

Contenido	
ACTA No. 11 DE 2025 Primera parte	2
ORDEN DEL DÍA.....	2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM.....	2
3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES	3
3.4.1 Medicamentos de Síntesis	3
3.4.1.1 GAVISCON® DOBLE ACCION TABLETAS	3
3.4.1.2 TAGRISO® 40 mg	5
3.4.1.3 TAGRISO® 80 mg	26
3.4.1.4 TALZENNA® 0,25 mg CÁPSULAS.....	47
3.4.1.5 XTANDI® 40 mg CÁPSULAS	61
3.4.1.6 LURAP® 40.....	68
3.4.1.7 LURAP® 80.....	75
3.4.1.8 DECAPEPTYL® 11.25 mg	81
3.4.2 Medicamentos Biológicos	88
3.4.2.1 ADCETRIS®.....	88
3.4.2.2 OPDIVO® 40 mg/4 mL	92
3.4.2.3 OPDIVO® 100 mg/10 mL	180
3.4.2.4 KEYTRUDA® 100 mg.....	268
3.4.2.5 REBLOZYL®.....	298
3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.....	306
3.5.1 METALYSE® 10.000 U (50mg) POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE	306
3.5.2 STRENSIQ® 40 mg/mL SOLUCIÓN PARA INYECCION	316

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 11 DE 2025 Primera parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 28, 29, 30, 31 DE OCTUBRE Y 04, 05, 06, 07 DE NOVIEMBRE DE 2025

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
- 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos**
- 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Ana Maria Riaño Sanchez
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Julian Antonio Eljach Pacheco
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:

Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1 Medicamentos de Síntesis

3.4.1.1 GAVISCON® DOBLE ACCION TABLETAS

Expediente : 20138655
Radicado : 20221091821 / 20251136310
Fecha : 22/05/2025
Interesado : RB (HEALTH) COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene alginato de sodio 250 mg; carbonato de calcio 187,5 mg; bicarbonato de sodio 106,5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, dolor epigástrico o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025000945 emitido mediante Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.2, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicados 20221091821 / 20251136310 el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025000945 emitido mediante Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.2, para continuar con la aprobación de modificación de indicaciones del medicamento Gaviscon® doble acción tableta que contiene alginato de sodio 250 mg; carbonato de calcio 187.5 mg; bicarbonato de sodio 106.5 mg.

La Sala encuentra que la modificación solicitada consistía en incluir la palabra indigestión en la indicación previamente aprobada para que quedara así: “Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, indigestión, dolor epigástrico

o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico, acidez gástrica durante el embarazo”.

La Sala recomendó precisar la indicación en el mismo sentido de lo inicialmente aprobado, en donde se expresa claramente que es ***“...cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico...”*** de manera que la propuesta de la Sala para nada modifica la esencia de la indicación aprobada previamente, simplemente se acoge a la definición de indicación del Decreto 677 ***“Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento”***; la Sala considera que incluir en la indicación un listado más o menos extenso de síntomas y signos no contribuye a un uso adecuado del medicamento.

El interesado argumenta que cumple con todos los requisitos de la Resolución 0886 de 2004 para ser considerado un medicamento de venta libre, en particular el apartado 2: ***“Ser medicamentos que el consumidor puede adquirir sin la mediación del prescriptor y que están destinados a la prevención, tratamiento o alivio de síntomas, signos o enfermedades leves que son reconocidas adecuadamente por los usuarios”***.

La Sala considera que la indicación que propone el interesado claramente señala que es cuando los síntomas tienen como causa el reflujo gastroesofágico, condición clínica que requiere diagnóstico endoscópico preferiblemente y tratamiento médico.

También cita el numeral 3 del artículo 15 de la Resolución 1896 de 2023 que regula la promoción de medicamentos: ***“Señalar las indicaciones o usos de estos productos, las cuales, deben ser escritas en idioma castellano, utilizando un lenguaje claro que no genere confusión a los consumidores; ciñéndose a la verdad, expresando en forma clara y precisa lo referente a las indicaciones autorizadas”***.

El precitado apartado hace referencia a las características de publicidad de medicamentos de venta libre ***“Ser medicamentos que el consumidor puede adquirir sin la mediación del prescriptor y que están destinados a la prevención, tratamiento o alivio de síntomas, signos o enfermedades leves que son reconocidas adecuadamente por los usuarios”***. Sin embargo, el reflujo gastroesofágico no es una condición leve adecuadamente reconocida por los pacientes.

Menciona también que estas indicaciones se encuentran aprobadas en países con alta vigilancia sanitaria. Sin embargo, según la normativa colombiana, esto no es vinculante.

El interesado considera que la propuesta de indicación de la Sala contraría sus intereses, pues da ventaja a competidores de composición similar; transgrede los principios de buenas prácticas regulatorias propuestos por la OMS, pues la considera no proporcional, ineficiente y no suficientemente flexible; y vulnera un derecho adquirido produciendo un perjuicio irremediable.

La Sala aclara que esta indicación aplica a todo medicamento de composición similar y considera que precisar las indicaciones, a la luz del estado del arte, de medicamentos que

puedan o no tener larga trayectoria en el mercado, no transgrede los principios de buena práctica regulatoria de la OMS ni vulnera derechos adquiridos, pues simplemente es una actualización de la información.

Por lo anterior, la Sala ratifica el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.2, en el sentido de recomendar no aprobar la solicitud de cambio de indicación, y debe quedar así: ***“Tratamiento coadyuvante de los síntomas del reflujo gastroesofágico”***. Este concepto aplica para todos los productos con principios activos: Alginato de Sodio + Carbonato de Calcio + Bicarbonato de sodio.

3.4.1.2 TAGRISSO® 40 mg

Expediente : 20135473
Radicado : 20231327990 / 20251097473
Fecha : 11/04/2025
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene osimertinib mesilato 47.7 mg equivalentes a osimertinib 40 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tagrisso® (osimertinib) está indicado para:

- El tratamiento adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) cuyos tumores tienen delecciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- El tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tengan delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- El tratamiento de pacientes adultos con NSCLC positivo para mutación del EGFR T790M localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de terapia EGRF TKI.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025000790 emitido mediante Acta No. 26 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.5, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

- Información para prescribir Clave 1-2025 VV-RIM-08259150 v1.0, allegado mediante radicado No. 20251097473
- Inserto para el paciente Clave 1-2025 VV-RIM-08259132 v1.0, allegado mediante radicado No. 20251097473

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20231327990 / 20251097473, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2025000790 emitido mediante Acta No. 26 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.5, para continuar con la aprobación de modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias y reacciones adversas, y aprobación de información para prescribir clave 1-2025 VV-RIM-08259150 v1.0 e inserto para el paciente clave 1-2025 VV-RIM-08259132 v1.0, allegados mediante radicado No. 20251097473, para el medicamento Tagrisso® 40 mg, principio activo osimertinib, en la nueva indicación: *“en combinación con Quimioterapia basada en pemetrexed y platino para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tienen delecciones en el exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución en el exón 21 (L858R)”*.

La Sala recomendó requerir al interesado para que presente datos más maduros del efecto en sobrevida global y los resultados en las evaluaciones de calidad de vida del estudio NCT04035486 (FLAURA2, D5169C00001, Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC) que permitan disminuir la incertidumbre en la valoración del balance beneficio-riesgo.

El interesado presenta el segundo análisis provisional de sobrevida global (OS) basado en la data de corte (DCO) del 8 de enero de 2024, con un incremento en la madurez de la sobrevida global del 26.8% (149 eventos/557 pacientes, 71 y 78 eventos respectivamente, primer análisis provisional del 03 de abril de 2023) al 40.6% (226 eventos/557 pacientes, 100 y 126 eventos respectivamente) con una fracción de información del 67.7% (226/334 eventos), donde la mediana de OS no fue calculable (NC; IC 95%: 38.0 - NC) en el grupo de osimertinib + quimioterapia y fue de 36.7 meses (IC 95%: 33.2 - NC) en el grupo de osimertinib, y un HR = 0.75 (IC 95%: 0.57 - 0.97; p = 0.028). El análisis actualizado de la OS no alcanzó significación estadística, ya que en este momento se requeriría un valor p < 0.000001 dado el gasto alfa acordado de 10⁻⁶. La estimación final de la OS se realizará cuando los datos alcancen aproximadamente el 60% de madurez, es decir, cuando se hayan producido aproximadamente 334 muertes (en ambos grupos).

Asimismo, allega los mismos resultados de calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) correspondientes al análisis primario DCO del 3 de abril de 2023. Las tasas de cumplimiento de las visitas relacionadas con resultados informados por los pacientes de la Versión de los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (PRO-CTCAE) fueron ≥ 85 % en ambos grupos de tratamiento y se mantuvieron ≥ 75 % en la semana 82. Los puntajes promedio globales fueron inferiores en el grupo tratado con osimertinib más quimioterapia (3.32; IC 95%: 1.67–4.98) en comparación con el grupo de monoterapia con osimertinib (7.38; IC 95%: 5.70–9.07). Durante la fase de inducción, se observó un

empeoramiento leve y no clínicamente significativo en síntomas como fatiga y pérdida de apetito en el grupo combinado, con mejoría posterior en la fase de mantenimiento.

Los eventos adversos (EA) de grado ≥ 3 fueron predominantemente hematológicos (neutropenia y anemia) en el grupo combinado, en concordancia con el perfil esperado de toxicidad por quimioterapia. La interrupción del tratamiento con osimertinib ocurrió en el 11% de los pacientes del grupo combinado y en el 6% del grupo de monoterapia, siendo las causas más frecuentes la enfermedad pulmonar intersticial (2 %) y la neumonitis (1 %) en ambos grupos. La adición de quimioterapia mostró un impacto mínimo en la interrupción del tratamiento con osimertinib.

Adicionalmente, la Sala encuentra que, en un corte de datos del 12 de junio de 2025, con un incremento en la madurez de la sobrevida global del 57% (315 eventos/557 pacientes, 144 y 171 eventos respectivamente), se obtuvo una mediana de OS de 47.5 (IC95%: 41.0 – NC) en el grupo de osimertinib + quimioterapia y de 37.6 meses (IC 95%: 33.2 – 43.2) en el grupo de osimertinib, y un HR = 0.77 (IC 95%: 0.61 - 0.96; p = 0.0202).

Por lo anterior la Sala recomienda aprobar la nueva indicación, quedando así:

Indicaciones:

TAGRISSO® (osimertinib) como monoterapia está indicado para:

- El tratamiento adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) cuyos tumores tienen delecciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- El tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tengan delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- El tratamiento de pacientes adultos con NSCLC positivo para mutación del EGFR T790M localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de terapia EGRF TKI.

TAGRISSO® (osimertinib) está indicado en combinación con:

- **Quimioterapia basada en pemetrexed y platino para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tienen delecciones en el exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución en el exón 21 (L858R).**

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Indicaciones:

TAGRISSO® (osimertinib) como monoterapia está indicado para:

- El tratamiento adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) cuyos tumores tienen delecciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- El tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tengan delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- El tratamiento de pacientes adultos con NSCLC positivo para mutación del EGFR T790M localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de terapia EGRF TKI.

TAGRISSO® (osimertinib) está indicado en combinación con:

- **Quimioterapia basada en pemetrexed y platino para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tienen delecciones en el exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución en el exón 21 (L858R).**

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con TAGRISSO® debe ser iniciado por un médico experimentado en el uso de terapias contra el cáncer.

Al considerar la posibilidad de usar TAGRISSO® se debe determinar el estado de mutación del EGFR usando un método de prueba validado para detectar:

- Delecciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) (en especímenes tumorales para tratamiento adyuvante y especímenes tumorales o plasmáticos para tratamiento de primera línea.
- Mutaciones de T790M (en especímenes tumorales o plasmáticos luego de progresión durante o después de tratamiento con un EGFR TKI).

Posología

Monoterapia

La dosis recomendada de TAGRISSO® es 80 mg de osimertinib una vez al día.

Terapia de combinación

La dosis recomendada de TAGRISSO® es de 80 mg de osimertinib una vez al día cuando se toma con pemetrexed y quimioterapia basada en platino.

Consulte la Información del producto de pemetrexed y cisplatino o carboplatino para obtener la información de dosificación respectiva.

Duración del tratamiento

Los pacientes en el contexto adyuvante deben recibir tratamiento hasta que ocurra recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. No se ha estudiado la duración del tratamiento durante más de 3 años.

Los pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico deben recibir tratamiento con TAGRISSO® hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Dosis omitida

Si se omite una dosis de TAGRISSO®, reponga la dosis a menos que la siguiente dosis esté programada dentro de las 12 horas siguientes.

TAGRISSO® se puede tomar con o sin alimentos a la misma hora todos los días.

Ajustes de la dosis

Se puede requerir interrupción de la dosificación y/o reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Si se requiere reducción de la dosis, entonces se debe reducir la dosis de TAGRISSO® a 40 mg una vez al día. En la Tabla 1 se muestran las guías para reducir la dosis a causa de toxicidad por reacciones adversas.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas para la dosis de TAGRISSO®

Órgano blanco	Reacción adversa ^a	Modificación de la dosis
<i>Pulmonar^b</i>	EPI/Neumonitis	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Cardíaco^b</i>	Intervalo QTc mayor de 500 msec en al menos 2 ECGs separados.	Suspender TAGRISSO® hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 msec o la recuperación hasta el nivel basal si el QTc inicial es mayor o igual a 481 msec, y luego reiniciar a una dosis reducida (40 mg).
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Cutáneo^b</i>	Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Sistema sanguíneo y linfático^b</i>	Anemia aplásica	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Otro</i>	Reacción adversa grado 3 o mayor.	Suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.
	Si la reacción adversa Grado 3 o mayor mejora hasta Grado 0-2 después de suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	TAGRISSO® se puede reiniciar a la misma dosis (80 mg) o a una dosis más baja (40 mg).
	Reacción adversa Grado 3 o mayor que no mejora hasta Grado 0-2 después de suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

^a Nota: Intensidad de los eventos clínicos clasificados por los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos (CTCAE) versión 5.0.

^b Consulte la Sección 4.4 para obtener más detalles.

Terapia de combinación

Cuando TAGRISSO® se utiliza en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, se debe modificar la dosis de cualquiera de los tratamientos, según corresponda. Para conocer las instrucciones de modificación de la dosis de TAGRISSO®, consulte la Tabla 1. Pemetrexed, cisplatino o carboplatino deben suspenderse, reducirse la dosis o suspenderse de acuerdo con las instrucciones en la Información del producto de pemetrexed, cisplatino o carboplatino, respectivamente.

Poblaciones especiales de pacientes

No se requirió ajuste de la dosis debido a la edad, peso corporal, sexo, etnia y estatus de tabaquismo del paciente.

Población pediátrica y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en niños o adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Método de administración

Este producto medicinal es para uso oral. La tableta se debe deglutir entera con agua. La tableta no se debe triturar, dividir ni masticar.

Si el paciente es incapaz de deglutir la tableta, se puede dispersar primero en 50 mL de agua no carbonatada. Se debe soltar la tableta en el agua, sin triturlarla, revolver hasta que se disperse y deglutirla inmediatamente. Se debe añadir un vaso de agua adicional para asegurarse de que no quede residuo, y luego deglutirse inmediatamente. No se deben añadir otros líquidos.

