
| Respuesta completa (%) | 43 (13.4) | 36 (11.1) | 20 (6.2) | 26 (16.5) | 28 (17.7) | 8 (5.1) |
| Respuesta parcial (%) | 109 (34.0) | 54 (16.6) | 67 (20.7) | 58 (36.7) | 28 (17.7) | 23 (14.6) |
| Duración de la respuesta (meses)^a | | | | | | |
| Mediana (IC 95%) | 8.2 (6.9, 9.7) | 11.1 (8.3, 14.0) | 7.1 (5.7, 8.2) | 8.4 (6.9, 12.4) | 11.8 (7.1, 27.4) | 5.7 (4.4, 8.7) |
| Rango | 1.4+, 35.9+ | 1.4+, 34.5+ | 1.4+, 31.8+ | 1.4+, 34.6 | 1.4+, 34.5+ | 1.4+, 31.8+ |

^a Evaluada por BICR.

^b Basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado. Los cocientes de riesgo se reportan para cada brazo que contiene OPDIVO en comparación con la quimioterapia dentro de cada población de análisis.

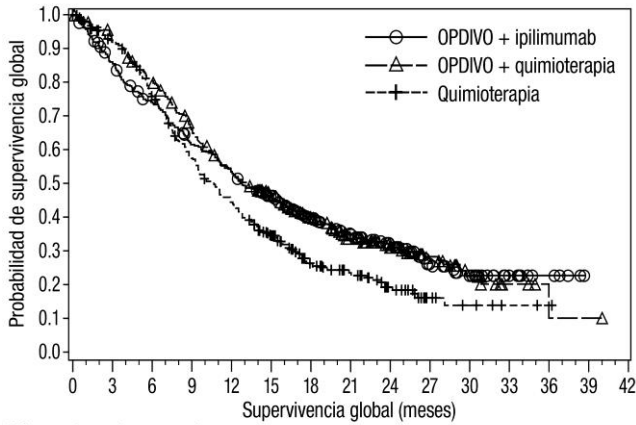
^c Basado en una prueba de rango logarítmico bilateral estratificada.

^{s1, s2, s3, s4, s5} Valor p significativo en comparación con un límite de detención de 0.009, 0.018, 0.005, 0.014 y 0.015, respectivamente.

NS: No estadísticamente significativo, NT: No evaluado en cuanto a significación estadística según el procedimiento de pruebas jerárquicas preespecificado.

Figura 20: Sobrevida global – CHECKMATE-648

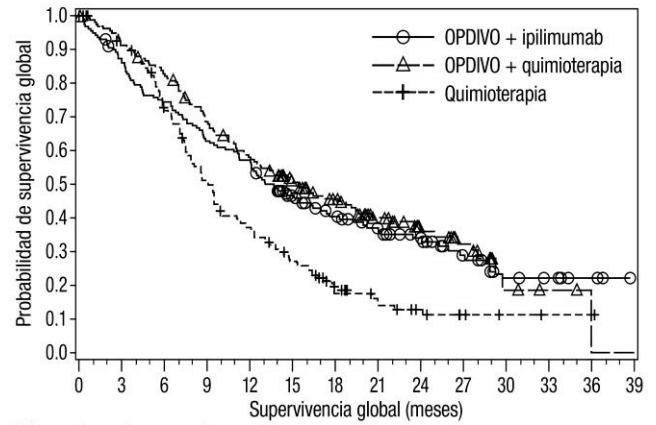
(A) SG en todos los pacientes aleatorizados



Número de pacientes en riesgo

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| OPDIVO + ipilimumab | 325 | 274 | 232 | 191 | 166 | 129 | 97 | 77 | 55 | 33 | 22 | 12 | 6 | 0 | 0 |
| OPDIVO + quimioterapia | 321 | 293 | 253 | 203 | 163 | 133 | 92 | 60 | 40 | 26 | 12 | 4 | 1 | 1 | 0 |
| Quimioterapia | 324 | 281 | 229 | 171 | 131 | 93 | 56 | 41 | 23 | 9 | 5 | 2 | 1 | 0 | 0 |

(B) SG en pacientes con PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$

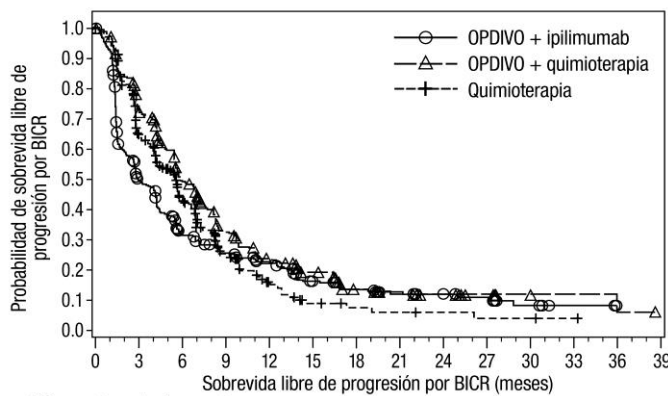


Número de pacientes en riesgo

| | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| OPDIVO + ipilimumab | 158 | 136 | 116 | 98 | 89 | 63 | 50 | 40 | 31 | 20 | 11 | 9 | 4 | 0 |
| OPDIVO + quimioterapia | 158 | 143 | 129 | 105 | 88 | 70 | 53 | 36 | 22 | 16 | 4 | 2 | 0 | 0 |
| Quimioterapia | 157 | 135 | 105 | 72 | 52 | 36 | 21 | 12 | 8 | 4 | 2 | 1 | 1 | 0 |

