



OPDIVO™

NIVOLUMAB

Solución Inyectable

10 mg/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 excipientes c.s. Cada frasco ampolla/vial de 4 mL contiene 40 mg de nivolumab y excipientes c.s. 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 inyección. Puede contener ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH a 6.

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 Irresecable o Metastásico

OPDIVO, como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o mayores con melanoma irresecable o metastásico.

1.2 Tratamiento Adyuvante del Melanoma

OPDIVO está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o mayores con melanoma en Estadio IIB, Estadio IIC, Estadio III o Estadio IV completamente resecado.

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

OPDIVO, en combinación con quimioterapia con doblete de 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 Tratamiento Neoadyuvante y Adyuvante del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Resecable

OPDIVO, en combinación con quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos) y sin mutaciones conocidas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ni reordenamientos de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), seguido de *OPDIVO* como monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía.

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

- *OPDIVO*, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 ($\geq 1\%$) según se determina mediante una prueba aprobada por la FDA [véase *Posología/Dosis y Administración (2.1)*], 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 cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.
- *OPDIVO* está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico 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.

1.6 Mesotelioma Pleural Maligno

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

1.7 Carcinoma de Células Renales Avanzado

- *OPDIVO*, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales (RCC) avanzado con riesgo intermedio o alto.
- *OPDIVO*, en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea en pacientes adultos con RCC avanzado.
- *OPDIVO*, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con RCC avanzado que han recibido terapia antiangiogénica previa.

1.8 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, o
- 3 o más líneas de terapia sistémica que incluye HSCT autólogo.

Esta indicación ha sido aprobada bajo “Aprobación acelerada de la FDA” en base a la tasa de respuesta global [véase *Estudios Clínicos (12.8)*]. La continuidad de la aprobación para esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios.

1.9 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.

1.10 Carcinoma Urotelial

OPDIVO está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con carcinoma urotelial (UC) que tienen alto riesgo de recurrencia después de someterse a una resección radical del UC [véase *Estudios Clínicos (12.10)*].

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

OPDIVO 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 una quimioterapia que contiene platino.
- tienen progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento neoadyuvante o adyuvante con una quimioterapia que contiene platino.

1.11 Cáncer Colorrectal Metastásico con Inestabilidad Microsatelital Alta o Déficit de los Genes de Reparación del ADN

OPDIVO, como monoterapia o en combinación con ipilimumab, 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.

Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada sobre la base de la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta [véase *Estudios Clínicos (12.11)*]. La continuación de la aprobación para esta indicación puede depender de la verificación y descripción de beneficio clínico en los ensayos confirmatorios.

1.12 Carcinoma Hepatocelular

OPDIVO en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (HCC) que han sido previamente tratados con sorafenib.

Esta indicación ha sido autorizada a través de una aprobación acelerada sobre la base de la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta [véase *Estudios Clínicos (12.12)*]. La aprobación continuada para esta indicación podrá depender de la verificación y la descripción de un beneficio clínico en ensayos confirmatorios.

1.13 Cáncer Esofágico

- *OPDIVO* está indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica completamente resecado 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 o metastásico.
- *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 o metastásico.
- *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 con fluoropirimidina y platino.

1.14 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.

2 POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

VIA DE ADMINISTRACIÓN: PERFUSIÓN INTRAVENOSA

2.1 Selección de Pacientes

Selección de pacientes con NSCLC metastásico para el tratamiento con *OPDIVO* en combinación con ipilimumab en función de la expresión de PD-L1 [*véase Estudios Clínicos (12.5)*].

La información sobre pruebas aprobadas por la FDA para la determinación de la expresión de PD-L1 en el NSCLC se encuentra disponible en: <https://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

2.2 Dosis Recomendada

Las dosis recomendadas de *OPDIVO* como monoterapia se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendadas de *OPDIVO* como Monoterapia

Indicación	Dosis Recomendada de <i>OPDIVO</i>	Duración de la Terapia
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico	240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas*	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Carcinoma de células renales avanzado		
Linfoma de Hodgkin clásico		
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello		
Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico		
Carcinoma esofágico de células escamosas		
Melanoma irreseccable o metastásico	Pacientes adultos y pediátricos de 12 años o mayores que pesen 40 kg o más: 240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas*	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
	Pacientes pediátricos de 12 años o mayores que pesen menos de 40 kg: 3 mg/kg cada 2 semanas* o 6 mg/kg cada 4 semanas*	
Tratamiento adyuvante del melanoma	Pacientes adultos y pediátricos de 12 años o mayores que pesen 40 kg o más: 240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas*	Hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable durante hasta 1 año
	Pacientes pediátricos de 12 años o mayores que pesen menos de 40 kg: 3 mg/kg cada 2 semanas* o 6 mg/kg cada 4 semanas*	
Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial (UC)	240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas*	Hasta la recurrencia de enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 1 año

Tabla 1: Dosis Recomendadas de *OPDIVO* como Monoterapia

Indicación	Dosis Recomendada de <i>OPDIVO</i>	Duración de la Terapia
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 mayores y que pesen 40 kg o más: 240 mg cada 2 semanas* <u>o</u> 480 mg cada 4 semanas*	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*	
Tratamiento adyuvante del cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica resecado	240 mg cada 2 semanas* <u>o</u> 480 mg cada 4 semanas*	Hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable por una duración total del tratamiento de 1 año

* 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 <i>OPDIVO</i>	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
	Pacientes adultos y pediátricos de 12 años o mayores que pesen 40 kg o más: 240 mg cada 2 semanas* <u>o</u> 480 mg cada 4 semanas*	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

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

Indicación	Dosis Recomendada de <i>OPDIVO</i>	Duración de la Terapia
	Pacientes pediátricos de 12 años o mayores que pesen menos de 40 kg: 3 mg/kg cada 2 semanas* <u>o</u> 6 mg/kg cada 4 semanas*	
Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable	360 mg cada 3 semanas* con quimioterapia con doblete de platino el mismo día cada 3 semanas	En combinación con quimioterapia con doblete de platino por 3 ciclos
Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable	Neoadyuvante: 360 mg cada 3 semanas* con quimioterapia con doblete de platino el mismo día cada 3 semanas	Tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia por hasta 4 ciclos o hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, seguido de tratamiento adyuvante con <i>OPDIVO</i> como monoterapia después de la cirugía por hasta 13 ciclos (aproximadamente 1 año) o hasta la recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable
	Adyuvante: 480 mg cada 4 semanas*	
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico que expresa 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*	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
	y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas	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* con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa*	En combinación con ipilimumab por 4 dosis
	240 mg cada 2 semanas* <u>o</u> 480 mg cada 4 semanas*	<i>OPDIVO</i> : Hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años

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

Indicación	Dosis Recomendada de <i>OPDIVO</i>	Duración de la Terapia
	Administrar <i>OPDIVO</i> en combinación con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez por día alejado de las comidas	Cabozantinib: Hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
	240 mg cada 2 semanas* ○ 480 mg cada 4 semanas*	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada con ipilimumab, administrar como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Tratamiento de primera línea del carcinoma urotelial irresecable o metastásico	360 mg cada 3 semanas* Administrar <i>OPDIVO</i> en combinación con cisplatino y gemcitabina el mismo día cada 3 semanas	En combinación con cisplatino y gemcitabina por hasta 6 ciclos
	240 mg cada 2 semanas* ○ 480 mg cada 4 semanas*	Luego de completar los 6 ciclos de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o hasta 2 años desde la primera dosis
Cáncer colorrectal metastásico con alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) o déficit de los genes dereparación del ADN (dMMR)	3 mg/kg cada 3 semanas* con 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 mayores y que pesen 40 kg o más: 240 mg cada 2 semanas* ○ 480 mg cada 4 semanas*	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

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

Indicación	Dosis Recomendada de <i>OPDIVO</i>	Duración de la Terapia
	Pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores y que pesen menos de 40 kg: 3 mg/kg cada 2 semanas*	
Carcinoma hepatocelular	1 mg/kg cada 3 semanas* con 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 la terapia combinada, administrar como monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable
Carcinoma de células escamosas de esófago	240 mg cada 2 semanas* o 480 mg cada 4 semanas* Administrar <i>OPDIVO</i> en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino	<i>OPDIVO</i> : Hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o por hasta 2 años
	3 mg/kg cada 2 semanas* o 360 mg cada 3 semanas* con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas*	Quimioterapia: Hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable
		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.

2.3 Modificaciones de la Dosificación

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 por reacciones adversas que requieran un manejo diferente del indicado en estas guías generales se sintetizan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

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	Grado 2 o 3	Suspender ^a
En caso de colitis en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	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 >3 y ≤ 8 veces el LSN o aumentos de bilirrubina total a >1.5 y ≤ 3 veces el LSN	Suspender ^a
	Aumentos de AST o ALT a >8 veces el LSN o aumentos de bilirrubina total a >3 veces el LSN	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	El nivel basal de AST/ALT es >1 y ≤ 3 veces el LSN y aumenta a >5 y ≤ 10 veces el LSN o	Suspender ^a

Tabla 3: Modificaciones de Dosis Recomendadas por Reacciones Adversas

Reacción Adversa	Gravedad	Modificación de Dosis
Tabla 4.	el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤5 veces el LSN y aumenta a >8 y ≤10 veces el LSN	
	AST/ALT aumenta a >10 veces el LSN o la bilirrubina total aumenta a >3 veces el LSN	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 LSN 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, LSN = 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	
<i>OPDIVO</i> 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 >3 y ≤5 veces el LSN o bilirrubina total aumenta a ≥1.5 y ≤3 veces el LSN		Suspender ^a
		AST o ALT >5 veces el LSN o Bilirrubina total >3 veces el LSN		Discontinuar permanentemente
	Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b /HCC	El nivel basal de AST/ALT es >1 y ≤3 veces el LSN y aumenta a >5 y ≤10 veces el LSN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤5 veces el LSN y aumenta a >8 y ≤10 veces el LSN		Suspender ^a
		AST/ALT aumenta a >10 veces el LSN o bilirrubina total aumenta a >3 veces el LSN		Discontinuar permanentemente

<i>OPDIVO</i> en combinación con cabozantinib	Elevaciones de las enzimas hepáticas	ALT o AST >3 veces el LSN pero ≤10 veces el LSN con bilirrubina total concurrente <2 veces el LSN	Suspender ^c tanto <i>OPDIVO</i> como cabozantinib hasta que las reacciones adversas se recuperen ^d a Grados 0-1
		ALT o AST >10 veces el LSN o >3 veces el LSN con bilirrubina total concurrente ≥2 veces el LSN	Discontinuar permanentemente ^c tanto <i>OPDIVO</i> 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 LSN 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.

2.4 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, o con dextrosa al 5% para uso inyectable, para preparar una solución 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 un 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*.
- El producto no contiene conservantes.

- Luego de su preparación, conservar la solución diluida de *OPDIVO* en alguna de las siguientes condiciones:
 - a temperatura ambiente (entre 20°C a 25°C) 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
 - en condiciones de refrigeración entre 2°C y 8°C (36°F a 46°F) y protegido de la luz por no más de 7 días desde el momento de la preparación hasta el final de la perfusión. Descartar la solución diluida que no haya sido usada dentro de los 7 días desde su preparación.
- 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 con contenido de 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 FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIÓN

Solución Inyectable de 10 mg/mL. Solución transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido, en vial monodosis.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

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 bloqueando 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 *Posología/Dosis y Administración (2.3)*]. 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 Monoterapia

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.1% (61/1994) de los pacientes que recibieron *OPDIVO* como monoterapia, 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%). 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 Monoterapia

Se produjo colitis inmunomediada en el 2.9% (58/1994) de los pacientes que recibieron *OPDIVO* como monoterapia, 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 Monoterapia

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 1.8% (35/1994) de los pacientes que recibieron *OPDIVO* como monoterapia, 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/Dosis 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 LSN (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 monoterapia 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 *Posología/Dosis y Administración* (2.3)].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes que recibieron *OPDIVO* como monoterapia, 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% 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 *Posología/Dosis y Administración* (2.3)].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo hipofisitis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron *OPDIVO* como monoterapia, 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 *Posología/Dosis y Administración* (2.3)].

Tiroiditis

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo tiroiditis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron *OPDIVO* como monoterapia, 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 Monoterapia

Se produjo hipertiroidismo en el 2.7% (54/1994) de los pacientes que recibieron *OPDIVO* como monoterapia, 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 Monoterapia

Se produjo hipotiroidismo en el 8% (163/1994) de los pacientes que recibieron *OPDIVO* como monoterapia, 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 *Posología/Dosis y Administración* (2.3)].

OPDIVO como Monoterapia

Se produjo diabetes en el 0.9% (17/1994) de los pacientes que recibieron *OPDIVO* como monoterapia, 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 Monoterapia

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 1.2% (23/1994) de los pacientes que recibieron *OPDIVO* como monoterapia, 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 *Posología/Dosis y Administración* (2.3)].

OPDIVO como Monoterapia

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, paresia 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, rechazo de otros trasplantes (incluido el injerto de córnea)

5.2 Reacciones Relacionadas con la Perfusión

OPDIVO puede causar reacciones severas relacionadas con la perfusión, que se han reportado en <1% 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 intravenosa en pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión leves o moderadas, a la administración [véase *Posología/Dosis y Administración (2.3)*].

OPDIVO como Monoterapia

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 Embrio-Fetal

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 *OPDIVO* y durante 5 meses después de la última dosis [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 prospecto.

- 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 HSCT alogénico [véase *Advertencias y Precauciones (5.3)*]

Para mayor información o reporte de evento adverso, sírvase contactar a:

Departamento de Información Médica de Bristol Myers Squibb

Correo electrónico: infomedicalatam@bms.com

Línea Telefónica Gratuita: 0800-77-139

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 monoterapia 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); *OPDIVO* 3 mg/kg administrado con ipilimumab 1 mg/kg (n=666) en los 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) y *OPDIVO* 240 mg con cabozantinib 40 mg en pacientes incluidos en el CHECKMATE-9ER (n=320).

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 (12.1)]. 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 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 mucosal, 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	<i>OPDIVO</i> (n=268)		Quimioterapia (n=102)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^a	21	0.4	7	0
Prurito	19	0	3.9	0
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	6	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^b	11	0	2	0
Generales				
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 intravenosa

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	<i>OPDIVO</i>		Quimioterapia	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de AST	28	2.4	12	1
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	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 (12.1)]. 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 mucosal,

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 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-glutamyl transferasa (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	<i>OPDIVO</i> (n=206)		Dacarbazina (n=205)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga	49	1.9	39	3.4
Edema ^a	12	1.5	4.9	0
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^b	32	2.9	25	2.4
Piel y 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	<i>OPDIVO</i>		Dacarbazina	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de ALT	25	3	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 monoterapia, fue evaluada en el *CHECKMATE-067*, un ensayo randomizado (1:1:1), a doble ciego, en 937 pacientes con melanoma irresecable o metastásico no tratados previamente [véase *Estudios Clínicos (12.1)*]. 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.

Los pacientes fueron randomizados para recibir:

- *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 monoterapia 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 36.4 meses) para la rama de *OPDIVO* más ipilimumab, y de 6.6 meses (rango: 1 día a 36.0 meses) para la rama de *OPDIVO*. En la rama de *OPDIVO* más ipilimumab, el 39% estuvo expuesto a

OPDIVO durante ≥ 6 meses y el 30% estuvo expuesto durante >1 año. En la rama de *OPDIVO*, el 53% estuvo expuesto durante ≥ 6 meses y el 40% 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 del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (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.

Las reacciones adversas serias (74% y 44%), las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente (47% y 18%) o el retraso de la dosis (58% y 36%), y las reacciones adversas de Grado 3 o 4 (72% y 51%) 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 2.2%), colitis (10% y 1.9%) y pirexia (10% y 1%). 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 colitis (10% y 0.6%), diarrea (8% y 2.2%), aumento de ALT (4.8% y 1%), 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, diarrea, erupción cutánea, náuseas, pirexia, prurito, dolor musculoesquelético, vómitos, disminución del apetito, tos, cefalea, disnea, infección del tracto respiratorio superior, artralgia y aumento de transaminasas. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de *OPDIVO* fueron fatiga, erupción, dolor musculoesquelético, diarrea, náuseas, tos, prurito, infección del tracto respiratorio superior, disminución del apetito, cefalea, constipación, artralgia y vómitos.

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	<i>OPDIVO</i> más Ipilimumab (n=313)		<i>OPDIVO</i> (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	62	7	59	1.6	51	4.2

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	<i>OPDIVO</i> más Ipilimumab (n=313)		<i>OPDIVO</i> (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Pirexia	40	1.6	16	0	18	0.6
Gastrointestinales						
Diarrea	54	11	36	5	47	7
Náuseas	44	3.8	30	0.6	31	1.9
Vómitos	31	3.8	20	1	17	1.6
Piel y Tejido Subcutáneo						
Erupción ^b	53	6	40	1.9	42	3.5
Vitíligo	9	0	10	0.3	5	0
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo						
Dolor musculoesquelético ^c	32	2.6	42	3.8	36	1.9
Artralgia	21	0.3	21	1	16	0.3
Metabolismo y Nutrición						
Disminución del apetito	29	1.9	22	0	24	1.3
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos						
Tos/tos productiva	27	0.3	28	0.6	22	0
Disnea/disnea de esfuerzo	24	2.9	18	1.3	17	0.6
Infecciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^d	23	0	22	0.3	17	0
Endocrinos						
Hipotiroidismo	19	0.6	11	0	5	0
Hipertiroidismo	11	1.3	6	0	1	0
Investigaciones						
Disminución de peso	12	0	7	0	7	0.3
Vasculares						
Hipertensión ^e	7	2.2	11	5	9	2.3

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia y fatiga.

^b Incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa y erupción prurítica.

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

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

^e 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 monoterapia 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, miositis (incluye polimiositis)

Trastornos del Sistema Nervioso: neuritis, parálisis del nervio peroneo

Tabla 10: Anormalidades de Laboratorio de Empeoramiento Respecto del Nivel Basal^a que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de los Pacientes Tratados con *OPDIVO* con Ipilimumab o con *OPDIVO* como Monoterapia y con una Mayor Incidencia que en la Rama de Ipilimumab (Diferencia entre Ramas $\geq 5\%$ Todos los Grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Anormalidad de Laboratorio	<i>OPDIVO</i> más Ipilimumab		<i>OPDIVO</i>		Ipilimumab	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Química						
Aumento de ALT	55	16	25	3	29	2.7
Hiper glucemia	53	5.3	46	7	26	0
Aumento de AST	52	13	29	3.7	29	1.7
Hiponatremia	45	10	22	3.3	26	7
Aumento de lipasa	43	22	32	12	24	7
Aumento de fosfatasa alcalina	41	6	27	2	23	2
Hipocalcemia	31	1.1	15	0.7	20	0.7
Aumento de amilasa	27	10	19	2.7	15	1.6
Aumento de creatinina	26	2.7	19	0.7	17	1.3
Hematología						
Anemia	52	2.7	41	2.6	41	6
Linfopenia	39	5	41	4.9	29	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: 75 a 297); *OPDIVO* (rango: 81 a 306); ipilimumab (rango: 61 a 301).

Tratamiento Adyuvante del Melanoma

CHECKMATE-76K

La seguridad de *OPDIVO* como monoterapia se evaluó en el CHECKMATE-76K, un ensayo aleatorizado (2:1), a doble ciego, en 788 pacientes con melanoma en Estadio IIB/C completamente resecaado que recibieron 480 mg de *OPDIVO* por perfusión intravenosa durante

30 minutos cada 4 semanas (n=524) o placebo por perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=264) durante 1 año [véase Estudios Clínicos (12.2)]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 11 meses en pacientes tratados con *OPDIVO* y de 11 meses en pacientes tratados con placebo.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 18% de los pacientes tratados con *OPDIVO*. Se produjo una reacción adversa mortal en 1 (0.2%) paciente (insuficiencia cardíaca y lesión renal aguda). Se produjo la discontinuación permanente de *OPDIVO* debido a una reacción adversa en el 17% de los pacientes. Las reacciones adversas que causaron la discontinuación permanente de *OPDIVO* en >1% de los pacientes incluyeron diarrea (1.1%), artralgia (1.7%) y erupción cutánea (1.7%).

Se produjeron interrupciones de la dosis de *OPDIVO* debido a una reacción adversa en el 25% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de la dosis en >1% de los pacientes incluyeron infección por COVID-19, reacción relacionada con la perfusión, diarrea, artralgia y aumento de ALT.

Las reacciones adversas más comunes (notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, diarrea y prurito.

Las Tablas 11 y 12 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-76K.

Tabla 11: Reacciones Adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con *OPDIVO* - CHECKMATE-76K

Reacción adversa	<i>OPDIVO</i> (n=524)		Placebo (n=264)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	36	0.4	34	0.4
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético ^b	30	0.4	26	0.4
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^c	28	1.1	15	0.4
Prurito	20	0.2	11	0
Gastrointestinales				
Diarrea ^d	23	1.3	16	0
Náuseas	14	0	11	0
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^e	14	0	2.3	0
Sistema nervioso				
Cefalea ^f	12	0.2	14	0.8

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v5.

^a Incluye astenia.

^b Incluye artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor de pecho no cardíaco, dolor espinal y dolor de extremidades.

^c Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, eczema dishidrótico, eczema, eczema asteatósico, erupción cutánea de párpado, erupción cutánea genital, penfigoide, erupción cutánea de pene, erupción cutánea eritematosa, erupción

cutánea folicular, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculo-papular, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, erupción cutánea pustular, erupción cutánea vesicular, exfoliación cutánea y erupción dérmica tóxica.

^d Incluye colitis autoinmune, colitis, diarrea, enteritis y enterocolitis.

^e Incluye hipotiroidismo autoinmune y aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre.

^f Incluye migraña en racimos y migraña.

Tabla 12: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con *OPDIVO* - CHECKMATE-76K

Anormalidades de laboratorio	<i>OPDIVO</i> (n=524)		Placebo (n=264)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	19	0	14	0
Linfopenia	17	1.1	17	1.7
Neutropenia	10	0	10	0.4
Química				
Aumento de AST	25	2.2	16	0.4
Aumento de lipasa	22	2.9	21	2.3
Aumento de ALT	20	2.1	15	0.4
Aumento de amilasa	17	0.4	9	0
Aumento de creatinina	15	0.4	13	0
Disminución de sodio	13	0.6	11	0.4
Aumento de potasio	13	1	15	1.1

^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* (rango: 262 a 513 pacientes) y grupo de placebo (rango: 138 a 261 pacientes).

CHECKMATE-238

La seguridad de *OPDIVO* como monoterapia 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 (12.2)*]. 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 13 y 14 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-238.

