



OPDUALAG[®] (nivolumab y relatlimab)

12 mg/mL + 4 mg/mL

Concentrado para Solución para Perfusión

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

OPDUALAG (nivolumab y relatlimab) se suministra en viales de un solo uso de 240 mg/20 mL + 80 mg/20 mL. Cada vial de 20 mL contiene los principios activos: 240 mg de nivolumab y 80 mg de relatlimab. Cada mililitro contiene 12 mg de nivolumab y 4 mg de relatlimab, y los siguientes excipientes: histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, ácido pentético, polisorbato 80, sacarosa y agua para inyección.

1 INDICACIONES Y USO

OPDUALAG[®] está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad o mayores con melanoma irreseccable o metastásico.

2 POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis Recomendada

La dosis recomendada de *OPDUALAG* para pacientes adultos y pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores que pesen al menos 40 kg es de 480 mg de nivolumab y 160 mg de relatlimab administrados por vía intravenosa cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

No se ha establecido la dosis recomendada para pacientes pediátricos de 12 años o más que pesen menos de 40 kg [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (7.4)].

2.2 Modificaciones de la Dosis

No se recomienda una reducción de la dosis de *OPDUALAG*. En general, suspender *OPDUALAG* en caso de reacciones adversas inmunomediadas (IMAR) graves (Grado 3). Discontinuar de forma permanente *OPDUALAG* en caso de IMAR potencialmente fatales (Grado 4), IMAR graves recurrentes (Grado 3) que requieren tratamiento inmunosupresor 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 posteriores al inicio de los esteroides.

Las modificaciones de dosis para reacciones adversas que requieren un manejo diferente al de estas pautas generales se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas para Reacciones Adversas

Reacción Adversa	Gravedad*	Modificación de Dosis
Reacciones adversas inmunomediadas [véase Advertencias y Precauciones (5.1)]		
Neumonitis	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Colitis	Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Grado 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis	Aumento de AST/ALT a más de 3 y hasta 8 veces el ULN o Aumento de bilirrubina total a más de 1.5 y hasta 3 veces el ULN	Suspender ^a
	Aumento de AST o ALT a más de 8 veces el ULN, independientemente del nivel basal o Aumento de bilirrubina total a más de 3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Endocrinopatías ^b	Grado 3 o 4	Suspender hasta que el paciente esté 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
	SJS, TEN o DRESS confirmados	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 [véase Advertencias y Precauciones (5.2)]	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de perfusión
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente

* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 5.0.

^a Reanudar en pacientes con resolución completa o parcial (Grado 0 a 1) después de la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución completa o parcial dentro de las 12 semanas posteriores a la última dosis o no se puede reducir la prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los esteroides.

^b Dependiendo de la gravedad clínica, considerar suspender por endocrinopatías de Grado 2 hasta que los síntomas mejoren con terapia de reemplazo hormonal. Reanudar una vez que los síntomas agudos se hayan resuelto.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, SJS = síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior del rango normal.

2.3 Preparación y Administración

OPDUALAG es una combinación de dosis fija de nivolumab y relatlimab.

Inspeccionar visualmente la solución en el vial del medicamento en busca de partículas y decoloración antes de la administración. *OPDUALAG* es una solución transparente a opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla. Desechar el vial si la solución está turbia, decolorada o contiene partículas extrañas distintas de unas pocas partículas translúcidas a blancas.

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Preparación

- Durante la preparación de la solución para perfusión, usar una técnica aséptica para asegurar la esterilidad, ya que el producto no contiene conservantes.
- *OPDUALAG* puede administrarse diluido o sin diluir, y puede administrarse a una concentración final según se especifica en la Tabla 2 a continuación.
- Extraer el volumen requerido de *OPDUALAG* y transferirlo a un recipiente para uso intravenoso. *OPDUALAG* es compatible con bolsas para uso intravenoso de cloruro de polivinilo (PVC) plastificado con di(2-etilhexil)ftalato (DEHP), acetato de etilvinilo (EVA) y poliolefina (PO).
- Si se diluye *OPDUALAG* antes de la administración:
 - Diluir la solución de *OPDUALAG* con cloruro de sodio al 0.9% para uso inyectable, o dextrosa al 5% para uso inyectable, para preparar una perfusión que cumpla con los parámetros de concentración final y volumen máximo de perfusión como se especifica en la Tabla 2 a continuación.
 - Luego mezclar la solución diluida por inversión suave. No sacudir.
- Desechar los viales parcialmente usados o los viales vacíos después de la preparación de la perfusión.

Tabla 2: Volúmenes Máximos de Perfusión y Rangos de Concentración por Grupo de Pacientes

Grupo de Pacientes	Volumen Máximo de Perfusión (mL o mL/kg)	Rango de Concentración (mg/mL)*
Pacientes adultos que pesen al menos 40 kg y pacientes pediátricos de 12 años o más que pesen al menos 40 kg	160 mL	Nivolumab: 3 mg/mL a 12 mg/mL Relatlimab: 1 mg/mL a 4 mg/mL
Pacientes adultos que pesen menos de 40 kg	4 mL/kg	Nivolumab: 3 mg/mL a 12 mg/mL Relatlimab: 1 mg/mL a 4 mg/mL

* El rango de concentración en cada grupo incluye 12 mg/mL de nivolumab y 4 mg/mL de relatlimab como límite superior, lo que representa un escenario en el que el medicamento se infunde sin dilución.

Almacenamiento de la Solución Preparada

Conservar la solución preparada ya sea:

- a temperatura entre 15°C y 25°C (59°F y 77°F) y luz ambiente durante no más de 8 horas desde el momento de la preparación hasta el final de la perfusión. Desechar la solución preparada si no se usa dentro de las 8 horas desde el momento de la preparación;

- en condiciones de refrigeración de 2°C a 8°C (36°F a 46°F) con protección contra la luz durante no más de 24 horas desde el momento de la preparación, lo que incluye el tiempo permitido para que la bolsa de perfusión alcance temperatura ambiente y la duración de la perfusión. Desechar la solución preparada si no se usa dentro de las 24 horas desde el momento de la preparación.