Figura 21: Sobrevida libre de progresión – CHECKMATE-648

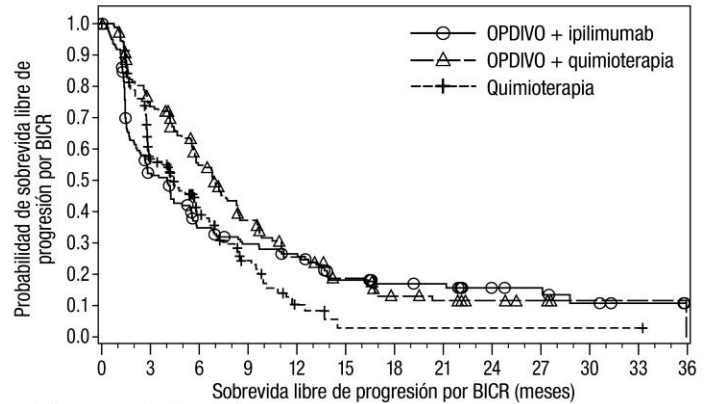
(A) SLP en todos los pacientes aleatorizados



Número de pacientes en riesgo

| | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| OPDIVO + ipilimumab | 325 | 149 | 86 | 65 | 52 | 31 | 22 | 18 | 13 | 10 | 5 | 2 | 0 | 0 |
| OPDIVO + quimioterapia | 321 | 216 | 136 | 81 | 53 | 35 | 18 | 13 | 10 | 6 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Quimioterapia | 324 | 170 | 90 | 43 | 19 | 8 | 5 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 |

(B) SLP en pacientes con PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$



Número de pacientes en riesgo

| | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| OPDIVO + ipilimumab | 158 | 78 | 48 | 38 | 31 | 18 | 14 | 13 | 8 | 7 | 4 | 2 | 0 |
| OPDIVO + quimioterapia | 158 | 107 | 75 | 47 | 29 | 18 | 10 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 0 |
| Quimioterapia | 157 | 67 | 35 | 17 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

Se realizaron análisis exploratorios de subgrupos de pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales <1% (n=492). Los resultados de SG para cada brazo que contenía OPDIVO en comparación con la quimioterapia fueron los siguientes:

- OPDIVO con quimioterapia (n=163) versus quimioterapia (n=165): El HR no estratificado para la SG fue de 0.99 (IC del 95%: 0.76, 1.29) con una mediana de SG de 12 meses (IC del 95%: 9.9, 15.5) en el brazo de OPDIVO con quimioterapia y de 12.2 meses (IC del 95%: 10.7, 14) en el brazo de quimioterapia.
- OPDIVO con ipilimumab (n=164) versus quimioterapia (n=165): El HR no estratificado para la SG fue de 0.97 (IC del 95%: 0.74, 1.26) con una mediana de SG de 12 meses (IC del 95%: 10.1, 16.0) en el brazo de OPDIVO con ipilimumab y de 12.2 meses (IC del 95%: 10.7, 14) en el brazo de quimioterapia.

También se realizaron análisis exploratorios de subgrupos según el estado de PD-L1 por CPS (≥ 1 y < 1) para cada brazo que contenía OPDIVO en comparación con la quimioterapia. Entre los 906 pacientes con CPS de PD-L1 cuantificable en condición basal, 278 en el brazo de OPDIVO con quimioterapia, 266 en el brazo de OPDIVO con ipilimumab y 280 en el brazo de quimioterapia tuvieron CPS de PD-L1 ≥ 1 . Un total de 27 pacientes en el brazo de OPDIVO con quimioterapia, 31 pacientes en el brazo de OPDIVO con ipilimumab y 24 pacientes en el brazo de quimioterapia tuvieron CPS de PD-L1 < 1 .

Los resultados de SG para cada comparación por estado de CPS de PD-L1 fueron los siguientes:

- OPDIVO con quimioterapia versus quimioterapia: El HR no estratificado para la SG fue de 0.69 (IC del 95%: 0.56, 0.84) para el subgrupo de CPS de PD-L1 ≥ 1 y de 0.98 (IC del 95%: 0.50, 1.95) para el subgrupo de CPS de PD-L1 < 1 .
- OPDIVO con ipilimumab versus quimioterapia: El HR no estratificado para la SG fue de 0.76 (IC del 95%: 0.62, 0.93) para el subgrupo de CPS de PD-L1 ≥ 1 y de 1.0 (IC del 95%: 0.52, 1.94) para el subgrupo de CPS de PD-L1 < 1 .

Carcinoma de células escamosas de esófago (ESCC) irreseccable avanzado, recurrente o metastásico tratado previamente

El ATTRACTION-3 fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), con control activo, abierto, en pacientes con ESCC irreseccable avanzado, recurrente o metastásico, que eran refractarios o intolerantes a al menos un régimen de fluoropirimidina y platino. El ensayo enroló pacientes independientemente del estado de PD-L1, pero las muestras tumorales se evaluaron prospectivamente usando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en un laboratorio central. El ensayo excluyó a pacientes que eran refractarios o intolerantes a la terapia con taxanos, que tenían metástasis cerebrales sintomáticas o que requerían tratamiento, pacientes que tenían enfermedades autoinmunes, que usaban corticosteroides sistémicos o inmunosupresores, que tenían aparente invasión tumoral de órganos adyacentes al tumor esofágico, o tenían stents en el esófago o tracto respiratorio. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir

OPDIVO 240 mg por perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas o una quimioterapia de taxanos a elección del investigador consistente en docetaxel (75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas) o paclitaxel (100 mg/m² por vía intravenosa una vez por semana por 6 semanas, seguidas de 1 semana de descanso).

La aleatorización se estratificó por región (Japón vs. Resto del Mundo), número de órganos con metástasis (≤ 1 vs. ≥ 2), y estado de PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ o indeterminado). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad, evaluada por el investigador según los criterios RECIST v1.1, o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable. Las evaluaciones tumorales se llevaron a cabo cada 6 semanas durante 1 año, y cada 12 semanas de allí en adelante. La principal medida de resultados de eficacia fue la OS. Las medidas adicionales de resultados de eficacia fueron ORR y PFS según la evaluación del investigador usando los criterios RECIST v1.1 y la DOR.

Un total de 419 pacientes fueron aleatorizados: 210 al brazo de OPDIVO y 209 al brazo del agente a elección del investigador (docetaxel: 31%, paclitaxel: 69%). Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: mediana de edad 65 años (rango: 33 a 87), el 53% eran ≥ 65 años de edad, el 87% eran de sexo masculino, el 96% eran asiáticos, y el 4% eran blancos. El 67% de los pacientes habían recibido un régimen terapéutico sistémico previo, y el 26% habían recibido dos regímenes terapéuticos sistémicos previos antes de enrolarse en el ATTRACTION-3. El estado funcional ECOG basal era 0 (50%) o 1 (50%).