Si se requiere administrarlo a través de una sonda nasogástrica, se debe seguir el mismo proceso antes mencionado, pero utilizando volúmenes de 15 mL para la dispersión inicial y de 15 mL para el enjuague de los residuos. Los 30 mL de líquido restante se deben administrar según las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica con purgas de agua apropiadas. La dispersión y residuos se deben administrar dentro de los primeros 30 minutos de la adición de las tabletas al agua.

Ancianos (>65 años)

El análisis PK de la población indicó que la edad no tuvo un impacto sobre la exposición de osimertinib y, por lo tanto, osimertinib se puede usar en adultos sin tener en cuenta la edad.

Daño hepático

Según estudios clínicos, no se requieren ajustes de dosis en pacientes con daño hepático leve (Child Pugh A) o daño hepático moderado (Child Pugh B). De modo similar, con base en el análisis farmacocinético (PK) de la población, no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total $\leq$ ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina total entre 1.0 y 1.5x ULN y cualquier valor de AST) o daño hepático moderado (bilirrubina total entre 1.5 a 3 veces el ULN y cualquier valor de AST). No se ha establecido la dosis apropiada de TAGRISSO® en pacientes con daño hepático severo.

Daño renal

Basados en los estudios clínicos y el análisis farmacocinético de la población, no son necesarios los ajustes de la dosis en pacientes con daño renal leve, moderado o severo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en pacientes con enfermedad renal terminal [Depuración de creatinina (CLcr) menor de 15 mL/min, calculada con la ecuación de Cockcroft y Gault], o en diálisis. Se debe tener precaución al tratar pacientes con enfermedad renal terminal y severa.

Nuevas precauciones y advertencias:**Evaluación del estado de la mutación EGFR**

Cuando se considera el uso de TAGRISSO® como terapia adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con NSCLC, el estado positivo de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 (L858R)) indica

elegibilidad para el tratamiento. Se debe realizar una prueba validada en un laboratorio clínico utilizando ADN de tejido tumoral de biopsia o muestra quirúrgica.

Al considerar la posibilidad de utilizar TAGRISSO® como un tratamiento para el NSCLC localmente avanzado o metastásico, es importante determinar el estatus de la mutación positiva del EGFR. Se debe llevar a cabo una prueba comprobada en un laboratorio clínico usando DNA de tejido tumoral o DNA tumoral circulante (ctDNA) obtenido de una muestra de plasma.

Solo se debe usar una prueba robusta, confiable y sensible, con utilidad demostrada para determinar el estatus de mutación EGFR

La determinación positiva del estatus de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) con el tratamiento de primera línea, o mutaciones de T790M luego de progreso durante o después de tratamiento con EGFR TKI) utilizando una prueba basada en tejido o basada en plasma, indica elegibilidad para el tratamiento con TAGRISSO®. No obstante, si se usa una prueba de ctDNA basada en plasma y el resultado es negativo, es recomendable hacer un seguimiento con una prueba de tejido siempre que sea posible, debido al potencial de resultados falsos-negativos usando una prueba basada en plasma.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se reportó Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a EPI (por ej., neumonitis) en 4.0%, y fueron fatales en 0.4% (n=7) de los 1813 pacientes que recibieron monoterapia con TAGRISSO® en los estudios de ADAURA, FLAURA, FLAURA2 y AURA.

La incidencia de EPI fue de 11.2% en pacientes de etnia japonesa, 2.3% en pacientes de etnia asiática no japonesa, y 2.7% en pacientes no asiáticos. El tiempo promedio desde la primera dosis hasta la aparición de EPI o reacciones adversas similares a EPI fue de 2.8 meses.

Se informaron reacciones adversas de EPI o similares a EPI en el 3.3 % y fueron mortales en el 0.4 % (n=1) de los 276 pacientes que recibieron TAGRISSO® en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino en FLAURA2. La incidencia de EPI fue del 14.9% en pacientes de etnia japonesa y del 1.7% en pacientes no asiáticos; ningún paciente de etnia asiática no japonesa tuvo un evento de EPI en el grupo de combinación FLAURA2. La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta la aparición de EPI o reacciones adversas similares a la EPI fue de 5.3 meses.

Se debe suspender el tratamiento con TAGRISSO® e investigar prontamente la presencia de EPI en cualquier paciente que presente empeoramiento de los síntomas respiratorios que puedan ser indicativos de EPI (por ej., disnea, tos y fiebre). Si se confirma la presencia de EPI, se debe descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Los reportes de casos de eritema multiforme (EM) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) han sido raramente reportados, y los de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) han sido raramente informados, en asociación con el tratamiento con TAGRISSO®.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de EM, SSJ y NET. Si se desarrollan signos y síntomas sugestivos de EM, se debe considerar la monitorización estrecha del paciente y la interrupción del medicamento o la interrupción de TAGRISSO®. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de SSJ o NET, TAGRISSO® debe interrumpirse. TAGRISSO® debe suspenderse de inmediato si SJS o NET son diagnosticados.

Prolongación del intervalo QTc

En lo posible, evite el uso de TAGRISSO® en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Considere la posibilidad de monitorear periódicamente con electrocardiogramas (ECGs) y electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones electrolíticas, o aquellos que estén tomando medicamentos de los cuales se sepa que prolongan el intervalo QTc. Suspenda TAGRISSO® en pacientes que desarrollen un intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg, o se produzca recuperación hasta el nivel basal si el intervalo QTc es mayor o igual a 481 mseg, y luego reanude el tratamiento con TAGRISSO® a una dosis reducida según se describe en la Tabla 1. Suspenda TAGRISSO® en forma permanente en pacientes que desarrollen prolongación del intervalo QTc en combinación con cualquiera de las siguientes condiciones: Torsade de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, signos/síntomas de arritmia grave.

Cambios en la contractilidad cardíaca

En los ensayos clínicos, la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (LVEF) disminuyó mayor o igual a 10 puntos porcentuales y ocurrió un descenso a menos de 50% en 4.2% (65/1557) de pacientes tratados con la monoterapia con TAGRISSO® que tenían una evaluación de la LVEF a nivel basal y al menos una de seguimiento. En un ensayo controlado con placebo (ADAURA), el 1.5% (5/325) de los pacientes tratados con TAGRISSO® y el 1.5% (5/331) de los pacientes tratados con placebo experimentaron disminuciones de la FEVI mayores o iguales a 10 puntos porcentuales y una disminución a menos del 50%. En el estudio FLAURA2, el 8.0% (21/262) de los pacientes tratados con TAGRISSO® en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, que tenían una evaluación de la FEVI inicial y al menos una de seguimiento, experimentaron disminuciones de la FEVI mayores o iguales a 10 puntos porcentuales y una caída a menos del 50%.

Con base en los datos disponibles de estudios clínicos, no se ha establecido una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y TAGRISSO®. En los pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con condiciones que puedan afectar la LVEF, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo una evaluación de la LVEF en el nivel basal y durante el tratamiento. En pacientes que

desarrollen signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo LVEF.

Queratitis

Se reportó queratitis en 0.6% (n=10) de los 1813 pacientes tratados con monoterapia con TAGRISSO® en los estudios ADAURA, FLAURA, FLAURA2 y AURA. Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis, tanto agudos como deterioro: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojo rojo se deben remitir con prontitud a un especialista oftalmólogo.

Anemia aplásica:

Se han reportado informes poco frecuentes de anemia aplásica en asociación con el tratamiento con TAGRISSO®. Algunos casos tuvieron un desenlace fatal. Antes de iniciar el tratamiento, se debe advertir a los pacientes sobre signos y síntomas de anemia aplásica, incluidos, entre otros, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez. Si se desarrollan signos y síntomas que sugieran anemia aplásica se debe considerar el control estrecho del paciente y la interrupción o suspensión de TAGRISSO®. TAGRISSO® debe suspenderse en pacientes con anemia aplásica confirmada.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que eviten quedar embarazadas mientras estén recibiendo TAGRISSO®. Se les debe aconsejar que usen anticoncepción efectiva durante los siguientes períodos después de completar el tratamiento con TAGRISSO®: por lo menos 6 semanas para las mujeres y 4 meses para los hombres.

Embarazo

No existen o son muy limitados los datos sobre el uso de TAGRISSO® en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Con base en su mecanismo de acción y datos preclínicos, TAGRISSO® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de osimertinib a ratas preñadas se asoció a embriofetalidad, reducción del crecimiento fetal y muerte neonatal a exposiciones similares a las esperadas en humanos. No se recomienda la administración de TAGRISSO® durante el embarazo ni en mujeres en edad reproductiva que no estén usando anticoncepción.

Lactancia materna

Se desconoce si osimertinib o sus metabolitos son excretados en la leche humana. La administración a ratas durante la gestación y lactancia temprana se asoció a efectos adversos, incluyendo tasas de crecimiento reducidas y muerte neonatal. La información sobre excreción de osimertinib o sus metabolitos en la leche animal es insuficiente. No se puede excluir un riesgo para el lactante. La lactancia materna debe ser descontinuada durante el tratamiento con TAGRISSO®.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de TAGRISSO® en la fertilidad humana. Los resultados de estudios en animales han mostrado que TAGRISSO® tiene efectos sobre los órganos reproductivos masculinos y femeninos y podría afectar la fertilidad (véase la sección 5.3).

Efectos sobre la habilidad para conducir vehículo y operar maquinaria

TAGRISSO® no tiene influencia, o no es marcada, sobre la habilidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general del perfil de seguridad

Estudios en pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR.

La seguridad de TAGRISSO® como monoterapia se basa en datos agrupados de 1813 pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR. Estos pacientes recibieron TAGRISSO® a una dosis de 80 mg diarios en cuatro estudios aleatorizados Fase 3 (ADAURA, adyuvante, FLAURA y FLAURA2 (brazo de monoterapia), primera línea y AURA3 – solo segunda línea), dos estudios de Fase 2 de brazo único (AURAex y AURA2 – segunda línea o mayor) y un estudio de Fase 1 (AURA1, de primera línea o mayor).

La mayoría de reacciones adversas fueron de severidad Grado 1 o 2. Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) reportadas con mayor frecuencia fueron diarrea (47%), Erupción cutánea (46%), paroniquia (34%), piel seca (32%) y estomatitis (24%). Los eventos adversos Grado 3 y Grado 4 con TAGRISSO® fueron 9.2% y 0.2%, respectivamente. En pacientes tratados con TAGRISSO® 80 mg una vez al día, se hicieron reducciones de la dosis a causa de reacciones adversas en 3.6% de los pacientes. La discontinuación debido a eventos adversos o parámetros de laboratorio anormales fue de 4.7%.

La seguridad de TAGRISSO® administrado en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino se basa en datos de 276 pacientes con NSCLC con mutación positiva del EGFR y fue consistente con la monoterapia con TAGRISSO® y los perfiles de seguridad conocidos de pemetrexed y quimioterapia basada en platino.

Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con una historia médica de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), ILD inducida por medicamento, neumonitis por radiación que hubiera requerido tratamiento con esteroide, o cualquier evidencia de ILD clínicamente activa. Se excluyeron de estos estudios los pacientes con alteraciones clínicamente importantes del ritmo y conducción cardíaca, según lo determinado por ECG en reposo (por ej., intervalo QTc mayor de 470 ms). Se evaluó el LVEF de los pacientes en el momento del tamizaje y 12 semanas en lo sucesivo.

Lista tabulada de reacciones adversas

En lo posible, se han asignado reacciones adversas a las categorías de frecuencia en la Tabla 2, según la incidencia de reportes de eventos adversos comparables en un conjunto

de datos combinados de los 1813 pacientes positivos para mutación EGFR, quienes recibieron monoterapia con TAGRISO® a una dosis de 80 mg diarios en los estudios ADAURA, FLAURA, FLAURA2, AURA3, AURA ex, AURA2 y AURA 1.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clase de órganos y sistemas (SOC) en el MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones medicamentosas adversas se califican según la frecuencia, colocando en primer lugar las reacciones más frecuentes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones medicamentosas adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la convención CIOMS III y se define como se indica a continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Tabla 2. Reacciones adversas informadas en los estudios ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (brazo de monoterapia) y AURAA

MedDRA SOC	Descriptor CIOMS/ frecuencia general (todos los grados CTCAE ^b)	Frecuencia de grado 3 o superior según el CTCAE
Término preferido MedDRA		
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia aplásica	Rara (0.06%)	0.06%
Trastornos oculares		
Queratitis ^c	Poco frecuente (0.6%)	0.06%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Epistaxis	Frecuente (6%)	0%
Enfermedad pulmonar intersticial ^d	Frecuentes (4.0%) ^e	1.4%
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	Muy frecuente (47%)	1.4%
Estomatitis ^f	Muy frecuente (24%)	0.4%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ^g	Muy frecuente (46%)	0.8%
Paroniquia ^h	Muy frecuente (34%)	0.4%
Piel seca ⁱ	Muy frecuente (32%)	0.1%
Prurito ^j	Muy frecuente (17%)	0.06%
Alopecia	Frecuente (5%)	0%
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente (2.1%)	0%
Urticaria	Frecuente (1.9%)	0.1%
Hiperpigmentación cutánea ^k	Frecuente (1.0%)	0%
Eritema Multiforme ^l	Poco frecuente (0.3%)	0%
Necrólisis epidérmica tóxica ^m	Poco frecuente (0.2%)	
Vasculitis Cutánea ^m	Poco frecuente (0.2%)	
Síndrome de Stevens-Johnson ⁿ	Rara (0.02%)	

Investigaciones		
Creatina fosfoquinasa en sangre incrementada	Frecuente (1.9%)	0.3%
Prolongación del intervalo QTc°	Frecuente (1.1%)	
Hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado según el CTCAE		
Disminución de los leucocitos ^p	Muy frecuente (65%)	1.8%
Linfocitos Disminuidos ^p	Muy frecuente (64%)	8%
Disminución del recuento plaquetario ^p	Muy frecuente (53%)	1.3%
Disminución de los neutrófilos ^p	Muy frecuente (36%)	4.0%
Incremento de la creatinina en sangre ^p	Frecuente (9%)	0.2%

a Los datos son agrupados de los estudios ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (brazo de monoterapia) y AURA (AURA3) (AURA-ex, AURA 2 y AURA 1); solo se resumen eventos en pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de TAGRISSO® como su tratamiento asignado aleatoriamente.

b Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos, versión 5.0.

c Incluye: erosión corneal, defecto del epitelio corneal, queratitis, queratitis puntiforme.

d Incluye: Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis, neumonía organizada.

e Se informaron siete eventos Grado 5 según el CTCAE (fatales).

f Incluye: ulceración bucal, estomatitis.

g Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción vesicular, erosión de la piel.

h Incluye: trastorno del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno de las uñas, distrofia ungueal, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos ungueales, toxicidad ungueal, onicalgia, onicoclasia, onicolisis, onicomadecis, onicomalacia, paroniquia.

i Incluye: Piel seca, eczema, fisuras cutáneas, xerodermia, xerosis.

j Incluye: Prurito palpebral, prurito.

k Se han notificado casos de eritema discrómico permanente durante la poscomercialización.