No congelar.

Administración

- Administrar la perfusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea de polietersulfona (PES), nailon o fluoruro de polivinilideno (PVDF) estéril, apirogénico, de baja unión a proteínas (con un tamaño de poro de 0.2 micrómetros a 1.2 micrómetros).
- Enjuagar la vía intravenosa al final de la perfusión.
- No coadministrar otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa.

3 FORMAS FARMACÉUTICA Y CONCENTRACION

Concentrado para solución para perfusión: 240 mg de nivolumab y 80 mg de relatlimab por 20 mL (12 mg y 4 mg por mL) en forma de solución transparente a opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla, en un vial monodosis.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones Adversas Inmunomediadas Graves y Fatales

OPDUALAG potencialmente rompe la tolerancia periférica e induce reacciones adversas inmunomediadas (IMAR) [véase *Farmacología Clínica (9.1)*]. Es posible que las IMAR importantes enumeradas en la sección de Advertencias y Precauciones no incluyan todas las posibles IMAR graves y fatales.

Las IMAR, que pueden ser graves o fatales, pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejido. Las IMAR pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de LAG-3 y PD-1/PD-L1. Si bien las IMAR generalmente se manifiestan durante el tratamiento, también pueden manifestarse después de su discontinuación.

La identificación temprana y el tratamiento de las IMAR son esenciales para garantizar un uso seguro. Monitorear de cerca a los pacientes en busca de síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de IMAR subyacentes. Evaluar las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea en condición basal y periódicamente durante el tratamiento. En caso de sospecha de IMAR, realizar los estudios adecuados para descartar etiologías alternativas, incluidas infecciones. Instituir el manejo médico de inmediato, incluida la consulta a especialistas, según corresponda.

Suspender o discontinuar permanentemente *OPDUALAG* según la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración (2.2)*]. En general, si se requiere interrumpir o discontinuar *OPDUALAG*, administrar terapia con corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que el cuadro mejore a Grado 1 o menos. Tras la mejora a Grado 1 o menos, iniciar una reducción gradual de los corticosteroides y continuar disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas IMAR no se controlen con la terapia con corticosteroides.

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

Neumonitis Inmunomediada

OPDUALAG puede causar neumonitis inmunomediada, que puede ser mortal. En pacientes tratados con otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa.

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.7% (13/355) de los pacientes que recibieron *OPDUALAG*, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (2.3%). La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de *OPDUALAG* en el 0.8% y a la suspensión de *OPDUALAG* en el 1.4% de los pacientes.

Se requirieron corticoides sistémicos en el 100% (13/13) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 85% de los 13 pacientes. De los 5 pacientes en los que se suspendió *OPDUALAG* por neumonitis, 5 reiniciaron *OPDUALAG* después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la neumonitis.

Colitis Inmunomediada

OPDUALAG puede causar colitis inmunomediada, definida como la necesidad del uso de corticosteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara. Un síntoma común incluido en la definición de colitis fue la diarrea. Se ha notificado infección o reactivación de citomegalovirus en pacientes con colitis inmunomediada refractaria a los corticosteroides. En caso de colitis refractaria a los corticosteroides, se debe considerar repetir el estudio infeccioso para descartar etiologías alternativas.

Se produjo diarrea o colitis inmunomediada en el 7% (24/355) de los pacientes que recibieron *OPDUALAG*, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (4.5%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de *OPDUALAG* en el 2% y a la suspensión de *OPDUALAG* en el 2.8% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (24/24) de los pacientes con diarrea o colitis. La colitis se resolvió en el 83% de los 24 pacientes. De los 10 pacientes en los que se suspendió *OPDUALAG* por colitis, 9 reiniciaron *OPDUALAG* después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 67% tuvo recurrencia de la colitis.

Hepatitis Inmunomediada

OPDUALAG puede causar hepatitis inmunomediada, definida como la necesidad del uso de corticosteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara.

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 6% (20/355) de los pacientes que recibieron *OPDUALAG*, incluidas reacciones adversas de Grado 4 (0.6%), Grado 3 (3.4%) y Grado 2 (1.4%). La hepatitis condujo a la discontinuación permanente de *OPDUALAG* en el 1.7% y a la suspensión de *OPDUALAG* en el 2.3% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (20/20) de los pacientes con hepatitis. La hepatitis se resolvió en el 70% de los 20 pacientes. De los 8 pacientes en los que se suspendió *OPDUALAG* por hepatitis, 6 reiniciaron *OPDUALAG* después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 50% tuvo recurrencia de la hepatitis.

Endocrinopatías Inmunomediadas

Insuficiencia Suprarrenal

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

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.2% (15/355) de los pacientes que recibieron *OPDUALAG*, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (1.4%) y Grado 2 (2.5%). La insuficiencia suprarrenal condujo a la

discontinuación permanente de *OPDUALAG* en el 1.1% y a la suspensión de *OPDUALAG* en el 0.8% de los pacientes.

Aproximadamente el 87% (13/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 87% (13/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 33% de los 15 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió *OPDUALAG* por insuficiencia suprarrenal, los 3 reiniciaron *OPDUALAG* después de la mejoría de los síntomas.

Hipofisitis

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

Se produjo hipofisitis en el 2.5% (9/355) de los pacientes que recibieron *OPDUALAG*, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.3%) y Grado 2 (1.4%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de *OPDUALAG* en el 0.3% y a la suspensión de *OPDUALAG* en el 0.6% de los pacientes.

Todos los pacientes (9/9) con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (9/9) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 22% de los 9 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió *OPDUALAG* por hipofisitis, ninguno reinició *OPDUALAG* después de la mejoría de los síntomas.

Trastornos Tiroideos

OPDUALAG puede causar trastornos tiroideos inmunomediados. La tiroiditis puede presentarse con o sin endocrinopatía. El hipotiroidismo puede seguir al hipertiroidismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal o tratamiento médico según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente *OPDUALAG* según la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración (2.2)*].