El ATTRACTION-3 demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para pacientes aleatorizados a OPDIVO en comparación con la elección del investigador de quimioterapia con taxanos. Se observó un beneficio de OS independientemente del nivel de expresión de PD-L1. El seguimiento mínimo fue de 17.6 meses. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 70 y la Figura 22.

Tabla 70: Resultados de Eficacia - ATTRACTION-3

| | OPDIVO (n=210) | Docetaxel o Paclitaxel (n=209) |
|---|---------------------------|---|
| Sobrevida Global^a | | |
| Muertes (%) | 160 (76%) | 173 (83%) |
| Mediana (meses) (IC del 95%) | 10.9 (9.2, 13.3) | 8.4 (7.2, 9.9) |
| Cociente de riesgo (IC del 95%) ^b | 0.77 (0.62, 0.96) | |
| Valor p ^c | 0.0189 | |
| Tasa de Respuesta Global^d | | |
| (IC del 95%) | 33 (19.3) (13.7, 26.0) | 34 (21.5) (15.4, 28.8) |
| Respuesta completa (%) | 1 (0.6) | 2 (1.3) |
| Respuesta parcial (%) | 32 (18.7) | 32 (20.3) |
| Mediana de duración de la respuesta (meses) (IC del 95%) | 6.9 (5.4, 11.1) | 3.9 (2.8, 4.2) |
| Valor p ^e | 0.6323 | |
| Sobrevida Libre de Progresión^{a,f} | | |

Tabla 70: Resultados de Eficacia - ATTRACTION-3

| | OPDIVO (n=210) | Docetaxel o Paclitaxel (n=209) |
|--|---------------------------|---|
| Progresión de la enfermedad o muerte (%) | 187 (89) | 176 (84) |
| Mediana (meses) (IC del 95%) | 1.7 (1.5, 2.7) | 3.4 (3.0, 4.2) |
| Cociente de riesgo (IC del 95%) ^b | 1.1 (0.9, 1.3) | |

^a Basado en un análisis ITT.

^b Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

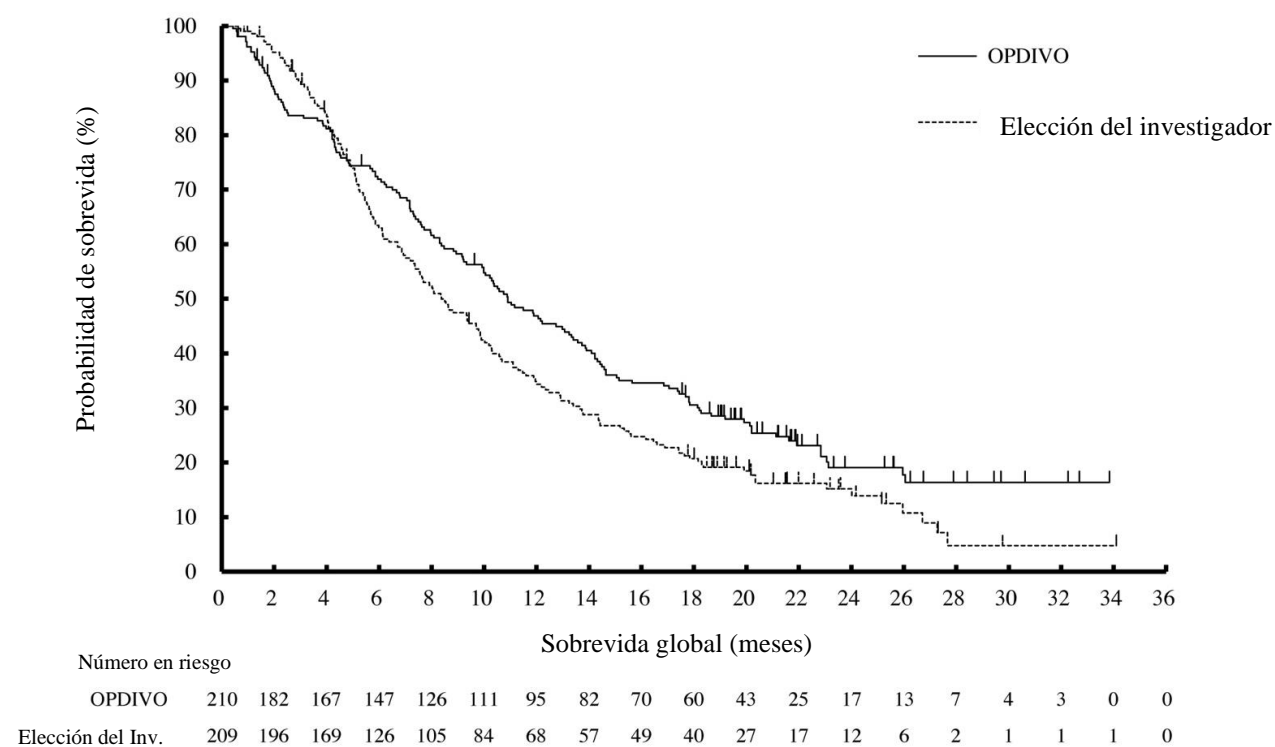
^c Basado en una prueba de rango logarítmica estratificada.

^d Basado en un análisis de Conjunto de Respuesta Evaluable (RES), n=171 en el grupo de OPDIVO y n=158 en el grupo de agente a elección del investigador.

^e Basado en una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada; valor p no significativo.

^f PFS no evaluada debido a la estrategia preespecificada de pruebas jerárquicas.

Figura 22: Sobrevida Global - ATTRACTION-3



De los 419 pacientes, el 48% tenía ESCC PD-L1 positivo, definido como $\geq 1\%$ de las células tumorales con expresión de PD-L1. El 52% restante tenía ESCC PD-L1 negativo, definido como $< 1\%$ de las células tumorales con expresión de PD-L1.