Tabla 13: Reacciones Adversas Producidas en ≥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
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
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^c	35	1.1	47	5.3
Prurito	28	0	37	1.1
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	32	0.4	27	0.4
Artralgia	19	0.4	13	0.4
Sistema Nervioso				
Cefalea	23	0.4	31	2.0
Mareos ^e	11	0	8	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^f	22	0	15	0.2
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos/tos productiva	19	0	19	0
Disnea/disnea de esfuerzo	10	0.4	10	0.2
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 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 14: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal^a en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con *OPDIVO* - CHECKMATE-238

Anormalidad de Laboratorio	<i>OPDIVO</i>		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 Resecable

(tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos)

La seguridad de *OPDIVO* en combinación con quimioterapia con doblete de platino se evaluó en el CHECKMATE-816, un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC resecable [véase Estudios Clínicos (12.3)]. Los pacientes recibieron *OPDIVO* 360 mg administrado en combinación con quimioterapia con doblete de platino administrados cada 3 semanas por 3 ciclos; o quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por 3 ciclos.

La mediana de edad de los pacientes que recibieron *OPDIVO* en combinación con quimioterapia con doblete de platino o quimioterapia con doblete de 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 con doblete de 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 con doblete de platino.

La terapia del estudio con *OPDIVO* en combinación con quimioterapia con doblete de 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 con doblete de 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 anomalías 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 15 y 16 sintetizan reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-816.

Tabla 15: Reacciones Adversas en >10% de los Pacientes con NSCLC en Estadio Temprano que Recibieron Tratamiento Neoadyuvante con *OPDIVO* y Quimioterapia con Doblete de Platino en el CHECKMATE-816

Reacción adversa	<i>OPDIVO</i> y quimioterapia con doblete de platino (n=176)		Quimioterapia con doblete de platino (n=176)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Gastrointestinales				
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 16: 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 con Doblete de Platino en el CHECKMATE-816

Anormalidad de laboratorio	<i>OPDIVO</i> y quimioterapia con doblete de platino ^a		Quimioterapia con doblete de 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
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 con doblete de platino (rango: 73 a 171 pacientes) y grupo de quimioterapia con doblete de platino (rango: 68 a 171 pacientes).

Tratamiento Neoadyuvante y Adyuvante del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Resecable

La seguridad de *OPDIVO* en combinación con quimioterapia con doblete de platino neoadyuvante seguida de cirugía y tratamiento adyuvante continuo con *OPDIVO* como monoterapia después de la cirugía se evaluó en el CHECKMATE-77T, un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico en pacientes con NSCLC en Estadio IIA (>4 cm) a IIIB (T3N2 o T4N2) (según el Manual de Estadificación del Cáncer del AJCC, 8.^a edición) resecable no tratado previamente [véase Estudios Clínicos (12.4)]. Los pacientes con enfermedad autoinmune activa o una afección médica que requiriera inmunosupresión no fueron elegibles. La mediana de duración de la exposición a *OPDIVO* fue de 10.3 meses (rango: 1 día a 22.3 meses).

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 66 años (rango: 35 - 86); 71% varones; 72% blancos, 25% asiáticos, 1.7% negros/afroamericanos y 1.5% de otras razas; y 6% hispanos o latinos.

Las reacciones adversas que se produjeron en pacientes con NSCLC resecable que recibieron *OPDIVO* en combinación con quimioterapia con doblete de platino, administrado como tratamiento neoadyuvante y seguido como tratamiento adyuvante de monoterapia después de la cirugía, fueron generalmente similares a las que se produjeron en pacientes de otros ensayos clínicos en distintos tipos de tumores que recibieron *OPDIVO* en combinación con quimioterapia.

Fase Neoadyuvante del CHECKMATE-77T

Un total de 228 pacientes recibieron al menos 1 dosis de *OPDIVO* en combinación con quimioterapia con doblete de platino como tratamiento neoadyuvante, y 230 pacientes recibieron al menos 1 dosis de placebo en combinación con quimioterapia con doblete de platino como tratamiento neoadyuvante.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 21% de los pacientes que recibieron *OPDIVO* en combinación con quimioterapia con doblete de platino como tratamiento neoadyuvante; la reacción adversa seria más frecuente ($\geq 2\%$) fue neumonía. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 2.2% de los pacientes, debido a accidente cerebrovascular, infección por COVID-19, hemoptisis, neumonía y neumonitis (0.4% cada una).

Se produjo la discontinuación permanente de cualquier medicamento del estudio debido a una reacción adversa en el 13% de los pacientes que recibieron *OPDIVO* en combinación con quimioterapia con doblete de platino como tratamiento neoadyuvante; la reacción adversa más frecuente ($\geq 1\%$) que condujo a la discontinuación permanente de cualquier medicamento del estudio fue la neuropatía sensorial periférica (2.2%).

De los 228 pacientes tratados con *OPDIVO* y los 230 pacientes tratados con placebo que recibieron tratamiento neoadyuvante, el 5.3% (n=12) y el 3.5% (n=8), respectivamente, no se sometieron a cirugía debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que llevaron a la cancelación de la cirugía en pacientes tratados con *OPDIVO* fueron accidente cerebrovascular, neumonía y colitis/diarrea (2 pacientes cada uno), y síndrome coronario agudo, miocarditis, hemoptisis, neumonitis, COVID-19 y miositis (1 paciente cada uno).

De los 178 pacientes tratados con *OPDIVO* que se sometieron a cirugía, el 4.5% (n=8) experimentó un retraso de la cirugía (cirugía más de 6 semanas después del último tratamiento neoadyuvante) debido a reacciones adversas. De los 178 pacientes tratados con placebo que se sometieron a cirugía, el 3.9% (n=7) experimentó un retraso de la cirugía debido a reacciones adversas.

De los 178 pacientes tratados con *OPDIVO* que se sometieron a cirugía, el 7% (n=13) no recibió tratamiento adyuvante debido a reacciones adversas. De los 178 pacientes tratados con placebo que se sometieron a cirugía, el 2.8% (n=5) no recibió tratamiento adyuvante debido a reacciones adversas.

Fase Adyuvante del CHECKMATE-77T

Un total de 142 pacientes en el brazo de *OPDIVO* y 152 pacientes en el brazo de placebo recibieron al menos 1 dosis de tratamiento adyuvante.

De los pacientes que recibieron *OPDIVO* como monoterapia como tratamiento adyuvante, el 22% experimentó reacciones adversas serias; la reacción adversa seria más frecuente fue neumonitis/ILD (2.8%). Se produjo una reacción adversa mortal debido a COVID-19. Se produjo la discontinuación permanente de *OPDIVO* adyuvante debido a una reacción adversa en el 14% de los pacientes; las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$) que llevaron a la discontinuación permanente de *OPDIVO* adyuvante fueron neumonitis (4.2%) y diarrea (1.4%).

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 (12.5)]. 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 17 y 18 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el estudio CHECKMATE-227.

Tabla 17: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron *OPDIVO* e Ipilimumab - CHECKMATE-227

Reacción Adversa	<i>OPDIVO</i> 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	42	2.5
Constipación	18	0.3	27	0.5
Vómitos	13	1	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

Tabla 17: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron *OPDIVO* e *Ipilimumab* - CHECKMATE-227

Reacción Adversa	<i>OPDIVO</i> e <i>Ipilimumab</i> (n=576)		Quimioterapia con Doblete de Platino (n=570)	
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 18: Valores de Laboratorio que Empeoraron Desde el Nivel Basal^a en ≥20% de los Pacientes que Recibieron *OPDIVO* e Ipilimumab - CHECKMATE-227

Anormalidad de Laboratorio	<i>OPDIVO</i> 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 alcalina	34	3.8	20	0.2
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 (12.5)]. 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 19 y 20 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-9LA.

Tabla 19: Reacciones Adversas en >10% de los Pacientes que Recibieron *OPDIVO* e Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino - CHECKMATE-9LA

Reacción Adversa	<i>OPDIVO</i> 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				
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
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	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	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 20: 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	<i>OPDIVO</i> 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 (12.5)]. 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 *OPDIVO* 3 mg/kg 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 >6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron *OPDIVO* durante >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 21 y 22 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el CHECKMATE-057.

Tabla 21: 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	<i>OPDIVO</i> (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
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	28	1.4	23	1.5
Piel y Tejido Subcutáneo				
Prurito	10	0.2	2	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 22: 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	<i>OPDIVO</i>		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, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irreseccable no tratado previamente [véase Estudios Clínicos (12.6)]. 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 2 años;

o quimioterapia con doblete de platino por un máximo de 6 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 23 y 24 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-743.

Tabla 23: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron *OPDIVO* e Ipilimumab - CHECKMATE-743

Reacción Adversa	<i>OPDIVO</i> 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	1.1	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción dérmica ^e	34	2.7	11	0.4
Prurito ^f	21	1	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				

Tabla 23: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron *OPDIVO* e *Ipilimumab* - CHECKMATE-743

Reacción Adversa	<i>OPDIVO</i> e <i>Ipilimumab</i> (n=300)		Quimioterapia (n=284)	
Disminución del apetito	24	1	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	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 24: 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	<i>OPDIVO</i> e <i>Ipilimumab</i>		Quimioterapia	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiper glucemia	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	31	3.1	12	0

Tabla 24: 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	<i>OPDIVO</i> e Ipilimumab		Quimioterapia	
fosfatasa alcalina				
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 monoterapia 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 (12.7)]. 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 $\geq 2\%$ 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.

Las Tablas 25 y 26 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en >15% de los pacientes tratados con *OPDIVO* e ipilimumab en el CHECKMATE-214.

Tabla 25: Reacciones Adversas en >15% de los Pacientes que Recibieron *OPDIVO* más Ipilimumab - CHECKMATE-214

Reacción Adversa	<i>OPDIVO</i> 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
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^c	39	3.7	25	1.1
Prurito/prurito generalizado	33	0.5	11	0
Gastrointestinales				
Diarrea	38	4.6	58	6
Náuseas	30	2	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 Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	37	4	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
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	21	1.8	29	0.9
Sistema Nervioso				
Cefalea	19	0.9	23	0.9
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 26: 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 <i>OPDIVO</i> 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	32	1
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	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 \leq LSN en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento $>$ LSN 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 (12.7)]. 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 27 y 28 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio en el estudio CHECKMATE-9ER.

Tabla 27: Reacciones Adversas en $>15\%$ de los Pacientes que Recibieron *OPDIVO* y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

Reacción adversa	<i>OPDIVO</i> 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

Tabla 27: Reacciones Adversas en >15% de los Pacientes que Recibieron *OPDIVO* y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

Reacción adversa	<i>OPDIVO</i> y cabozantinib (n=320)		Sunitinib (n=320)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
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, anormalidades 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 28: 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	<i>OPDIVO</i> 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

Tabla 28: 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	<i>OPDIVO</i> y cabozantinib		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
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 *OPDIVO* 3 mg/kg durante 60 minutos cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397) [véase Estudios Clínicos (12.7)]. 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 anomalías 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 <LSN en condición basal, una mayor proporción de pacientes experimentó una

elevación emergente del tratamiento de TSH >LSN en el grupo *OPDIVO* en comparación con el grupo de everolimus (26% y 14%, respectivamente).

Las Tablas 29 y 30 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-025.

Tabla 29: Reacciones Adversas en >15% de los Pacientes que Recibieron *OPDIVO* - CHECKMATE-025

Reacción Adversa	<i>OPDIVO</i> (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	31	2
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
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^d	28	1.5	36	1
Prurito/prurito generalizado	19	0	14	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	23	1.2	30	1.5
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Artralgia	20	1	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 (URI) de origen viral.

^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 de la Piel: eritrodisestesia palmo-plantar

Tabla 30: Valores de Laboratorio de Empeoramiento Respecto del Nivel Basal^a en >15% de los Pacientes Tratados con *OPDIVO* - CHECKMATE-025

Anormalidad de Laboratorio	<i>OPDIVO</i>		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	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	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 (12.8)*]. 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).

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 31 y 32 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-205 y el CHECKMATE-039.

Tabla 31: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con cHL - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

Reacción Adversa ^a	<i>OPDIVO</i> (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
Estreñimiento	14	0.4
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo		
Dolor musculoesquelético ^g	26	1.1
Artralgia	16	<1
Piel y Tejido Subcutáneo		
Erupción ^h	24	1.5
Prurito	20	0
Sistema Nervioso		
Cefalea	17	<1
Neuropatía periférica ⁱ	12	<1
Lesiones, Intoxicación y Complicaciones de los Procedimientos		

Reacción Adversa ^a	OPDIVO (n=266)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción relacionada con la perfusión	14	<1
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 un retraso de la dosis), de los cuales dos presentaron recurrencia de la neumonitis.

Neuropatía periférica: 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 32 sintetiza las anomalías de laboratorio en pacientes con cHL. Las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento más frecuentes ($\geq 20\%$) incluyeron citopenias, anomalías de la función hepática y aumento de lipasa. Otros hallazgos comunes ($\geq 10\%$) incluyeron aumento de creatinina, anomalías electrolíticas y aumento de amilasa.

Tabla 32: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a 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
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

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 (12.9)*]. 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 retrasado en el 24% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas y anomalías 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 ≥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 >10% de los pacientes tratados con *OPDIVO* y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron tos y disnea. Las anomalías de laboratorio más comunes ocurridas en ≥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 (UC)

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 (12.10)]. Los pacientes recibieron *OPDIVO* 240 mg por perfusión 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 33 y 34 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el ensayo CHECKMATE-274.

Tabla 33: Reacciones Adversas Reportadas en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-274

Reacción adversa	<i>OPDIVO</i> (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
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

Tabla 33: 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 (%)
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-glutamyl transferasa, daño hepático y aumento de transaminasas.

Tabla 34: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-274

Anormalidad de laboratorio	<i>OPDIVO</i> (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
Hipercalcemia	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).

Tratamiento de Primera Línea del Carcinoma Urotelial (UC) Irreseccable o Metastásico

La seguridad de *OPDIVO* se evaluó en el CHECKMATE-901, un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes elegibles para cisplatino con UC irreseccable o metastásico [véase Estudios Clínicos (12.10)]. Los pacientes recibieron *OPDIVO* 360 mg con cisplatino y gemcitabina cada 3 semanas por hasta 6 ciclos, seguidos de *OPDIVO* 480 mg como monoterapia cada 4 semanas por hasta 2 años (n=304), o quimioterapia con cisplatino y gemcitabina cada 3 semanas por hasta 6 ciclos (n=288). A los pacientes que discontinuaron sólo cisplatino se les permitió rotar a carboplatino.

Entre los pacientes que recibieron *OPDIVO* con quimioterapia, la mediana de duración de la exposición a *OPDIVO* fue de 7.4 meses (rango: 0.03 a 47.9 meses). Se produjeron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes que recibieron *OPDIVO* en combinación con quimioterapia. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron *OPDIVO* con quimioterapia fueron infección del tracto urinario (4.9%), lesión renal aguda (4.3%), anemia (3%), embolia pulmonar (2.6%), sepsis (2.3%) y disminución del recuento de plaquetas (2.3%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron náuseas, fatiga, dolor musculoesquelético, constipación, disminución del apetito, erupción cutánea, vómitos y neuropatía periférica.

Se produjeron reacciones adversas letales en el 3.6% de los pacientes que recibieron *OPDIVO* en combinación con quimioterapia; estas incluyeron sepsis (1%).

OPDIVO y/o quimioterapia se discontinuaron en el 30% de los pacientes y se demoraron en el 67% de los pacientes por una reacción adversa.

Las Tablas 35 y 36 resumen las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-901.

Tabla 35: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados - CHECKMATE-901

Reacción adversa	<i>OPDIVO</i> y quimioterapia con doblete de platino (n=304)		Quimioterapia con doblete de platino (n=288)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	52	0.3	53	1
Constipación	30	0	28	0.7
Vómitos	23	1.3	19	2.1
Diarrea ^a	19	2	14	0
Dolor abdominal ^b	14	0.3	9	0.3
Generales				
Fatiga ^c	48	3.9	43	4.2
Edema ^d	18	0	9	0.3
Pirexia ^e	14	1	14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^f	33	3	21	0.3
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	30	1.6	19	1
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^g	25	2.3	7	0.3
Prurito	17	0.7	3.5	0
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^h	20	0.7	14	0
Cefalea ⁱ	11	0	5	0
Infecciones				
Infección del tracto urinario ^j	19	8	18	8
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo ^k	17	0	0.3	0

Tabla 35: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados - CHECKMATE-901

Reacción adversa	OPDIVO y quimioterapia con doblete de platino (n=304)		Quimioterapia con doblete de platino (n=288)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos renales y urinarios				
Disfunción renal ^l	14	6	11	1.7
Hematuria	11	1	7	1.4
Investigaciones				
Descenso de peso	11	0.3	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye colitis y enterocolitis inmunomediada.

^b Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, malestar epigástrico, dolor gastrointestinal y dolor hepático.

^c Incluye astenia.

^d Incluye edema periférico, inflamación, inflamación periférica, edema localizado, edema facial, edema testicular, edema gravitacional y edema genital.

^e Incluye hipertermia, aumento de la temperatura corporal e hiperpirexia.

^f Incluye dolor de espalda, artralgia, dolor óseo, artritis, dolor torácico musculoesquelético, dolor de pecho no cardíaco, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

^g Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, dermatitis acneiforme, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, erupción exfoliativa, eczema asteatósico, eritema multiforme, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, eczema, dermatitis exfoliativa generalizada, y exfoliación de la piel.

^h Incluye parestesia, neuropatía sensorial periférica, hipoestesia, disestesia, neuralgia, hiperestesia, neuropatía motora periférica y polineuropatía.

ⁱ Incluye neuralgia occipital.

^j Incluye urosepsis, cistitis, pielonefritis, pielonefritis aguda, infección enterocócica del tracto urinario e infección del tracto urinario por Escherichia.

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

^l Incluye lesión renal aguda, insuficiencia renal, deterioro renal, disminución de la tasa de filtración glomerular, anuria y azotemia.

Tabla 36: Anomalías de laboratorio seleccionadas que empeoraron desde la condición basal^a ocurridas en $\geq 20\%$ de los pacientes - CHECKMATE-901

Anomalía de laboratorio	OPDIVO y quimioterapia con doblete de platino (n=304)		Quimioterapia con doblete de platino (n=288)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	88	21	80	21
Neutropenia	82	35	76	28

Tabla 36: Anomalías de laboratorio seleccionadas que empeoraron desde la condición basal^a ocurridas en $\geq 20\%$ de los pacientes - CHECKMATE-901

Anomalía de laboratorio	OPDIVO y quimioterapia con doblete de platino (n=304)		Quimioterapia con doblete de platino (n=288)	
Linfopenia	71	17	56	13
Trombocitopenia	60	13	51	8
Química				
Aumento de creatinina	53	2.4	42	1.1
Hipomagnesemia	48	3.8	39	1.5
Hiponatremia	43	13	39	8
Hiperglucemia	41	3.9	37	3.2
Hipocalcemia	36	2.1	24	1.1
Hiperpotasemia	33	3.0	32	1.1
Aumento de amilasa	32	4.2	23	3.6
Aumento de AST	31	2.4	17	0.7
Aumento de ALT	29	2.4	19	0.7

^a La incidencia de cada prueba 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* (rango: 289-301 pacientes) y grupo de quimioterapia (rango: 265-281 pacientes).

UC Avanzado o Metastásico Previamente Tratado

La seguridad de *OPDIVO* fue evaluada en el CHECKMATE-275, un ensayo de rama única en el cual 270 pacientes con UC localmente avanzado o metastásico que tuvieron progresión de la enfermedad durante o después de una quimioterapia con contenido de platino o que tuvieron progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento neoadyuvante o adyuvante con una quimioterapia que contenía platino [véase *Estudios Clínicos (12.10)*]. Los pacientes recibieron *OPDIVO* 3 mg/kg por perfusión intravenosa durante 60 minutos 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 interrumpieron la dosis 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 $\geq 2\%$ 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 $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas y disminución del apetito.

Las Tablas 37 y 38 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-275.

Tabla 37: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-275

Reacción Adversa	OPDIVO (n=270)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción Adversa	99	51
Generales		
Astenia/fatiga/malestar	46	7
Pirexia/fiebre asociada con el tumor	17	0.4
Edema/edema periférico/inflamación periférica	13	0.4
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo		
Dolor musculoesquelético ^a	30	2.6
Artralgia	10	0.7
Metabolismo y Nutrición		
Disminución del apetito	22	2.2
Gastrointestinales		
Náuseas	22	0.7
Diarrea	17	2.6
Estreñimiento	16	0.4
Dolor abdominal ^b	13	1.5
Vómitos	12	1.9
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos/tos productiva	18	0
Disnea/disnea por esfuerzo	14	3.3
Infecciones		
Tracto urinario Infección/eschericia/infección fúngica del tracto urinario	17	7
Piel y Tejido Subcutáneo		
Erupción cutánea ^c	16	1.5
Prurito	12	0
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 38: Empeoramiento de Anormalidades de Laboratorio desde la Condición Basal Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-275

Anormalidad de Laboratorio	<i>OPDIVO</i> ^a	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química		
Hiperglucemia	42	2.4
Hiponatremia	41	11
Aumento de creatinina	39	2
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

La seguridad de *OPDIVO* administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-142, un ensayo multicéntrico, no randomizado, de múltiples cohortes paralelas, abierto [véase *Estudios Clínicos (12.11)*]. 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. El tratamiento fue discontinuado en el 13% de los pacientes, y demorado en el 45% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron colitis/diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos.

Las Tablas 39 y 40 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 39: Reacciones Adversas que Ocurrieron en ≥10% de los Pacientes – CHECKMATE-142

Reacción Adversa	OPDIVO (n=74)		OPDIVO más Ipilimumab (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 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
Piel y 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
Sistema Nervioso				
Cefalea	16	0	17	1.7
Mareos	14	0	11	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	14	1.4	20	1.7
Trastornos 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 <10% de los pacientes que recibieron *OPDIVO* con ipilimumab fueron encefalitis (0.8%), miositis necrotizante (0.8%) y uveítis (0.8%).

Tabla 40: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a en ≥10% de los Pacientes - CHECKMATE-142

Anormalidad de Laboratorio	<i>OPDIVO</i> (n=74)		<i>OPDIVO</i> más Ipilimumab (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* 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, un ensayo multicéntrico, de múltiples cohortes, abierto [véase Estudios Clínicos (12.12)], 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 monoterapia 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 41 y 42 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-040.