l Seis de los 1813 pacientes en los estudios ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (brazo de monoterapia) y AURA informaron eritema multiforme. Informes post-comercialización de eritema multiforme también se han recibido, incluidos 7 informes de un estudio de vigilancia posterior a la comercialización (N = 3578).

m Frecuencia estimada. El límite superior del IC del 95% para la estimación puntual es 3/1813 (0.17%). Sin reportes en los estudios clínicos.

n Un evento informado en un estudio poscomercialización, y la frecuencia se ha derivado de ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (brazo de monoterapia) y Estudios AURA y estudio poscomercialización (N = 5391).

o Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del intervalo QTcF> 500 ms

p Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Tabla 3. Reacciones adversas reportadas en ADAURAa

MedDRA SOC	TAGRISSO (N=337)		Placebo (N=343)	
Grado NCI ^b	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%) ^c	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%) ^c
Término preferido del MedDRA				
Trastornos oculares				
Queratitis ^d	0.6	0	0.3	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	5.6	0	0.9	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^e	3.0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	46.3	2.4	19.8	0.3
Estomatitis ^f	28.2	1.8	6.4	0
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^g	39.2	0.3	19.0	0
Paroniquia ^h	36.5	0.9	3.8	0
Piel seca ⁱ	29.4	0.3	7.3	0
Prurito ^j	19.3	0	8.7	0

MedDRA SOC	TAGRISSO (N=337)		Placebo (N=343)	
Grado NCI ^b	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%) ^c	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%) ^c
Término preferido del MedDRA				
Alopecia	5.6	0	2.0	0
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	1.8	0	0	0
Hiperpigmentación cutánea	1.8	0	0	0
Urticaria	1.5	0	0.3	0.3
Investigaciones				
Creatina fosfoquinasa en sangre incrementada	3.3		0.9	
Prolongación del intervalo QTc ^k	0.6		0	
(Hallazgos basados en resultados de pruebas presentadas como cambios de grado CTCAE)				
Leucocitos disminuidos ^l	54.0	0	25.4	0
Recuento plaquetario disminuido ^l	47.2	0	6.6	0.3
Linfocitos disminuidos ^l	43.8	2.2	14.4	0.9
Neutrófilos disminuidos ^l	25.6	0.3	10.2	0.3
Aumento de la creatinina en sangre ^l	9.8	0	4.5	0.3

En ADAURA, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 22.5 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO y de 18.7 meses para los pacientes del grupo de placebo.

a Solo se resumen los eventos en pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de su tratamiento asignado aleatoriamente.

b Sigla en inglés para National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0

c Todos los eventos fueron de Grado 3. No hubo muertes

d Incluye: Queratitis, queratitis puntiforme, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.

e Incluye: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

f Incluye: estomatitis, ulceración bucal.

g Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción, vesicular, erosión cutánea.

h Incluye: Incluye: trastorno del lecho ungüeoal, infección del lecho ungüeoal, inflamación del lecho ungüeoal, decoloración de las uñas, trastorno ungüeoal, distrofia ungüeoal, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos de las uñas, toxicidad de las uñas, onicálgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.

i Incluye: piel seca, eccema, fisuras cutáneas, xerodermia, xerosis.

j Incluye: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.

k Representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación del QTcF > 500 mseg.

l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Tabla 4. Reacciones adversas reportadas en el estudio FLAURAa

MedDRA SOC	TAGRISSEO (N=279)		Comparador de EGFR TKI (gefitinib o erlotinib) (N=277)	
Grado NCI ^b	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término preferido del MedDRA				
Trastornos oculares				
Queratitis ^c	0.4	0	1.4	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	6.1	0	5.1	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^d	3.9	1.1	2.2	1.4
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ^e	58	2.2	57	2.5
Estomatitis ^f	32	0.7	22	1.1
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^g	58	1.1	78	6.9
Piel seca ^h	36	0.4	36	1.1
Paroniquia ⁱ	35	0.4	33	0.7
Prurito ^j	17	0.4	17	0
Alopecia	7.2	0	13	0
Urticaria	2.2	0.7	0.4	0
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar ^o	1.4	0	2.5	0
Hiperpigmentación cutánea	0.4	0	1.1	0

Investigaciones				
Prolongación del intervalo QTc		1.1		0.7
Creatina fosfoquinasa en sangre incrementada		0.4		0.4
(Hallazgos basados en resultados de pruebas presentadas como cambios de grado CTCAE)				
Leucocitos disminuidos ¹	72	0.4	31	0.4
Linfocitos disminuidos ¹	63	5.6	36	4.2
Recuento plaquetario disminuido ¹	51	0.7	12	0.4
Neutrófilos disminuidos ¹	41	3.0	10	0
Aumento de la creatinina en sangre ¹	8.8	0	6.7	0.4

En el estudio FLAURA, la duración media del tratamiento del estudio fue de 16.2 meses para los pacientes del brazo TAGRISSO y 11.5 meses para los pacientes del brazo comparador EGFR TKI.

a Solo se resumen los eventos en pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de su tratamiento asignado aleatoriamente.

b Sigla en inglés para National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0.

c Incluye: Erosión corneal, defecto epitelial corneal, queratitis, queratitis puntiforme.

d Incluye: Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

e Se reportó 1 evento Grado 5 CTCAE (mortal) en brazo comparador EGFR TKI.

f Incluye: ulceración bucal, estomatitis.

g Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción vesicular, erosión de la piel.

h Incluye: piel seca, eccema, fisuras cutáneas, xerodermia, xerosis.

i Incluye: trastorno del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoglia, onicoclasia, onicolisis, onicomadecis, onicomalacia, paroniquia.

j Incluye: prurito palpebral, prurito, prurito generalizado.

k Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del QTcF >500 mseg.

l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Tabla 5. Reacciones adversas notificadas en el estudio FLAURA2a

MedDRA SOC	TAGRISSO con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (N=276)		TAGRISSO (N=275)	
Grado NCI ^b	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término Preferido del MedDRA				
Trastornos oculares				
Queratitis ^c	0.7	0	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis	7	0.4	7	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^d	3.3	0.7 ^e	3.6	1.8 ^e
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	43	2.9	41	0.4
Estomatitis ^f	31	0.4	21	0.4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción ^g	49	2.5	44	1.5
Paroniquia ^h	27	0.7	32	0.4
Piel seca ⁱ	24	0	31	0
Alopecia	9	0	5	0
Prurito ^j	8	0	11	0
Síndrome de eritrodisestesia palmar- plantar	5	0	3.3	0
Hiperpigmentación cutánea	2.5	0	1.1	0
Urticaria	1.4	0.4	1.5	0
Eritema multiforme	1.4	0.7	0.4	0
Investigaciones				

MedDRA SOC	TAGRISSO con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (N=276)		TAGRISSO (N=275)	
Grado NCI ^b	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término Preferido del MedDRA				
Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre	3.3	1.1	3.3	0
Prolongación del intervalo QTc ^k	1.8		1.8	
(Hallazgos basados en los resultados de las pruebas presentados como cambios de calificación CTCAE)				
Disminución de los leucocitos ^l	88	20	53	3.3
Disminución del recuento de plaquetas ^l	85	16	44	1.8
Disminución de neutrófilos ^l	85	36	40	4.7
Disminución de los linfocitos ^l	78	16	55	7
Aumento de la creatinina en sangre ^l	22	0.4	8	0

En FLAURA2, la duración media del tratamiento del estudio fue de 22.3 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO con pemetrexed y quimioterapia basada en platino y de 19.3 meses para los pacientes del grupo de monoterapia con TAGRISSO.

a Solo se resumen los eventos de los pacientes que recibieron al menos una dosis de su tratamiento aleatorio.

b Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 5.0

c Incluye: erosión corneal, defecto del epitelio corneal, queratitis, queratitis puntuada.

d Incluye: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, neumonía organizada.

e Se informó un evento CTCAE Grado 5 (mortal).

f Incluye: ulceración bucal, estomatitis.

g Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, eritema, foliculitis, pústula, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción vesicular, erosión cutánea.

h Incluye: trastorno del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno de las uñas, distrofia ungueal, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos ungueales, toxicidad ungueal, onicoglia, onicoclasia, onicólisis, onicomadecis, onicomalacia, paroniquia.

i Incluye: piel seca, eccema, fisuras cutáneas, xerodermia, xerosis.

j Incluye: prurito palpebral, prurito.

k Representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación del QTcF >500 ms.

23

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

I Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Tabla 6. ADRs en el estudio AURA3a

MedDRA SOC	TAGRISSO® Frecuencia global (N=279)		Quimioterapia Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino Frecuencia global (N=136)	
Grado NCI	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término preferido MedDRA				
Trastornos oculares				
Queratitis ^c	1.1	0	0.7	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	5.4	0	1.5	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^{d,e}	3.6	0.4	0.7	0.7
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	41	1.1	11	1.5
Estomatitis ^f	19	0	15	1.5
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^g	34	0.7	5.9	0
Piel seca ^h	23	0	4.4	0
Paroniquia ⁱ	22	0	1.5	0
Prurito ^j	13	0	5.1	0
Alopecia	3.6	0	2.9	0
Urticaria	2.5	0	1.5	0
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	1.8	0	0.7	0
Hiperpigmentación cutánea	0.4	0	3.7	0

Investigaciones				
Prolongación del intervalo QTc ^k		1.4		0
Creatina fosfoquinasa en sangre incrementada		0.7		0.7
(Hallazgos basados en los resultados del test presentados como cambios en el grado CTCAE)				
Leucocitos disminuidos ^l	61	1.1	75	5.3
Recuento de plaquetas ^l	46	0.7	48	7.4
Neutrófilos disminuidos ^l	27	2.2	49	12
Aumento de la creatinina en sangre ^l	6.5	0	9.2	0

En AURA3, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 8.1 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO y de 4.2 meses para pacientes en el brazo de quimioterapia

a Solo se resumen eventos de pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de su tratamiento aleatorizado.

b Criterios Nacionales de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para Eventos Adversos, versión 4.0.

c Incluye: erosión corneal, defecto epitelial corneal, queratitis, queratitis puntiforme.

d Incluye: enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.

e Se reportó 1 evento Grado 5 CTCAE (fatal).

f Incluye: ulceración bucal, estomatitis.

g Incluye: Acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustulosa.

h Incluye: Piel seca, fisuras dérmicas, xerosis, eczema.

i Incluye: Trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, sensibilidad del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección de uñas, surco de uñas, onicálgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia

j Incluye: Prurito palpebral, prurito, prurito generalizado.

k Representa la incidencia de pacientes que tenían prolongación del QTcF >500mseg.

l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Los hallazgos de seguridad en los estudios Fase 2 de brazo único AURAex y AURA2 fueron generalmente consecuentes con los observados en el brazo TAGRISSO® del estudio AURA3. No se ha observado toxicidad adicional o inesperada y los eventos adversos se han alineado en lo referente a tipo, severidad y frecuencia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos hematológicos

Se han observado reducciones tempranas en los recuentos promedio de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas en las pruebas de laboratorio, en pacientes tratados con

TAGRISSE®, las cuales se estabilizaron con el transcurso del tiempo y luego permanecieron por encima del límite inferior normal. Se han reportado eventos adversos de leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia, la mayoría de los cuales fueron de severidad leve o moderada y no condujeron a interrupciones de la dosis.

Prolongación del QTc

De los 1813 pacientes en los estudios ADAURA, FLAURA, FLAURA2 y AURA tratados con monoterapia con TAGRISSE® (80 mg), se encontró que 1.1% de los pacientes (n=20) tenían un QTc mayor de 500 mseg, y 4.3% de los pacientes (n=78) tenían un aumento del QTc mayor de 60 mseg desde el nivel inicial. Un análisis farmacocinético con TAGRISSE® predijo un aumento en la prolongación del intervalo QTx dependiente de la concentración. En los estudios FLAURA, FLAURA2, AURA, o ADAURA no se reportaron eventos de arritmia relacionados con el QTc.

Poblaciones especiales

Ancianos

En ADAURA, FLAURA, FLAURA2 y AURA (monoterapia con TAGRISSE®; N=1813), el 42 % de los pacientes tenía 65 años de edad o más, de los cuales el 11% tenía 75 años de edad y más. Comparados con los pacientes más jóvenes (<65), más pacientes ≥65 años de edad habían reportado reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis del medicamento del estudio (interrupciones o reducciones) (14 % versus 10 %). Los tipos de reacciones adversas reportadas fueron similares independientemente de la edad. Los pacientes de edad más avanzada reportaron más reacciones adversas Grado 3 o mayor comparados con los pacientes más jóvenes (11% versus 9%). No se observaron diferencias en la eficacia entre los pacientes más viejos y los más jóvenes.

Finalmente, se recomienda aprobar la información para prescribir clave 1-2025 VV-RIM-08259150 v1.0 y el inserto para pacientes clave 1-2025 VV-RIM-08259132 v1.0.

3.4.1.3 TAGRISSE® 80 mg

Expediente : 20118029
Radicado : 20231327995 / 20251097301
Fecha : 11/04/2025
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene osimertinib mesilato 95.4 mg equivalentes a osimertinib 80 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tagrisso® (osimertinib) está indicado para:

- El tratamiento adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) cuyos tumores tienen delecciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- El tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tengan delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- El tratamiento de pacientes adultos con NSCLC positivo para mutación del EGFR T790M localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de terapia EGRF TKI.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025000943 emitido mediante Acta No. 26 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.6, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir Clave 1-2025 VV-RIM-08259150 v1.0, allegado mediante radicado No. 20251097301
- Inserto para el paciente Clave 1-2025 VV-RIM-08259132 v1.0, allegado mediante radicado No. 20251097301

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20231327995 / 20251097301, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2025000943 emitido mediante Acta No. 26 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.6, para continuar con la aprobación de modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, precauciones o advertencias y reacciones adversas, y aprobación de información para prescribir clave 1-2025 VV-RIM-08259150 v1.0 e inserto para el paciente clave 1-2025 VV-RIM-08259132 v1.0, allegados mediante radicado No. 20251097301, para el medicamento Tagrisso® 80 mg, principio activo osimertinib, en la nueva indicación: *“en combinación con Quimioterapia basada en pemetrexed y platino para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tienen delecciones en el exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución en el exón 21 (L858R)”*.

La Sala recomendó requerir al interesado para que presente datos más maduros del efecto en sobrevida global y los resultados en las evaluaciones de calidad de vida del estudio NCT04035486 (FLAURA2, D5169C00001, Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC) que permitan disminuir la incertidumbre en la valoración del balance beneficio-riesgo.

El interesado presenta el segundo análisis provisional de sobrevida global (OS) basado en la data de corte (DCO) del 8 de enero de 2024, con un incremento en la madurez de la sobrevida global del 26.8% (149 eventos/557 pacientes, 71 y 78 eventos respectivamente, primer análisis provisional del 03 de abril de 2023) al 40.6% (226 eventos/557 pacientes, 100 y 126 eventos respectivamente) con una fracción de información del 67.7% (226/334 eventos), donde la mediana de OS no fue calculable (NC; IC 95%: 38.0 - NC) en el grupo de osimertinib + quimioterapia y fue de 36.7 meses (IC 95%: 33.2 - NC) en el grupo de osimertinib, y un HR = 0.75 (IC 95%: 0.57 - 0.97; p = 0.028). El análisis actualizado de la OS no alcanzó significación estadística, ya que en este momento se requeriría un valor $p < 0.000001$ dado el gasto alfa acordado de 10-6. La estimación final de la OS se realizará cuando los datos alcancen aproximadamente el 60% de madurez, es decir, cuando se hayan producido aproximadamente 334 muertes (en ambos grupos).