En un análisis exploratorio preespecificado por estado de PD-L1, el cociente de riesgo (HR) para OS fue de 0.69 (IC del 95%: 0.51, 0.94) con medianas de supervivencia de 10.9 y 8.1 meses para los brazos de OPDIVO y agente a elección del investigador, respectivamente, en el subgrupo PD-L1 positivo. En el subgrupo PD-L1 negativo, el HR para la OS fue de 0.84 (IC del 95%: 0.62, 1.14) con medianas de supervivencia de 10.9 y 9.3 meses para los brazos de OPDIVO y agente a elección del investigador, respectivamente.

11.13 Cáncer Gástrico, Cáncer de la Unión Gastroesofágica y Adenocarcinoma Esofágico

El CHECKMATE-649 fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta, en pacientes (n=1581) con cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma esofágico avanzado o metastásico no tratado previamente. El ensayo enroló pacientes independientemente del estado de PD-L1, y las muestras tumorales se evaluaron de forma prospectiva mediante el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en un laboratorio central. El ensayo excluyó a pacientes que eran positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o que tenían metástasis en el SNC no tratadas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir OPDIVO en combinación con quimioterapia (n=789) o quimioterapia solamente (n=792). Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg en combinación con mFOLFOX6 (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) cada 2 semanas o mFOLFOX6 cada 2 semanas.
- OPDIVO 360 mg en combinación con CapeOX (capecitabina y oxaliplatino) cada 3 semanas o CapeOX cada 3 semanas.

Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años. En los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia y en los que se discontinuó la quimioterapia, se permitió administrar OPDIVO como monoterapia a razón de 240 mg cada 2 semanas, 360 mg cada 3 semanas o 480 mg cada 4 semanas hasta 2 años después del inicio del tratamiento.

La aleatorización se estratificó por estado de PD-L1 de las células tumorales ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ o indeterminado), región (Asia versus EE. UU. versus Resto del Mundo), estado funcional ECOG (0 versus 1) y régimen de quimioterapia (mFOLFOX6 versus CapeOX). Las principales medidas de resultados de eficacia, evaluadas en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 , fueron PFS evaluada por BICR y OS. Las medidas de resultados de eficacia adicionales incluyeron OS y PFS en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 y en todos los pacientes aleatorizados, y ORR y DOR evaluadas por BICR en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 y ≥ 5 , y en todos los pacientes aleatorizados. Las evaluaciones tumorales se realizaron según los criterios RECIST v1.1 cada 6 semanas hasta la semana 48 inclusive, y luego cada 12 semanas a partir de entonces.

Las características de la población del ensayo fueron las siguientes: mediana de edad de 61 años (rango: 18 a 90), el 39% tenían ≥ 65 años de edad, el 70% eran hombres, el 24% eran asiáticos, el 69% eran blancos y el 1% eran negros. El estado funcional ECOG basal fue 0 (42%) o 1 (58%). El 70% de los pacientes tenían tumores de adenocarcinoma en el estómago, el 16% en la unión gastroesofágica y el 13% en el esófago.

El CHECKMATE-649 demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS y la PFS para los pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 . También se demostró una mejora estadísticamente significativa de la OS en todos los pacientes aleatorizados. El seguimiento mínimo fue de 12.1 meses. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 71 y las Figuras 23, 24 y 25.

Tabla 71: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-649

| | OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=789) | mFOLFOX6 o CapeOX (n=792) | OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=641) | mFOLFOX6 o CapeOX (n=655) | OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=473) | mFOLFOX6 o CapeOX (n=482) |
|--|---|--|---|--|---|--|
| | Todos los Pacientes | | PD-L1 CPS ≥ 1 | | PD-L1 CPS ≥ 5 | |
| Sobrevida Global | | | | | | |
| Muertes (%) | 544 (69) | 591 (75) | 434 (68) | 492 (75) | 309 (65) | 362 (75) |
| Mediana (meses) (IC 95%) | 13.8 (12.6, 14.6) | 11.6 (10.9, 12.5) | 14.0 (12.6, 15.0) | 11.3 (10.6, 12.3) | 14.4 (13.1, 16.2) | 11.1 (10.0, 12.1) |
| Cociente de riesgo (HR) (IC 95%) ^a | 0.80 (0.71, 0.90) | | 0.77 (0.68, 0.88) | | 0.71 (0.61, 0.83) | |
| Valor p ^b | 0.0002 | | <0.0001 | | <0.0001 | |
| Sobrevida Libre de Progresión^c | | | | | | |
| Progresión de la enfermedad o muerte (%) | 559 (70.8) | 557 (70.3) | 454 (70.8) | 472 (72.1) | 328 (69.3) | 350 (72.6) |
| Mediana (meses) (IC 95%) | 7.7 (7.1, 8.5) | 6.9 (6.6, 7.1) | 7.5 (7.0, 8.4) | 6.9 (6.1, 7.0) | 7.7 (7.0, 9.2) | 6.0 (5.6, 6.9) |
| Cociente de riesgo (HR) (IC 95%) ^a | 0.77 (0.68, 0.87) | | 0.74 (0.65, 0.85) | | 0.68 (0.58, 0.79) | |
| Valor p ^b | - ^e | | - ^e | | <0.0001 | |
| Tasa de Respuesta Global, n (%)^{c,d} | 370 (47) | 293 (37) | 314 (49) | 249 (38) | 237 (50) | 184 (38) |
| (IC 95%) | (43, 50) | (34, 40) | (45, 53) | (34, 42) | (46, 55) | (34, 43) |
| Respuesta completa (%) | 78 (10) | 52 (7) | 65 (10) | 42 (6) | 55 (12) | 34 (7) |
| Respuesta parcial (%) | 292 (37) | 241 (30) | 249 (39) | 207 (32) | 182 (38) | 150 (31) |
| Duración de la Respuesta (Meses)^{c,d} | | | | | | |
| Mediana (IC 95%) | 8.5 (7.2, 9.9) | 6.9 (5.8, 7.2) | 8.5 (7.7, 10.3) | 6.9 (5.8, 7.6) | 9.5 (8.1, 11.9) | 6.9 (5.6, 7.9) |
| Rango | 1.0+, 29.6+ | 1.2+, 30.8+ | 1.1+, 29.6+ | 1.2+, 30.8+ | 1.1+, 29.6+ | 1.2+, 30.8+ |