Tiroiditis

Se produjo tiroiditis en el 2.8% (10/355) de los pacientes que recibieron *OPDUALAG*, incluidas reacciones adversas de Grado 2 (1.1%). La tiroiditis no condujo a la discontinuación permanente de *OPDUALAG*. La tiroiditis provocó la suspensión de *OPDUALAG* en el 0.3% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (2/10) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 90% de los 10 pacientes. Para el único paciente en el que se suspendió *OPDUALAG* por tiroiditis, *OPDUALAG* se reinició después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la tiroiditis.

Hipertiroidismo

Se produjo hipertiroidismo en el 6% (22/355) de los pacientes que recibieron *OPDUALAG*, incluidas reacciones adversas de Grado 2 (1.4%). El hipertiroidismo no condujo a la discontinuación permanente de *OPDUALAG*. El hipertiroidismo provocó la suspensión de *OPDUALAG* en el 0.3% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 23% (5/22) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 82% de los 22 pacientes. Para el único paciente en el que se suspendió *OPDUALAG* por hipertiroidismo, *OPDUALAG* se reinició después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia del hipertiroidismo.

Hipotiroidismo

Se produjo hipotiroidismo en el 17% (59/355) de los pacientes que recibieron *OPDUALAG*, incluidas reacciones adversas de Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación permanente de *OPDUALAG* en el 0.3% y a la suspensión de *OPDUALAG* en el 2.5% de los pacientes.

Ninguno de los pacientes con hipotiroidismo requirió corticosteroides sistémicos. El hipotiroidismo se resolvió en el 12% de los 59 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió *OPDUALAG* por hipotiroidismo, 6 reiniciaron *OPDUALAG* después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 33% tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Diabetes Mellitus Tipo 1, que Puede Presentarse con Cetoacidosis Diabética

Monitorear a los pacientes en busca de hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar tratamiento con insulina según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente *OPDUALAG* según la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración (2.2)*].

Se produjo diabetes en el 0.3% (1/355) de los pacientes que recibieron *OPDUALAG*, una reacción adversa de Grado 3 (0.3%) y ningún caso de cetoacidosis diabética. La diabetes no condujo a la discontinuación permanente o la suspensión de *OPDUALAG* en ningún paciente.

Nefritis Inmunomediada con Disfunción Renal

OPDUALAG puede causar nefritis inmunomediada, que se define como la necesidad del uso de esteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara. Suspender o discontinuar permanentemente *OPDUALAG* según la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración (2.2)*].

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 2% (7/355) de los pacientes que recibieron *OPDUALAG*, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (0.8%). La nefritis inmunomediada y la disfunción renal condujeron a la discontinuación permanente de *OPDUALAG* en el 0.8% y a la suspensión de *OPDUALAG* en el 0.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (7/7) de los pacientes con nefritis y disfunción renal. La nefritis y la disfunción renal se resolvieron en el 71% de los 7 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió *OPDUALAG* por nefritis o disfunción renal, 1 reinició *OPDUALAG* después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones Adversas Dermatológicas Inmunomediadas

OPDUALAG puede causar erupciones o dermatitis inmunomediadas, definidas como la necesidad del uso de esteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara. Se ha producido dermatitis exfoliativa, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, con anticuerpos bloqueadores de PD-1/L-1. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar las erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Suspender o discontinuar permanentemente *OPDUALAG* según la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración (2.2)*].

Se produjo erupción inmunomediada en el 9% (33/355) de los pacientes que recibieron *OPDUALAG*, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (3.4%). La erupción inmunomediada no condujo a la discontinuación permanente de *OPDUALAG*. La erupción inmunomediada provocó la suspensión de *OPDUALAG* en el 1.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 88% (29/33) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 70% de los 33 pacientes. De los 5 pacientes en los que se suspendió *OPDUALAG* por

erupción inmunomediada, 4 reiniciaron *OPDUALAG* después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 25% tuvo recurrencia de la erupción inmunomediada.

Miocarditis Inmunomediada

OPDUALAG puede causar miocarditis inmunomediada, que se define como la necesidad del uso de esteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara. El diagnóstico de miocarditis inmunomediada requiere un alto índice de sospecha. Los pacientes con síntomas cardíacos o cardiopulmonares deben ser evaluados para detectar una posible miocarditis. Si se sospecha miocarditis, suspender la dosis, iniciar de inmediato esteroides en altas dosis (prednisona o metilprednisolona de 1 a 2 mg/kg/día) y programar sin demora una consulta de cardiología con estudio de diagnóstico. Si se confirma clínicamente, discontinuar permanentemente *OPDUALAG* por miocarditis de Grado 2-4 [véase *Posología/Dosis y Administración (2.2)*].

Se produjo miocarditis en el 1.7% (6/355) de los pacientes que recibieron *OPDUALAG*, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (1.1%). La miocarditis condujo a la discontinuación permanente de *OPDUALAG* en el 1.7% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (6/6) de los pacientes con miocarditis. La miocarditis se resolvió en el 100% de los 6 pacientes.

Otras Reacciones Adversas Inmunomediadas

Las siguientes IMAR clínicamente significativas ocurrieron con una incidencia de <1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron *OPDUALAG* o se informaron 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: Pericarditis, vasculitis.

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

Oculares: Puede producirse 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 IMAR, 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, incluyendo aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis.

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis (y secuelas asociadas, incluida 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 inmune, rechazo de trasplante de órganos sólidos, rechazo de otros trasplantes (incluido el injerto de córnea).

5.2 Reacciones Relacionadas con la Perfusión

OPDUALAG puede causar reacciones graves relacionadas con la perfusión. Discontinuar *OPDUALAG* en pacientes con reacciones graves o potencialmente fatales relacionadas con la perfusión. Interrumpir o reducir la

velocidad de la perfusión en pacientes con reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión [véase *Posología/Dosis y Administración (2.2)*].

En pacientes que recibieron *OPDUALAG* como perfusión intravenosa de 60 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 7% (23/355) de los pacientes.