Asimismo, allega los mismos resultados de calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) correspondientes al análisis primario DCO del 3 de abril de 2023. Las tasas de cumplimiento de las visitas relacionadas con resultados informados por los pacientes de la Versión de los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (PRO-CTCAE) fueron $\geq 85\%$ en ambos grupos de tratamiento y se mantuvieron $\geq 75\%$ en la semana 82. Los puntajes promedio globales fueron inferiores en el grupo tratado con osimertinib más quimioterapia (3.32; IC 95%: 1.67–4.98) en comparación con el grupo de monoterapia con osimertinib (7.38; IC 95%: 5.70–9.07). Durante la fase de inducción, se observó un empeoramiento leve y no clínicamente significativo en síntomas como fatiga y pérdida de apetito en el grupo combinado, con mejoría posterior en la fase de mantenimiento. Los eventos adversos (EA) de grado ≥ 3 fueron predominantemente hematológicos (neutropenia y anemia) en el grupo combinado, en concordancia con el perfil esperado de toxicidad por quimioterapia. La interrupción del tratamiento con osimertinib ocurrió en el 11% de los pacientes del grupo combinado y en el 6% del grupo de monoterapia, siendo las causas más frecuentes la enfermedad pulmonar intersticial (2 %) y la neumonitis (1 %) en ambos grupos. La adición de quimioterapia mostró un impacto mínimo en la interrupción del tratamiento con osimertinib.

Adicionalmente, la Sala encuentra que, en un corte de datos del 12 de junio de 2025, con un incremento en la madurez de la sobrevida global del 57% (315 eventos/557 pacientes, 144 y 171 eventos respectivamente), se obtuvo una mediana de OS de 47.5 (IC95%: 41.0 – NC) en el grupo de osimertinib + quimioterapia y de 37.6 meses (IC 95%: 33.2 – 43.2) en el grupo de osimertinib, y un HR = 0.77 (IC 95%: 0.61 - 0.96; p = 0.0202).

Por lo anterior la Sala recomienda aprobar la nueva indicación, quedando así:

Indicaciones:

TAGRISSO® (osimertinib) como monoterapia está indicado para:

- El tratamiento adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) cuyos tumores tienen

deleciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).

- El tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tengan deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- El tratamiento de pacientes adultos con NSCLC positivo para mutación del EGFR T790M localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de terapia EGRF TKI.

TAGRISSO® (osimertinib) está indicado en combinación con:

- **Quimioterapia basada en pemetrexed y platino para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tienen deleciones en el exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución en el exón 21 (L858R).**

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Indicaciones:

TAGRISSO® (osimertinib) como monoterapia está indicado para:

- El tratamiento adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) cuyos tumores tienen deleciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- El tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tengan deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- El tratamiento de pacientes adultos con NSCLC positivo para mutación del EGFR T790M localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de terapia EGRF TKI.

TAGRISSO® (osimertinib) está indicado en combinación con:

- **Quimioterapia basada en pemetrexed y platino para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tienen deleciones en el exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución en el exón 21 (L858R).**

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con TAGRISSO® debe ser iniciado por un médico experimentado en el uso de terapias contra el cáncer.

Al considerar la posibilidad de usar TAGRISSO® se debe determinar el estado de mutación del EGFR usando un método de prueba validado para detectar:

- Deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) (en especímenes tumorales para tratamiento adyuvante y especímenes tumorales o plasmáticos para tratamiento de primera línea.
- Mutaciones de T790M (en especímenes tumorales o plasmáticos luego de progresión durante o después de tratamiento con un EGFR TKI).

Posología

Monoterapia

La dosis recomendada de TAGRISSO® es 80 mg de osimertinib una vez al día.

Terapia de combinación

La dosis recomendada de TAGRISSO® es de 80 mg de osimertinib una vez al día cuando se toma con pemetrexed y quimioterapia basada en platino.

Consulte la Información del producto de pemetrexed y cisplatino o carboplatino para obtener la información de dosificación respectiva.

Duración del tratamiento

Los pacientes en el contexto adyuvante deben recibir tratamiento hasta que ocurra recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. No se ha estudiado la duración del tratamiento durante más de 3 años.

Los pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico deben recibir tratamiento con TAGRISSO® hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Dosis omitida

Si se omite una dosis de TAGRISSO®, reponga la dosis a menos que la siguiente dosis esté programada dentro de las 12 horas siguientes.

TAGRISSO® se puede tomar con o sin alimentos a la misma hora todos los días.

Ajustes de la dosis

Se puede requerir interrupción de la dosificación y/o reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Si se requiere reducción de la dosis, entonces se debe reducir la dosis de TAGRISSO® a 40 mg una vez al día. En la Tabla 1 se muestran las guías para reducir la dosis a causa de toxicidad por reacciones adversas.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas para la dosis de TAGRISSO®

Órgano blanco	Reacción adversa ^a	Modificación de la dosis
<i>Pulmonar^b</i>	EPI/Neumonitis	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Cardíaco^b</i>	Intervalo QTc mayor de 500 msec en al menos 2 ECGs separados.	Suspender TAGRISSO® hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 msec o la recuperación hasta el nivel basal si el QTc inicial es mayor o igual a 481 msec, y luego reiniciar a una dosis reducida (40 mg).
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Cutáneo^b</i>	Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Sistema sanguíneo y linfático^b</i>	Anemia aplásica	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.
<i>Otro</i>	Reacción adversa grado 3 o mayor.	Suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.
	Si la reacción adversa Grado 3 o mayor mejora hasta Grado 0-2 después de suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	TAGRISSO® se puede reiniciar a la misma dosis (80 mg) o a una dosis más baja (40 mg).
	Reacción adversa Grado 3 o mayor que no mejora hasta Grado 0-2 después de suspender TAGRISSO® hasta por 3 semanas.	Descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

^a Nota: Intensidad de los eventos clínicos clasificados por los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos (CTCAE) versión 5.0.

^b Consulte la Sección 4.4 para obtener más detalles.

Terapia de combinación

Cuando TAGRISSO® se utiliza en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, se debe modificar la dosis de cualquiera de los tratamientos, según corresponda. Para conocer las instrucciones de modificación de la dosis de TAGRISSO®, consulte la Tabla 1. Pemetrexed, cisplatino o carboplatino deben suspenderse, reducirse la dosis o suspenderse de acuerdo con las instrucciones en la Información del producto de pemetrexed, cisplatino o carboplatino, respectivamente.

Poblaciones especiales de pacientes

No se requirió ajuste de la dosis debido a la edad, peso corporal, sexo, etnia y estatus de tabaquismo del paciente.

Población pediátrica y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en niños o adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Método de administración

Este producto medicinal es para uso oral. La tableta se debe deglutir entera con agua. La tableta no se debe triturar, dividir ni masticar.

Si el paciente es incapaz de deglutir la tableta, se puede dispersar primero en 50 mL de agua no carbonatada. Se debe soltar la tableta en el agua, sin triturlarla, revolver hasta que se disperse y deglutirla inmediatamente. Se debe añadir un vaso de agua adicional para asegurarse de que no quede residuo, y luego deglutirse inmediatamente. No se deben añadir otros líquidos.

Si se requiere administrarlo a través de una sonda nasogástrica, se debe seguir el mismo proceso antes mencionado, pero utilizando volúmenes de 15 mL para la dispersión inicial y de 15 mL para el enjuague de los residuos. Los 30 mL de líquido restante se deben administrar según las instrucciones del fabricante de la sonda nasogástrica con purgas de agua apropiadas. La dispersión y residuos se deben administrar dentro de los primeros 30 minutos de la adición de las tabletas al agua.

Ancianos (>65 años)

El análisis PK de la población indicó que la edad no tuvo un impacto sobre la exposición de osimertinib y, por lo tanto, osimertinib se puede usar en adultos sin tener en cuenta la edad.

Daño hepático

Según estudios clínicos, no se requieren ajustes de dosis en pacientes con daño hepático leve (Child Pugh A) o daño hepático moderado (Child Pugh B). De modo similar, con base en el análisis farmacocinético (PK) de la población, no se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con daño hepático leve (bilirrubina total $\leq$ ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina total entre 1.0 y 1.5x ULN y cualquier valor de AST) o daño hepático moderado (bilirrubina total entre 1.5 a 3 veces el ULN y cualquier valor de AST). No se ha establecido la dosis apropiada de TAGRISSO® en pacientes con daño hepático severo.

Daño renal

Basados en los estudios clínicos y el análisis farmacocinético de la población, no son necesarios los ajustes de la dosis en pacientes con daño renal leve, moderado o severo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de TAGRISSO® en pacientes con enfermedad renal terminal [Depuración de creatinina (CLcr) menor de 15 mL/min, calculada con la ecuación de Cockcroft y Gault], o en diálisis. Se debe tener precaución al tratar pacientes con enfermedad renal terminal y severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de la mutación EGFR

Cuando se considera el uso de TAGRISSO® como terapia adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con NSCLC, el estado positivo de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones de sustitución del exón 21 (L858R)) indica

elegibilidad para el tratamiento. Se debe realizar una prueba validada en un laboratorio clínico utilizando ADN de tejido tumoral de biopsia o muestra quirúrgica.

Al considerar la posibilidad de utilizar TAGRISSO® como un tratamiento para el NSCLC localmente avanzado o metastásico, es importante determinar el estatus de la mutación positiva del EGFR. Se debe llevar a cabo una prueba comprobada en un laboratorio clínico usando DNA de tejido tumoral o DNA tumoral circulante (ctDNA) obtenido de una muestra de plasma.

Solo se debe usar una prueba robusta, confiable y sensible, con utilidad demostrada para determinar el estatus de mutación EGFR

La determinación positiva del estatus de mutación EGFR (deleciones del exón 19 o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) con el tratamiento de primera línea, o mutaciones de T790M luego de progreso durante o después de tratamiento con EGFR TKI) utilizando una prueba basada en tejido o basada en plasma, indica elegibilidad para el tratamiento con TAGRISSO®. No obstante, si se usa una prueba de ctDNA basada en plasma y el resultado es negativo, es recomendable hacer un seguimiento con una prueba de tejido siempre que sea posible, debido al potencial de resultados falsos-negativos usando una prueba basada en plasma.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Se reportó Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) o reacciones adversas similares a EPI (por ej., neumonitis) en 4.0%, y fueron fatales en 0.4% (n=7) de los 1813 pacientes que recibieron monoterapia con TAGRISSO® en los estudios de ADAURA, FLAURA, FLAURA2 y AURA.

La incidencia de EPI fue de 11.2% en pacientes de etnia japonesa, 2.3% en pacientes de etnia asiática no japonesa, y 2.7% en pacientes no asiáticos. El tiempo promedio desde la primera dosis hasta la aparición de EPI o reacciones adversas similares a EPI fue de 2.8 meses.

Se informaron reacciones adversas de EPI o similares a EPI en el 3.3 % y fueron mortales en el 0.4 % (n=1) de los 276 pacientes que recibieron TAGRISSO® en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino en FLAURA2. La incidencia de EPI fue del 14.9% en pacientes de etnia japonesa y del 1.7% en pacientes no asiáticos; ningún paciente de etnia asiática no japonesa tuvo un evento de EPI en el grupo de combinación FLAURA2. La mediana de tiempo desde la primera dosis hasta la aparición de EPI o reacciones adversas similares a la EPI fue de 5.3 meses.

Se debe suspender el tratamiento con TAGRISSO® e investigar prontamente la presencia de EPI en cualquier paciente que presente empeoramiento de los síntomas respiratorios que puedan ser indicativos de EPI (por ej., disnea, tos y fiebre). Si se confirma la presencia de EPI, se debe descontinuar TAGRISSO® en forma permanente.

Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Los reportes de casos de eritema multiforme (EM) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) han sido raramente reportados, y los de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) han sido raramente informados, en asociación con el tratamiento con TAGRISSO®.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de EM, SSJ y NET. Si se desarrollan signos y síntomas sugestivos de EM, se debe considerar la monitorización estrecha del paciente y la interrupción del medicamento o la interrupción de TAGRISSO®. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de SSJ o NET, TAGRISSO® debe interrumpirse. TAGRISSO® debe suspenderse de inmediato si SJS o NET son diagnosticados.

Prolongación del intervalo QTc

En lo posible, evite el uso de TAGRISSO® en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Considere la posibilidad de monitorear periódicamente con electrocardiogramas (ECGs) y electrolitos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones electrolíticas, o aquellos que estén tomando medicamentos de los cuales se sepa que prolongan el intervalo QTc. Suspenda TAGRISSO® en pacientes que desarrollen un intervalo QTc mayor de 500 mseg en al menos 2 ECGs separados hasta que el intervalo QTc sea menor de 481 mseg, o se produzca recuperación hasta el nivel basal si el intervalo QTc es mayor o igual a 481 mseg, y luego reanude el tratamiento con TAGRISSO® a una dosis reducida según se describe en la Tabla 1. Suspenda TAGRISSO® en forma permanente en pacientes que desarrollen prolongación del intervalo QTc en combinación con cualquiera de las siguientes condiciones: Torsade de pointes, taquicardia ventricular polimórfica, signos/síntomas de arritmia grave.

Cambios en la contractilidad cardíaca

En los ensayos clínicos, la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (LVEF) disminuyó mayor o igual a 10 puntos porcentuales y ocurrió un descenso a menos de 50% en 4.2% (65/1557) de pacientes tratados con la monoterapia con TAGRISSO® que tenían una evaluación de la LVEF a nivel basal y al menos una de seguimiento. En un ensayo controlado con placebo (ADAURA), el 1.5% (5/325) de los pacientes tratados con TAGRISSO® y el 1.5% (5/331) de los pacientes tratados con placebo experimentaron disminuciones de la FEVI mayores o iguales a 10 puntos porcentuales y una disminución a menos del 50%. En el estudio FLAURA2, el 8.0% (21/262) de los pacientes tratados con TAGRISSO® en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, que tenían una evaluación de la FEVI inicial y al menos una de seguimiento, experimentaron disminuciones de la FEVI mayores o iguales a 10 puntos porcentuales y una caída a menos del 50%.

Con base en los datos disponibles de estudios clínicos, no se ha establecido una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y TAGRISSO®. En los pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con condiciones que puedan afectar la LVEF, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo una evaluación de la LVEF en el nivel basal y durante el tratamiento. En pacientes que

desarrollen signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar la posibilidad de monitoreo cardíaco, incluyendo LVEF.

Queratitis

Se reportó queratitis en 0.6% (n=10) de los 1813 pacientes tratados con monoterapia con TAGRISSO® en los estudios ADAURA, FLAURA, FLAURA2 y AURA. Los pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis, tanto agudos como deterioro: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojo rojo se deben remitir con prontitud a un especialista oftalmólogo.