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

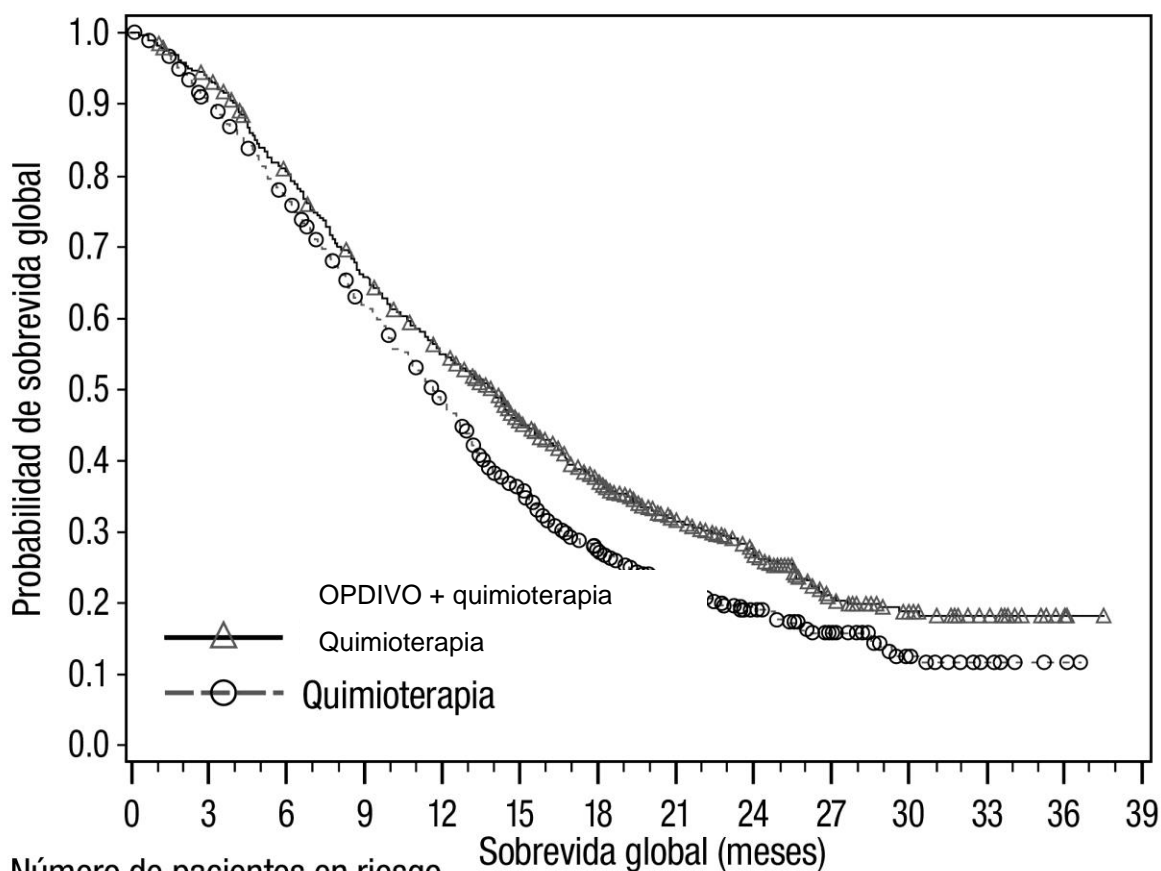
^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

- ^c Evaluado por BICR.
- ^d Basado en la respuesta confirmada.
- ^e No evaluado en cuanto a significación estadística.

En un análisis exploratorio en pacientes con PD-L1 CPS<1 (n=265), la mediana de OS fue de 13.1 meses (IC 95%: 9.8, 16.7) para el brazo de OPDIVO y quimioterapia y de 12.5 meses (IC 95%: 10.1, 13.8) para el brazo de quimioterapia solamente, con un HR estratificado de 0.85 (IC 95%: 0.63, 1.15).