5.3 Complicaciones del Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas

Pueden ocurrir complicaciones fatales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador del receptor de PD-1/PD-L1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad hiperaguda de injerto contra huésped (GVHD), GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad venooclusiva hepática después de un acondicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada) [véase *Reacciones Adversas (6.1)*]. Estas complicaciones pueden ocurrir a pesar de la terapia intermedia entre el bloqueo de PD-1/PD-L1 y el HSCT alogénico.

Seguir de cerca a los pacientes en busca de evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir de inmediato. Considerar el beneficio frente a los riesgos del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor de PD-1/PD-L1 antes o después de un HSCT alogénico.

5.4 Toxicidad Embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios realizados en animales, *OPDUALAG* puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto causó un aumento de abortos y muerte prematura de crías. Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con *OPDUALAG* y durante al menos 5 meses después de la última dosis de *OPDUALAG* [véase *Uso en Poblaciones Específicas (7.1, 7.3)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan con mayor detalle en otras secciones de la ficha técnica.

- IMAR 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, 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 diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de *OPDUALAG* se evaluó en el RELATIVITY-047, un ensayo aleatorizado (1:1), a doble ciego, realizado en 714 pacientes con melanoma metastásico o irreseccable no tratado previamente [véase *Estudios*

Clínicos (11)]. Los pacientes recibieron *OPDUALAG* intravenoso (nivolumab 480 mg y relatlimab 160 mg) cada 4 semanas (n=355) o nivolumab 480 mg por perfusión intravenosa cada 4 semanas (n=359). Los pacientes fueron tratados con *OPDUALAG* o nivolumab hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración de la exposición fue de 6 meses (rango: 0 a 31 meses) en los pacientes tratados con *OPDUALAG* y de 5 meses (rango: 0 a 32 meses) en los pacientes tratados con nivolumab.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes tratados con *OPDUALAG*. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con *OPDUALAG* fueron insuficiencia suprarrenal (1.4%), anemia (1.4%), colitis (1.4%), neumonía (1.4%), infarto agudo de miocardio (1.1%), dolor de espalda (1.1%), diarrea (1.1%), miocarditis (1.1%) y neumonitis (1.1%). Se produjo una reacción adversa mortal en 3 (0.8%) pacientes que fueron tratados con *OPDUALAG*; estas incluyeron linfocitosis hemofagocítica, edema agudo de pulmón y neumonitis.

OPDUALAG se discontinuó permanentemente debido a reacciones adversas en el 18% de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente de *OPDUALAG* en $\geq 1\%$ de los pacientes incluyeron miocarditis (1.7%) y neumonitis (1.4%).

Se produjeron interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron *OPDUALAG*. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron *OPDUALAG* fueron diarrea (3.9%), aumento de troponina (3.9%), aumento de AST (2.8%), aumento de troponina T (2.8%), aumento de ALT (2.3%), artralgia (2.3%), hipotiroidismo (2.3%), anemia (2%), fatiga (2%), neumonitis (2%) y exantema (2%).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) que ocurrieron en pacientes tratados con *OPDUALAG* fueron dolor musculoesquelético (45%), fatiga (39%), erupción cutánea (28%), prurito (25%) y diarrea (24%). Las anomalías de laboratorio más comunes ($\geq 20\%$) que ocurrieron en pacientes tratados con *OPDUALAG* fueron disminución de la hemoglobina (37%), disminución de los linfocitos (32%), aumento de AST (30%), aumento de ALT (26%) y disminución del sodio (24%).

Las Tablas 3 y 4 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el estudio RELATIVITY-047.

Tabla 3: Reacciones Adversas en $\geq 15\%$ de los Pacientes - RELATIVITY-047

Reacción adversa	OPDUALAG (n=355)		Nivolumab (n=359)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^a	45	4.2	31	1.7
Generales				
Fatiga	39	2	29	0.6
Piel y tejido Subcutáneo				
Erupción ^a	28	1.4	21	1.9
Prurito	25	0	17	0.6
Gastrointestinales				
Diarrea ^a	24	2	17	1.4
Náuseas	17	0.6	14	0
Sistema nervioso				
Dolor de cabeza	18	0.3	12	0.3
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^a	17	0	14	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				

Tabla 3: Reacciones Adversas en $\geq 15\%$ de los Pacientes - RELATIVITY-047

Reacción adversa	OPDUALAG (n=355)		Nivolumab (n=359)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Disminución del apetito	15	0.6	7	0.3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^a	15	0.3	11	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v5.

^a Incluye varios términos.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en $< 15\%$ de los pacientes que recibieron *OPDUALAG* incluyeron vitiligo, insuficiencia suprarrenal, miocarditis y hepatitis.

Tabla 4: Anormalidades de Laboratorio ($\geq 15\%$) que Empeoraron desde la Condición Basal^a en Pacientes que Recibieron *OPDUALAG* en el RELATIVITY-047

Anormalidad de Laboratorio	OPDUALAG ^a		Nivolumab ^a	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de AST	30	2.3	22	1.4
Aumento de ALT	26	3.2	25	2
Disminución de sodio	24	1.2	21	0.6
Aumento de fosfatasa alcalina	19	0.6	17	0.9
Aumento de creatinina	19	0	16	0
Hematología				
Disminución de hemoglobina	37	2.7	31	3.5
Disminución de linfocitos	32	2.5	24	2.9

^a La incidencia de cada análisis se basa en la cantidad de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de *OPDUALAG* (rango: 280 a 342 pacientes) y grupo de nivolumab (rango: 276 a 345 pacientes).

7 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

7.1 Embarazo

Resumen del Riesgo

Sobre la base de los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, *OPDUALAG* puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de nivolumab a monos *cynomolgus* desde el inicio de la organogénesis hasta el parto causó un aumento de abortos y muerte prematura de crías (véase *Datos*). Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la placenta; por lo tanto, nivolumab y relatlimab tienen el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Es probable que los efectos de *OPDUALAG* sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No hay datos disponibles sobre *OPDUALAG* en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo asociado al fármaco. Informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

En la población general de EE. UU., el riesgo de referencia estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en Animales

OPDUALAG concentrado para solución para perfusión para uso intravenoso contiene nivolumab y relatlimab [véase Descripción (8)].