Tabla 41: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron *OPDIVO* en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 del CHECKMATE-040

Reacción Adversa	<i>OPDIVO</i> e Ipilimumab (n=49)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Erupción cutánea	53	8
Prurito	53	4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético	41	2
Artralgia	10	0
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	39	4
Dolor abdominal	22	6
Náuseas	20	0
Ascitis	14	6
Constipación	14	0
Boca seca	12	0
Dispepsia	12	2
Vómitos	12	2
Estomatitis	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	37	0
Disnea	14	0
Neumonitis	10	2
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	35	2
Trastornos generales		
Fatiga	27	2
Pirexia	27	0
Malestar	18	2
Edema	16	2

Tabla 41: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Que Recibieron *OPDIVO* en Combinación con Ipilimumab en la Cohorte 4 del CHECKMATE-040

Reacción Adversa	<i>OPDIVO</i> e Ipilimumab (n=49)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Enfermedad tipo influenza	14	0
Escalofríos	10	0
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	22	0
Mareos	20	0
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo	20	0
Insuficiencia adrenal	18	4
Investigaciones		
Disminución de peso	20	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	18	0
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		
Anemia	10	4
Infecciones		
Influenza	10	2
Trastornos vasculares		
Hipotensión	10	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 42: 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 del CHECKMATE-040

Anormalidad de Laboratorio	<i>OPDIVO</i> e Ipilimumab (n=47)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología		
Linfopenia	53	13
Anemia	43	4.3
Neutropenia	43	9
Leucopenia	40	2.1
Trombocitopenia	34	4.3
Química		
Aumento de AST	66	40
Aumento de ALT	66	21
Aumento de bilirrubina	55	11
Aumento de lipasa	51	26
Hiponatremia	49	32
Hipocalcemia	47	0

Tabla 42: 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 del CHECKMATE-040

Anormalidad de Laboratorio	<i>OPDIVO</i> e Ipilimumab (n=47)	
Aumento de fosfatasa alcalina	40	4.3
Aumento de amilasa	38	15
Hipopotasemia	26	2.1
Hiperpotasemia	23	4.3
Aumento de creatinina	21	0
Hipomagnesemia	11	0

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. 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 (12.13)*]. 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 43 y 44 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-577.

Tabla 43: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron *OPDIVO* - CHECKMATE-577

Reacción adversa	<i>OPDIVO</i> (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
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 44: 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 Irresecable 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 irresecable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo [véase Estudios Clínicos (12.13)]. 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 de la exposición 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 de 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 45 y 46 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-648.

Tabla 45: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-648

Reacción adversa	<i>OPDIVO</i> con cisplatino y 5-FU (n=310)		<i>OPDIVO</i> 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
Estomatitis ^a	44	9	11	0.6	35	3
Diarrea	29	2.9	22	1.9	20	2
Vómitos	23	2.3	15	1.6	19	3
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	51	7	17	4	50	6

Tabla 45: 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 (%)
apetito						
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
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
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 46: 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	29	2.8
Química						
Hiponatremia	52	15	45	11	40	8
Hipocalcemia	43	3	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
Hiper calcemia	11	2.6	15	2	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 irresecable avanzado, recurrente o metastásico, que eran refractarios o intolerantes a al menos una quimioterapia con fluoropirimidina y platino [véase Estudios Clínicos (12.13)]. 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 $\geq 2\%$ 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 47 y 48 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ATTRACTION-3.

Tabla 47: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron *OPDIVO* - ATTRACTION-3

Reacción Adversa	<i>OPDIVO</i> (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
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	17	0	26	1.4
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^e	17	1	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

Tabla 47: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron *OPDIVO* - ATTRACTION-3

Reacción Adversa	<i>OPDIVO</i> (n=209)		Docetaxel o Paclitaxel (n=208)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
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 48: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron desde la Condición Basal^a en $\geq 10\%$ de los Pacientes - ATTRACTION-3

Anormalidad de Laboratorio	<i>OPDIVO</i> (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
Hiper glucemia	52	5	62	5
Hiponatremia	42	11	50	12
Aumento de AST	40	6	30	1
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
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 (12.14)]. 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 sistema nervioso central (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 49 y 50 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-649.

Tabla 49: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron *OPDIVO* y Quimioterapia - CHECKMATE-649

Reacción adversa	<i>OPDIVO</i> 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	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
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ⁱ	18	1.7	4.4	0.1
Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	13	1.5	12	0.8
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 50: 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
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
Hiperbilirrubinemia	24	2.8	21	2
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).

6.2 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)

Reacciones Adversas de Nivolumab en Monoterapia

Trastornos del Sistema Inmunológico

– Nivolumab en monoterapia

Frecuente: Reacción relacionada con la perfusión (incluido el síndrome de liberación de citocinas), hipersensibilidad.

Efectos Secundarios de Nivolumab en Combinación con otros Fármacos

Trastornos del Sistema Inmunológico

– Combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia)

Frecuente: Reacción relacionada con la perfusión (incluido síndrome de liberación de citocinas), hipersensibilidad

– Combinación con quimioterapia

Frecuente: Hipersensibilidad, reacción relacionada con la perfusión (incluido síndrome de liberación de citoquinas).

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 (10.1)*], *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 5 meses luego de la última dosis.

7.4 Uso Pediátrico

La seguridad y la eficacia de *OPDIVO* se han establecido en pacientes pediátricos a partir de los 12 años para las siguientes indicaciones: como monoterapia y en combinación con ipilimumab para el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico; como monoterapia para el tratamiento adyuvante del melanoma en Estadio IIB, Estadio IIC, Estadio III o Estadio IV completamente reseccado y como monoterapia o en combinación con ipilimumab para el tratamiento del mCRC MSI-H o dMMR que ha progresado después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán. El uso de *OPDIVO* para estas indicaciones está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados en adultos con melanoma o mCRC MSI-H o dMMR y datos farmacocinéticos adicionales en pacientes pediátricos. La exposición a nivolumab en pacientes pediátricos de 12 años o más es comparable a la de los adultos, y los cursos de melanoma y mCRC MSI-H o dMMR en pacientes pediátricos de 12 años o más son similares a la de los adultos para permitir la extrapolación de seguridad y eficacia [véase *Reacciones Adversas (6.1)*, *Farmacología Clínica (10.3)*, *Estudios Clínicos (12.1, 12.11)*].

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de *OPDIVO* en pacientes pediátricos menores de 12 años con melanoma o mCRC MSI-H o dMMR.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de *OPDIVO* en pacientes pediátricos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, mesotelioma pleural maligno, carcinoma de células renales avanzado, linfoma de Hodgkin clásico, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma urotelial, carcinoma hepatocelular, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer gastroesofágico y adenocarcinoma esofágico.

7.5 Uso Geriátrico

Monoterapia

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 monoterapia 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 (12.1, 12.2, 12.5, 12.7, 12.10, 12.13, 12.14)*].

En pacientes con cHL, SCC recurrente de cabeza y cuello, o CRC metastásico (mCRC) dMMR o MSI-H que fueron tratados con *OPDIVO* como monoterapia 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 (12.8, 12.9, 12.11)*].

OPDIVO 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 (12.1)*].

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 (12.3)].

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 (12.6)].

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 (12.7)].

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 (12.12)].

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 (12.13)].

OPDIVO 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 (12.3)*].

De los 229 pacientes con NSCLC que fueron aleatorizados a *OPDIVO* 360 mg en combinación con quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas por hasta 4 ciclos, seguido de *OPDIVO* 480 mg cada 4 semanas, el 56% tenía 65 años o más y el 7% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes mayores y menores de 65 años.

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 (12.13, 12.14)*].

De los 304 pacientes con UC que fueron tratados con *OPDIVO* en combinación con gemcitabina y platino, el 40% tenían 65 años o más, y el 11% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes de 65 años de edad o más y pacientes más jóvenes. Los estudios clínicos de *OPDIVO* con quimioterapia con doblete de platino no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 75 años o más para determinar si la seguridad y la efectividad difieren en comparación con los pacientes más jóvenes [véase *Estudios Clínicos (12.10)*].

OPDIVO en Combinación con Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de 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 con doblete de 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 (12.5)*].

OPDIVO 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 (12.7)].

8 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIAS

No se dispone de información.

9 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 intravenoso se presenta en viales de 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 inyección. Puede contener ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH a 6.

10 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

10.1 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.

10.2 Farmacodinámica

No existen relaciones exposición-respuesta clínicamente significativas para la eficacia o la seguridad de nivolumab en monoterapia en los regímenes de dosificación aprobados, independientemente del tipo de cáncer.

10.3 Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de nivolumab fue evaluada usando un enfoque de PK poblacional tanto para *OPDIVO* como monoterapia como para *OPDIVO* combinado 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

El aclaramiento (CL) de nivolumab disminuye con el tiempo, con una reducción máxima media desde los valores basales (CV%) de 24.5% (47.6%), lo que da como resultado un aclaramiento 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 resecado, 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 LSN y AST mayor que el LSN o TB mayor que 1 a 1.5 veces el LSN y cualquier nivel de AST) o deterioro hepático moderado (TB mayor que 1.5 a 3 veces el LSN y cualquier nivel de AST). Nivolumab no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático grave (TB más de 3 veces el LSN y cualquier nivel de AST).

Pacientes Pediátricos

Las exposiciones a nivolumab en pacientes pediátricos de 12 años o mayores son comparables con las de los pacientes adultos a la dosis recomendada [véase *Posología/Dosis y Administración (2.2)*].

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.

10.4 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antifármaco en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos antifármaco en otros estudios, incluidos los de *OPDIVO* u otros productos de nivolumab.

Se monitorearon las respuestas de anticuerpos antifármaco y de anticuerpos neutralizantes durante todo el período de tratamiento donde se evaluó la relación riesgo-beneficio. La incidencia de anticuerpos antifármaco y anticuerpos neutralizantes se presenta en la Tabla 51.

Tabla 51: Incidencia de Anticuerpos Antifármaco (ADA) y Anticuerpos Neutralizantes (NAb) Contra OPDIVO

Régimen de tratamiento ^a	Indicaciones	ADA	NAb ^b
OPDIVO como monoterapia	Múltiples ^c	11% (229/2,085)	7% (15/229)
OPDIVO con ipilimumab por 4 dosis seguido por OPDIVO como monoterapia	Melanoma	38% (149/394)	12% (18/149)
	HCC	56% (27/48)	41% (11/27)
	RCC y CRC	26% (132/516)	3% (4/132)
OPDIVO con ipilimumab	Mesotelioma pleural maligno	26% (69/269)	2.9% (2/69)
	NSCLC	37% (180/491)	3.9% (7/180)
OPDIVO con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino	NSCLC	34% (104/308)	8% (8/104)

^a Los detalles de cada régimen de tratamiento se describen en la Sección 12 [véase Estudios Clínicos (12)].

^b La incidencia de NAb se reporta en el subconjunto de pacientes positivos para ADA.

^c Incluye indicaciones de melanoma irreseccable o metastásico, NSCLC metastásico, RCC avanzado, cHL, SCCHN recurrente o metastásico, y UC.

ADA = anticuerpos contra nivolumab emergentes del tratamiento, NAb = anticuerpos neutralizantes, HCC = carcinoma hepatocelular, RCC = carcinoma de células renales, CRC = cáncer colorrectal, NSCLC = cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Efectos de los Anticuerpos Antifármaco

La presencia de anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento aumentó el clearance de nivolumab hasta en un 20% después de la administración de nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab. Estos cambios farmacocinéticos asociados a los anticuerpos antifármaco no se consideraron clínicamente significativos. No se identificó ningún efecto clínicamente significativo de los anticuerpos antifármaco sobre la incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión. Los efectos de los anticuerpos antifármaco sobre la eficacia no se han caracterizado completamente.

11 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

11.1 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.

11.2 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.

12 ESTUDIOS CLÍNICOS

12.1 Melanoma Irresecable o Metastásico

Melanoma Metastásico Previamente Tratado

El CHECKMATE-037 (NCT01721746) fue un estudio multicéntrico, abierto, que randomizó (2:1) pacientes con melanoma irresecable o metastásico para recibir *OPDIVO* 3 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas o una quimioterapia a elección del investigador, ya sea la monoterapia dacarbazina 1000 mg/m² cada 3 semanas o la combinación de carboplatino AUC 6 por vía intravenosa cada 3 semanas más paclitaxel 175 mg/m² por vía 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 adelante.

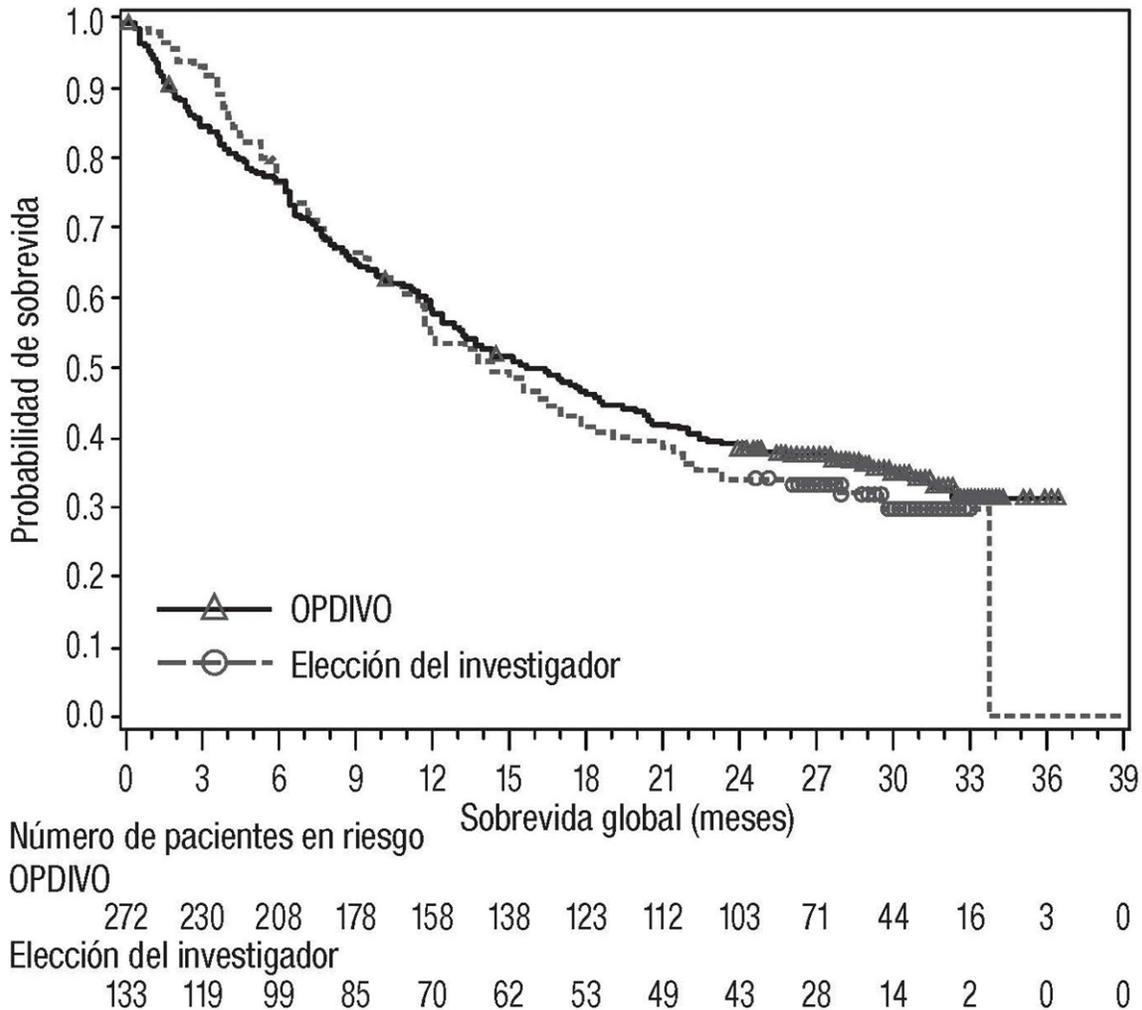
La eficacia se evaluó en un análisis preliminar planeado de rama única, no comparativo, de los primeros 120 pacientes que recibieron *OPDIVO* en el CHECKMATE-037 y en quienes la duración mínima del seguimiento fue de 6 meses. Las medidas principales de los resultados de eficacia en esta población fueron la tasa de respuesta global (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) según el 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 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*



* El análisis primario de SG 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 SG 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 (NCT01721772) fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, randomizado (1:1), realizado en 418 pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF

V600 (wild-type). Los pacientes fueron randomizados para recibir *OPDIVO* 3 mg/kg 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 ($\geq 5\%$ de tinción en membrana de células tumorales por inmunohistoquímica, versus $< 5\%$ o resultado indeterminado) y estadio M (M0/M1a/M1b versus M1c). Los criterios de elegibilidad clave incluyeron melanoma cutáneo, mucosal 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 leptomeníngeas 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 global (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% eran 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 mucosal (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 SG 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 SG. 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 52 y la Figura 2.

Tabla 52: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-066

	OPDIVO (n=210)	Dacarbazina (n=208)
Sobrevida Global		
Muertes (%)	50 (24)	96 (46)
Mediana, meses (IC 95%)	NA ^a	10.8 (9.3, 12.1)
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95%) ^b	0.42 (0.30, 0.60)	
Valor p ^{c,d}	<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)
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95%) ^b	0.43 (0.34; 0.56)	
Valor p ^{c,d}	<0.0001	
Tasa de Respuesta Global		
(IC 95%)	34% (28, 41)	9% (5, 13)
Tasa de respuesta completa	4%	1%
Tasa de respuesta parcial	30%	8%

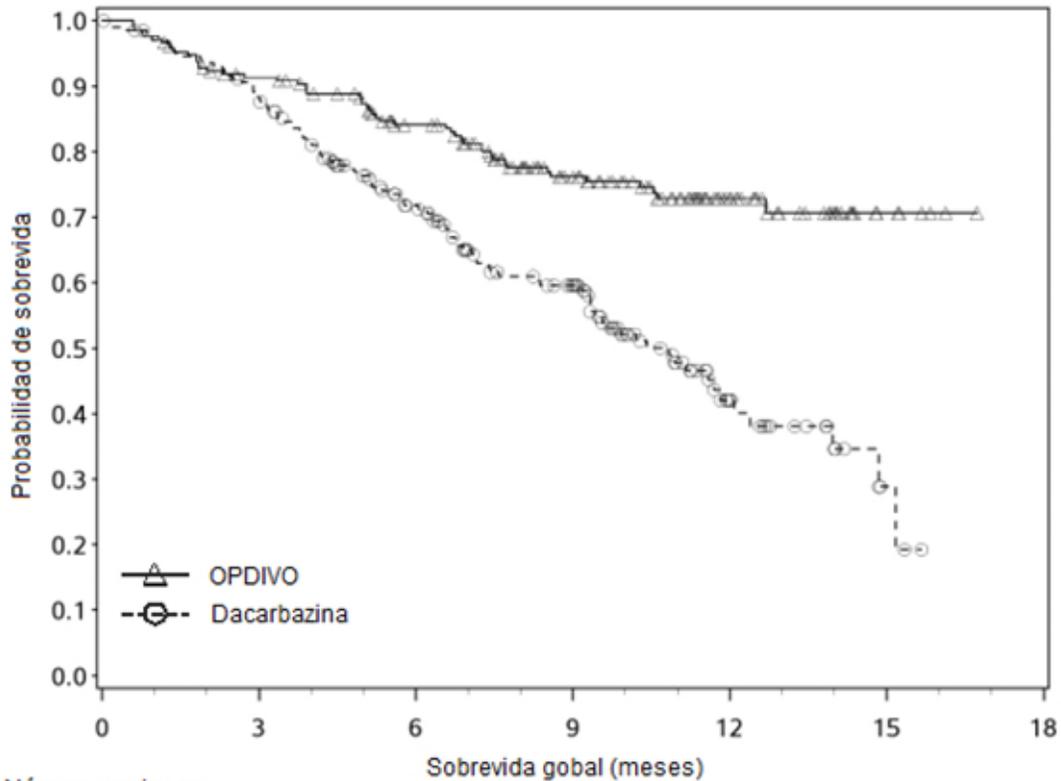
^a No alcanzado.

^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 el valor alfa asignado de 0.0021 para este análisis preliminar.

Figura 2: Sobrevida Global - CHECKMATE-066



Número en riesgo		Supervivencia global (meses)						
OPDIVO	210	185	150	105	45	8	0	
Dacarbazina	208	177	123	82	22	3	0	

CHECKMATE-067

El CHECKMATE-067 (NCT01844505) fue un estudio multicéntrico, randomizado (1:1:1), a doble ciego en 945 pacientes con melanoma irresecable 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 monoterapia 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 vía 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 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 SG. 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 SG y la PFS para los pacientes randomizados a cualquiera de las ramas que contenían *OPDIVO* en comparación con la rama de ipilimumab. El ensayo no fue diseñado para evaluar si la adición de ipilimumab a *OPDIVO* mejora la PFS o la SG en comparación con *OPDIVO* como monoterapia. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 53 y la Figura 3.

Tabla 53: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-067

	<i>OPDIVO</i> más Ipilimumab (n=314)	<i>OPDIVO</i> (n=316)	Ipilimumab (n=315)
Sobrevida Global^a			
Muertes (%)	128 (41)	142 (45)	197 (63)
Cociente de riesgo (hazard ratio) ^b (vs. ipilimumab) (IC del 95%)	0.55 (0.44, 0.69)	0.63 (0.50, 0.78)	

Tabla 53: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-067

	OPDIVO más Ipilimumab (n=314)	OPDIVO (n=316)	Ipilimumab (n=315)
Valor p ^{c,d}	<0.0001	<0.0001	
Sobrevida Libre de Progresión^a			
Progresión de la enfermedad o muerte	151 (48%)	174 (55%)	234 (74%)
Mediana en meses (IC 95%)	11.5 (8.9, 16.7)	6.9 (4.3, 9.5)	2.9 (2.8, 3.4)
Cociente de riesgo (hazard ratio) (vs. ipilimumab) (IC del 95%)	0.42 (0.34, 0.51)	0.57 (0.47, 0.69)	
Valor p ^{c,e}	<0.0001	<0.0001	
Tasa de Respuesta Global 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 SG se basan en el análisis final de SG 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.