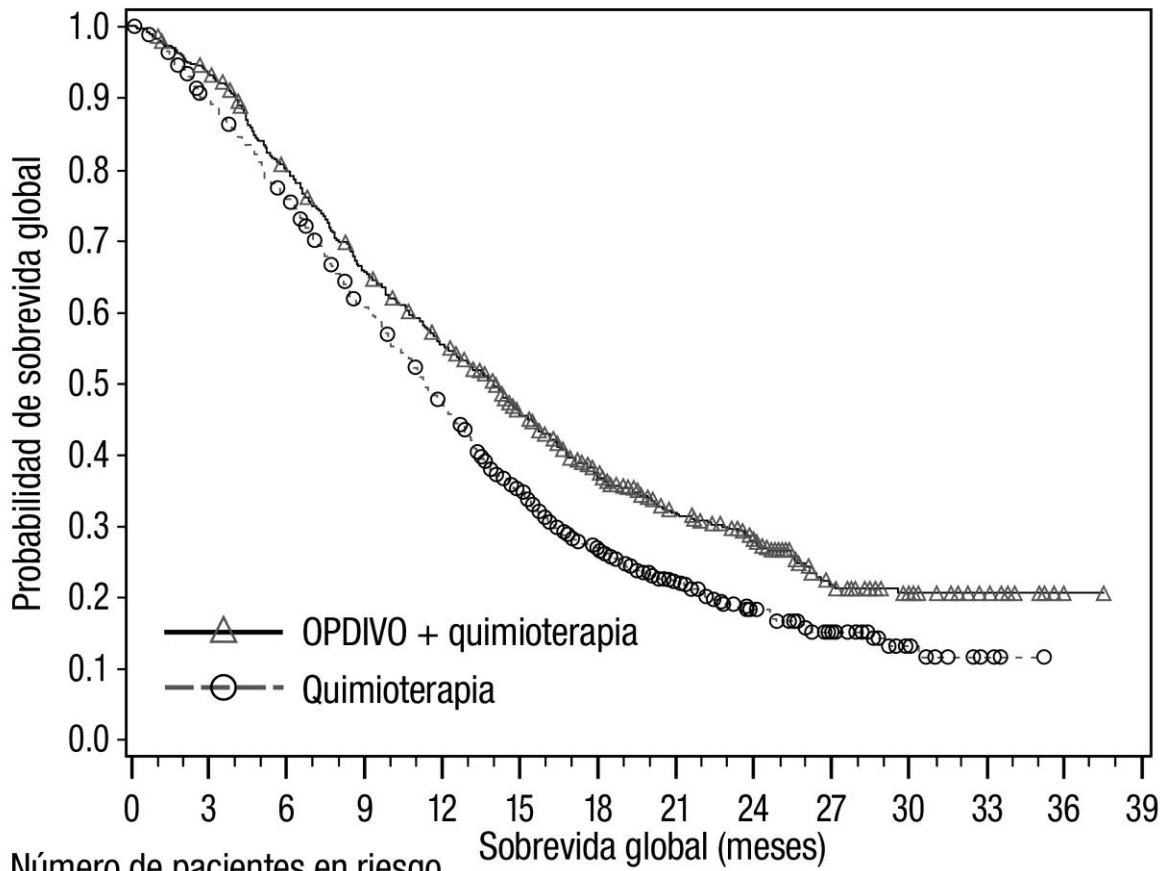
En un análisis exploratorio en pacientes con PD-L1 CPS<5 (n=606), la mediana de OS fue de 12.4 meses (IC 95%: 10.6, 14.3) para el brazo de OPDIVO y quimioterapia y de 12.3 meses (IC 95%: 11.0, 13.2) para el brazo de quimioterapia solamente, con un HR estratificado de 0.94 (IC 95%: 0.78, 1.14).

Figura 23: Sobrevida Global (Todos los Pacientes) - CHECKMATE-649



| Número de pacientes en riesgo | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 |
|-------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|
| OPDIVO + quimioterapia | 789 | 731 | 621 | 506 | 420 | 308 | 226 | 147 | 100 | 49 | 34 | 14 | 2 | 0 |
| Quimioterapia | 792 | 697 | 586 | 469 | 359 | 239 | 160 | 94 | 59 | 35 | 15 | 7 | 2 | 0 |