Nivolumab:

Una función de la vía de PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo manteniendo la tolerancia inmunológica al feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y posnatal se evaluaron 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 superiores a los observados con la dosis clínica de 3 mg/kg (basado en el AUC). La administración de nivolumab dio lugar a un aumento no relacionado con la dosis de abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. En las crías supervivientes (18 de 32 en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo) de monos cynomolgus tratados con nivolumab, no hubo malformaciones aparentes ni efectos sobre los parámetros neuroconductuales, inmunológicos o patológicos clínicos durante el período posnatal de 6 meses.

Relatlimab:

No se dispone de datos en animales sobre relatlimab. Los efectos de un anticuerpo anti-LAG-3 sucedáneo murino se evaluaron en ratones utilizando modelos de cría singénicos y alogénicos. Cuando se administraron anticuerpos anti-LAG-3 a partir del día 6 de gestación, no hubo efectos maternos ni de desarrollo en las crías singénicas o alogénicas.

7.2 Mujeres en Período de Lactancia

Resumen del Riesgo

No hay datos sobre la presencia de nivolumab y relatlimab en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Debido a que nivolumab y relatlimab pueden excretarse en la leche materna humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en el lactante, aconsejar a las pacientes que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con *OPDUALAG* ni durante al menos 5 meses después de la última dosis [véase *Farmacocinética* (9.3)].

7.3 Hombres y Mujeres en Edad Fértil

OPDUALAG puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (7.1)].

Pruebas de Embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes de iniciar *OPDUALAG* [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (7.1)].

Anticoncepción

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 5 meses después de la última dosis de *OPDUALAG* [véase *Farmacología Clínica* (9.3)].

7.4 Uso Pediátrico

La seguridad y la eficacia de *OPDUALAG* para el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico se ha establecido en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores que pesen al menos 40 kg. El uso de *OPDUALAG* para esta indicación está respaldado por la evidencia de un estudio adecuado y bien controlado en adultos, y en análisis de datos adicionales que sugieren que la exposición a nivolumab y a relatlimab en pacientes

pediátricos de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg dará como resultado una seguridad y una eficacia similares a las de los adultos. La farmacocinética de los anticuerpos monoclonales y el curso del melanoma irreseccable o metastásico son lo suficientemente similares en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más para permitir la extrapolación de datos de pacientes adultos a pacientes pediátricos de 12 años o más (que pesen al menos 40 kg). No se ha establecido una dosis recomendada para pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores que pesen menos de 40 kg [véase *Reacciones Adversas (6.1)*, *Farmacología Clínica (9.3)* y *Estudios Clínicos (11)*].

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de *OPDUALAG* en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores que pesen menos de 40 kg, ni en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad.

7.5 Uso Geriátrico

De los 355 pacientes tratados con *OPDUALAG* en el RELATIVITY-047, el 47% de los pacientes tenía 65 años o más, el 29% tenía entre 65 y 74 años, el 17% tenía entre 75 y 84 años, y el 1.7% tenía 85 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

8 DESCRIPCIÓN

Nivolumab y relatlimab es una combinación de dosis fija de dos anticuerpos monoclonales (mAb) IgG4 kappa. Nivolumab es un anticuerpo bloqueador del receptor 1 de muerte programada (PD-1) que tiene una masa molecular calculada de 146 kDa y se expresa en una línea celular recombinante de ovario de hámster chino (CHO). Relatlimab es un anticuerpo bloqueador del gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3) que tiene una masa molecular calculada de 148 kDa y se expresa en una línea celular recombinante de CHO.

OPDUALAG (nivolumab y relatlimab) concentrado para solución para perfusión es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla, que puede contener pocas partículas translúcidas a blancas. *OPDUALAG* se presenta como 240 mg de nivolumab y 80 mg de relatlimab en un vial monodosis de 20 mL para uso intravenoso. Cada mL de solución de *OPDUALAG* contiene 12 mg de nivolumab, 4 mg de relatlimab, histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, ácido pentético, polisorbato 80, sacarosa y agua para inyección. El pH es 5.8.

9 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01FY02

9.1 Mecanismo de Acción

Relatlimab es un anticuerpo monoclonal de IgG4 humana que se une al receptor de LAG-3, bloquea la interacción con sus ligandos, incluido el MHC II, y reduce la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por la vía de LAG-3. El antagonismo de esta vía promueve la proliferación de células T y la secreción de citoquinas.

La unión de los ligandos de PD-1, PD-L1 y PD-L2, al receptor de PD-1 que se encuentra en las células T inhibe la proliferación de células T y la producción de citoquinas. En algunos tumores se produce la regulación al alza de los ligandos de PD-1, y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunitaria activa de los tumores por parte de los linfocitos T. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal de IgG4 humana que se une al receptor de PD-1, bloquea la interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2, y reduce la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por la vía de PD-1, incluida la respuesta inmunitaria antitumoral. En modelos de tumores de ratones singénicos, el bloqueo de la actividad de PD-1 dio por resultado una disminución del crecimiento tumoral.

La combinación de nivolumab (anti-PD-1) y relatlimab (anti-LAG-3) da como resultado una mayor activación de las células T en comparación con la actividad de cualquiera de los anticuerpos solos. En modelos de tumores murinos singénicos, el bloqueo de LAG-3 potencia la actividad antitumoral del bloqueo de PD-1, inhibiendo el crecimiento tumoral y promoviendo la regresión tumoral.

9.2 Farmacodinámica

La relación exposición-respuesta y el curso temporal de la respuesta farmacodinámica para la seguridad y la eficacia de *OPDUALAG* no se han caracterizado completamente.

9.3 Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de relatlimab luego de la administración de *OPDUALAG* se caracterizó en pacientes con cáncer que recibieron relatlimab de 20 a 800 mg cada 2 semanas (0.25 a 10 veces la dosis recomendada aprobada) o de 160 a 1440 mg cada 4 semanas (1 a 9 veces la dosis recomendada aprobada), ya sea como monoterapia o en combinación con dosis de nivolumab de 80 o 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas.