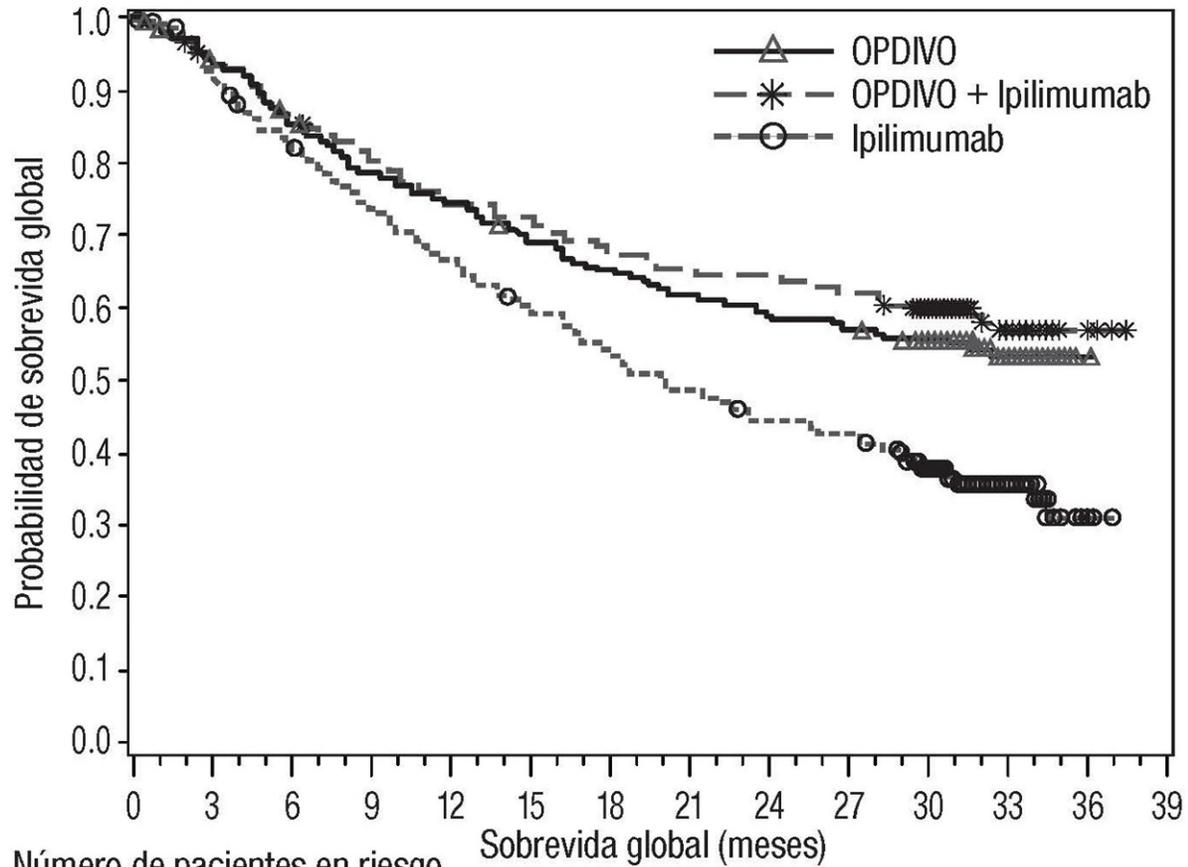
^d Si el máximo de los dos valores p de la SG es menor a 0.04 (el nivel de significación asignado por el procedimiento de Hochberg), entonces ambos valores p son considerados significativos.

^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	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
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 SG no se alcanzó (IC del 95%: 38.2; NR) en la rama de *OPDIVO* más ipilimumab. La mediana de la SG 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.

12.2 Tratamiento Adyuvante del Melanoma

CHECKMATE-76K

El CHECKMATE-76K (NCT04099251) fue un ensayo aleatorizado, a doble ciego, en 790 pacientes con melanoma en Estadio IIB/C completamente reseado. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir *OPDIVO* 480 mg o placebo por perfusión intravenosa cada 4 semanas durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El enrolamiento requería la resección completa del melanoma primario con márgenes negativos y un ganglio linfático centinela negativo dentro de las 12 semanas previas a la aleatorización, y un estado funcional (ECOG) de 0 o 1. El ensayo excluyó a pacientes con melanoma ocular/uveal o mucoso, enfermedad autoinmune, o cualquier afección que requiera tratamiento sistémico con corticosteroides (≥ 10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otros medicamentos inmunosupresores, así como pacientes con tratamiento previo para el melanoma, excepto cirugía. La aleatorización se estratificó según la octava edición del sistema de estadificación del AJCC (T3b vs T4a vs T4b). La principal medida de resultados de eficacia fue la supervivencia libre de recurrencia (SLR), definida como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la primera recurrencia (metástasis local, regional o a distancia), un nuevo melanoma primario o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero y según lo evaluado por el investigador. Las evaluaciones de tumores se realizaron cada 26 semanas durante los años 1 a 3, y posteriormente cada 52 semanas hasta el año 5.

Las características de la población del ensayo fueron: mediana de edad 62 años (rango: 19 a 92), 61% eran hombres, 98% eran blancos, 0.4% negros o afroamericanos, 0.1% asiáticos y 1.1% de raza desconocida, 2.2% hispanos o latinos, 58% no hispanos o latinos, 40% de origen étnico desconocido, y 94% tenían un estado funcional ECOG de 0. El 61% tenía melanoma en Estadio IIB y el 39% tenía melanoma en Estadio IIC.

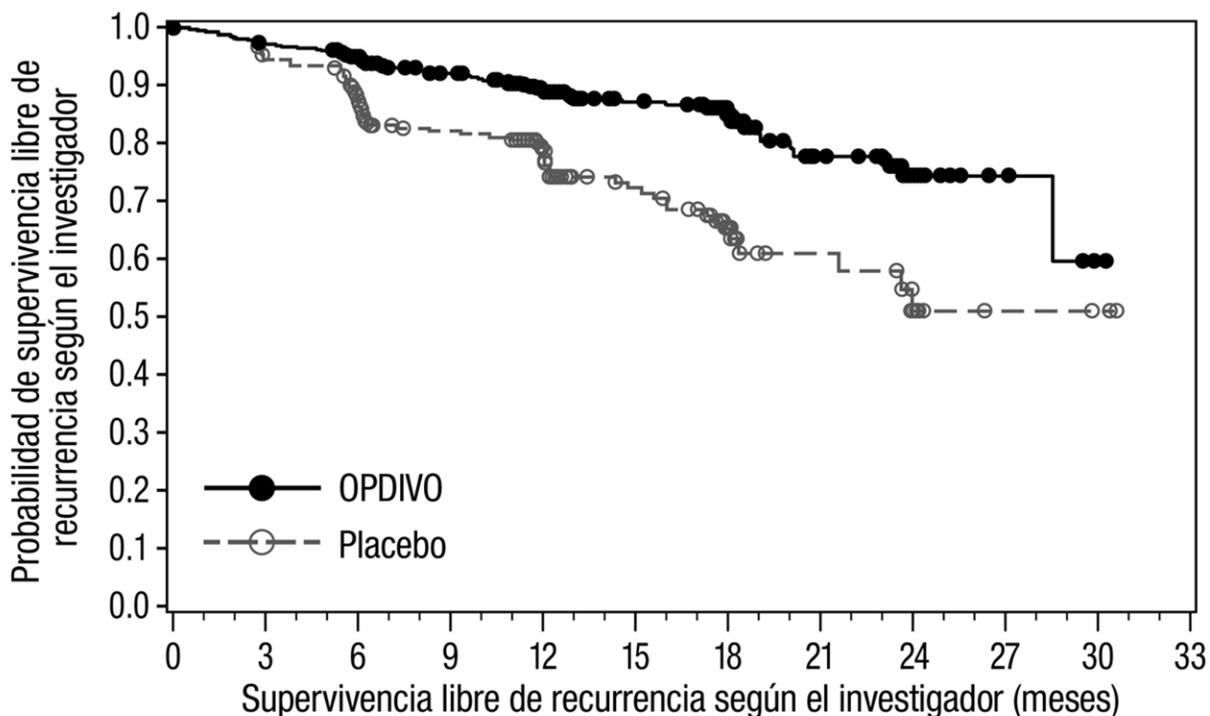
El CHECKMATE-76K demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLR para los pacientes aleatorizados al brazo de *OPDIVO* en comparación con el brazo de placebo. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 54 y la Figura 4.

Tabla 54: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-76K

	<i>OPDIVO</i> n=526	Placebo n=264
Supervivencia libre de recurrencia		
Número de eventos, n (%)	66 (13%)	69 (26%)
Mediana (meses) ^b (IC del 95%)	NA ^a (28.5, NA)	NA ^a (21.6, NA)
Cociente de riesgo (hazard ratio) ^c (IC del 95%) Valor p ^d	0.42 (0.30, 0.59) p<0.0001	

- a No alcanzada.
- b Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.
- c El Hazard ratio es *OPDIVO* sobre el placebo basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado de Cox.
- d Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada bilateral. Límite para significación estadística: valor $p < 0.033$.

Figura 4: Supervivencia Libre de Recurrencia -CHECKMATE-76K



Número de pacientes en riesgo

OPDIVO 480 mg Q4W

526 492 444 364 261 185 116 54 19 6 2 0

Placebo Q4W

264 243 205 161 119 77 40 20 11 3 2 0

CHECKMATE-238

El CHECKMATE-238 (NCT02388906) fue un ensayo randomizado, doble ciego, en 906 pacientes con melanoma completamente resecado 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 AJCC (Estadio IIIB/C versus Estadio IV M1a-M1b versus Estadio IV M1c). La principal medición de resultado de eficacia fue la supervivencia 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 $\geq 5\%$ 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 55 y la Figura 5.

Tabla 55: Resultados de Eficacia - 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%)	NA ^a	NA ^a (16.56, NA ^a)
Cociente 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%)	NA ^a	NA ^a
Cociente de riesgos ^b (IC del 95%) Valor p	0.87 (0.67, 1.14) 0.3148	

^a No alcanzado.

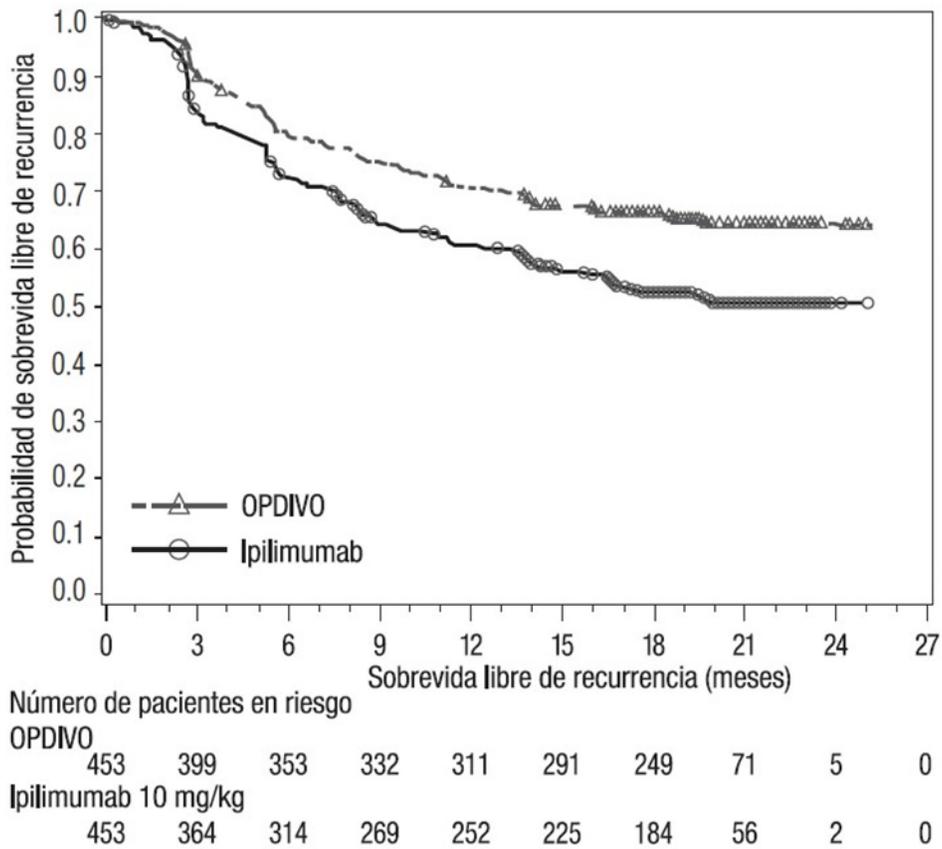
^b Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^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 SG, se observaron menos eventos de supervivencia global de lo que se preveía originalmente (aproximadamente 302).

Figura 5: Sobrevida Libre de Recurrencia - CHECKMATE-238



12.3 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 con doblete de platino administrada por vía intravenosa cada 3 semanas por hasta 3 ciclos,

- quimioterapia con doblete de platino administrada cada 3 semanas por hasta 3 ciclos.

La quimioterapia con doblete de 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 con doblete de 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 revisión central independiente bajo ciego (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 SG.

Un total de 358 pacientes fueron aleatorizados para recibir *OPDIVO* en combinación con quimioterapia con doblete de platino (n=179) o quimioterapia con doblete de 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 con doblete de platino se sometieron a cirugía definitiva, en comparación con el 75% de los pacientes del brazo de quimioterapia con doblete de platino.

El estudio demostró mejoras estadísticamente significativas en EFS y pCR. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 56 y la Figura 6.

Tabla 56: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-816

	<i>OPDIVO</i> y quimioterapia con doblete de platino (n=179)	Quimioterapia con doblete de platino (n=179)
Sobrevida libre de eventos (EFS) por BICR		
Eventos (%)	64 (35.8)	87 (48.6)
Mediana (meses) ^a	31.6 (30.2, NR)	20.8 (14.0, 26.7)

Tabla 56: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-816

	<i>OPDIVO</i> y quimioterapia con doblete de platino (n=179)	Quimioterapia con doblete de platino (n=179)
(IC del 95%)		
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)
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.

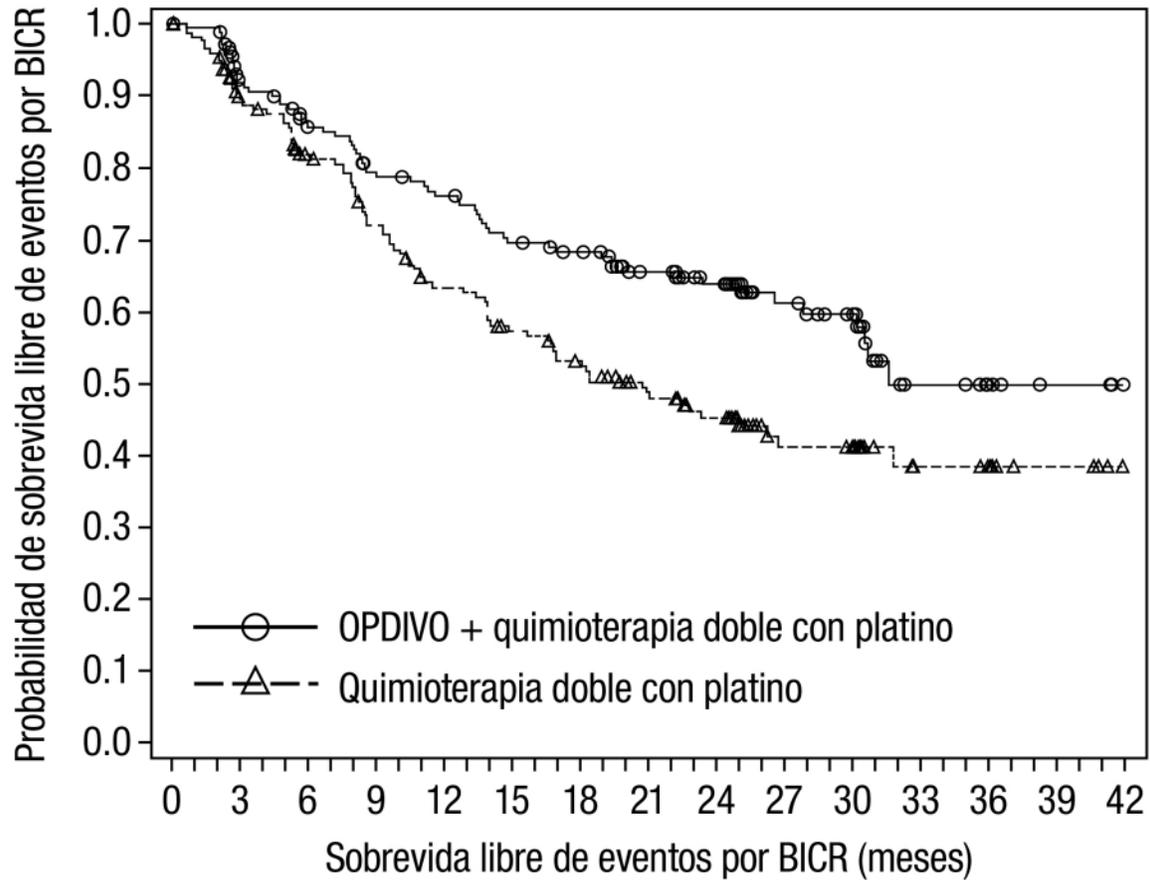
^c Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada. Límite para significación estadística: valor p <0.0262.

^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 6: 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 SG dio por resultado un HR de 0.57 (IC del 95%: 0.38, 0.87), el cual no cruzó el límite de significación estadística.

12.4 Tratamiento Neoadyuvante y Adyuvante del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Resecable

La eficacia de *OPDIVO*, en combinación con quimioterapia con doblete de platino, seguido de cirugía, y tratamiento adyuvante continuo con *OPDIVO* como monoterapia, se investigó en el CHECKMATE-77T (NCT04025879), un ensayo aleatorizado, doble ciego, en 461 pacientes con

NSCLC resecable. El ensayo incluyó pacientes con NSCLC en Estadio IIA (>4 cm) a IIIB (T3-T4 N2) (según el Manual de Estadificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer [AJCC], 8.ª edición) resecable, sospechado o confirmado histológicamente, y estado funcional ECOG 0 o 1. Se excluyeron del estudio los pacientes con NSCLC irresecable o metastásico, mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK conocidas, metástasis cerebral, neuropatía periférica de Grado 2 o mayor, enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis no infecciosa activa (sintomática y/o que requiriera tratamiento), enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica. La aleatorización se estratificó por nivel de expresión tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$ frente a indeterminado/no evaluable), estadio de la enfermedad (Estadio II frente a Estadio III) e histología del tumor (escamoso frente a no escamoso).

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

- *OPDIVO* 360 mg neoadyuvante administrado por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas durante cuatro ciclos:
 - Paclitaxel 175 mg/m² o 200 mg/m² y carboplatino AUC 5 o AUC 6 (cualquier histología)
 - Pemetrexed 500 mg/m² y cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5 o AUC 6 (histología no escamosa)
 - Cisplatino 75 mg/m² y docetaxel 75 mg/m² (histología escamosa).

Dentro de los 90 días posteriores a la cirugía, se administró *OPDIVO* 480 mg por vía intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas.

o

- Placebo neoadyuvante administrado por vía intravenosa durante 30 minutos en combinación con quimioterapia con doblete de platino (*ver arriba*) cada 3 semanas durante cuatro ciclos. Dentro de los 90 días posteriores a la cirugía, se administró placebo por vía intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas.

Todos los medicamentos del estudio se administraron por perfusión intravenosa. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, la recurrencia o una toxicidad inaceptable durante hasta 13 ciclos (1 año). Se realizaron evaluaciones del tumor cada 12 semanas durante 2 años, luego cada 24 semanas durante hasta 5 años, o hasta que la recurrencia o progresión de la enfermedad se confirmara mediante BICR.

El ensayo no fue diseñado para aislar el efecto de *OPDIVO* en cada fase (neoadyuvante o adyuvante) del tratamiento.

La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia libre de eventos (EFS) basada en la evaluación BICR. Las medidas de resultado de eficacia adicionales incluyeron la supervivencia global SG (OS, por su sigla en inglés), la respuesta patológica completa (pCR) y la respuesta patológica mayor (MPR).

La mediana de edad fue de 66 años (rango: 35 a 86); el 71% eran hombres; el 72% eran blancos, el 25% eran asiáticos, el 1.7% eran negros, y el 1.5% eran de raza mixta/raza desconocida/no informada; y el 6% eran hispanos o latinos. El estado funcional ECOG basal era 0 (62%) o 1 (38%); el 56% tenía tumores con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, y el 40% tenía tumores con expresión de PD-L1 $< 1\%$; el 35% tenía enfermedad en estadio II, y el 64% tenía enfermedad en estadio III; el 23% tenía enfermedad N1, y el 39% tenía enfermedad N2; el 51% tenía tumores con histología escamosa, y el 49% tenía tumores con histología no escamosa; y el 90% eran exfumadores/fumadores actuales.

El 78% de los pacientes del brazo de *OPDIVO* neoadyuvante en combinación con quimioterapia con doblete de platino seguido de *OPDIVO* adyuvante se sometieron a cirugía definitiva, en comparación con el 77% de los pacientes del brazo de placebo neoadyuvante y quimioterapia con doblete de platino seguido de placebo.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la EFS para los pacientes tratados con *OPDIVO* neoadyuvante en combinación con quimioterapia con doblete de platino seguido de *OPDIVO* como monoterapia, en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo en combinación con quimioterapia con doblete de platino seguido de placebo. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 57 y la Figura 7.

Tabla 57: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-77T

	<i>OPDIVO</i> neoadyuvante y quimioterapia con doblete de platino/ <i>OPDIVO</i> adyuvante (n=229)	Placebo neoadyuvante y quimioterapia con doblete de platino/Placebo adyuvante (n=232)
Sobrevida Libre de Eventos (EFS) por BICR		
Eventos (%)	76 (33%)	113 (49%)
Mediana (meses) ^a (IC del 95%)	NR (28.9, NR)	18.4 (13.6, 28.1)
Cociente de riesgo ^b (IC del 95%)	0.58 (0.43, 0.78)	
Valor p de rango logarítmico estratificado ^c	0.00025	

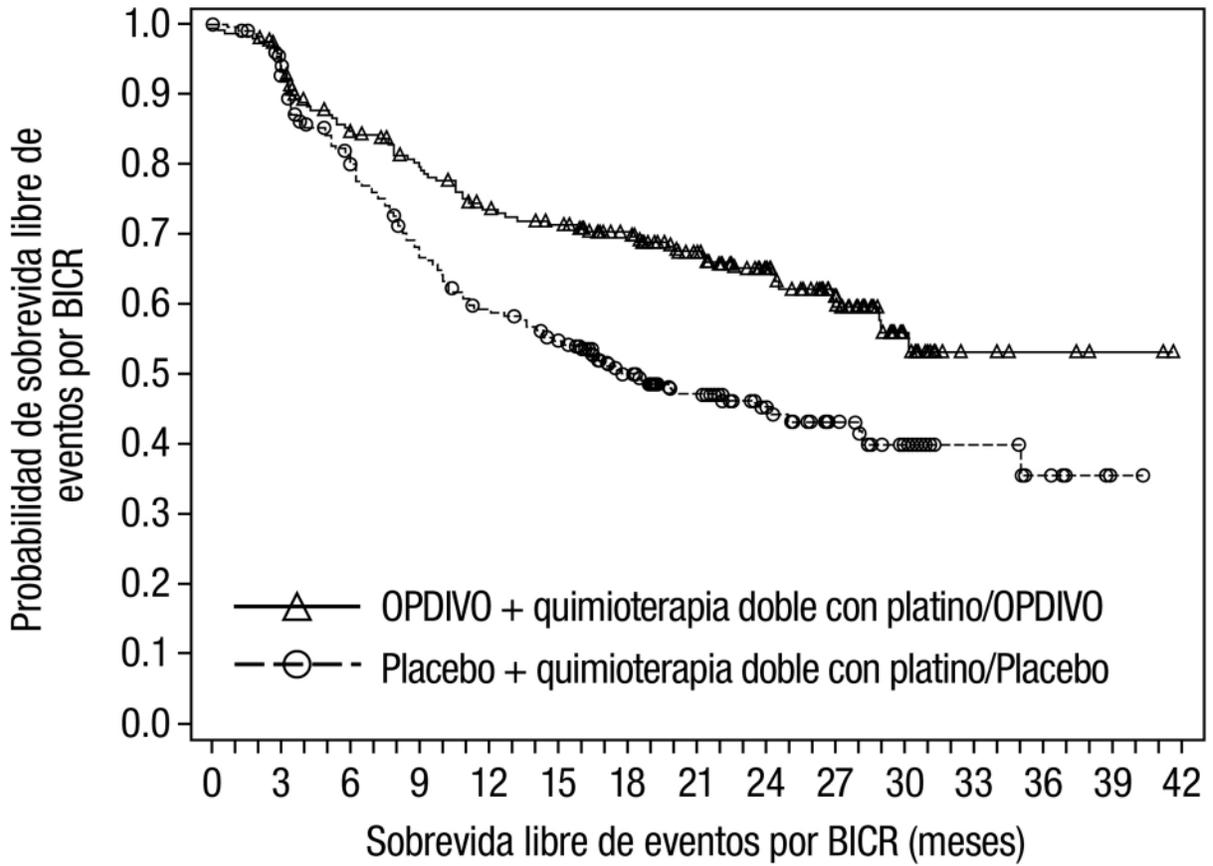
^a Estimación de Kaplan-Meier.