Figura 24: Sobrevida Global (PD-L1 CPS ≥1) - CHECKMATE-649



Número de pacientes en riesgo

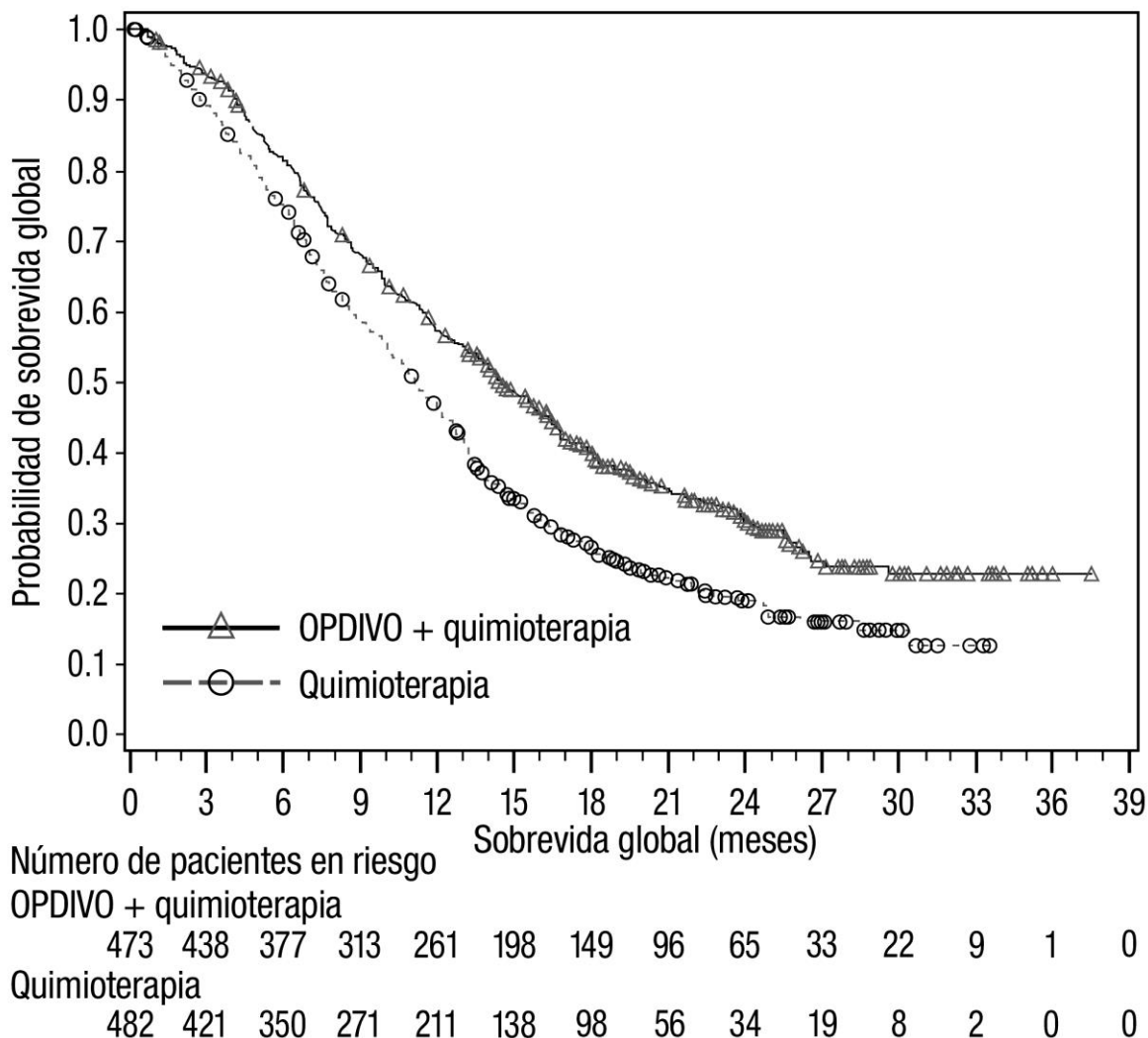
OPDIVO + quimioterapia

641 595 502 412 344 254 183 118 80 40 28 11 1 0

Quimioterapia

655 575 483 383 292 194 131 77 45 25 10 3 0 0

Figura 25: **Sobrevida Global (PD-L1 CPS ≥5) - CHECKMATE-649**



11.14 **Cáncer Gástrico/de la Unión Gastroesofágica (GEJ)**

El ONO-4538-12/CA209316 fue un ensayo multicéntrico, a doble ciego, randomizado (2:1), realizado en pacientes con cáncer gástrico o GEJ avanzado o recurrente que habían recibido dos o más regímenes previos y cuya enfermedad era refractaria a la terapia estándar, o eran intolerantes a dicha terapia. Los pacientes debían tener un estado funcional ECOG de 0 o 1, y fueron enrolados independientemente de su nivel de expresión de PD-L1. El ensayo excluyó a pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune crónica o recurrente, enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar, metástasis cerebrales sintomáticas, diverticulitis, o enfermedad ulcerosa gastrointestinal sintomática. Los pacientes fueron randomizados para recibir OPDIVO 3 mg/kg (n=330) por perfusión intravenosa cada 2 semanas o placebo (163 pacientes fueron randomizados; de ellos, 161 pacientes recibieron al menos una dosis). La randomización se estratificó por ubicación (Japón versus Corea versus Taiwán), estado funcional ECOG (0 versus 1) y cantidad de órganos con metástasis (≤ 1 versus ≥ 2). Las evaluaciones tumorales se llevaron

a cabo cada 6 semanas durante el primer año y luego cada 12 semanas de allí en adelante. La principal medida de resultado de eficacia fue la sobrevida global (OS). Las medidas adicionales de resultados incluyeron la sobrevida libre de progresión (PFS) y la tasa de respuesta objetiva (ORR) evaluadas por el investigador.

La mediana de la edad fue de 62 años (rango: 20 a 83) en el grupo de OPDIVO, con el 43% de los pacientes ≥ 65 años de edad y el 9% ≥ 75 años de edad. La mayoría de los pacientes (69%) eran varones, y el 99.7% eran asiáticos. Las características de la enfermedad estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento. En el grupo de OPDIVO, el 41% de los pacientes tenían enfermedad recurrente, el 82% de los pacientes tenían presentación gástrica y el 9% tenían presentación en GEJ como sitio primario de la enfermedad, y el 73% tenían un estado funcional ECOG de 1. Todos los pacientes habían recibido al menos 2 regímenes de tratamiento previos, y la mayoría de los pacientes tratados con OPDIVO habían recibido terapia previa con fluoropirimidina (99.7%), platino (94.2%) o taxano (86.1%).

El ONO-4538-12/CA209316 demostró una mejora estadísticamente significativa en la sobrevida para la rama de OPDIVO en comparación con la rama de placebo. La Tabla 72 y la Figura 26 sintetizan los resultados de eficacia.

Tabla 72: Resultados de Eficacia del ONO-4538-12/CA209316

| | Nivolumab (n=330) | Placebo (n=163) |
|---|------------------------------|----------------------------|
| Sobrevida Global | | |
| Muertes (%) | 226 (68.5%) | 141 (86.5%) |
| Relación de riesgo (Hazard Ratio) (IC del 95%) ^a | 0.63 (0.51, 0.78) | |
| Valor p ^b | <0.0001 ^c | |
| Mediana (meses) (IC del 95%) ^d | 5.26 (4.60, 6.37) | 4.14 (3.42, 4.86) |
| Sobrevida Libre de Progresión | | |
| Progresión de la enfermedad o muerte (%) | 253 (76.7%) | 145 (89.0%) |
| Relación de riesgo (Hazard Ratio) (IC del 95%) ^a | 0.60 (0.49, 0.75) | |
| Valor p ^b | <0.0001 | |
| Mediana (meses) (IC del 95%) | 1.61 (1.54, 2.30) | 1.45 (1.45, 1.54) |
| Tasa de Respuesta Objetiva (%) ^d | 30 (11.2%) | 0 |
| (IC del 95%) | (7.7, 15.6) | (0.0, 2.8) |
| Valor p ^e | <0.0001 | |
| Respuesta completa (CR) | 0 | 0 |
| Respuesta parcial (PR) | 30 (11.2%) | 0 |
| Mediana de la duración de la respuesta en meses (IC del 95%) ^f | 9.53 (6.14, 9.82) | NA |
| % con duración ≥ 6 meses (IC del 95%) ^f | 75.0 (52.2, 88.0) | NA |
| Mediana del tiempo hasta la respuesta en meses (rango) | 1.61 (1.4 to 7.0) | NA |

^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada unilateral.