Las concentraciones de relatlimab en estado estacionario se alcanzaron a las 16 semanas con un régimen cada 4 semanas, y la acumulación sistémica fue de 1.9 veces. La concentración promedio (C_{prom}) de relatlimab después de la primera dosis aumentó de manera proporcional a la dosis con dosis ≥ 160 mg cada 4 semanas.

Siguiendo la dosis recomendada, la media geométrica [coeficiente de variación (CV%)] de las concentraciones máxima y promedio ($C_{\text{máx}}$ y C_{prom}) de relatlimab en estado estacionario fueron 62.2 (30%) y 28.8 (45%) $\mu\text{g/mL}$, respectivamente; y la $C_{\text{máx}}$ y C_{prom} medias de nivolumab en estado estacionario fueron 187 (33%) y 94.4 (43%) $\mu\text{g/mL}$, respectivamente.

En el RELATIVITY-047, la concentración mínima ($C_{\text{mín}}$) por media geométrica de nivolumab en estado estacionario en el brazo de *OPDUALAG* fue comparable con la del brazo de nivolumab.

Distribución

El volumen de distribución por media geométrica (CV%) en estado estacionario de relatlimab es de 6.6 L (20%), y 6.6 L (19%) de nivolumab.

Eliminación

La depuración por media geométrica (CV%) de relatlimab es de 5.5 mL/h (41%) en estado estacionario, un 10% más baja que después de la primera dosis [6 mL/h (39%)]. Después de la administración de *OPDUALAG* (nivolumab 480 mg y relatlimab 160 mg administrados cada 4 semanas), la vida media efectiva ($t_{1/2}$) por media geométrica (CV%) de relatlimab es de 26.2 días (37%).

La depuración por media geométrica (CV%) de nivolumab es de 7.6 mL/h (40%) en estado estacionario, un 21% más baja que después de la primera dosis [9.6 mL/h (40%)], y la $t_{1/2}$ terminal es de 26.5 días (36%).

Poblaciones Específicas

Los siguientes factores no tuvieron un efecto clínicamente importante sobre la depuración de nivolumab y relatlimab: edad (17 a 92 años), sexo, raza (blanca, asiática y negra/afroamericana), insuficiencia renal leve o moderada (eGFR de 30 a 89 mL/min/1.73 m²), insuficiencia hepática leve (bilirrubina total [TB] menor o igual al límite superior del rango normal [ULN] y AST mayor al ULN o TB mayor a 1 a 1.5 veces el ULN y cualquier valor de AST) o insuficiencia hepática moderada (TB mayor a 1.5 a 3 veces el ULN y cualquier valor de AST). Se desconocen los efectos de la insuficiencia renal grave o la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de nivolumab y relatlimab.

Pacientes Pediátricos:

Se espera que las exposiciones a nivolumab y relatlimab en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores que pesan al menos 40 kg estén en el rango de la misma exposición que en pacientes adultos a la dosis recomendada.

9.4 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Las diferencias en los distintos métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antifármaco en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos antifármaco en otros estudios, incluidos los estudios de productos de nivolumab y relatlimab, o productos de nivolumab.

Durante el período de tratamiento inicial de 24 meses en el RELATIVITY-047, la incidencia de:

- anticuerpos anti-nivolumab y anticuerpos neutralizantes en el grupo de *OPDUALAG* fue del 3.8% (11/288) y del 0.3% (1/288), respectivamente, similar a la observada en el grupo de nivolumab: 5.9% (16/272) y 0.4% (1/272), respectivamente.
- anticuerpos anti-relatlimab y anticuerpos neutralizantes en el grupo de *OPDUALAG* fue del 5.6% (16/286) y del 0.3% (1/286), respectivamente.

Debido a la baja incidencia de anticuerpos antifármaco, se desconoce el efecto de estos anticuerpos en la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad o la eficacia de *OPDUALAG*.

10 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

10.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Disfunción de la Fertilidad

OPDUALAG contiene nivolumab y relatlimab.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial de carcinogenicidad o genotoxicidad de nivolumab o relatlimab. No se han realizado estudios de fertilidad con nivolumab o relatlimab.

10.2 Toxicología y/o Farmacología Animal

En modelos animales, la inhibición de la señalización de PD-1 aumentó la gravedad de algunas infecciones y mejoró las respuestas inflamatorias. Los ratones knockout para PD-1 infectados con *Mycobacterium tuberculosis* exhibieron una sobrevida marcadamente menor en comparación con los controles de tipo salvaje, lo que se correlacionó con una mayor proliferación bacteriana y respuestas inflamatorias en estos animales. También se demostró que el bloqueo de PD-1 con un anticuerpo anti-PD-1 de primate exacerba la infección por *M. tuberculosis* en macacos rhesus. Los ratones knockout para PD-1 y PD-L1 que recibieron el anticuerpo bloqueador de PD-L1 también mostraron una disminución de la sobrevida después de la infección con el virus de la coriomeningitis linfocítica.

La inhibición de PD-1 y LAG-3 da como resultado autoinmunidad en modelos preclínicos. Los ratones deficientes tanto en PD-1 como en LAG-3 desarrollan autoinmunidad sistémica letal que incluye miocarditis.

En un estudio de 1 mes en monos que recibieron nivolumab y relatlimab, se observó inflamación en el sistema nervioso central (plexo coroideo, vasculatura, meninges, médula espinal) y el tracto reproductivo (epidídimo, vesículas seminales y testículos).