^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 < 0.0264.

Figura 7:

Sobrevida Libre de Eventos - CHECKMATE-77T



Número de pacientes en riesgo

OPDIVO + quimioterapia doble con platino/OPDIVO

229 208 173 157 141 134 115 89 69 46 20 7 4 2 0

Placebo + quimioterapia doble con platino/Placebo

232 204 165 138 118 106 78 59 44 29 19 10 6 1 0

En un análisis descriptivo preespecificado, la tasa de pCR fue del 25% (IC del 95%: 20, 31) en el brazo de *OPDIVO* y del 4.7% (IC del 95%: 2.4, 8) en el brazo de placebo.

Al momento del análisis de EFS, los datos de SG no estaban maduros.

12.5 Cáncer de Pulmón Metastásico de Células No Pequeñas

Tratamiento de Primera Línea del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC) Metastásico Que Expresa PD-L1 ($\geq 1\%$): En Combinación con Ipilimumab

El CHECKMATE-227 (NCT02477826) 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/m^2) y cisplatino (75 mg/m^2) o pemetrexed (500 mg/m^2) y carboplatino (AUC 5 o 6) para el NSCLC no escamoso, o gemcitabina (1000 o 1250 mg/m^2) y cisplatino (75 mg/m^2) o gemcitabina (1000 mg/m^2) 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 monoterapia. 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 SG. 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 SG 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 SG se presentan en la Tabla 58 y la Figura 8.

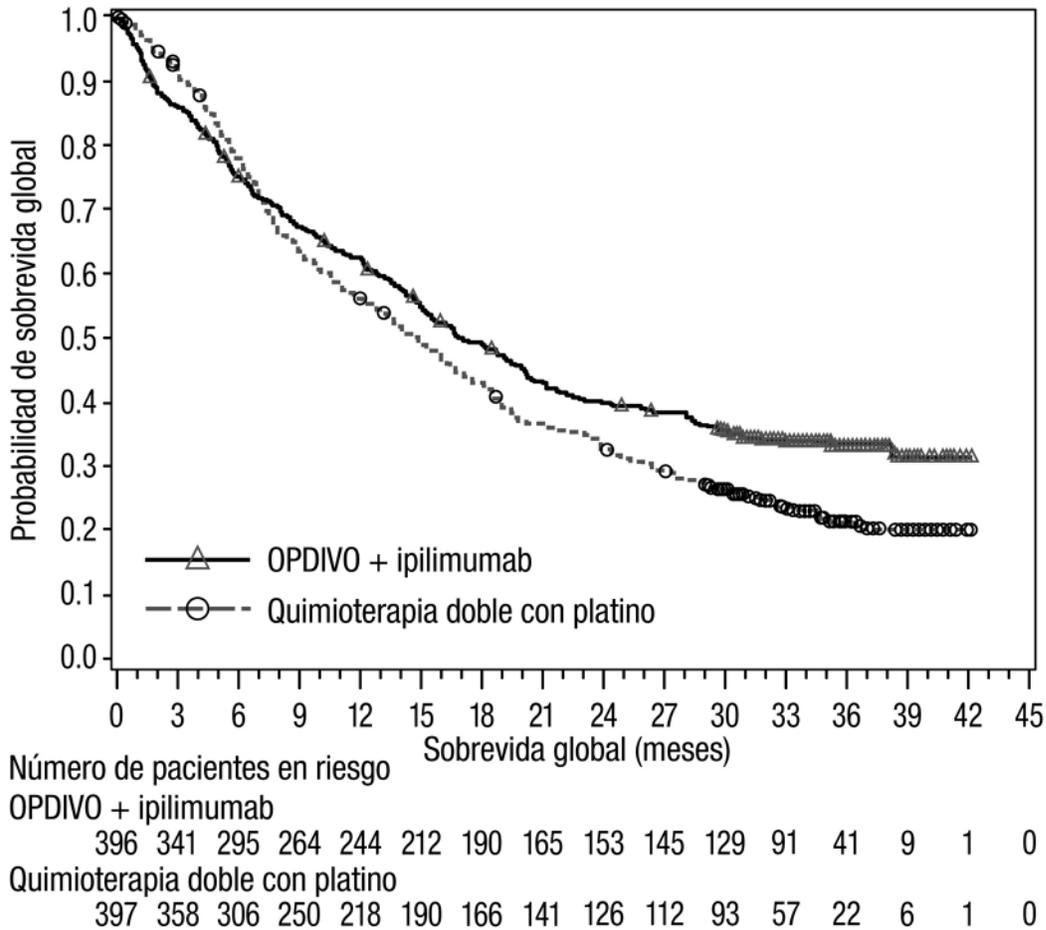
Tabla 58: Resultados de Eficacia (PD-L1 $\geq 1\%$) - CHECKMATE-227 Parte 1a

	<i>OPDIVO</i> e Ipilimumab (n=396)	Quimioterapia con doblete 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 8: Sobrevida Global (PD-L1 $\geq 1\%$) - 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 con 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 (NCT03215706) 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 pacientes con mutaciones de EGFR o translocaciones 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 monoterapia 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 SG. 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 estudio demostró un beneficio estadísticamente significativo en SG, PFS y ORR. 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 59.

Tabla 59: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-9LA

	<i>OPDIVO</i> e Ipilimumab y Quimioterapia con Doblete de Platino (n=361)	Quimioterapia con Doblete 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 (%)	38	25
(IC del 95%) ^e	(33, 43)	(21, 30)
Valor p de prueba CMH estratificado ^f	0.0003	
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.

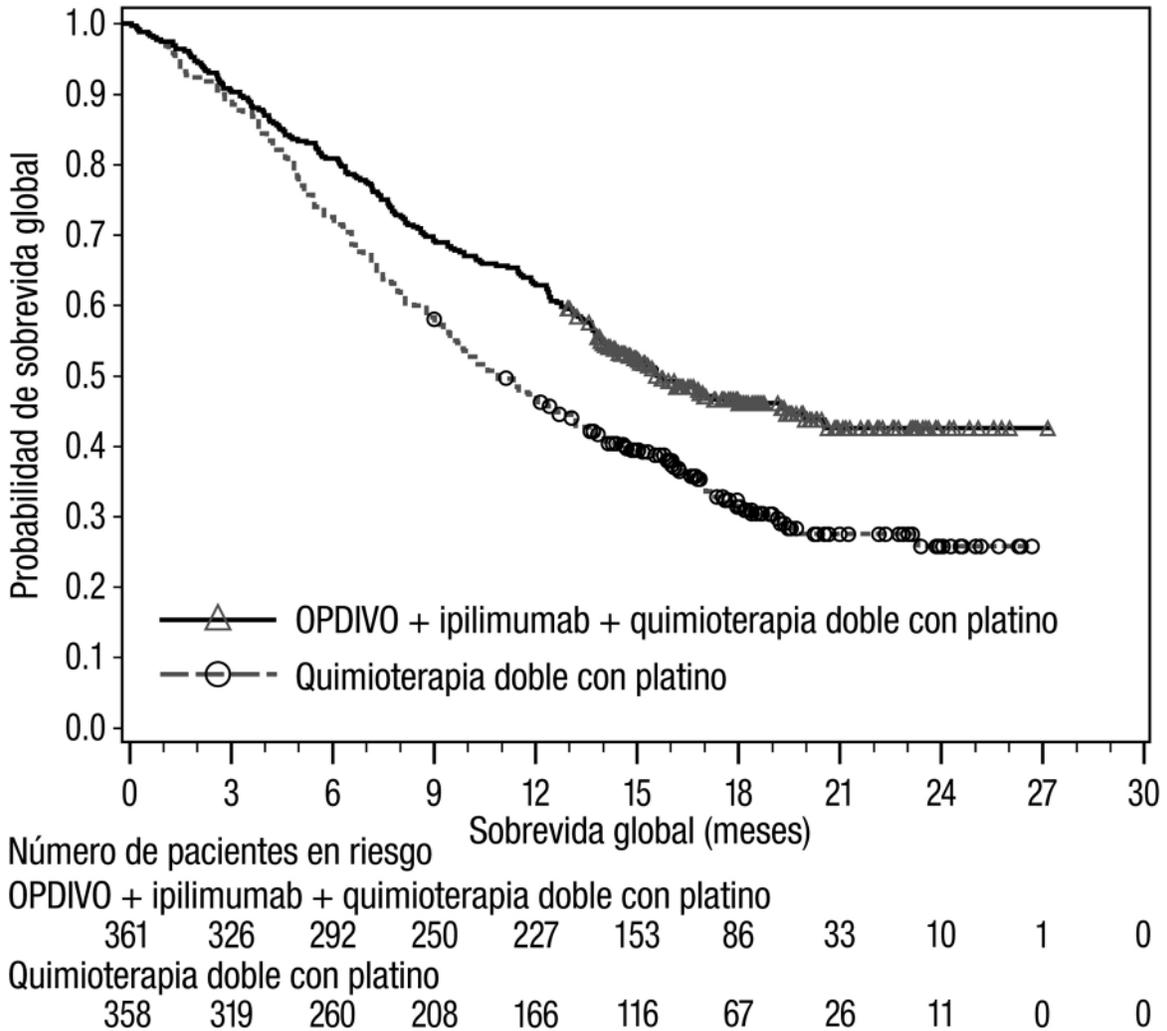
^d Estimación de Kaplan-Meier.

^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 9).

Figura 9: Sobrevida Global - CHECKMATE-9LA



Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC Escamoso Metastásico

El CHECKMATE-017 (NCT01642004) 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 (SG). 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 SG 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 60 y la Figura 10.

Tabla 60: Resultados de Eficacia - 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)
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95%) ^a	0.59 (0.44, 0.79)	
Valor p ^{b,c}	0.0002	
Tasa de Respuesta Global		
(IC 95%)	27 (20%) (14, 28)	12 (9%) (5, 15)
Valor p ^d	0.0083	
Respuesta completa	1 (0.7%)	0
Mediana de la duración de la respuesta, meses (IC 95%)	NA ^e (9.8, NA ^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
Cociente 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.

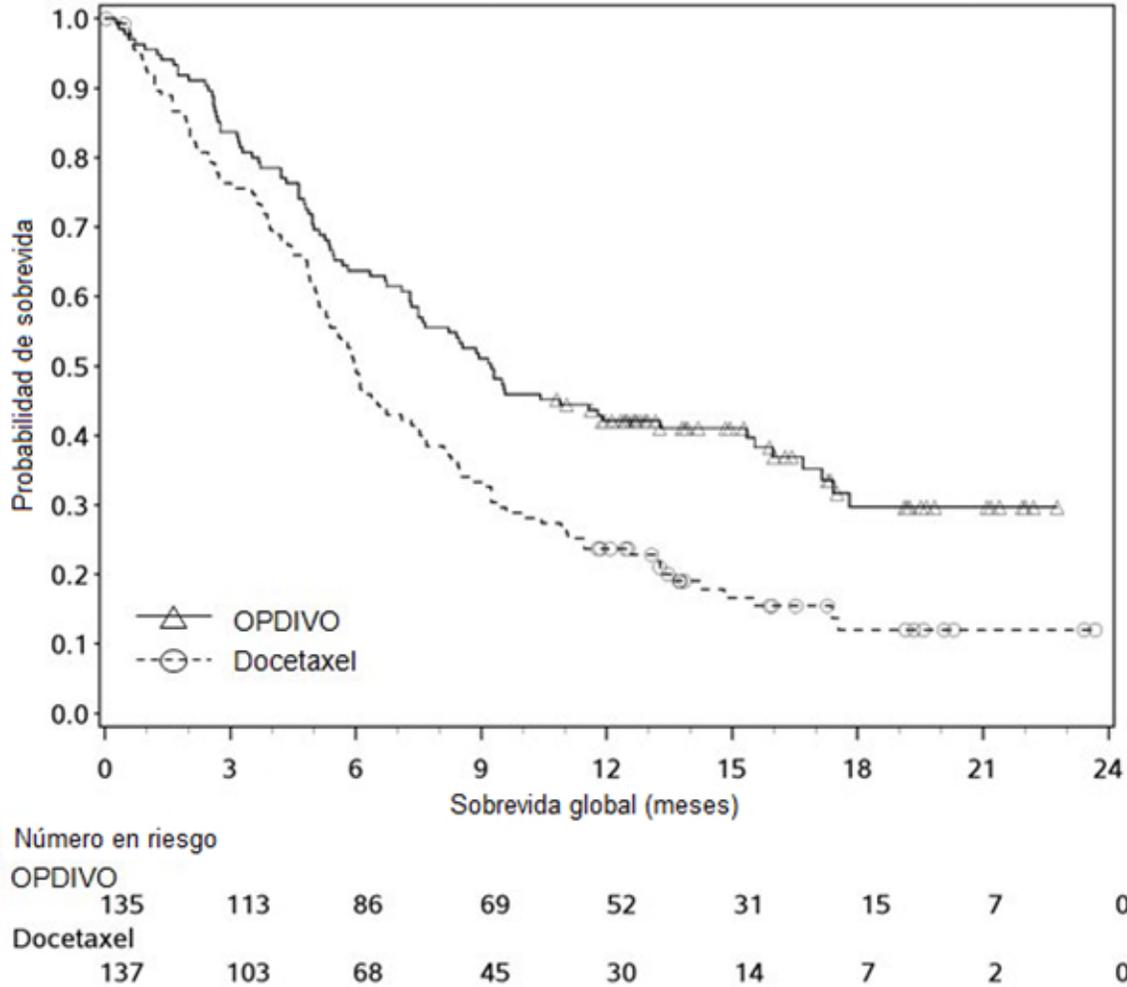
^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^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 10: Sobrevida Global - CHECKMATE-017



Las muestras tumorales de archivo fueron evaluadas retrospectivamente en cuanto a la expresión de PD-L1. En toda la población de ensayo, el 17% de 272 de 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 $\geq 1\%$ 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 PD-L1 positivo.

Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC No Escamoso Metastásico

El CHECKMATE-057 (NCT01673867) 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 *OPDIVO* 3 mg/kg por perfusión intravenosa cada 2 semanas (n=292) o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa a razón 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 (SG). 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 SG 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 61 y la Figura 11.

Tabla 61: Resultados de Eficacia - 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)
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95%) ^a	0.73 (0.60, 0.89)	
Valor p ^{b,c}	0.0015	
Tasa de Respuesta Global		
(IC 95%)	56 (19%) (15, 24)	36 (12%) (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, NA ^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
Cociente 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.

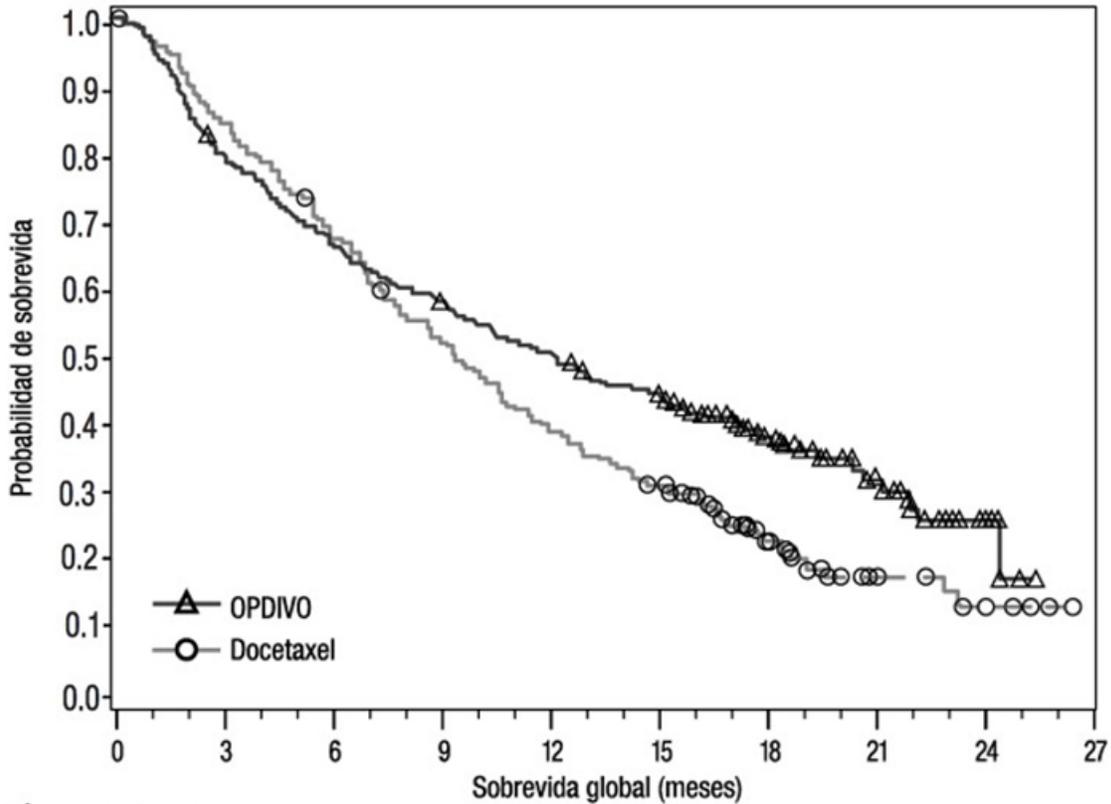
^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^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 11: Sobrevida Global - CHECKMATE-057



Número en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
OPDIVO	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

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% de 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 $\geq 1\%$ de células tumorales que expresan PD-L1. Entre los 246 pacientes con tumores que expresan PD-L1, el 26% tenía $\geq 1\%$, pero <5% de células tumorales con tinción positiva, el 7% tenía $\geq 5\%$ pero <10% de células tumorales con tinción positiva, y el 67% tenía $\geq 10\%$ de células tumorales con tinción positiva. Las Figuras 12 y 13 sintetizan los resultados de análisis preespecificados de SG y PFS en subgrupos determinados por el porcentaje de células tumorales que expresan PD-L1.

Figura 12: Diagrama de Bosque: SG Basada en la Expresión de PD-L1 - CHECKMATE-057

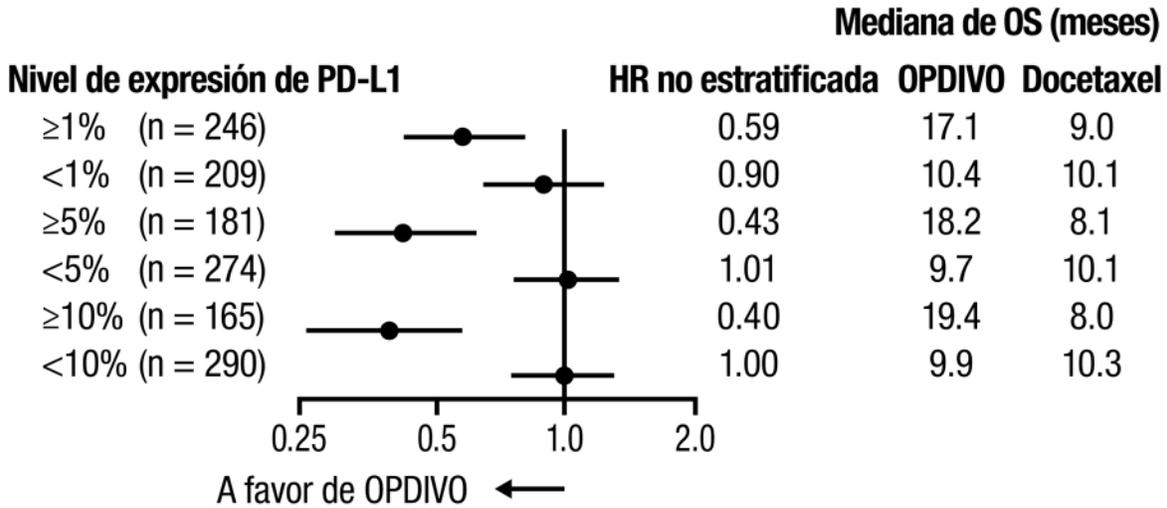
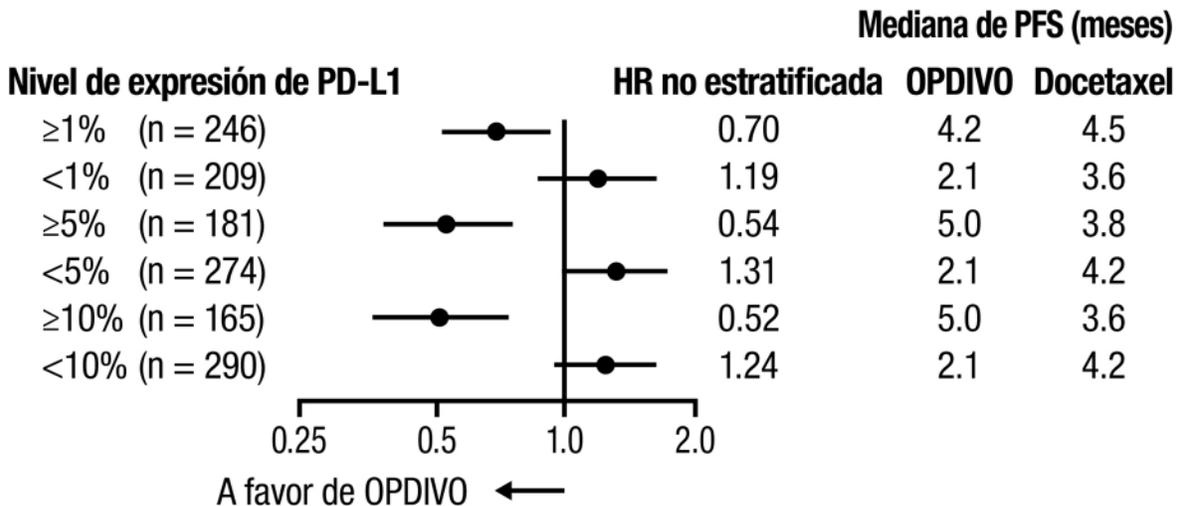


Figura 13: Diagrama de Bosque: PFS Basada en la Expresión de PD-L1 - CHECKMATE-057



12.6 Mesotelioma Pleural Maligno

El CHECKMATE-743 (NCT02899299) 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 monoterapia. 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 SG. 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 SG 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 62 y la Figura 14.