Anemia aplásica:

Se han reportado informes poco frecuentes de anemia aplásica en asociación con el tratamiento con TAGRISSO®. Algunos casos tuvieron un desenlace fatal. Antes de iniciar el tratamiento, se debe advertir a los pacientes sobre signos y síntomas de anemia aplásica, incluidos, entre otros, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez. Si se desarrollan signos y síntomas que sugieran anemia aplásica se debe considerar el control estrecho del paciente y la interrupción o suspensión de TAGRISSO®. TAGRISSO® debe suspenderse en pacientes con anemia aplásica confirmada.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que eviten quedar embarazadas mientras estén recibiendo TAGRISSO®. Se les debe aconsejar que usen anticoncepción efectiva durante los siguientes períodos después de completar el tratamiento con TAGRISSO®: por lo menos 6 semanas para las mujeres y 4 meses para los hombres.

Embarazo

No existen o son muy limitados los datos sobre el uso de TAGRISSO® en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Con base en su mecanismo de acción y datos preclínicos, TAGRISSO® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de osimertinib a ratas preñadas se asoció a embriofetalidad, reducción del crecimiento fetal y muerte neonatal a exposiciones similares a las esperadas en humanos. No se recomienda la administración de TAGRISSO® durante el embarazo ni en mujeres en edad reproductiva que no estén usando anticoncepción.

Lactancia materna

Se desconoce si osimertinib o sus metabolitos son excretados en la leche humana. La administración a ratas durante la gestación y lactancia temprana se asoció a efectos adversos, incluyendo tasas de crecimiento reducidas y muerte neonatal. La información sobre excreción de osimertinib o sus metabolitos en la leche animal es insuficiente. No se puede excluir un riesgo para el lactante. La lactancia materna debe ser descontinuada durante el tratamiento con TAGRISSO®.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de TAGRISSO® en la fertilidad humana. Los resultados de estudios en animales han mostrado que TAGRISSO® tiene efectos sobre los órganos reproductivos masculinos y femeninos y podría afectar la fertilidad (véase la sección 5.3).

Efectos sobre la habilidad para conducir vehículo y operar maquinaria

TAGRISSO® no tiene influencia, o no es marcada, sobre la habilidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general del perfil de seguridad

Estudios en pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR.

La seguridad de TAGRISSO® como monoterapia se basa en datos agrupados de 1813 pacientes con NSCLC positivos para mutación EGFR. Estos pacientes recibieron TAGRISSO® a una dosis de 80 mg diarios en cuatro estudios aleatorizados Fase 3 (ADAURA, adyuvante, FLAURA y FLAURA2 (brazo de monoterapia), primera línea y AURA3 – solo segunda línea), dos estudios de Fase 2 de brazo único (AURAex y AURA2 – segunda línea o mayor) y un estudio de Fase 1 (AURA1, de primera línea o mayor).

La mayoría de reacciones adversas fueron de severidad Grado 1 o 2. Las reacciones medicamentosas adversas (ADRs) reportadas con mayor frecuencia fueron diarrea (47%), Erupción cutánea (46%), paroniquia (34%), piel seca (32%) y estomatitis (24%). Los eventos adversos Grado 3 y Grado 4 con TAGRISSO® fueron 9.2% y 0.2%, respectivamente. En pacientes tratados con TAGRISSO® 80 mg una vez al día, se hicieron reducciones de la dosis a causa de reacciones adversas en 3.6% de los pacientes. La discontinuación debido a eventos adversos o parámetros de laboratorio anormales fue de 4.7%.

La seguridad de TAGRISSO® administrado en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino se basa en datos de 276 pacientes con NSCLC con mutación positiva del EGFR y fue consistente con la monoterapia con TAGRISSO® y los perfiles de seguridad conocidos de pemetrexed y quimioterapia basada en platino.

Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con una historia médica de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), ILD inducida por medicamento, neumonitis por radiación que hubiera requerido tratamiento con esteroide, o cualquier evidencia de ILD clínicamente activa. Se excluyeron de estos estudios los pacientes con alteraciones clínicamente importantes del ritmo y conducción cardíaca, según lo determinado por ECG en reposo (por ej., intervalo QTc mayor de 470 ms). Se evaluó el LVEF de los pacientes en el momento del tamizaje y 12 semanas en lo sucesivo.

Lista tabulada de reacciones adversas

En lo posible, se han asignado reacciones adversas a las categorías de frecuencia en la Tabla 2, según la incidencia de reportes de eventos adversos comparables en un conjunto

de datos combinados de los 1813 pacientes positivos para mutación EGFR, quienes recibieron monoterapia con TAGRISO® a una dosis de 80 mg diarios en los estudios ADAURA, FLAURA, FLAURA2, AURA3, AURA ex, AURA2 y AURA 1.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clase de órganos y sistemas (SOC) en el MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones medicamentosas adversas se califican según la frecuencia, colocando en primer lugar las reacciones más frecuentes. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones medicamentosas adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la convención CIOMS III y se define como se indica a continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Tabla 2. Reacciones adversas informadas en los estudios ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (brazo de monoterapia) y AURAA

MedDRA SOC	Descriptor CIOMS/ frecuencia general (todos los grados CTCAE ^b)	Frecuencia de grado 3 o superior según el CTCAE
Término preferido MedDRA		
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia aplásica	Rara (0.06%)	0.06%
Trastornos oculares		
Queratitis ^c	Poco frecuente (0.6%)	0.06%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Epistaxis	Frecuente (6%)	0%
Enfermedad pulmonar intersticial ^d	Frecuentes (4.0%) ^e	1.4%
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	Muy frecuente (47%)	1.4%
Estomatitis ^f	Muy frecuente (24%)	0.4%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ^g	Muy frecuente (46%)	0.8%
Paroniquia ^h	Muy frecuente (34%)	0.4%
Piel seca ⁱ	Muy frecuente (32%)	0.1%
Prurito ^j	Muy frecuente (17%)	0.06%
Alopecia	Frecuente (5%)	0%
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente (2.1%)	0%
Urticaria	Frecuente (1.9%)	0.1%
Hiperpigmentación cutánea ^k	Frecuente (1.0%)	0%
Eritema Multiforme ^l	Poco frecuente (0.3%)	0%
Necrólisis epidérmica tóxica ^m	Poco frecuente (0.2%)	
Vasculitis Cutánea ^m	Poco frecuente (0.2%)	
Síndrome de Stevens-Johnson ⁿ	Rara (0.02%)	

Investigaciones		
Creatina fosfoquinasa en sangre incrementada	Frecuente (1.9%)	0.3%
Prolongación del intervalo QTc°	Frecuente (1.1%)	
Hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado según el CTCAE		
Disminución de los leucocitos ^p	Muy frecuente (65%)	1.8%
Linfocitos Disminuidos ^p	Muy frecuente (64%)	8%
Disminución del recuento plaquetario ^p	Muy frecuente (53%)	1.3%
Disminución de los neutrófilos ^p	Muy frecuente (36%)	4.0%
Incremento de la creatinina en sangre ^p	Frecuente (9%)	0.2%

a Los datos son agrupados de los estudios ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (brazo de monoterapia) y AURA (AURA3) (AURA-ex, AURA 2 y AURA 1); solo se resumen eventos en pacientes que hubieran recibido al menos una dosis de TAGRISSO® como su tratamiento asignado aleatoriamente.

b Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) para Eventos Adversos, versión 5.0.

c Incluye: erosión corneal, defecto del epitelio corneal, queratitis, queratitis puntiforme.

d Incluye: Enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis, neumonía organizada.

e Se informaron siete eventos Grado 5 según el CTCAE (fatales).

f Incluye: ulceración bucal, estomatitis.

g Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción vesicular, erosión de la piel.

h Incluye: trastorno del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno de las uñas, distrofia ungueal, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos ungueales, toxicidad ungueal, onicalgia, onicoclasia, onicolisis, onicomadecis, onicomalacia, paroniquia.

i Incluye: Piel seca, eczema, fisuras cutáneas, xerodermia, xerosis.

j Incluye: Prurito palpebral, prurito.

k Se han notificado casos de eritema discrómico permanente durante la poscomercialización.

l Seis de los 1813 pacientes en los estudios ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (brazo de monoterapia) y AURA informaron eritema multiforme. Informes post-comercialización de eritema multiforme también se han recibido, incluidos 7 informes de un estudio de vigilancia posterior a la comercialización (N = 3578).

m Frecuencia estimada. El límite superior del IC del 95% para la estimación puntual es 3/1813 (0.17%). Sin reportes en los estudios clínicos.

n Un evento informado en un estudio poscomercialización, y la frecuencia se ha derivado de ADAURA, FLAURA, FLAURA2 (brazo de monoterapia) y Estudios AURA y estudio poscomercialización (N = 5391).

o Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del intervalo QTcF> 500 ms

p Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Tabla 3. Reacciones adversas reportadas en ADAURAa

MedDRA SOC	TAGRISSO (N=337)		Placebo (N=343)	
Grado NCI ^b	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%) ^c	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%) ^c
Término preferido del MedDRA				
Trastornos oculares				
Queratitis ^d	0.6	0	0.3	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	5.6	0	0.9	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^e	3.0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	46.3	2.4	19.8	0.3
Estomatitis ^f	28.2	1.8	6.4	0
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^g	39.2	0.3	19.0	0
Paroniquia ^h	36.5	0.9	3.8	0
Piel seca ⁱ	29.4	0.3	7.3	0
Prurito ^j	19.3	0	8.7	0

MedDRA SOC	TAGRISSO (N=337)		Placebo (N=343)	
Grado NCI ^b	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%) ^c	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%) ^c
Término preferido del MedDRA				
Alopecia	5.6	0	2.0	0
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	1.8	0	0	0
Hiperpigmentación cutánea	1.8	0	0	0
Urticaria	1.5	0	0.3	0.3
Investigaciones				
Creatina fosfoquinasa en sangre incrementada	3.3		0.9	
Prolongación del intervalo QTc ^k	0.6		0	
(Hallazgos basados en resultados de pruebas presentadas como cambios de grado CTCAE)				
Leucocitos disminuidos ^l	54.0	0	25.4	0
Recuento plaquetario disminuido ^l	47.2	0	6.6	0.3
Linfocitos disminuidos ^l	43.8	2.2	14.4	0.9
Neutrófilos disminuidos ^l	25.6	0.3	10.2	0.3
Aumento de la creatinina en sangre ^l	9.8	0	4.5	0.3

En ADAURA, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 22.5 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO y de 18.7 meses para los pacientes del grupo de placebo.

a Solo se resumen los eventos en pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de su tratamiento asignado aleatoriamente.

b Sigla en inglés para National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0

c Todos los eventos fueron de Grado 3. No hubo muertes

d Incluye: Queratitis, queratitis puntiforme, erosión corneal, defecto del epitelio corneal.

e Incluye: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

f Incluye: estomatitis, ulceración bucal.

g Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción, vesicular, erosión cutánea.

h Incluye: Incluye: trastorno del lecho ungüeoal, infección del lecho ungüeoal, inflamación del lecho ungüeoal, decoloración de las uñas, trastorno ungüeoal, distrofia ungüeoal, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos de las uñas, toxicidad de las uñas, onicálgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.

i Incluye: piel seca, eccema, fisuras cutáneas, xerodermia, xerosis.

j Incluye: prurito, prurito generalizado, prurito palpebral.

k Representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación del QTcF > 500 mseg.

l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Tabla 4. Reacciones adversas reportadas en el estudio FLAURAa

MedDRA SOC	TAGRISSEO (N=279)		Comparador de EGFR TKI (gefitinib o erlotinib) (N=277)	
Grado NCI ^b	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término preferido del MedDRA				
Trastornos oculares				
Queratitis ^c	0.4	0	1.4	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	6.1	0	5.1	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^d	3.9	1.1	2.2	1.4
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea ^e	58	2.2	57	2.5
Estomatitis ^f	32	0.7	22	1.1
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^g	58	1.1	78	6.9
Piel seca ^h	36	0.4	36	1.1
Paroniquia ⁱ	35	0.4	33	0.7
Prurito ^j	17	0.4	17	0
Alopecia	7.2	0	13	0
Urticaria	2.2	0.7	0.4	0
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar ^o	1.4	0	2.5	0
Hiperpigmentación cutánea	0.4	0	1.1	0

Investigaciones				
Prolongación del intervalo QTc		1.1		0.7
Creatina fosfoquinasa en sangre incrementada		0.4		0.4
(Hallazgos basados en resultados de pruebas presentadas como cambios de grado CTCAE)				
Leucocitos disminuidos ¹	72	0.4	31	0.4
Linfocitos disminuidos ¹	63	5.6	36	4.2
Recuento plaquetario disminuido ¹	51	0.7	12	0.4
Neutrófilos disminuidos ¹	41	3.0	10	0
Aumento de la creatinina en sangre ¹	8.8	0	6.7	0.4

En el estudio FLAURA, la duración media del tratamiento del estudio fue de 16.2 meses para los pacientes del brazo TAGRISSO y 11.5 meses para los pacientes del brazo comparador EGFR TKI.

a Solo se resumen los eventos en pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de su tratamiento asignado aleatoriamente.

b Sigla en inglés para National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0.

c Incluye: Erosión corneal, defecto epitelial corneal, queratitis, queratitis puntiforme.

d Incluye: Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

e Se reportó 1 evento Grado 5 CTCAE (mortal) en brazo comparador EGFR TKI.

f Incluye: ulceración bucal, estomatitis.

g Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción vesicular, erosión de la piel.

h Incluye: piel seca, eccema, fisuras cutáneas, xerodermia, xerosis.

i Incluye: trastorno del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoglia, onicoclasia, onicolisis, onicomadecis, onicomalacia, paroniquia.

j Incluye: prurito palpebral, prurito, prurito generalizado.

k Representa la incidencia de pacientes que tenían una prolongación del QTcF >500 mseg.

l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Tabla 5. Reacciones adversas notificadas en el estudio FLAURA2a

MedDRA SOC	TAGRISSO con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (N=276)		TAGRISSO (N=275)	
Grado NCI ^b	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término Preferido del MedDRA				
Trastornos oculares				
Queratitis ^c	0.7	0	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis	7	0.4	7	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^d	3.3	0.7 ^e	3.6	1.8 ^e
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	43	2.9	41	0.4
Estomatitis ^f	31	0.4	21	0.4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción ^g	49	2.5	44	1.5
Paroniquia ^h	27	0.7	32	0.4
Piel seca ⁱ	24	0	31	0
Alopecia	9	0	5	0
Prurito ^j	8	0	11	0
Síndrome de eritrodisestesia palmar- plantar	5	0	3.3	0
Hiperpigmentación cutánea	2.5	0	1.1	0
Urticaria	1.4	0.4	1.5	0
Eritema multiforme	1.4	0.7	0.4	0
Investigaciones				

MedDRA SOC	TAGRISSO con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (N=276)		TAGRISSO (N=275)	
Grado NCI ^b	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término Preferido del MedDRA				
Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre	3.3	1.1	3.3	0
Prolongación del intervalo QTc ^k	1.8		1.8	
(Hallazgos basados en los resultados de las pruebas presentados como cambios de calificación CTCAE)				
Disminución de los leucocitos ^l	88	20	53	3.3
Disminución del recuento de plaquetas ^l	85	16	44	1.8
Disminución de neutrófilos ^l	85	36	40	4.7
Disminución de los linfocitos ^l	78	16	55	7
Aumento de la creatinina en sangre ^l	22	0.4	8	0

En FLAURA2, la duración media del tratamiento del estudio fue de 22.3 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO con pemetrexed y quimioterapia basada en platino y de 19.3 meses para los pacientes del grupo de monoterapia con TAGRISSO.

a Solo se resumen los eventos de los pacientes que recibieron al menos una dosis de su tratamiento aleatorio.

b Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 5.0

c Incluye: erosión corneal, defecto del epitelio corneal, queratitis, queratitis puntuada.

d Incluye: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, neumonía organizada.

e Se informó un evento CTCAE Grado 5 (mortal).

f Incluye: ulceración bucal, estomatitis.

g Incluye: acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa, eritema, foliculitis, pústula, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, erupción vesicular, erosión cutánea.

h Incluye: trastorno del lecho ungueal, infección del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno de las uñas, distrofia ungueal, infección de las uñas, pigmentación de las uñas, surcos ungueales, toxicidad ungueal, onicalgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, onicomalacia, paroniquia.

i Incluye: piel seca, eccema, fisuras cutáneas, xerodermia, xerosis.

j Incluye: prurito palpebral, prurito.

k Representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación del QTcF >500 ms.