11 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de *OPDUALAG* se investigó en el RELATIVITY-047 (NCT03470922), un ensayo aleatorizado (1:1), a doble ciego, realizado en 714 pacientes con melanoma en Estadio III o IV metastásico o irreseccable no tratado

previamente. Se permitió que los pacientes hubieran recibido tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo para el melanoma: se permitieron inhibidores anti-PD-1, anti-CTLA-4 o BRAF-MEK si se recibieron al menos 6 meses entre la última dosis del tratamiento y la fecha de recurrencia; se permitió la terapia con interferón si la última dosis fue al menos 6 semanas antes de la aleatorización. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran tratamiento sistémico con dosis moderadas o altas de corticosteroides o medicamentos inmunosupresores, melanoma uveal, y metástasis cerebrales o leptomeningeas activas o no tratadas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir *OPDUALAG* (nivolumab 480 mg y relatlimab 160 mg) por perfusión intravenosa cada 4 semanas (n=355) o nivolumab 480 mg por perfusión intravenosa cada 4 semanas (n=359) hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por expresión tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$) utilizando una prueba PD-L1 IHC 28-8 pharmDx, expresión de LAG-3 ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$) utilizando una prueba de ensayo clínico, estado de mutación BRAF V600 (mutación V600 positiva frente a tipo salvaje) y estadio M según el sistema de estadificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC), versión 8 (M0/M1 cualquier [0] frente a M1 cualquier [1]).

La principal medida de resultados de eficacia fue la sobrevida libre de progresión (PFS) determinada por Revisión Central Independiente bajo Ciego (BICR) utilizando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1). Las medidas adicionales de resultados de eficacia fueron la sobrevida global (OS) y la tasa de respuesta general (ORR) determinada por BICR usando los criterios RECIST v1.1. Las evaluaciones tumorales se realizaron 12 semanas después de la aleatorización y continuaron cada 8 semanas hasta la semana 52, y luego cada 12 semanas.

Las características de la población del ensayo fueron las siguientes: mediana de edad 63 años (rango: 20 a 94); 58% sexo masculino; 97% blancos, 0.7% afroamericanos, 0.1% indígenas americanos/nativos de Alaska, 7% hispanos; y el estado funcional ECOG fue 0 (67%) o 1 (33%). Las características de la enfermedad fueron: expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (41%), expresión de LAG-3 $\geq 1\%$ (75%), enfermedad en Estadio IV según el AJCC (92%), enfermedad M1c (39%); enfermedad M1d (2.4%), LDH elevada (36%) y melanoma con mutación BRAF V600 positiva (39%).

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS para los pacientes aleatorizados al brazo de *OPDUALAG* en comparación con el brazo de nivolumab. El análisis final de OS no fue estadísticamente significativo. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 5 y la Figura 1.

Tabla 5: Resultados de Eficacia en el RELATIVITY-047

	OPDUALAG N=355	Nivolumab N=359
Sobrevida Libre de Progresión^{a,b}		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	180 (51)	211 (59)
Mediana (meses) ^c (IC del 95%)	10.1 (6.4, 15.7)	4.6 (3.4, 5.6)
Cociente de riesgo ^d (IC del 95%)	0.75 (0.62, 0.92)	
Valor p ^e	0.0055	
Sobrevida Global^f		
Muertes (%)	137 (39)	160 (45)
Mediana en meses (IC del 95%)	NR (34.2, NR)	34.10 (25.2, NR)

Tabla 5: Resultados de Eficacia en el RELATIVITY-047

	OPDUALAG N=355	Nivolumab N=359
Cociente de riesgo ^d (IC del 95%)	0.80 (0.64, 1.01)	
Valor p ^e	NS ^g	
Tasa de Respuesta General^{a,f,h}, n (%) (IC del 95%)	153 (43) (38, 48)	117 (33) (28, 38)
Tasa de respuesta completa (%)	58 (16)	51 (14)
Tasa de respuesta parcial (%)	95 (27)	66 (18)

^a Evaluado por BICR.

^b Análisis final de PFS.

^c Estimación de Kaplan-Meier.

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

^e Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

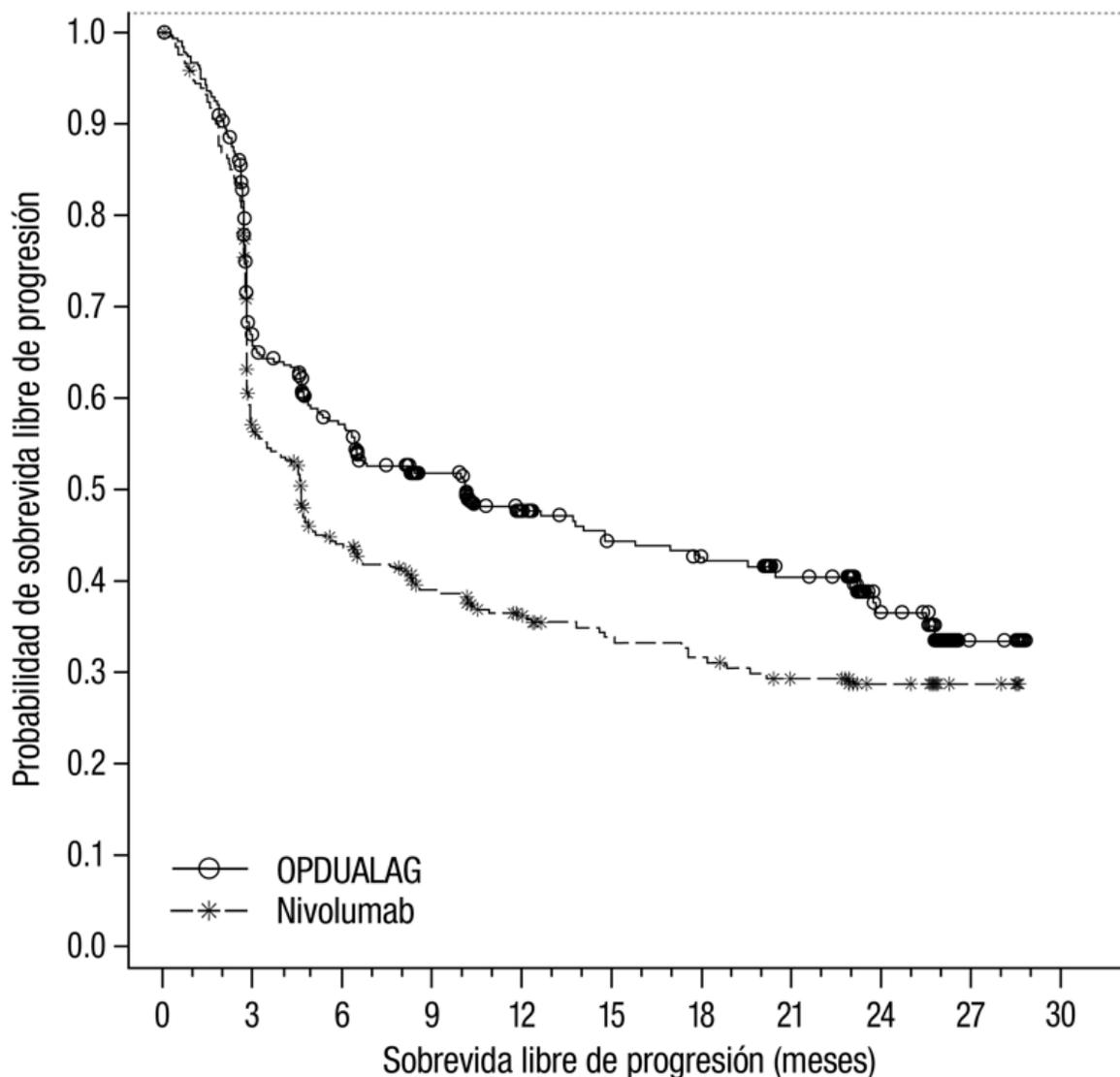
^f En el momento del análisis final de OS, que se basó en los eventos y se produjo después del análisis final de la PFS.