Tabla 62: 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).

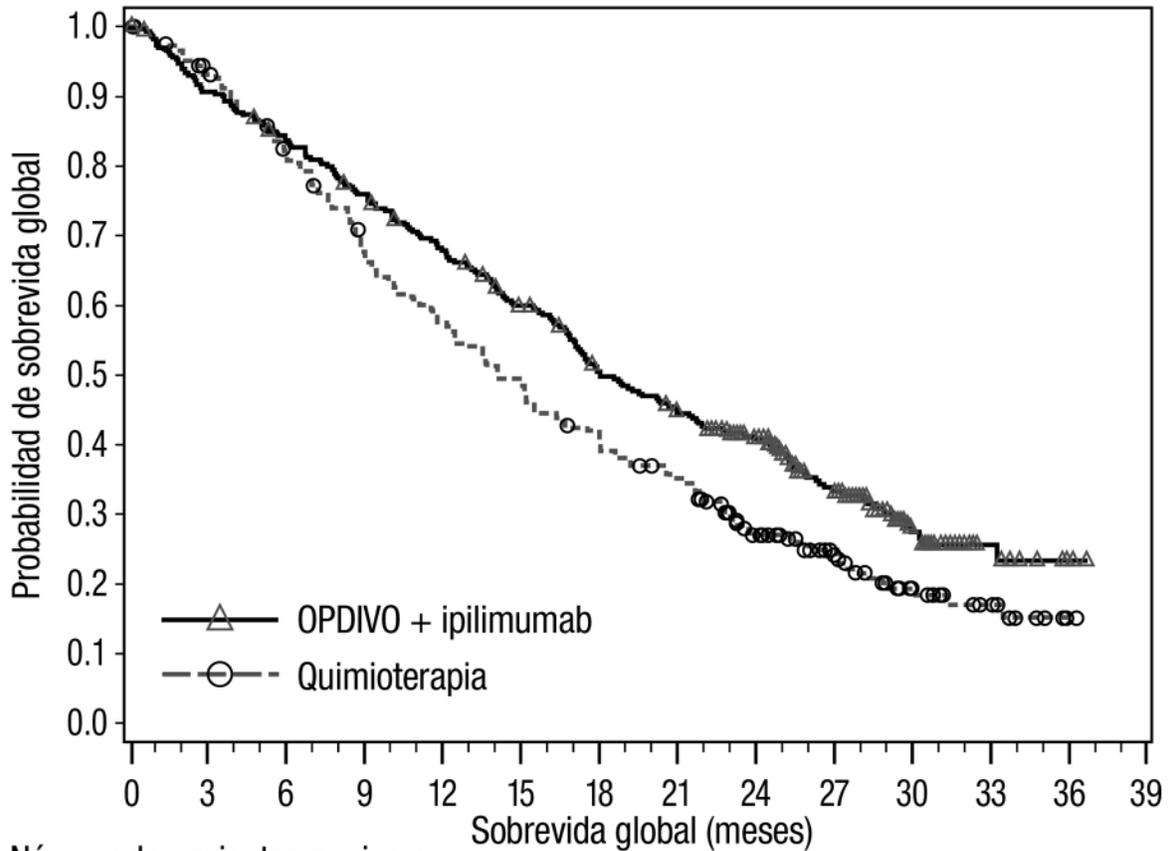
^b Estimación por Kaplan-Meier.

^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 14: Sobrevida Global - CHECKMATE-743



Número de pacientes en riesgo

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 SG fue de 0.85 (IC del 95%: 0.68, 1.06), con una mediana de SG 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 SG fue de 0.46 (IC del 95%: 0.31, 0.70), con una mediana de SG de 16.9 meses en el brazo de *OPDIVO* e ipilimumab y de 8.8 meses en el brazo de quimioterapia.

12.7 Carcinoma de Células Renales Avanzado

Primera Línea en Carcinoma de Células Renales

CHECKMATE-214

El CHECKMATE-214 (NCT02231749) 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 >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 SG, 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 SG y la ORR en pacientes randomizados a *OPDIVO* más ipilimumab en comparación con sunitinib (Tabla 63 y Figura 15). Se observó un beneficio de SG independientemente del nivel de expresión de PD-L1. El ensayo no demostró una mejoría estadísticamente significativa en la PFS. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 63 y la Figura 15.

Tabla 63: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-214

	Riesgo Intermedio/Alto	
	<i>OPDIVO</i> más ipilimumab (n=425)	Sunitinib (n=422)
Sobrevida Global		
Muertes (%)	140 (32.9)	188 (44.5)
Mediana de sobrevida (meses)	NR ^a	25.9
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC del 99.8%) ^b	0.63 (0.44, 0.89)	
Valor p ^{c,d}	<0.0001	
Tasa de Respuesta Global Confirmada (IC del 95%)	41.6% (36.9, 46.5)	26.5% (22.4, 31.0)
Valor p ^{e,f}	<0.0001	

Tabla 63: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-214

	Riesgo Intermedio/Alto	
	<i>OPDIVO</i> más ipilimumab (n=425)	Sunitinib (n=422)
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%)	NA ^a (21.8, NA ^a)	18.2 (14.8, NA ^a)
Sobrevida Libre de Progresión		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	228 (53.6)	228 (54.0)
Mediana (meses)	11.6	8.4
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC del 99.1%) ^b	0.82 (0.64, 1.05)	
Valor p ^c	NS ^g	

^a No alcanzado.

^b Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^c Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

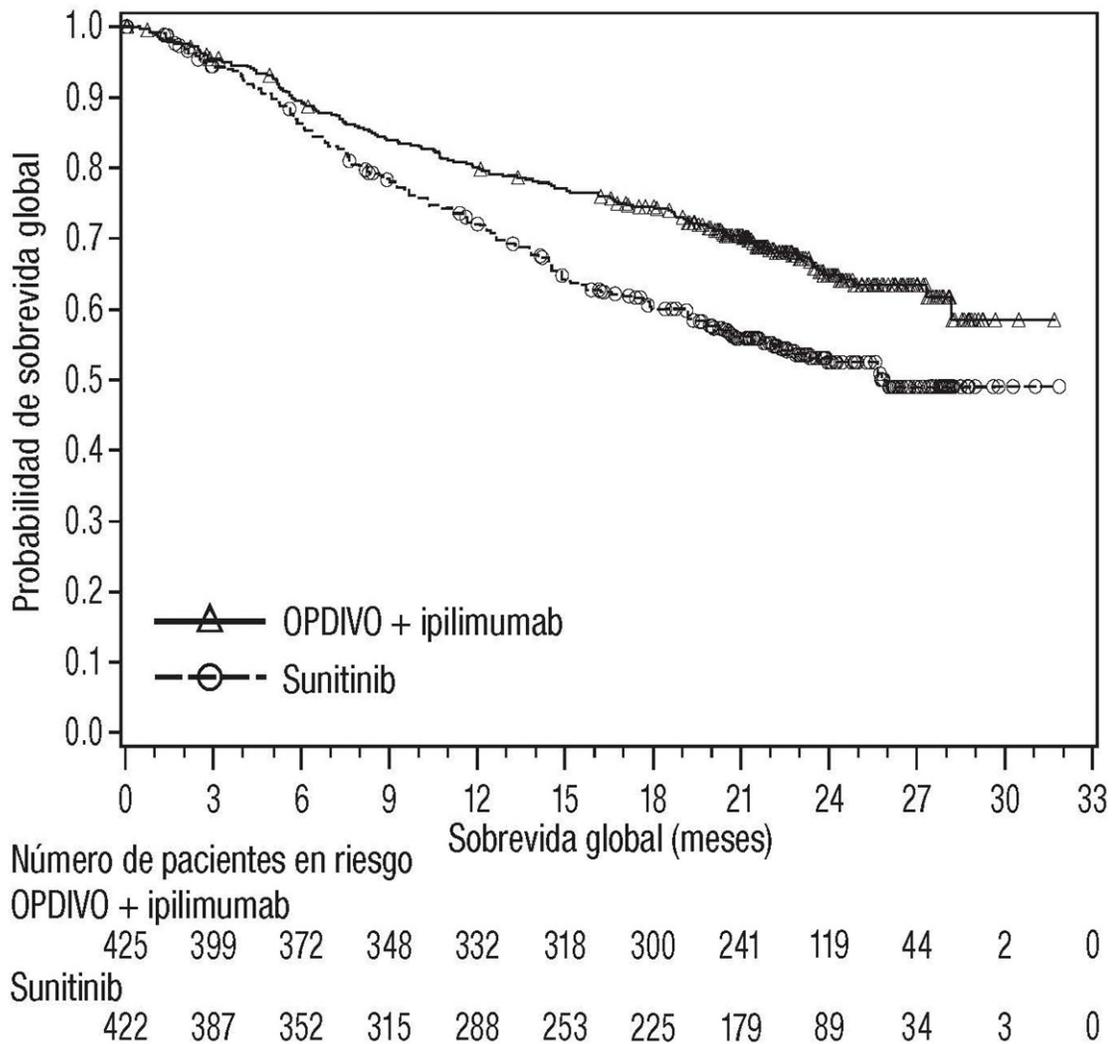
^d El valor p se compara con un valor alfa de 0.002 a fin de alcanzar significación estadística.

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

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

^g No significativo a un nivel alfa de 0.009.

Figura 15: Sobrevida Global (Población con Riesgo Intermedio/Alto) - CHECKMATE-214



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 SG en pacientes con riesgo favorable que recibieron *OPDIVO* más ipilimumab comparado con sunitinib tiene un cociente 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 (NCT03141177) 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. Se realizó una actualización del análisis de sobrevida global (SG) cuando se observaron 271 muertes sobre la base del número preespecificado de muertes para el análisis final de SG planeado anteriormente. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 64 y las Figuras 16 y 17.

Tabla 64: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-9ER

	<i>OPDIVO</i> 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)
Cociente de riesgo HR (IC del 95%) ^b	0.51 (0.41, 0.64)	
Valor de p ^{c,d}	<0.0001	

Tabla 64: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-9ER

	OPDIVO y cabozantinib (n=323)	Sunitinib (n=328)
Supervivencia global		
Muertes (%)	67 (21)	99 (30)
Mediana de SG (meses) ^a (IC del 95%)	NA ^e	NR (22.6, NA ^e)
Cociente de riesgo (IC del 98.89%) ^b	0.60 (0.40, 0.89)	
Valor de p ^{c,d,f}	0.0010	
Supervivencia global actualizada		
Muertes (%)	121 (37)	150 (46)
Mediana de SG (meses) ^a (IC del 95%)	37.7 (35.5, NR)	34.3 (29.0, NR)
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0.70 (0.55, 0.90)	
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, NA ^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.

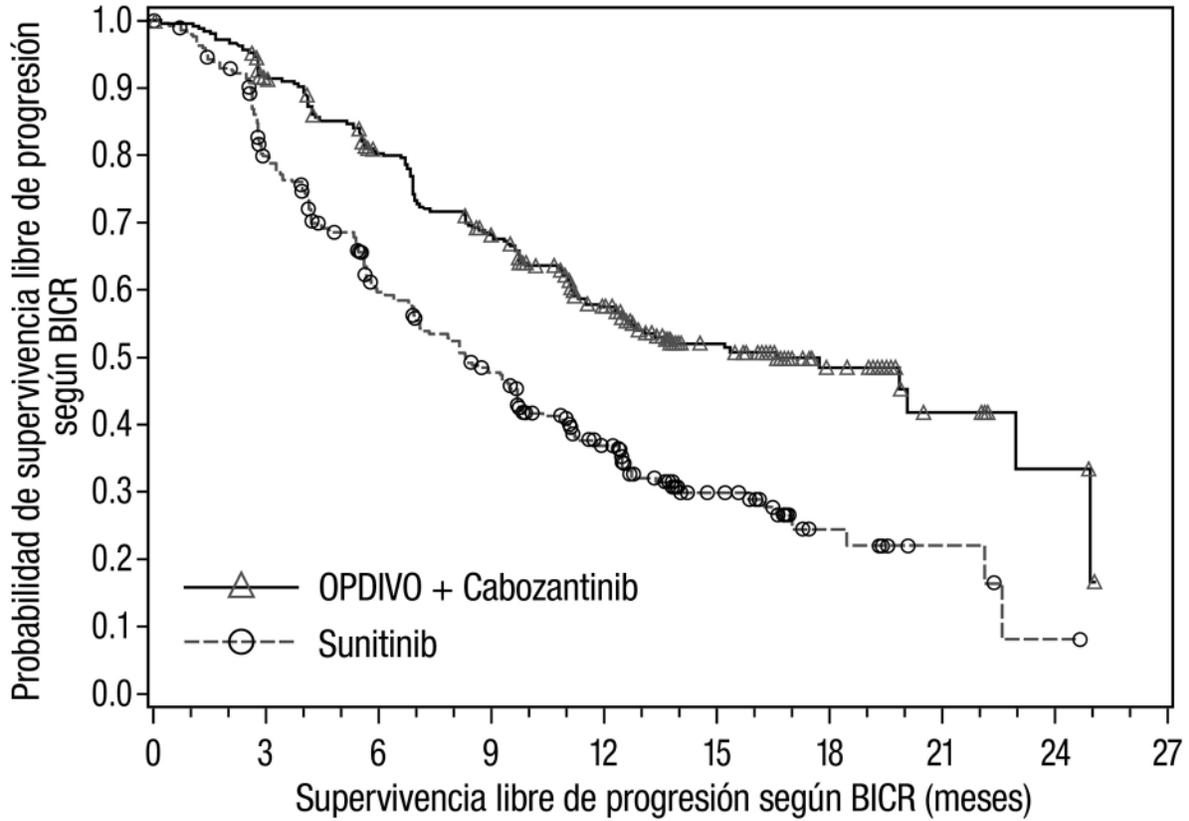
^e No alcanzado.

^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 16: Supervivencia Libre de Progresión - CHECKMATE-9ER



Número de pacientes en riesgo

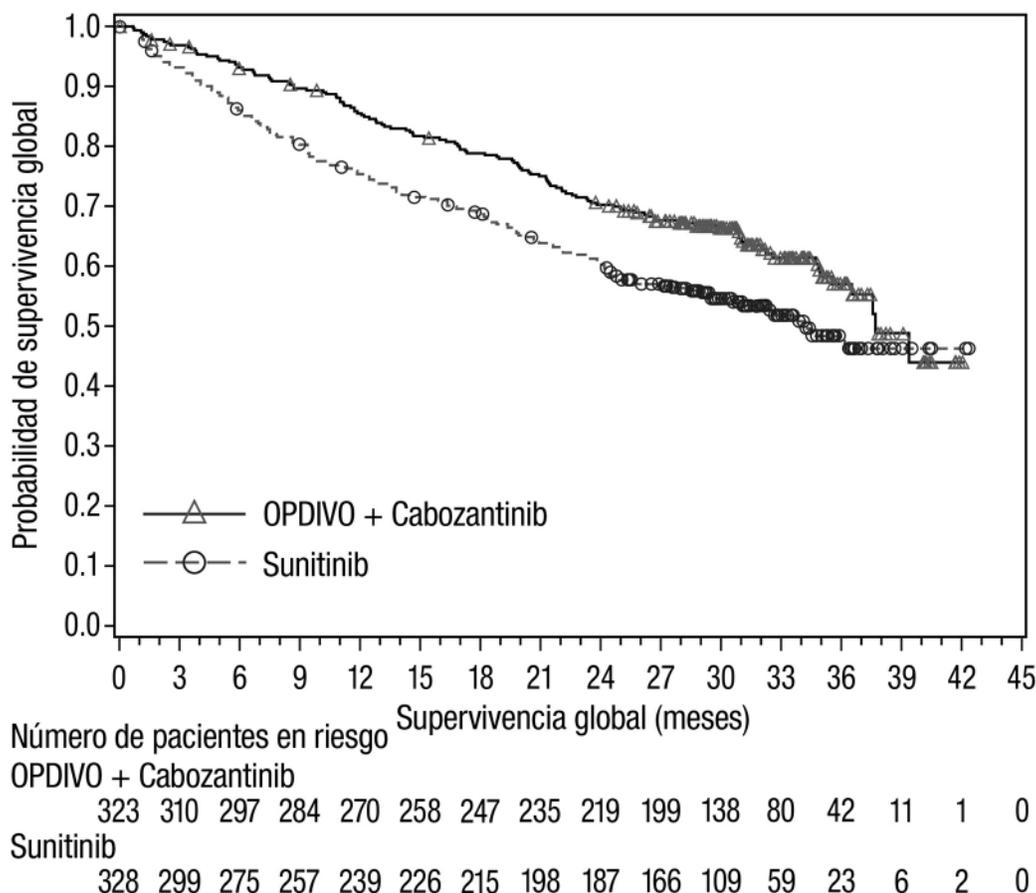
OPDIVO + Cabozantinib

323 279 234 196 144 77 35 11 4 0

Sunitinib

328 228 159 122 79 31 10 4 1 0

Figura 17: Supervivencia Global -Actualizada CHECKMATE-9ER



En un análisis exploratorio, el análisis actualizado de la SG en pacientes con riesgo IMDC favorable, intermedio, intermedio/alto, y alto demostró un HR (IC del 95%) de 1.03 (0.55, 1.92), 0.74 (0.54, 1.01), 0.65 (0.50, 0.85) y 0.49 (0.31, 0.79), respectivamente.

Carcinoma de Células Renales Tratado Previamente

CHECKMATE-025

El CHECKMATE-025 (NCT01668784) 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 sobrevida global (SG).

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% bajo.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG 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 SG se observó independientemente del nivel de expresión de PD-L1. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 65 y la Figura 18.

Tabla 65: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-025

	<i>OPDIVO</i> (n=410)	Everolimus (n=411)
Sobrevida Global		
Muertes (%)	183 (45)	215 (52)
Mediana de sobrevida (meses) (IC 95%)	25.0 (21.7, -NA ^a)	19.6 (17.6, 23.1)
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95%) ^b	0.73 (0.60, 0.89)	
Valor p ^{c,d}	0.0018	
Tasa de Respuesta Global 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, NA ^a)	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)

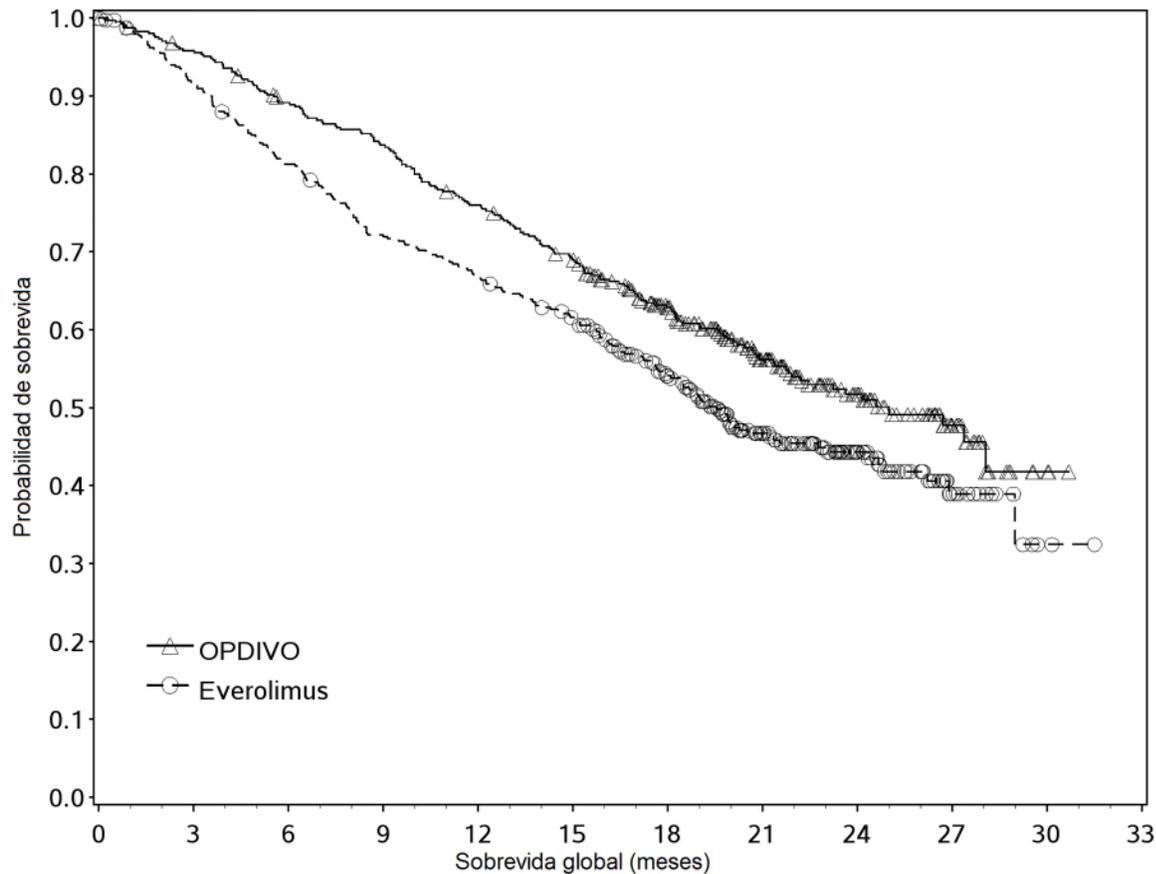
^a No alcanzado.

^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 0.0148 del valor alfa asignado para este análisis preliminar.