44

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

I Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos informados.

Tabla 6. ADRs en el estudio AURA3a

MedDRA SOC	TAGRISSO® Frecuencia global (N=279)		Quimioterapia Pemetrexed/Cisplatino o Pemetrexed/Carboplatino Frecuencia global (N=136)	
Grado NCI	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 o mayor (%)
Término preferido MedDRA				
Trastornos oculares				
Queratitis ^c	1.1	0	0.7	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	5.4	0	1.5	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^{d,e}	3.6	0.4	0.7	0.7
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	41	1.1	11	1.5
Estomatitis ^f	19	0	15	1.5
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^g	34	0.7	5.9	0
Piel seca ^h	23	0	4.4	0
Paroniquia ⁱ	22	0	1.5	0
Prurito ^j	13	0	5.1	0
Alopecia	3.6	0	2.9	0
Urticaria	2.5	0	1.5	0
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	1.8	0	0.7	0
Hiperpigmentación cutánea	0.4	0	3.7	0

Investigaciones				
Prolongación del intervalo QTc ^k		1.4		0
Creatina fosfoquinasa en sangre incrementada		0.7		0.7
(Hallazgos basados en los resultados del test presentados como cambios en el grado CTCAE)				
Leucocitos disminuidos ^l	61	1.1	75	5.3
Recuento de plaquetas ^l	46	0.7	48	7.4
Neutrófilos disminuidos ^l	27	2.2	49	12
Aumento de la creatinina en sangre ^l	6.5	0	9.2	0

En AURA3, la mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 8.1 meses para los pacientes del grupo de TAGRISSO y de 4.2 meses para pacientes en el brazo de quimioterapia

a Solo se resumen eventos de pacientes que estaban recibiendo al menos una dosis de su tratamiento aleatorizado.

b Criterios Nacionales de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para Eventos Adversos, versión 4.0.

c Incluye: erosión corneal, defecto epitelial corneal, queratitis, queratitis puntiforme.

d Incluye: enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis.

e Se reportó 1 evento Grado 5 CTCAE (fatal).

f Incluye: ulceración bucal, estomatitis.

g Incluye: Acné, dermatitis, dermatitis acneiforme, eritema, foliculitis, pústula, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustulosa.

h Incluye: Piel seca, fisuras dérmicas, xerosis, eczema.

i Incluye: Trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, sensibilidad del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, infección de uñas, surco de uñas, onicálgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia

j Incluye: Prurito palpebral, prurito, prurito generalizado.

k Representa la incidencia de pacientes que tenían prolongación del QTcF >500mseg.

l Representa la incidencia de hallazgos de laboratorio, no de eventos adversos reportados.

Los hallazgos de seguridad en los estudios Fase 2 de brazo único AURAex y AURA2 fueron generalmente consecuentes con los observados en el brazo TAGRISSO® del estudio AURA3. No se ha observado toxicidad adicional o inesperada y los eventos adversos se han alineado en lo referente a tipo, severidad y frecuencia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos hematológicos

Se han observado reducciones tempranas en los recuentos promedio de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas en las pruebas de laboratorio, en pacientes tratados con

TAGRISSE®, las cuales se estabilizaron con el transcurso del tiempo y luego permanecieron por encima del límite inferior normal. Se han reportado eventos adversos de leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia, la mayoría de los cuales fueron de severidad leve o moderada y no condujeron a interrupciones de la dosis.

Prolongación del QTc

De los 1813 pacientes en los estudios ADAURA, FLAURA, FLAURA2 y AURA tratados con monoterapia con **TAGRISSE®** (80 mg), se encontró que 1.1% de los pacientes (n=20) tenían un QTc mayor de 500 msec, y 4.3% de los pacientes (n=78) tenían un aumento del QTc mayor de 60 msec desde el nivel inicial. Un análisis farmacocinético con **TAGRISSE®** predijo un aumento en la prolongación del intervalo QTx dependiente de la concentración. En los estudios FLAURA, FLAURA2, AURA, o ADAURA no se reportaron eventos de arritmia relacionados con el QTc.

Poblaciones especiales

Ancianos

En ADAURA, FLAURA, FLAURA2 y AURA (monoterapia con **TAGRISSE®**; N=1813), el 42 % de los pacientes tenía 65 años de edad o más, de los cuales el 11% tenía 75 años de edad y más. Comparados con los pacientes más jóvenes (<65), más pacientes ≥65 años de edad habían reportado reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis del medicamento del estudio (interrupciones o reducciones) (14 % versus 10 %). Los tipos de reacciones adversas reportadas fueron similares independientemente de la edad. Los pacientes de edad más avanzada reportaron más reacciones adversas Grado 3 o mayor comparados con los pacientes más jóvenes (11% versus 9%). No se observaron diferencias en la eficacia entre los pacientes más viejos y los más jóvenes.

Finalmente, se recomienda aprobar la información para prescribir clave 1-2025 VV-RIM-08259150 v1.0 y el inserto para pacientes clave 1-2025 VV-RIM-08259132 v1.0.

3.4.1.4 TALZENNA® 0,25 mg CÁPSULAS

Expediente : 20165652
Radicado : 20231343720 / 20251087255
Fecha : 04/04/2025
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene talazoparib tosylato 0,363 equivalente a talazoparib base 0,25 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Talzenna está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mutaciones brca 1/2 (por sus siglas en inglés) germinales con cáncer de mama localmente avanzado o

metastásico her2 (por sus siglas en inglés) negativo. Los pacientes deben haber sido tratados previamente con una antraciclina y/o un taxano, en (neo) adyuvancia, enfermedad localmente avanzada o metastásica, a no ser que los pacientes no fueran candidatos para estos tratamientos. Los pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (rh) positivo deben haber recibido tratamiento hormonal previo o ser considerados no adecuados para el tratamiento hormonal.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025001204 emitido mediante Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.7, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión USPI_LAB1271-7.0_20Jun2023_EU SmPC_16Oct2023 (fecha de sometimiento a EMA) _Col_v2.0, allegado mediante radicado 20251087255
- Inserto versión USPI_LAB1271-7.0_20Jun2023_EU SmPC_16Oct2023 (fecha de sometimiento a EMA) _Col_v2.0, allegado mediante radicado 20251087255

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20231343720 / 20251087255, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2025001204 emitido mediante Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.7, para continuar con la aprobación de modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias y reacciones adversas e interacciones, y aprobación de información para prescribir versión USPI_LAB1271-7.0_20Jun2023_EU SmPC_16Oct2023 (fecha de sometimiento a EMA) _Col_v2.0 e inserto versión USPI_LAB1271-7.0_20Jun2023_EU SmPC_16Oct2023 (fecha de sometimiento a EMA) _Col_v2.0, allegados mediante Radicado No. 20251087255, para el medicamento Talzena® 0.25 mg, principio activo talazoparib tosylato cápsula dura.

El interesado allega respuesta al auto con respecto a la indicación solicitada: Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC), en quienes la quimioterapia no está clínicamente indicada.

Allega los siguientes datos de supervivencia Global (SG): En la cohorte ITT del estudio TALAPRO-2, la combinación mostró una reducción del 20.4% en el riesgo de muerte (HR: 0.796; IC 95%: 0.661–0.958; p=0.0078), con una mediana de SG de 45.8 meses frente a 37 meses en el grupo placebo.

Con respecto a los datos de supervivencia Libre de Progresión Radiográfica (rPFS), menciona: La mediana de rPFS fue de 33.1 meses en el grupo activo vs. 19.5 meses en el

grupo placebo (HR: 0.667; $p < 0.0001$), con beneficios consistentes en subgrupos genómicos.

El documento no presenta directamente los datos desagregados de OS según HRRm vs. HRR no mutado, si bien menciona que se observa una mejora clínicamente significativa en la SG en subgrupos genómicos preespecificados y ad hoc. Los inhibidores de PARP son especialmente eficaces en tumores con deficiencias en la vía HRR, ya que explotan la vulnerabilidad de las células tumorales incapaces de reparar el ADN de forma eficiente.

Adicionalmente en lo atinente al desenlace de sobrevida global, la Sala encuentra un reporte con una mediana de seguimiento de 52.5 meses (RIC: 48.6 – 56.0), donde en pacientes con deficiencia de HRR ($n = 169$), el HR fue de 0.55 [IC: 0.36-0.83]; $p = 0.0035$ y en pacientes sin deficiencia de HRR o con HRR desconocido ($n = 636$), el HR fue de 0.88 [IC: 0.71-1.08]; $p = 0.22$.

En cuanto al Perfil de seguridad, manifiesta:

Los eventos adversos más frecuentes fueron hematológicos, especialmente anemia (68.9%), manejada adecuadamente con ajustes de dosis y soporte médico. No se identificaron nuevas señales de seguridad. Las tasas de discontinuación, interrupción y reducción de dosis fueron mayores en el grupo activo, principalmente por anemia.

Por último, en cuanto al desenlace de efecto en calidad de vida manifiesta que no se observaron diferencias clínicamente significativas en los síntomas de dolor ni en las escalas de calidad de vida (EORTC QLQ-C30 y PR25). La mediana de tiempo hasta el deterioro definitivo del GHS/QoL fue mayor en el grupo activo (41.5 vs. 34.1 meses), si bien, no alcanzó significancia estadísticamente significativa.

Analizada la información allegada, la Sala considera que el interesado ha respondido satisfactoriamente a los requerimientos de la Sala en cuanto a pacientes con status negativo HRR, pero persiste un margen de incertidumbre, especialmente en el desenlace de sobrevida global en pacientes con status negativo HRR.

Por consiguiente, la Sala recomienda aceptar la nueva indicación propuesta, en los siguientes términos: *“Talzena® está indicado en combinación con enzalutamida para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) con mutación del gen de reparación por recombinación homóloga (HRR), en quienes la quimioterapia no está clínicamente indicada”*.

Por lo tanto, las indicaciones aprobadas son las siguientes:

Cáncer de mama.

Talazoparib (Talzenna®) está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mutaciones BRCA 1/2 (por sus siglas en inglés) germinales con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 (por sus siglas en inglés) negativo. Los pacientes deben haber sido tratados previamente con una antraciclina y/o un taxano, en (neo) adyuvancia, enfermedad localmente avanzada o metastásica, a no ser que los pacientes no fueran candidatos para estos tratamientos. Los pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (RH) positivo deben haber recibido tratamiento hormonal previo o ser considerados no adecuados para el tratamiento hormonal.

Cáncer de próstata.

Talazoparib (Talzenna®) está indicado en combinación con enzalutamida para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) con mutación del gen de reparación por recombinación homóloga (HRR), en quienes la quimioterapia no está clínicamente indicada”.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

Cáncer de mama.

Talazoparib (Talzenna®) está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mutaciones BRCA 1/2 (por sus siglas en inglés) germinales con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 (por sus siglas en inglés) negativo. Los pacientes deben haber sido tratados previamente con una antraciclina y/o un taxano, en (neo) adyuvancia, enfermedad localmente avanzada o metastásica, a no ser que los pacientes no fueran candidatos para estos tratamientos. Los pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (RH) positivo deben haber recibido tratamiento hormonal previo o ser considerados no adecuados para el tratamiento hormonal.

Cáncer de próstata.

Talazoparib (Talzenna®) está indicado en combinación con enzalutamida para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC, por sus siglas en inglés) con mutación del gen de reparación por recombinación homóloga (HRR), en quienes la quimioterapia no está clínicamente indicada.

Nueva dosificación:

Selección del Paciente

Mutaciones BRCA 1/2 Germinales con Cáncer de Mama Localmente Avanzado o Metastásico HER2 Negativo

Se debe seleccionar a los pacientes para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con TALZENNA® según la presencia de las mutaciones en la línea germinal del BRCA.

Cáncer de Próstata

No hay requisitos de pruebas de mutación tumoral para la selección de los pacientes con mCRPC para el tratamiento con TALZENNA®.

Dosis Recomendada para las Mutaciones BRCA 1/2 Germinales con Cáncer de Mama Localmente Avanzado o Metastásico HER2 Negativo

La dosis recomendada de TALZENNA® es de 1 mg administrada una vez al día por vía oral, hasta observar progresión de la enfermedad o que ocurra una toxicidad inaceptable.

Dosis Recomendada para TALZENNA® en Combinación con Enzalutamida

(Cáncer de Próstata)

La dosis recomendada es de 0,5 mg de TALZENNA® en combinación con 160 mg de enzalutamida administrados una vez al día. Los pacientes deben recibir tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o que ocurra una toxicidad inaceptable.

La castración médica con un análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés) debe continuar durante el tratamiento en pacientes no castrados quirúrgicamente.

Consultar el documento local del producto de enzalutamida para ver la información de dosificación recomendada.

Administración

Tome TALZENNA® con o sin alimentos.

Trague las cápsulas de TALZENNA® completas. No las abra ni las disuelva.

Si un paciente vomita u olvida una dosis de TALZENNA®, indíquele que debe tomar la siguiente dosis prescrita en la hora habitual.

Modificaciones de la Dosis Recomendada por las Reacciones Adversas

Para controlar las reacciones adversas, se debe considerar la interrupción del tratamiento, con o sin reducción de la dosis, según la severidad y la presentación clínica. Las reducciones de la dosis recomendada se presentan en la Tabla 1 y la Tabla 2. Se debe interrumpir el tratamiento con TALZENNA® si se requieren más de tres reducciones de la dosis.