^g No significativo a un nivel alfa de 0.04302.

^h No evaluado formalmente según la jerarquía de pruebas.

NR = No alcanzado.

Figura 1: Sobrevida Libre de Progresión - RELATIVITY-047



Número de pacientes en riesgo

OPDUALAG

355 201 163 132 99 81 75 67 30 6

Nivolumab

359 174 124 94 72 61 57 49 27 6

12 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea el inserto para el paciente ubicado en la caja del medicamento.

Reacciones Adversas Inmunomediadas (IMAR)

Informar a los pacientes del riesgo de IMAR que pueden requerir tratamiento con corticosteroides y la suspensión o discontinuación de *OPDUALAG*, que incluyen:

- Neumonitis: Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato si presentan un cuadro nuevo o un empeoramiento de tos, dolor de pecho o dificultad para respirar [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

- Colitis: Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de diarrea o dolor abdominal intenso [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Hepatitis: Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de ictericia, náuseas o vómitos intensos, dolor en el lado derecho del abdomen, letargo, o aparición fácil de moretones o sangrado [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Endocrinopatías: Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de signos o síntomas de hipofisitis, insuficiencia suprarrenal, tiroiditis, hipotiroidismo, hipertiroidismo y diabetes mellitus [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Nefritis con disfunción renal: Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de signos o síntomas de nefritis, incluida disminución de la producción de orina, sangre en la orina, hinchazón de tobillos, pérdida de apetito y cualquier otro síntoma de disfunción renal [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Reacciones adversas dermatológicas: Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de erupción cutánea [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Miocarditis: Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico de inmediato en caso de signos o síntomas de un cuadro nuevo o empeoramiento de dolor torácico, palpitaciones, dificultad para respirar, fatiga o hinchazón de tobillos [véase *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Reacciones Relacionadas con la Perfusión

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

Complicaciones del HSCT Alogénico

- Informar a los pacientes sobre el riesgo potencial de complicaciones posteriores al trasplante [véase *Advertencias y Precauciones (5.3)*].

Toxicidad Embriofetal

- Aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto y que deben informar a su médico sobre un embarazo conocido o sospechado [véase *Advertencias y Precauciones (5.4)*, *Uso en Poblaciones Específicas (7.1)*].
- Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con *OPDUALAG* y durante al menos 5 meses después de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas (7.3)*].

Lactancia

- Advertir a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con *OPDUALAG* ni durante 5 meses después de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas (7.2)*].

13 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se dispone de información.

14 SOBREDOSIS

No se dispone de información.

15 CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se dispone de información.

16 DATOS FARMACÉUTICOS:

16.1 Lista de Excipientes

Ver sección Fórmula Cualicuantitativa.

16.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, *OPDUALAG* no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con las soluciones diluyentes mencionadas en la sección 2.3 Preparación y Administración.

16.3 Periodo de validez

Envase Cerrado:

Tiempo de vida útil: 36 meses.

Solución Diluida:

Luego de la preparación, almacenar la solución diluida a temperatura entre 15°C y 25°C (59°F y 77°F) y luz ambiente durante no más de 8 horas desde el momento de la preparación hasta el final de la perfusión. Desechar la solución preparada si no se usa dentro de las 8 horas desde el momento de la preparación; o en condiciones de refrigeración de 2°C a 8°C (36°F a 46°F) con protección contra la luz durante no más de 24 horas desde el momento de la preparación, lo que incluye el tiempo permitido para que la bolsa de perfusión alcance temperatura ambiente y la duración de la perfusión. Desechar la solución preparada si no se usa dentro de las 24 horas desde el momento de la preparación.

No congelar.

Desechar los viales parcialmente usados o los viales vacíos después de la preparación de la perfusión.

16.4 Precauciones Especiales de Conservación

Almacenar *OPDUALAG* bajo refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C. Proteger *OPDUALAG* 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.

Para la solución diluida, ver sección 16.3 Periodo de validez.

16.5 Naturaleza y Contenido del Envase

OPDUALAG (nivolumab y relatlimab) concentrado para solución para perfusión, es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla, esencialmente libre de partículas visibles.

OPDUALAG está disponible de la siguiente manera:

Forma de Presentación: Caja de cartón conteniendo 01 vial de vidrio tipo I incoloro con tapón de goma de clorobutilo de color gris y un precinto de aluminio con tapa de polipropileno Flip-off de color amarillo x 20 mL.

16.6 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.

Fecha de Revisión: Marzo 2024