Figura 18: Sobrevida Global - CHECKMATE-025



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

12.8 Linfoma de Hodgkin Clásico

Dos estudios evaluaron la eficacia de *OPDIVO* como monoterapia en pacientes adultos con cHL luego del fracaso del HSCT autólogo.

El CHECKMATE-205 (NCT02181738) fue un ensayo de rama única, diseño abierto, multicéntrico y múltiples cohortes realizado en cHL. El CHECKMATE-039 (NCT01592370) fue un ensayo 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 (LSN), la depuración de creatinina <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 66.

Tabla 66: Eficacia en cHL Luego del HSCT Autólogo y Brentuximab Vedotina Post-trasplante

	CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 (n=95)
Tasa de Respuesta Global, 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, NA ^d)
Rango ^c	0+, 23.1+
Tiempo hasta la Respuesta (meses)	
Mediana	2.0
Rango	0.7, 11.1

^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 67.

Tabla 67: Eficacia en cHL Luego del HSCT Autólogo

	CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 (n=258)
Tasa de Respuesta Global, 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%)	NA ^c (12.0, NA ^c)
Rango	0+, 23.1+
Tiempo hasta la Respuesta (meses)	
Mediana	2.0
Rango	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, NE). La mediana de la duración de CR no se alcanzó.

^c No alcanzado.

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

El CHECKMATE-141 (NCT02105636) fue un ensayo 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 *OPDIVO* 3 mg/kg 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 SG 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 68 y la Figura 19.

Tabla 68: Sobrevida Global - CHECKMATE-141

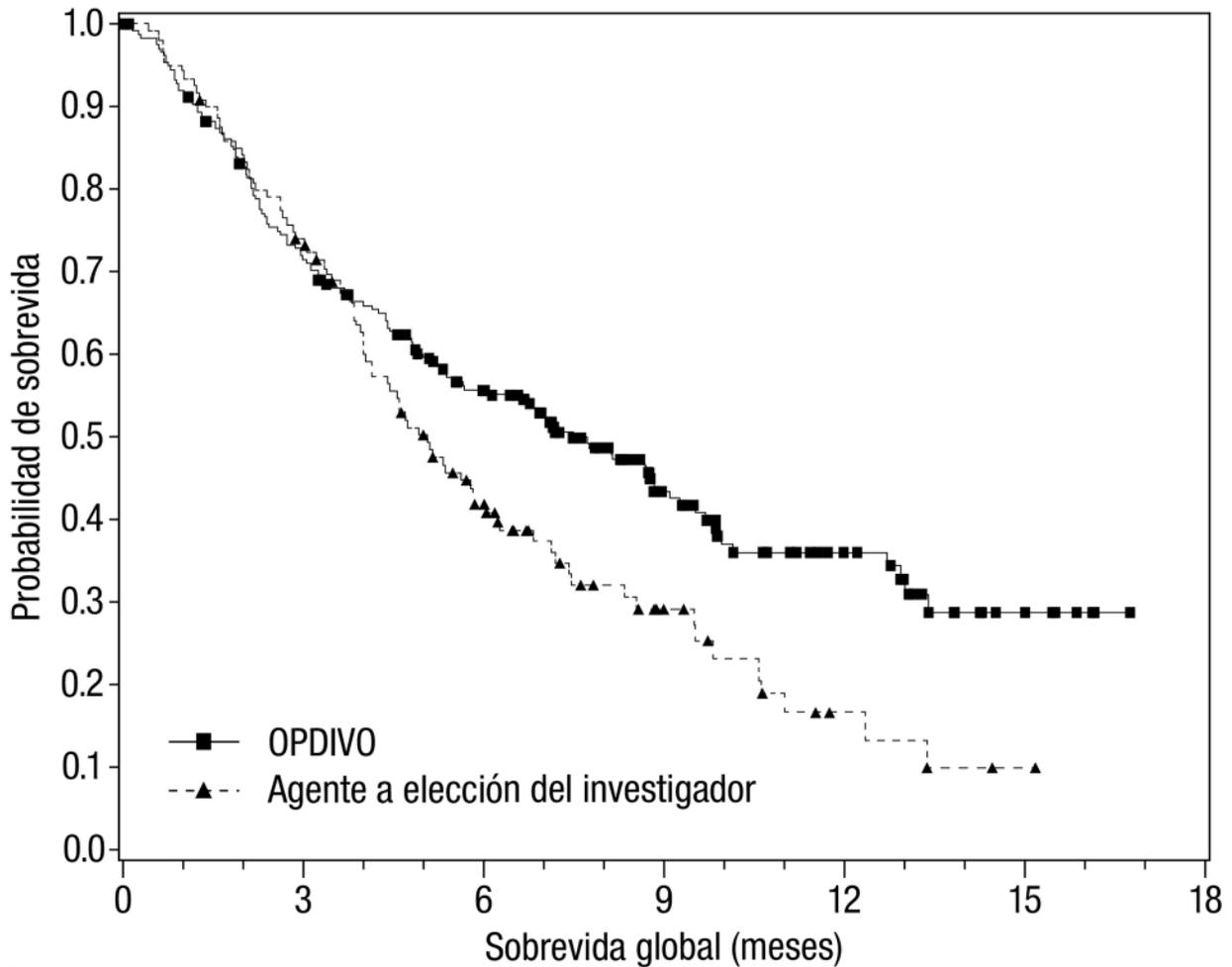
	<i>OPDIVO</i> (n=240)	Cetuximab, Metotrexato o Docetaxel (n=121)
Sobrevida Global		
Muertes (%)	133 (55%)	85 (70%)
Mediana (meses) (IC 95%)	7.5 (5.5, 9.1)	5.1 (4.0, 6.0)
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95%) ^a	0.70 (0.53, 0.92)	
Valor p ^{b,c}	0.0101	

^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 19: Sobrevida Global - CHECKMATE-141



Número en riesgo								
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 $\geq 1\%$ de células tumorales que expresaban PD-L1. En análisis exploratorios preespecificados por subgrupos, el cociente 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 sobrevida fue de 0.55 (IC 95%: 0.36, 0.83), con medianas de sobrevida de 8.7 y 4.6 meses para las ramas de nivolumab y quimioterapia, respectivamente, en el subgrupo de SCCHN PD-L1 positivo.

12.10 Carcinoma Urotelial

Tratamiento Adyuvante del 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 perfusión 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 sobrevida global (SG).

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 69 y la Figura 20.

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 SG 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 69: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-274

	Todos los pacientes aleatorizados		PD-L1 ≥1%	
	<i>OPDIVO</i> (n=353)	Placebo (n=356)	<i>OPDIVO</i> (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.

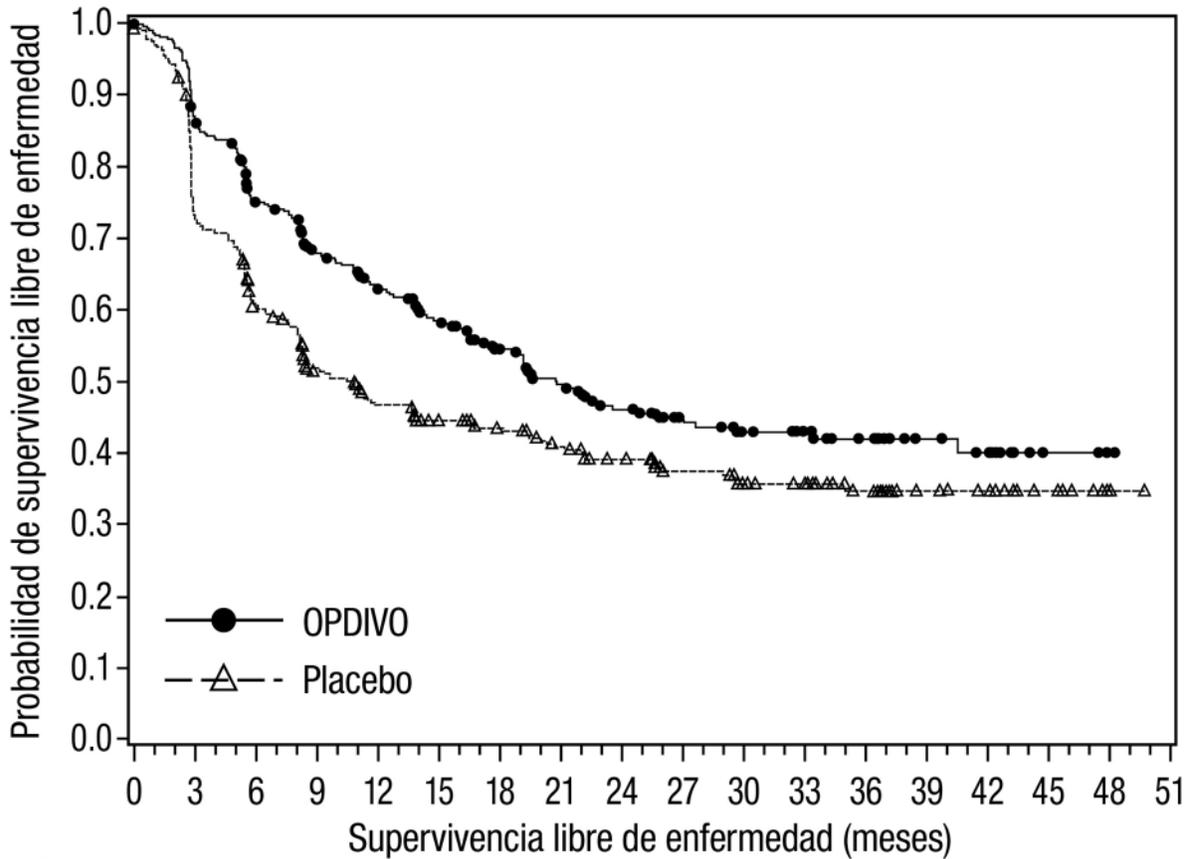
^b Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

^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 (≥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 ≥1%: valor p <0.01282.

Figura 20: 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

Tratamiento de Primera Línea del UC Irresecable o Metastásico

El CHECKMATE-901 (NCT 03036098) fue un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con UC irresecable o metastásico no tratado previamente. Se permitió la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante previa en tanto la recurrencia de la enfermedad se produjera ≥ 12 meses después de completada la terapia. Los pacientes que no eran elegibles para cisplatino y aquellos con metástasis activas en SNC fueron excluidos. Los factores de estratificación para la aleatorización fueron el estado de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ o indeterminado) y metástasis hepáticas. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir:

- *OPDIVO* 360 mg y cisplatino 70 mg/m² el Día 1 y gemcitabina 1000 mg/m² los Días 1 y 8 de un ciclo de 21 días por hasta 6 ciclos, seguidos de *OPDIVO* 480 mg como monoterapia cada 4 semanas hasta progresión de enfermedad o una toxicidad inaceptable. En ausencia de progresión de enfermedad o una toxicidad inaceptable, se continuó *OPDIVO* hasta 2 años después de la primera dosis.
- Cisplatino 70 mg/m² el Día 1 y gemcitabina 1000 mg/m² los Días 1 y 8 de un ciclo de 21 días por hasta 6 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los objetivos primarios fueron la SG y la SLP evaluadas por BICR usando los criterios RECIST v1.1. Dentro de los objetivos exploratorios se incluyó la TRO evaluada por BICR.

La mediana de edad fue de 65 años (rango: 32 a 86), con el 51% de los pacientes de ≥ 65 años de edad y el 12% de los pacientes de ≥ 75 años de edad; el 23% eran asiáticos, el 72% eran blancos, el 0.3% eran negros, el 0.3% eran indígenas americanos o nativos de Alaska, el 4.9% eran de otras razas, el 12% eran hispanos o latinos, y el 77% eran de sexo masculino. El estado funcional ECOG basal era 0 (53%) o 1 (46%). En condición basal, el 87% de los pacientes tenían UC metastásico, incluyendo un 20% con metástasis hepáticas, el 11% tenían UC localmente avanzado, y el 51% tenían variantes histológicas de UC. Cuarenta y nueve pacientes (16%) del brazo de *OPDIVO* en combinación con quimioterapia basada en cisplatino y 43 pacientes (14%) del brazo de quimioterapia basada en cisplatino rotaron de cisplatino a carboplatino luego de al menos un ciclo de cisplatino.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 70 y las Figuras 21 y 22.

Tabla 70: Resultados de eficacia – CHECKMATE-901

	<i>OPDIVO</i> y cisplatino con gemcitabina (n=304)	Cisplatino con gemcitabina (n=304)
Sobrevida global (SG)		
Eventos, n (%)	172 (56.6)	193 (63.5)
Mediana (meses) (IC del 95%) ^a	21.7 (18.6, 26.4)	18.9 (14.7, 22.4)
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC del 95%) ^b	0.78 (0.63, 0.96)	
Valor p ^c	0.0171	
Sobrevida libre de progresión (SLP)^d		
Eventos, n (%)	211 (69.4)	191 (62.8)
Mediana (meses) (IC del 95%) ^a	7.9 (7.6, 9.5)	7.6 (6.0, 7.8)
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC del 95%) ^b	0.72 (0.59, 0.88)	

Tabla 70: Resultados de eficacia – CHECKMATE-901

	OPDIVO y cisplatino con gemcitabina (n=304)	Cisplatino con gemcitabina (n=304)
Valor p ^c	0.0012	
Tasa de respuesta objetiva (TRO)^d		
Tasa de respuesta, n (%) (IC del 95%)	175 (57.6%) (51.8, 63.2)	131 (43.1%) (37.5, 48.9)
Tasa de respuesta completa, n (%)	66 (22%)	36 (12%)
Tasa de respuesta parcial, n (%)	109 (36%)	95 (31%)
Duración de la respuesta (DdR)		
Mediana (meses) (IC del 95%) ^a	9.5 (7.6, 15.1)	7.3 (5.7, 8.9)

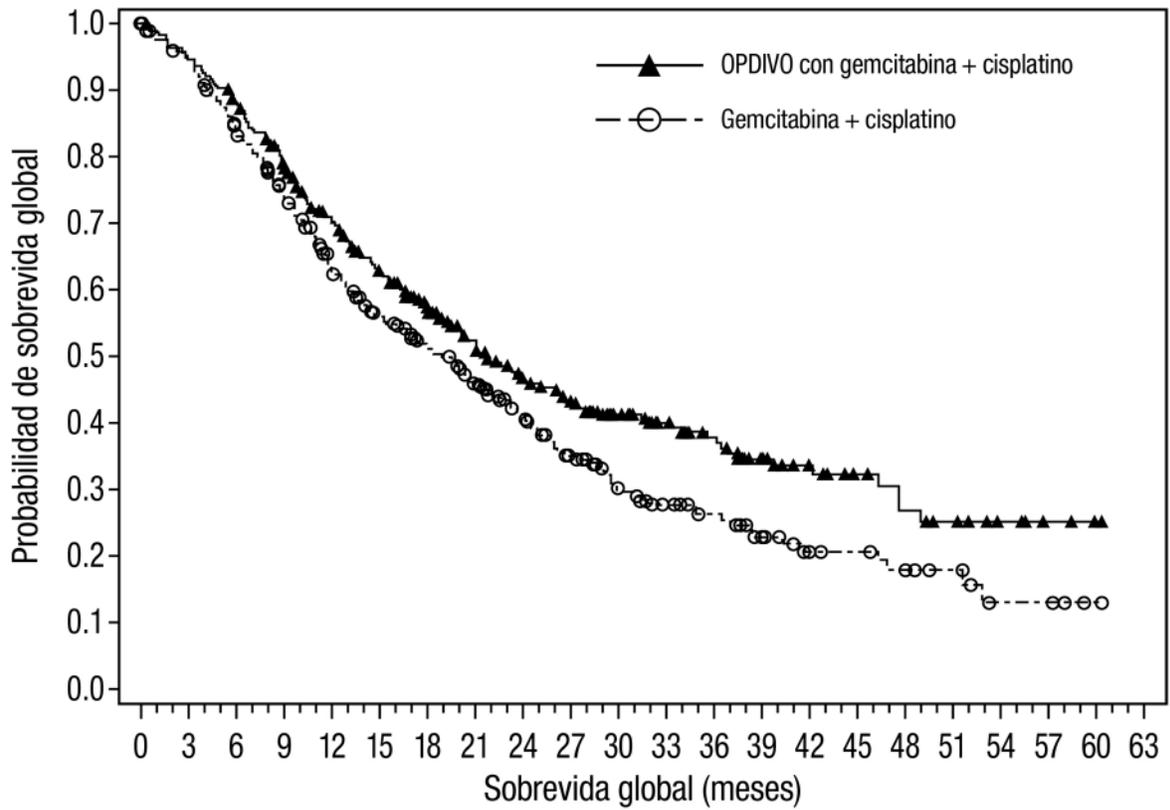
^a Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

^b Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

^c Valores p bilaterales a partir de una prueba de rango logarítmico estratificada.

^d Evaluado por BICR.

Figura 21: Sobrevida Global - CHECKMATE-901



Número de pacientes en riesgo

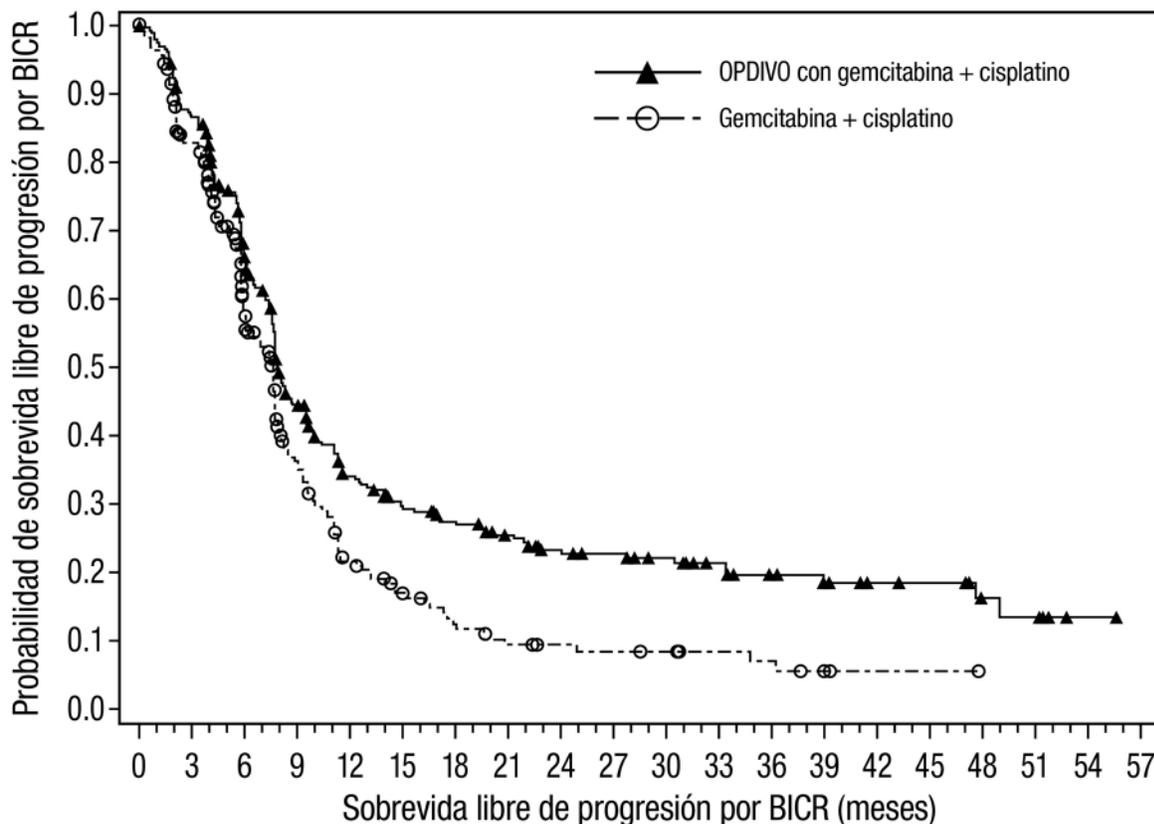
OPDIVO con gemcitabina + cisplatino

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

Gemcitabina + cisplatino

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

Figura 22: Sobrevida Libre de Progresión - CHECKMATE-901



Número de pacientes en riesgo

OPDIVO con gemcitabina + cisplatino

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

Gemcitabina + cisplatino

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

UC Avanzado o Metastásico Previamente Tratado

El CHECKMATE-275 (NCT02387996) fue un ensayo de rama única realizado en 270 pacientes con UC localmente avanzado o metastásico que tuvieron progresión de la enfermedad durante o después de una quimioterapia con contenido de platino o que tuvieron progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento con un régimen de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante que contenía 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 prespecificados. 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 71. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1.9 meses (rango: 1.6-7.2). 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 71: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-275

	Todos los pacientes	PD-L1 <1%	PD-L1 ≥1%
	N=270	N=146	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+)	NA ^b (1.9+, 12.0+)

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

^b No alcanzado.

12.11 Cáncer Colorrectal Metastásico con Inestabilidad Microsatelital Alta o Déficit de los Genes de Reparación del ADN

El CHECKMATE-142 (NCT02060188) 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 el 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 monoterapia 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 medidas de resultados de eficacia incluyeron ORR y DOR según se evaluó por BICR usando los criterios RECIST v1.1.

Se enroló un total de 74 pacientes en la cohorte de mCRC MSI-H con *OPDIVO* como monoterapia. 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 o ≥ 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 72.

Tabla 72: Resultados de Eficacia – CHECKMATE-142

	Cohorte de <i>OPDIVO</i> ^a MSI-H/dMMR		Cohorte de <i>OPDIVO</i> más Ipilimumab ^b 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.

12.12 Carcinoma Hepatocelular

El CHECKMATE-040 (NCT01658878) fue un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples y etiqueta abierta que evaluó la eficacia de *OPDIVO* como monoterapia 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 luego cada 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* 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 monoterapia 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 73. Los resultados para *OPDIVO* en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 se basan en un seguimiento mínimo de 28 meses.

Tabla 73: Resultados de Eficacia - Cohorte 4 del CHECKMATE-040

	OPDIVO e ipilimumab (Cohorte 4) (n=49)
Tasa de Respuesta Global 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 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 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.

12.13 Cáncer Esofágico

Tratamiento Adyuvante Del Cáncer Esofágico O De La Unión Gastroesofágica Resecado

El CHECKMATE-577 (NCT02743494) 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 (≥1% versus <1% o indeterminado o no evaluable), estado de ganglios linfáticos patológicos (positivos ≥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 reseado 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 74 y la Figura 23.