Mutaciones BRCA 1/2 Germinales con Cáncer de Mama Localmente Avanzado o Metastásico HER2 Negativo

Tabla 1. Niveles de Reducción de la Dosis en caso de Reacciones Adversas - Cáncer de Mama

Reducciones de Dosis	Nivel de Dosis
Dosis inicial recomendada	1 mg una vez al día
Primera reducción de dosis	0,75 mg una vez al día
Segunda reducción de dosis	0,5 mg una vez al día
Tercera reducción de dosis	0,25 mg una vez al día

Cáncer de Próstata

Tabla 2. Niveles de Reducción de la Dosis en caso de Reacciones Adversas - Cáncer de Próstata*

Reducciones de dosis	Nivel de Dosis
Dosis inicial recomendada	0,5 mg una vez al día
Primera reducción de dosis	0,35 mg una vez al día
Segunda reducción de dosis	0,25 mg una vez al día
Tercera reducción de dosis	0,1 mg una vez al día

Consultar el documento local del producto de enzalutamida para ver las modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas asociadas con enzalutamida.

* El uso previsto de la cápsula de 0,1 mg es respaldar las modificaciones de la dosis y no es intercambiable con otras concentraciones. Consultar el documento local del producto TALZENNA® de 0,1 mg.

Mutaciones BRCA 1/2 Germinales con Cáncer de Mama Localmente Avanzado o Metastásico HER2 Negativo y Cáncer de Próstata

Se deben monitorear los hemogramas completos mensualmente y según la indicación clínica

Tabla 3. Modificación y Manejo de la Dosis en caso de Reacciones Adversas

Reacciones Adversas	Se debe suspender TALZENNA® hasta que los niveles vuelvan a los siguientes valores	Reanudar TALZENNA®
Hemoglobina <8 g/dL	≥9 g/dL	Se debe reanudar TALZENNA® a una dosis reducida
Recuento de plaquetas <50.000/μL	≥75.000 μL	
Recuento de neutrófilos <1.000/μL	≥1500/μL	
Grado 3 o Grado 4 no hematológico	≤Grado 1	Se debe considerar la reanudación de TALZENNA® a una dosis
		reducida o la interrupción del tratamiento

Dosis Recomendadas para Pacientes con Deterioro Renal

Mutaciones BRCA 1/2 Germinales con Cáncer de Mama Localmente Avanzado o Metastásico HER2 Negativo

La dosis recomendada de TALZENNA® para pacientes con deterioro renal moderado (CLcr de 30 mL/min a 59 mL/min) es de 0,75 mg administrados una vez al día por vía oral.

La dosis recomendada de TALZENNA® para los pacientes con deterioro renal severo (CLcr de 15 mL/min a 29 mL/min) es de 0,5 mg administrados una vez al día por vía oral.

Cáncer de Próstata

No es necesario el ajuste de dosis para los pacientes con deterioro renal leve (60 mL/min $\leq$ depuración de creatinina [CrCL] <90 mL/min). Para los pacientes con deterioro renal moderado (30 mL/min $\leq$ CrCL <60 mL/min), la dosis recomendada de TALZENNA® es de 0,35 mg una vez al día en combinación con enzalutamida una vez al día por vía oral. Para los pacientes con deterioro renal severo (15 mL/min $\leq$ CrCL <30 mL/min), la dosis recomendada de TALZENNA® es de 0,25 mg una vez al día en combinación con enzalutamida una vez al día. TALZENNA® no se ha estudiado en pacientes con CrCL <15 mL/min o pacientes que requieren hemodiálisis.

Modificaciones de la Dosis con Inhibidores de Glucoproteína P

Mutaciones BRCA 1/2 Germinales con Cáncer de Mama Localmente Avanzado o Metastásico HER2 Negativo

Evite la administración simultánea de TALZENNA® con los siguientes inhibidores de glucoproteína P (P-gp): itraconazol, amiodarona, carvedilol, claritromicina, itraconazol y verapamilo. Si la administración simultánea de TALZENNA® con estos inhibidores de P-gp no se puede evitar, reduzca la dosis de TALZENNA® a 0,75 mg administrada una vez al día por vía oral. Si se interrumpe la administración del inhibidor de P-gp, aumente la dosis de TALZENNA® (después de 3-5 semividas del inhibidor de P-gp) a la dosis de TALZENNA® administrada antes de iniciar la administración del inhibidor de P-gp.

Los inhibidores potentes de la P-gp pueden aumentar la exposición a talazoparib. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de la P-gp durante el tratamiento con talazoparib. La administración concomitante solo se debe considerar tras una minuciosa evaluación de los posibles beneficios y riesgos.

Se debe monitorear el aumento de reacciones adversas y modificar la dosis según lo recomendado para las reacciones adversas cuando TALZENNA® se administra de forma simultánea con otros inhibidores de P-gp.

TALZENNA® cuando se Administra en Combinación con Enzalutamida (Cáncer de Próstata)

No se ha estudiado el efecto de la administración simultánea de los inhibidores de P-gp sobre la exposición de talazoparib cuando talazoparib se administra en combinación con enzalutamida. Por lo tanto, se debe evitar la administración simultánea con los inhibidores de P-gp durante el tratamiento con talazoparib.

Nuevas precauciones y advertencias:

Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda

Se han informado casos de Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda (SMD/LMA), incluyendo casos con desenlace mortal, en pacientes que recibieron TALZENNA®.

En total, se ha informado SMD/LMA en 0,4% (3 de 788) de pacientes con tumores sólidos que se trataron con TALZENNA® como agente único en estudios clínicos. En TALAPRO-2, se produjo SMD/LMA en 2 de 511 (0,4%) pacientes tratados con TALZENNA® y enzalutamida y en 0 de 517 (0%) pacientes tratados con placebo y enzalutamida. Las duraciones del tratamiento con TALZENNA® en estos cinco pacientes antes del desarrollo de SMD/LMA fue de 0,3, 1, 2, 3 y 5 años, respectivamente. La mayoría de estos pacientes habían recibido quimioterapia previa con agentes basados en platino y/u otros agentes que dañan el ADN, incluyendo la radioterapia.

No se debe comenzar a administrar TALZENNA® hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la quimioterapia previa. Se deben monitorear los hemogramas mensualmente durante el tratamiento con TALZENNA®. Para las toxicidades hematológicas prolongadas, se debe suspender la administración de TALZENNA® y monitorear los hemogramas semanalmente hasta la recuperación. Si no se recuperan los recuentos en el plazo de 4 semanas, se debe derivar al paciente a un hematólogo para realizar más pruebas complementarias, incluyendo análisis de la médula ósea y un análisis de sangre para determinar la citogenética. Se debe suspender el tratamiento con TALZENNA® si se confirma el diagnóstico de SMD/MLA.

Mielosupresión

Se ha informado mielosupresión, que consta de anemia, neutropenia y/o trombocitopenia, en pacientes tratados con TALZENNA® [*Consultar Reacciones adversas*].

Se ha informado anemia de Grado ≥ 3 , neutropenia y trombocitopenia, respectivamente, en el 39%, el 21% y el 15% de los pacientes que recibieron TALZENNA® como agente único. Se interrumpió la administración debido a anemia, neutropenia y trombocitopenia, en el 0,7%, el 0,3% y el 0,3% de los pacientes, respectivamente.

En TALAPRO-2, se informaron anemia, neutropenia y trombocitopenia de Grado ≥ 3 , respectivamente, en el 45%, el 18% y el 8% de los pacientes que reciben TALZENNA® y enzalutamida. En general, el 39% de los pacientes (199/511) requirió una transfusión de glóbulos rojos, incluyendo el 22% (111/511) que requirió varias transfusiones. La interrupción de la administración debido a anemia, neutropenia y trombocitopenia se produjo, respectivamente, en el 7%, el 3% y el 0,4% de los pacientes.

Se debe suspender la administración de TALZENNA® hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la terapia previa. Se deben monitorear los hemogramas mensualmente durante el tratamiento con TALZENNA®. Si las toxicidades hematológicas no se resuelven en el plazo de 28 días, se debe interrumpir la administración de TALZENNA® y derivar al paciente a un hematólogo

para realizar pruebas complementarias adicionales, incluyendo el análisis de la médula ósea y muestras de sangre para la citogenética.

Toxicidad Embriofetal

En función del mecanismo de acción y los hallazgos en animales, TALZENNA® puede dañar al feto si se administra a una mujer embarazada. En un estudio de reproducción animal, la administración de talazoparib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis ocasionó malformaciones fetales y variaciones en la estructura esquelética y muerte embriofetal en exposiciones que representaban 0,24 veces el área bajo la curva de tiempo/concentración (ABC) en pacientes que recibieron la dosis humana recomendada de 1 mg una vez al día. Se debe informar a las mujeres embarazadas y en edad fértil acerca del posible riesgo para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 7 meses después de la última dosis de TALZENNA®.

Según los hallazgos de los estudios de reproducción animal y toxicidad genética, se debe informar a los pacientes masculinos con parejas femeninas en edad fértil o que estén embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 4 meses después de la última dosis de TALZENNA®.

Eventos Tromboembólicos Venosos

En pacientes con mCRPC, se observó una incidencia mayor de eventos tromboembólicos venosos con TALZENNA® en combinación con enzalutamida en comparación con la enzalutamida en monoterapia. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas clínicos de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar y tratarlos según proceda desde el punto de vista médico.

ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de Riesgos

En función de los hallazgos a partir de estudios en animales y el mecanismo de acción, TALZENNA® puede ocasionar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No se dispone de datos sobre la administración de TALZENNA® en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado con el medicamento. En un estudio de reproducción animal, la administración de talazoparib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis ocasionó malformaciones fetales y variaciones en la estructura esquelética; y generó muerte embriofetal en exposiciones que representaban 0,24 veces el ABC en pacientes que recibieron la dosis humana recomendada de 1 mg una vez al día. Se debe informar a las mujeres embarazadas y a mujeres en edad fértil acerca del posible riesgo para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de presentar defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en dicha población. En la población general de EE. UU., los riesgos de fondo estimados de presentar defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicos reconocidos son de un 2% a un 4% y de un 15% a un 20%, respectivamente.

Datos

Datos en Animales

En un estudio de toxicidad del desarrollo embrionario, se administraron a ratas preñadas dosis orales de 0,015 mg/kg/día; 0,05 mg/kg/día y 0,15 mg/kg/día de talazoparib durante el periodo de organogénesis. Talazoparib generó muerte embrionaria en dosis $\geq 0,015$ mg/kg/día (aproximadamente 0,24 veces el ABC en pacientes que recibieron la dosis recomendada de 1 mg al día). Una dosis de 0,015 mg/kg/día causó una disminución de los pesos corporales fetales y un aumento en la incidencia de malformaciones fetales (ojos caídos, ojos pequeños, esternebras bífidas y arco vertebral cervical fundido) y variaciones estructurales, tales como deformación u osificación incompleta de la esternebra, el cráneo, las costillas y las vértebras.

Lactancia

Resumen de Riesgos

No existen datos sobre la presencia de talazoparib en la leche materna humana, los efectos del medicamento en la producción de leche o los efectos del medicamento en el lactante. Debido a las posibles reacciones adversas serias a causa de talazoparib en lactantes, se debe recomendar a las mujeres en periodo de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con TALZENNA® ni durante 1 mes después de la última dosis.

Pacientes Femeninos y Masculinos en Edad Fértil

TALZENNA® puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas.

Pruebas de Embarazo

Verificar el estado de embarazo en las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con TALZENNA®.

Anticoncepción

Mujeres

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que empleen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con TALZENNA® y durante 7 meses después de la última dosis.

Hombres

Según los hallazgos de los estudios de reproducción animal y genotoxicidad, se debe informar a los pacientes masculinos con parejas femeninas en edad fértil o embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con TALZENNA® y durante 4 meses después de la última dosis.

Infertilidad

Hombres

Según estudios realizados en animales, TALZENNA® puede afectar la fertilidad en hombres en edad fértil.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de TALZENNA® en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

En ensayos clínicos de TALZENNA® en los que se inscribieron 494 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron 1 mg de TALZENNA® una vez al día como agente único, 85 (17%) pacientes tenían ≥ 65 años, entre ellos 19 (4%) pacientes tenían ≥ 75 años. Había 5 pacientes que tenían ≥ 85 años. En el ensayo TALAPRO-2, de los 197 pacientes que recibieron TALZENNA®, el 77% tenía ≥ 65 años, mientras que el 30% tenía ≥ 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia de TALZENNA® entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

Deterioro Hepático

No se recomiendan modificaciones de la dosis para pacientes con deterioro hepático.

Deterioro Renal

Se debe reducir la dosis recomendada de TALZENNA® en pacientes con deterioro renal moderado (CLcr 30 mL/min a 59 mL/min) y severo (CLcr 15 mL/min a 29 mL/min). Se debe monitorear a los pacientes con deterioro renal severo en busca de aumento de reacciones adversas y ajustar la dosis según lo recomendado para las reacciones adversas.

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve (CLcr 60 mL/min a 89 mL/min). No se ha estudiado TALZENNA® en pacientes que requieren hemodiálisis.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de TALZENNA® se basa en datos combinados de 1088 pacientes, incluidos 690 pacientes que recibieron talazoparib en monoterapia a una dosis de 1 mg al día en estudios clínicos para tumores sólidos y 398 pacientes con mCRPC que recibieron talazoparib 0,5 mg en combinación con enzalutamida 160 mg en el estudio TALAPRO-2.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en pacientes que recibieron talazoparib en estos estudios clínicos fueron anemia (55,6%), fatiga (52,5%), náuseas (35,8%), neutropenia (30,3%), trombocitopenia (25,2%) y disminución del apetito (21,1%). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) de grado ≥ 3 de talazoparib fueron anemia (39,2%), neutropenia (16,5%) y trombocitopenia (11,1%).

Las modificaciones de la dosis (reducciones de la dosis o interrupciones del tratamiento) debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 58,7% de los pacientes que recibieron TALZENNA® 1 mg en monoterapia. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a modificaciones de la dosis fueron anemia (33,5%), neutropenia (11,7%) y trombocitopenia (9,9%). La interrupción permanente del tratamiento debida a una reacción adversa se produjo en el 2,9 % de los pacientes que recibieron TALZENNA®; la más frecuente fue la anemia (0,6%). La mediana de la duración de la exposición fue de 5,6 meses (rango de 0,0 a 70,2).