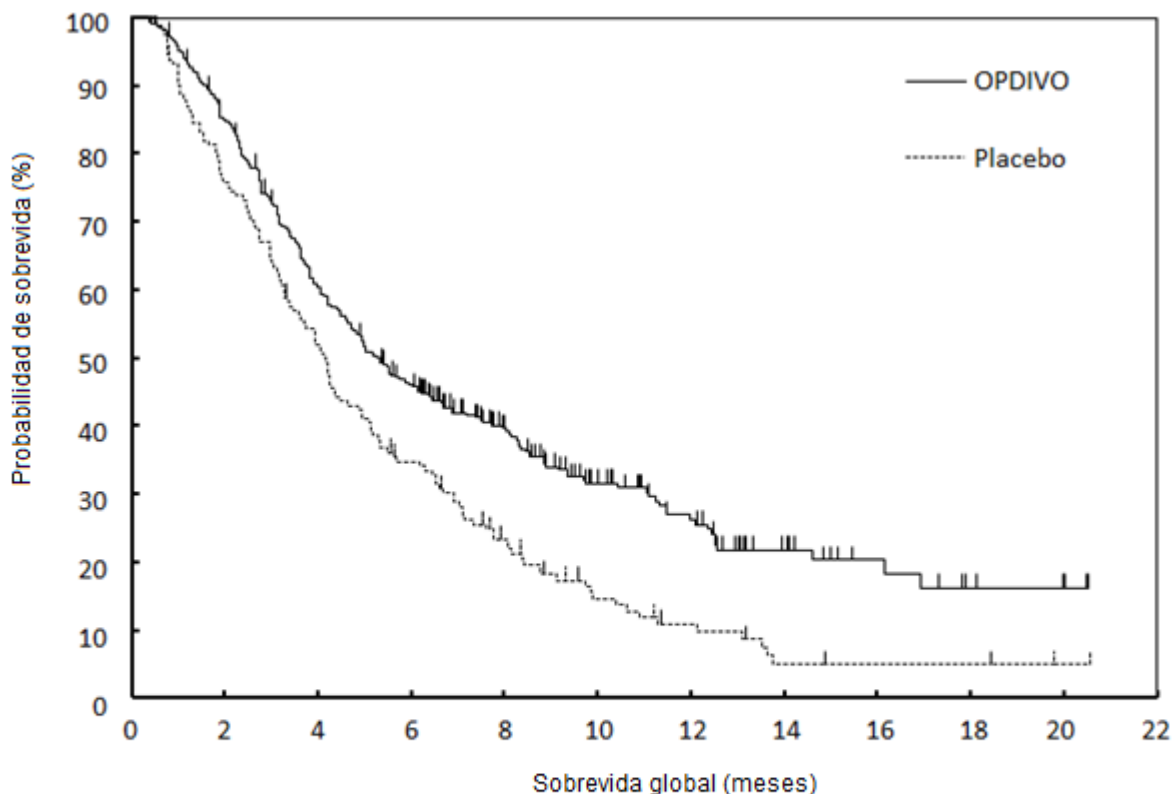
^c El valor p se compara con 0.025.

^d ORR (CR + PR) en pacientes con lesiones blanco medibles en condición basal (OPDIVO: n=268; placebo: n=131).

^e Basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada.

^f Basado en una estimación de Kaplan-Meier.

Figura 26: Sobrevida Global – ONO-4538-12/CA209316



Número en riesgo:

| | | | | | | | | | | | | |
|---------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| OPDIVO | 330 | 275 | 192 | 141 | 94 | 56 | 38 | 19 | 10 | 5 | 3 | 0 |
| Placebo | 163 | 121 | 82 | 53 | 32 | 16 | 10 | 4 | 3 | 3 | 1 | 0 |

Se observó un beneficio de sobrevida global en pacientes tratados con OPDIVO independientemente del subgrupo de expresión de PD-L1. El beneficio de OS observado se demostró en forma uniforme en todos los subgrupos de pacientes, que incluyeron subgrupos de edad, género, estado funcional ECOG basal (0 versus 1), sitio del tumor (gástrico versus GEJ) y tipo histológico.

La eficacia también se evaluó en un estudio de Fase 1/2 separado (CHECKMATE-032) llevado a cabo en Europa y Estados Unidos, el cual incluyó una cohorte de 42 pacientes tratados con agente único con OPDIVO 3 mg/kg para el cáncer gástrico (16/42, 38%) o de la GEJ (26/42, 62%) que habían recibido al menos 2 regímenes previos. Los criterios de inclusión fueron similares, y la eficacia fue consistente en este estudio y el ONO-4538-12/CA209316.

12 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

OPDIVO® (nivolumab) Inyectable, vial solución transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido, en vial monodosis, se presenta de la siguiente forma:

| Contenidos del Envase |
|--|
| 40 mg/4 mL (10 mg/mL) en vial de dosis única |
| 100 mg/10 mL (10 mg/mL) en vial de dosis única |

Conservar en condiciones de refrigeración entre 2°C a 8°C. Proteger de la luz conservándolo en su envase original hasta el momento de usarlo. No congelar ni agitar.

13 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea el Folleto de Información al paciente incluido en el estuche.

Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune

Informar a los pacientes sobre el riesgo de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que pueden requerir tratamiento con corticosteroides y la suspensión o discontinuación de OPDIVO, las cuales incluyen:

- Neumonitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico por cualquier cuadro nuevo o empeoramiento de tos, dolor de pecho o falta de aliento [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Colitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de diarrea o dolor abdominal severo [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Hepatitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de ictericia, náuseas o vómitos severos, dolor en el cuadrante derecho del abdomen, letargo, o formación fácil de hematomas o hemorragias [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Endocrinopatías: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de signos o síntomas de hipofisitis, insuficiencia adrenal, hipotiroidismo, hipertiroidismo y diabetes mellitus [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Nefritis y disfunción renal: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de signos o síntomas de nefritis, que incluyen disminución de la producción de orina, sangre en la orina, hinchazón de tobillos, pérdida del apetito, y cualquier otro síntoma de disfunción renal [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Reacciones adversas dérmicas: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de erupción [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Reacciones Relacionadas con la Perfusión

- Advertir a los pacientes sobre el potencial riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión [véase *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Complicaciones del Trasplante Alogénico (HSCT)

- Advertir a los pacientes sobre el potencial riesgo de complicaciones post-trasplante [*véase Advertencias y Precauciones (5.3)*].

Toxicidad Embrio-Fetal

- Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el potencial riesgo para el feto y que deben informar a su médico en caso de embarazo o sospecha de embarazo [*véase Advertencias y Precauciones (5.4), Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].
- Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con OPDIVO y durante al menos 5 meses luego de la última dosis [*véase Uso en Poblaciones Específicas (8.3)*].

Lactancia

- Advertir a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con OPDIVO [*véase Uso en Poblaciones Específicas (8.2)*].

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Manatí, Puerto Rico, EEUU

Para: Bristol-Myers Squibb Company - EEUU

<NO PRINT CODE>

TBC