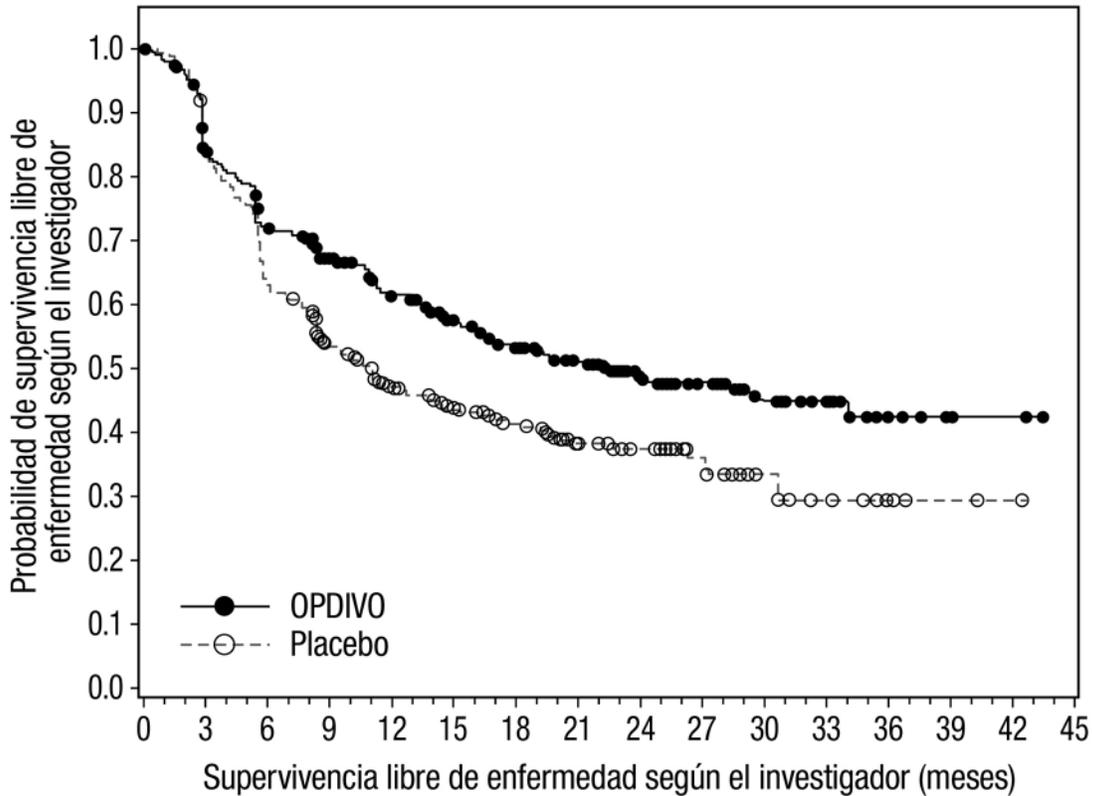
Tabla 74: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-577

	<i>OPDIVO</i> (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 23: 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 sintomáticas, 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 monoterapia.

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 o afroamericanos. 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 75 y las Figuras 24 y 25.

Tabla 75: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-648

	<i>OPDIVO</i> con cisplatino y fluorouracilo (n=321)	<i>OPDIVO</i> e ipilimumab (n=325)	Cisplatino y fluorouracilo (n=324)	<i>OPDIVO</i> con cisplatino y fluorouracilo (n=158)	<i>OPDIVO</i> 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.

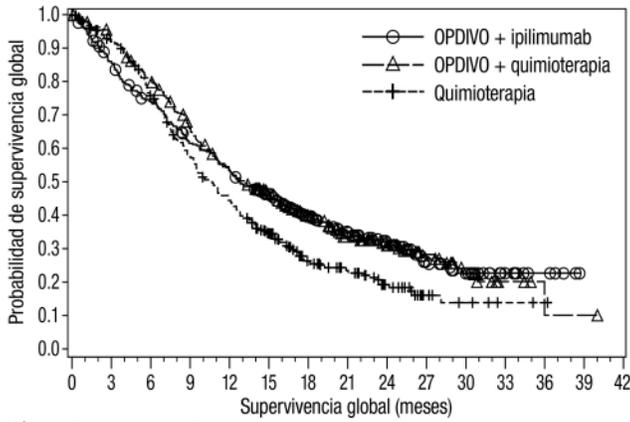
^c Basado en una prueba de rango logarítmico bilateral estratificada.

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 24: Sobrevida Global – CHECKMATE-648

(A) SG en todos los pacientes aleatorizados

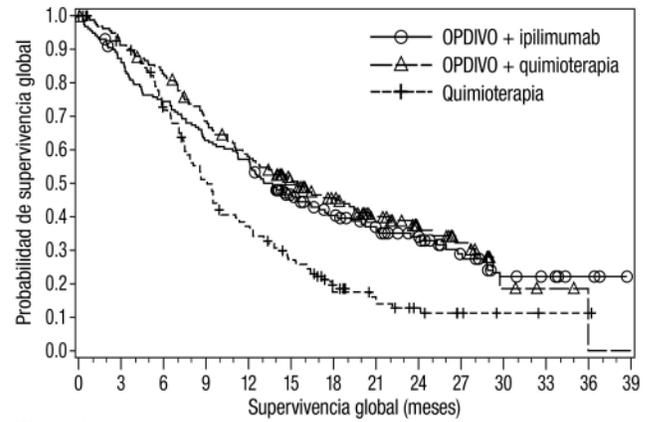


Número de pacientes en riesgo

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 $\geq 1\%$

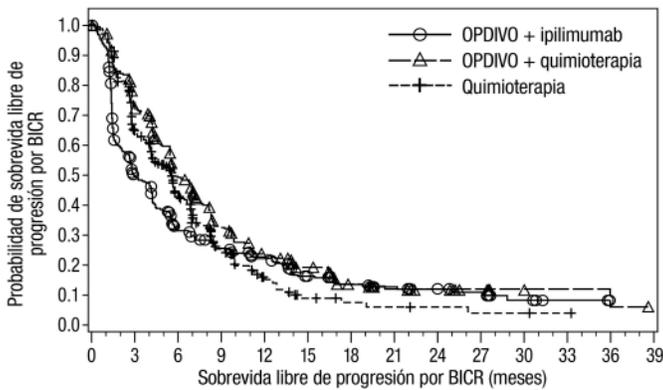


Número de pacientes en riesgo

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 25: Sobrevida Libre de Progresión – CHECKMATE-648

(A) SLP en todos los pacientes aleatorizados

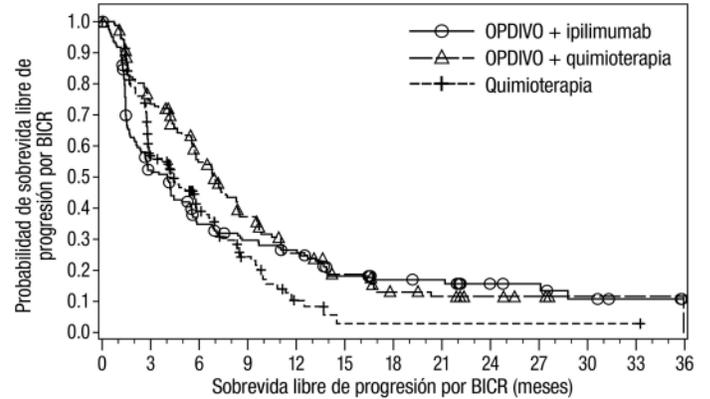


Número de pacientes en riesgo

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) Irresecable Avanzado, Recurrente o Metastásico Tratado Previamente

El ATTRACTION-3 (NCT02569242) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado (1:1), con control activo, abierto, en pacientes con ESCC irresecable 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 SG. 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 SG para pacientes aleatorizados a *OPDIVO* en comparación con la elección del investigador de quimioterapia con taxanos. Se observó un beneficio de SG 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 76 y la Figura 26.

Tabla 76: Resultados de Eficacia - ATTRACTION-3

	<i>OPDIVO</i> (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	33 (19.3)	34 (21.5)
(IC del 95%)	(13.7, 26.0)	(15.4, 28.8)
Respuesta completa (%)	1 (0.6)	2 (1.3)
Respuesta parcial (%)	32 (18.7)	32 (20.3)
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}		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	187 (89)	176 (84)
Mediana (meses)	1.7	3.4

Tabla 76: Resultados de Eficacia - ATTRACTION-3

	<i>OPDIVO</i> (n=210)	Docetaxel o Paclitaxel (n=209)
(IC del 95%)	(1.5, 2.7)	(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.

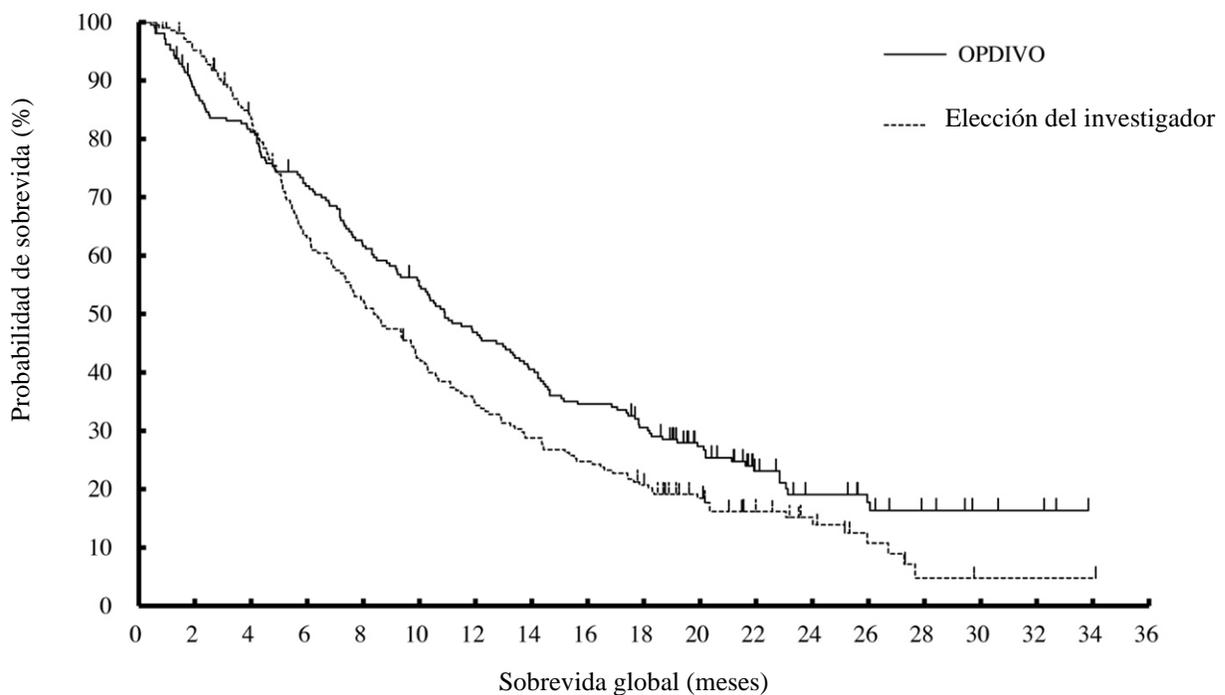
^c Basado en una prueba de rango logarítmica estratificada.

^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 26: Sobrevida Global - ATTRACTION-3



Número en riesgo

OPDIVO	210	182	167	147	126	111	95	82	70	60	43	25	17	13	7	4	3	0	0
Elección del Inv.	209	196	169	126	105	84	68	57	49	40	27	17	12	6	2	1	1	1	0

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 SG 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 SG 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.

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

El CHECKMATE-649 (NCT02872116) 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 SG. Las medidas de resultados de eficacia adicionales incluyeron SG 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 de allí en adelante.

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 SG y la PFS para los pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 . También se demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG en todos los pacientes aleatorizados. El seguimiento mínimo fue de 12.1 meses. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 77 y las Figuras 27, 28 y 29.

Tabla 77: Resultados de eficacia - CHECKMATE-649

	<i>OPDIVO</i> y mFOLFOX6 o CapeOX (n=789)	mFOLFOX6 o CapeOX (n=792)	<i>OPDIVO</i> y mFOLFOX6 o CapeOX (n=641)	mFOLFOX6 o CapeOX (n=655)	<i>OPDIVO</i> 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 SG 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 SG 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 27: Sobrevida Global (Todos los Pacientes) - CHECKMATE-649

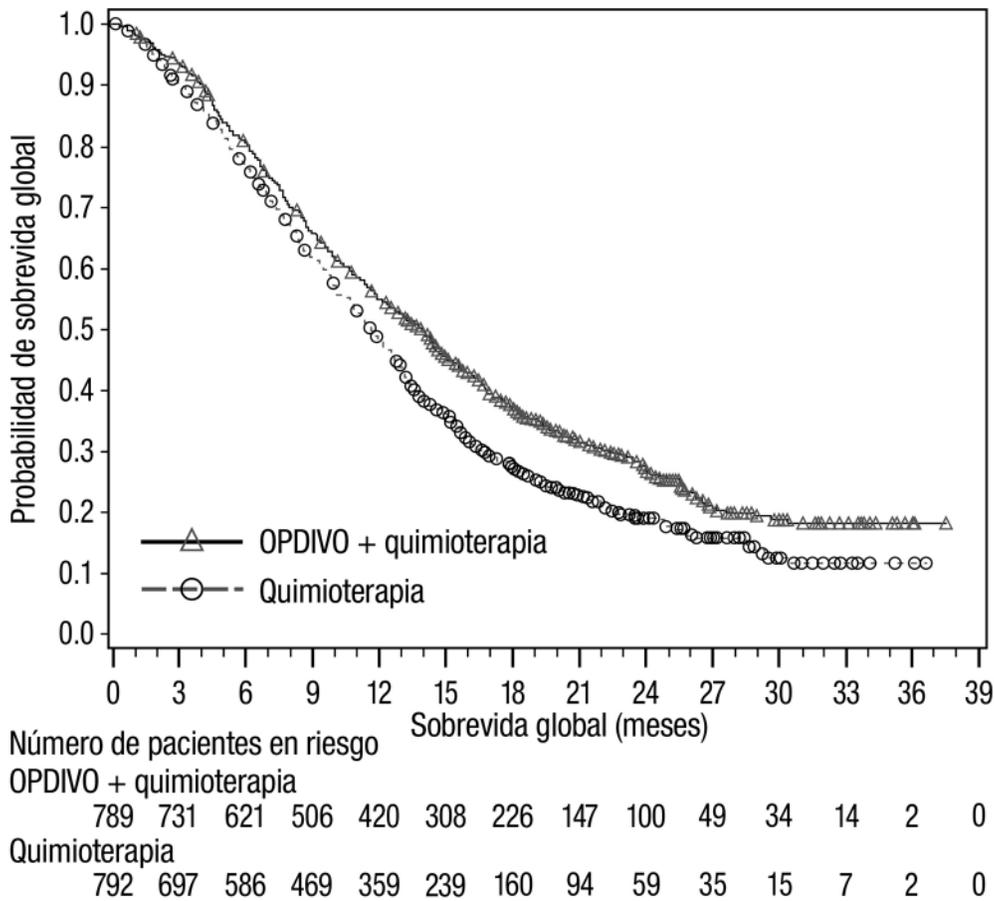
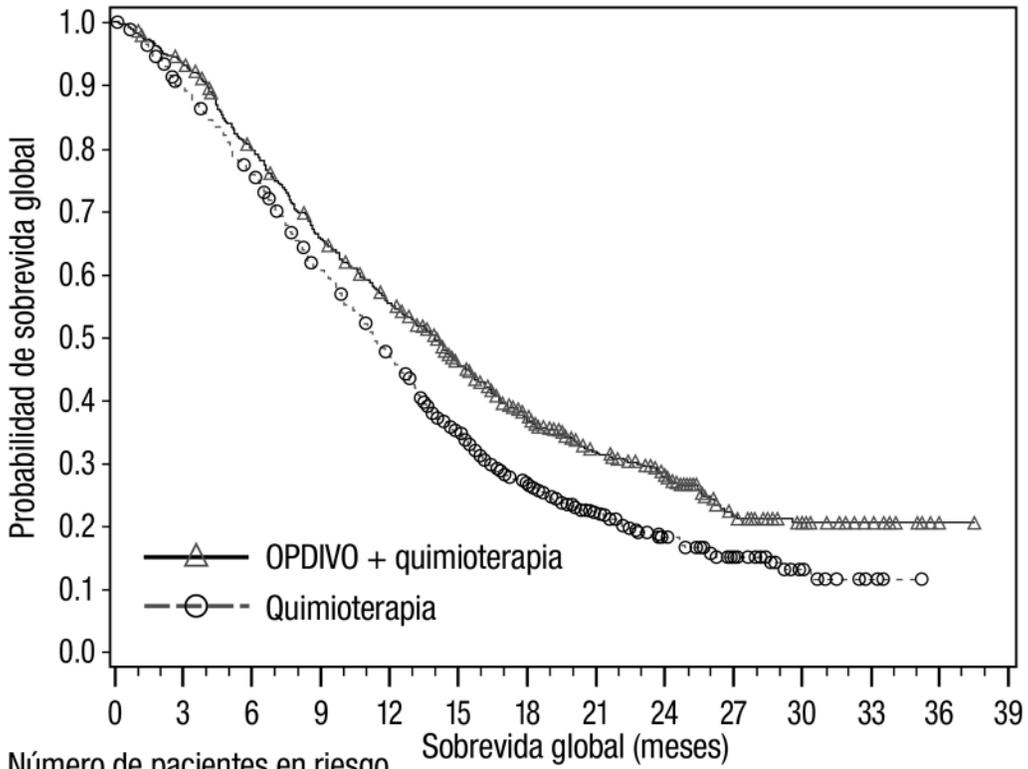


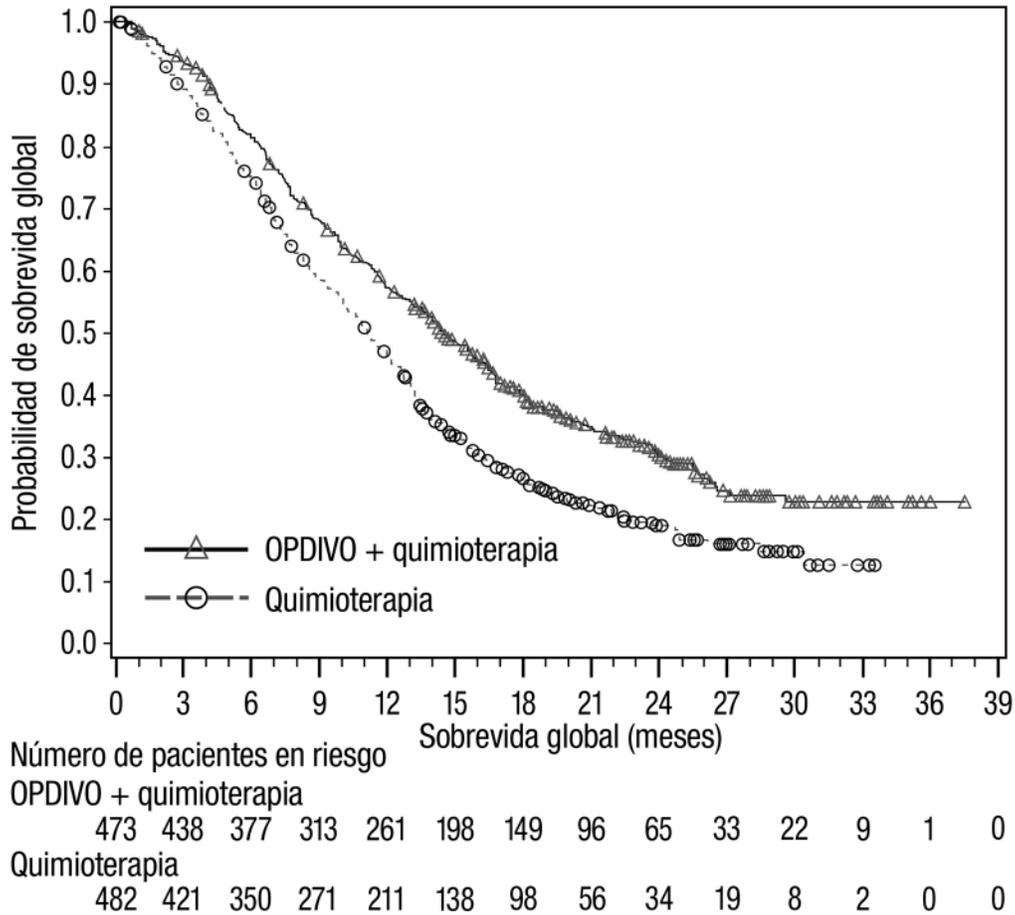
Figura 28:

Sobrevida Global (PD-L1 CPS ≥ 1) - CHECKMATE-649



Número de pacientes en riesgo		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
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 29: Sobrevida Global (PD-L1 CPS ≥ 5) - CHECKMATE-649



13 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

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 a la Perfusión Intravenosa

- Advertir a los pacientes sobre el potencial riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión [véase *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

Complicaciones del HSCT Alogénico

- 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 (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 [véase *Uso en Poblaciones Específicas (7.3)*].

Lactancia

- Advertir a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con *OPDIVO* ni por 5 meses después de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas (7.2)*].

14 SOBREDOSIS

No se dispone de información.

15 DATOS FARMACÉUTICOS

15.1 Lista de Excipientes

Citrato de sodio dihidrato

Cloruro de Sodio

Manitol

Ácido pentético

Polisorbato 80

Agua para inyección

Para ajuste a pH 6: ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s.

15.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, *OPDIVO* no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 2.4.

15.3 Periodo de Validez

Envase cerrado:

Tiempo de vida útil: 36 meses

Tras la preparación de la solución diluida:

Luego de la preparación, almacenar la solución diluida a temperatura ambiente (entre 20°C a 25°C) durante no más de 8 horas desde el momento de la preparación hasta el final de la perfusión; en condiciones de refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C (36°F a 46°F) y protegido de la luz durante no más de 7 días desde el momento de preparación hasta el final de la perfusión.

Eliminar los viales parcialmente usados o vacíos de *OPDIVO*.

15.4 Precauciones Especiales de Conservación

Almacenar *OPDIVO* bajo refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C. Proteger *OPDIVO* de la luz conservándolo en el envase original hasta el momento de usar. No congelar ni agitar.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y en el vial. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Ver sección 15.3 Periodo de validez.

15.5 Naturaleza y Contenido del Envase

OPDIVO (nivolumab) Solución Inyectable es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a opalescente, entre incolora y color amarillo pálido.

OPDIVO está disponible de la siguiente manera:

Forma de Presentación: Caja de cartón con 01 vial de vidrio tipo I incoloro con solución inyectable por 4 mL. Caja de cartón con 01 vial de vidrio tipo I incoloro con solución inyectable por 10 mL.

15.6 Información Especial para el Desecho

No almacenar la solución no utilizada para su reutilización. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa del establecimiento de salud.

Update Print Code

Fecha de revisión: Octubre 2024