Las interrupciones de la dosis de TALZENNA® debido a reacciones adversas ocurrieron en el 62,1% de los pacientes con mCRPC que recibieron TALZENNA® en combinación con enzalutamida; la más frecuente fue anemia (44%). Las reducciones de dosis de TALZENNA® debido a reacciones adversas ocurrieron en el 52,8% de los pacientes; la más frecuente fue anemia (43,2%). La interrupción permanente de TALZENNA® debido a reacciones adversas ocurrió en el 18,8% de los pacientes; la más común fue anemia (8,3%). La mediana de duración de la exposición a talazoparib fue de 86 semanas (rango de 0,29 a 186,14).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 4 se resumen las reacciones adversas basadas en un conjunto de datos agrupados según la clasificación por órganos y sistemas y por categorías de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4. Reacciones Adversas basadas en el conjunto de datos agrupados de 8 estudios (N = 1088)

Clasificación por órganos y sistemas Frecuencia Término preferido	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluido quistes y pólipos) <i>Poco frecuentes</i> Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda ^a	2 (0,2)	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Muy frecuentes</i> Trombocitopenia ^b Anemia ^c Neutropenia ^d Leucopenia ^e <i>Frecuentes</i> Linfopenia ^f	274 (25,2) 605 (55,6) 330 (30,3) 195 (17,9) 88 (8,1)	88 (8,1) 411 (37,8) 163 (15,0) 52 (4,8) 37 (3,4)	33 (3,0) 16 (1,5) 17 (1,6) 2 (0,2) 4 (0,4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Muy frecuentes</i> Disminución del apetito	230 (21,1)	11 (1,0)	0 (0,0)
Trastornos del sistema nervioso <i>Muy frecuentes</i> Mareo Cefalea <i>Frecuentes</i> Disgeusia	157 (14,4) 207 (19,0) 68 (6,3)	4 (0,4) 8 (0,7) 0 (0,0)	1 (<0,1) N/A 0 (0,0)
Trastornos vasculares <i>Frecuentes</i> Tromboembolismo venoso ^g	36 (3,3)	23 (2,1)	2 (0,2)
Trastornos gastrointestinales <i>Muy frecuentes</i> Vómitos Diarrea Náuseas Dolor abdominal ^h <i>Frecuentes</i> Estomatitis Dispepsia	167 (15,3) 205 (18,8) 389 (35,8) 162 (14,9) 54 (5,0) 69 (6,3)	9 (0,8) 4 (0,4) 10 (0,9) 12 (1,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) N/A N/A 0 (0,0) N/A

Clasificación por órganos y sistemas Frecuencia Término preferido	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Muy frecuentes</i> Alopecia	189 (17,4)	N/A	N/A
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración <i>Muy frecuentes</i> Fatiga ^l	571 (52,5)	58 (5,3)	N/A

Abreviaturas: n = número de pacientes; N/A = no aplicable.

* Se notificaron reacciones adversas de grado 5.

a Ver también la sección 5.1.

b Incluye los términos preferidos de trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas.

c Incluye los términos preferidos de anemia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina y disminución del recuento de glóbulos rojos.

d Incluye los términos preferidos de neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

e Incluye los términos preferidos de leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.

f Incluye los términos preferidos de disminución del recuento de linfocitos y linfopenia.

g Incluye los términos preferidos de embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolismo venoso y trombosis venosa. Ver también la sección 5.4.

h Incluye los términos preferidos de dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, malestar abdominal y dolor en la zona inferior del abdomen.

i Incluye los términos preferidos de fatiga y astenia.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

Las reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión tales como anemia, neutropenia y trombocitopenia se notificaron con mucha frecuencia en pacientes tratados con talazoparib. Se notificaron eventos relacionados con la mielosupresión de grado 3 y grado 4 para anemia en el 37,8% y el 1,5% de los pacientes, para neutropenia en el 15,0% y el 1,6% de los pacientes y para trombocitopenia en el 8,1% y el 3,0% de los pacientes. No se notificaron muertes debidas a las reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión.

En los estudios en monoterapia (grupo de 1 mg/día), los eventos adversos más frecuentes relacionados con la mielosupresión asociados a modificaciones de la dosis fueron anemia (33,5%), neutropenia (11,7%) y trombocitopenia (9,9%), que se notificaron en hasta el 30% de los pacientes del grupo de talazoparib 1 mg/día, aproximadamente, y el que se asoció con la interrupción permanente del medicamento del estudio fue la anemia, que se notificó en el 0,6% de los pacientes.

En los pacientes con mCRPC tratados con talazoparib en combinación con enzalutamida, la anemia provocó la interrupción de la dosis de talazoparib en el 44,0% de los pacientes, la disminución del recuento de neutrófilos en el 13,6% de los pacientes y la disminución del recuento de plaquetas en el 7,8% de los pacientes. En total, el 42,5% de los pacientes necesitaron transfusiones de sangre. La transfusión de sangre más frecuente fue el concentrado de glóbulos rojos, que se transfundió en el 39,2% de los pacientes. La interrupción por anemia, neutropenia y trombocitopenia se produjo en el 8,3%, el 3,3% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones:

Efecto de Otros Medicamentos sobre TALZENNA®

Efecto de los Inhibidores de P-gp

Mutaciones BRCA 1/2 Germinales con Cáncer de Mama Localmente Avanzado o Metastásico HER2 Negativo

Evite la administración simultánea con los siguientes inhibidores de P-gp: itraconazol, amiodarona, carvedilol, claritromicina, itraconazol y verapamilo. Si no se puede evitar la administración simultánea de TALZENNA® con estos inhibidores de P-gp, se debe reducir la dosis de TALZENNA®. Si se interrumpe la administración del inhibidor de P-gp, se debe aumentar la dosis de TALZENNA®.

La administración simultánea de TALZENNA® con estos inhibidores de P-gp aumentó las concentraciones de talazoparib, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

Cuando se administre TALZENNA® de forma simultánea con otros inhibidores de P-gp, monitoree el aumento de las reacciones adversas y modifique la dosis según la recomendación para reacciones adversas.

Cáncer de Próstata

Efecto de Enzalutamida

La administración simultánea con 160 mg de enzalutamida aumenta la exposición al talazoparib aproximadamente 2 veces. La administración de talazoparib 0,5 mg al día en combinación con enzalutamida alcanza aproximadamente la misma concentración mínima (C_{mín}) en estado de equilibrio informada para talazoparib 1 mg al día. Cuando TALZENNA® se administra de forma simultánea con enzalutamida, la dosis inicial de TALZENNA® es de 0,5 mg. No se ha cuantificado el efecto de interacción de las dosis distintas a 160 mg de enzalutamida sobre el talazoparib.

No se ha estudiado el efecto de la administración simultánea de otros inhibidores de P-gp sobre la exposición a talazoparib cuando se administra talazoparib en combinación con enzalutamida. Si no se puede evitar la administración simultánea de inhibidores de P-gp cuando se administra TALZENNA® con enzalutamida, se debe monitorear al paciente en busca del aumento potencial de reacciones adversas.

Efecto de los inhibidores de la BCRP

Cuando se administre TALZENNA® de forma simultánea con un inhibidor de la BCRP (proteína de resistencia al cáncer de mama), monitoree el aumento de las reacciones adversas y modifique la dosis según la recomendación para reacciones adversas.

La administración simultánea de TALZENNA® con inhibidores de la BCRP puede aumentar la exposición a talazoparib, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

La Sala aclara que el presente concepto, en lo que atañe a la indicación en cáncer de próstata, aplica para el principio activo enzalutamida, por consiguiente, los titulares de medicamentos que contengan enzalutamida como único componente, deben realizar el trámite correspondiente.

3.4.1.5 XTANDI® 40 mg CÁPSULAS

Expediente : 20067345
Radicado : 20231344081 / 20251091738
Fecha : 08/04/2025
Interesado : ASTELLAS PHARMA US. INC

Composición: Cada cápsula blanda contiene 40 mg de enzalutamida

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Xtandi® (enzalutamida) está indicado para:

- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata no metastásico de alto riesgo resistente a la castración (CPRC).
- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que son asintomáticos o levemente sintomáticos después del fracaso del tratamiento de deprivación androgénica en quienes la quimioterapia no esté clínicamente indicada aún.
- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad haya avanzado durante o después de la terapia con Docetaxel.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025001205 emitido mediante Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.5, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto Versión 403202-XTA-COL, allegado mediante radicado 20231344081
- IPP Versión 403202-XTA-COL, allegado mediante radicado 20231344081

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante los Radicados 20231344081 / 20251091738, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado da respuesta al Auto No. 2025001205 emitido mediante Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.5., referente al producto Xtandi®, principio activo enzalutamida 40 mg en cápsula blanda, propuesto para la nueva indicación: *“Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata bioquímico recidivante (RBC) no metastásico y sensible a las hormonas (CPHSnm) de alto riesgo”*.

En concreto la Sala le solicitó al interesado, allegar información clínica que permita determinar la correlación del desenlace de sobrevida libre de metástasis con sobrevida global en cáncer de próstata bioquímico y allegar datos adicionales de calidad de vida.

El interesado sostiene que existe evidencia clínica de la correlación entre la supervivencia libre de metástasis (SLM) y la supervivencia global (SG) en cáncer de próstata no metastásico. Cita al Grupo de Trabajo ICECaP, que en un metaanálisis con 12.712 pacientes de 19 estudios en enfermedad localizada halló una correlación a nivel de estudio entre SLM a 5 años y SG a 8 años ($R^2=0.83$; IC95%: 0.71–0.88) y una correlación del efecto del tratamiento expresado como HR (0.92; IC95%: 0.81–0.95); resultados concordantes se observaron a nivel individual. Como precedentes regulatorios del uso de un criterio sustituto, refiere PROSPER (CPRC no metastásico y alto riesgo definido por PSA y PSADT) donde la SLM, variable primaria, mostró una reducción del 70.8% en el riesgo de evento (HR=0.292; IC95%: 0.241–0.352; $p<0,0001$) y una diferencia de 21.9 meses en la mediana, y cuyos análisis finales de SG demostraron un beneficio significativo (HR=0.734; IC95%: 0.608–0.885; $p=0,0011$), con medianas aproximadas de 67 vs 56,3 meses para enzalutamida y placebo, respectivamente. Adicionalmente, menciona el estudio ARCHES en cáncer de próstata hormonosensible metastásico (mHSPC), en el que la supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr), variable primaria, fue favorable y, posteriormente, se confirmó mejora en SG. Finalmente, alude al análisis de la plataforma STAMPEDE en población no metastásica de alto riesgo, donde la magnitud global del efecto fue coherente entre SLM (HR≈0.53) y SG (HR≈0.60), apoyando la validez de SLM como sustituto de SG en estadios tempranos.

Finalmente, anota que el “Grupo de Trabajo ICECaP ha realizado trabajos más recientes para validar la sustitución de la SLM por la SG en el cáncer de próstata localizado en una era más contemporánea con más tratamientos disponibles. El análisis incluyó a 15.164 pacientes de 14 estudios. Los resultados sugieren que la SLM sigue siendo un sustituto válido de la SG [Xie et al, 2023]”.

Con base en los datos anteriores, el interesado postula que los resultados de EMBARK son coherentes con los de PROSPER y ARCHES, al emplear la SLM como criterio de valoración sustituto antes de contar con datos maduros de SG, y que la SG muestra una tendencia favorable.

Con respecto a la calidad de vida anexa un análisis post hoc del estudio EMBARK, denominado “Enzalutamide and Quality of Life in Biochemically Recurrent Prostate

Cancer”, (Freedman et al, 2023). El análisis incluye los resultados informados por los pacientes del estudio EMBARK medidos al inicio y cada 12 semanas hasta metástasis o muerte, con un criterio central enfocado en el tiempo hasta el primer y el confirmado deterioro clínicamente significativo en dolor y en calidad de vida relacionada con la salud (TTFD/TTCD), definidos mediante cuatro instrumentos y umbrales preespecificados. Al inicio, los tres brazos presentaron alta calidad de vida. Para “peor dolor”, la mediana de tiempo al primer deterioro fue de 19,3 meses con leuprolida sola, 13,9 meses con la combinación y 16,5 meses con monoterapia de enzalutamida, (HR 1.08; IC95% 0.89–1.30) y 1.09; IC95% 0.90–1.31 respectivamente). En el deterioro confirmado del dolor, la mediana fue de 66,27 meses con leuprolida, 80 meses con la combinación (HR 0.82; IC95% 0.65–1.04) y 60.9 meses con monoterapia (HR 1.02; IC95% 0.82–1.28). En el puntaje total de la evaluación funcional para terapia de cáncer de próstata (FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate total score), la mediana para el primer deterioro fue de 11,1 meses con leuprolida, 8,3 con la combinación y 8.3 con monoterapia (HR 1.14; IC95% 0.95–1.36 y HR 1.17; IC95% 0.98–1.39), mientras que para el deterioro confirmado las medianas fueron 36.5, 38.7 y 30.5 meses, respectivamente, también sin diferencias estadísticamente significativas (HR 1.04; IC95% 0.85–1.28 y HR 1.16; IC95% 0.95–1.41). En conjunto, los PROs muestran mantenimiento general de la calidad de vida en las tres terapias evaluadas.

También se evaluaron otros parámetros como la “Quality of Life Questionnaire–Prostate 25 (QLQ-PR25), y la “European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels health questionnaire (EQ-5D-5 L) scores”, sin encontrar diferencias en las terapias evaluadas.

Adicionalmente, la Sala encuentra datos del corte del 31 de enero de 2023, con resultados de sobrevida global que muestran en el subgrupo enzalutamida + leupoprida vs leupropida sola con HR 0.59 (0.38–0.91), p: 0.02 a favor de la asociación, y enzalutamida en monoterapia vs leupoprida solo con HR = 0.78 (0.52–1.17) p=0.23.

Con base en la información analizada, la Sala de Medicamentos y productos Biológicos, considera que la información permite sustentar el balance beneficio/riesgo de enzulutamida cuando se asocia con leuprolide, por tanto, recomienda aprobar la indicación así: “El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata bioquímico recidivante (RBC) no metastásico y sensible a las hormonas (CPHSnm) de alto riesgo en combinación con leuprolide acetato”.

Por consiguiente, las indicaciones aprobadas para el producto de la referencia son:

Enzalutamida (Xtandi®) está indicado para:

- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata bioquímico recidivante (RBC) no metastásico y sensible a las hormonas (CPHSnm) de alto riesgo en combinación con leuprolide acetato.
- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico hormonossensible (CPHSm).
- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo.

- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso de la terapia de deprivación androgénica en los que la quimioterapia aún no está clínicamente indicada.
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado con docetaxel o después de éste.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

Enzalutamida (Xtandi®) está indicado para:

- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata bioquímico recidivante (RBC) no metastásico y sensible a las hormonas (CPHSnm) de alto riesgo en combinación con leuprolide acetato.
- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico hormon sensible (CPHSm).
- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo.
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso de la terapia de deprivación androgénica en los que la quimioterapia aún no está clínicamente indicada.
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado con docetaxel o después de éste.

Nueva dosificación:

Posología

La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro cápsulas blandas de 40 mg), en una sola dosis diaria oral.

En pacientes con CPSPm o CPRC, la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) debe continuarse durante el tratamiento de los pacientes no castrados quirúrgicamente.

Se debe continuar la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento de los pacientes que no hayan tenido una castración quirúrgica.

Los pacientes con (CPHSnm) RBC de alto riesgo pueden ser tratados con XTANDI® con o sin terapia de deprivación androgénica. Para los pacientes que reciben XTANDI® con o sin terapia de privación androgénica, el tratamiento puede suspenderse si el PSA es indetectable (< 0,2 ng/mL) después de 36 semanas de terapia. El tratamiento debe reiniciarse cuando el PSA haya aumentado a $\geq 2,0$ ng/mL para pacientes que se sometieron a prostatectomía radical previa o $\geq 5,0$ ng/mL para pacientes que se sometieron a radioterapia primaria previa.

Si un paciente olvida tomar XTANDI® a la hora habitual, la dosis recetada se debe tomar lo más cerca posible de la hora habitual. Si un paciente olvida tomar una dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual.

Si un paciente presenta toxicidad de grado ≥ 3 o una reacción adversa intolerable, se debe interrumpir la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado ≤ 2 , tras lo cual se reanuda la administración con la misma dosis o una dosis reducida (120 mg u 80 mg), si se justifica.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

Si es posible, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8. Si se debe administrar concomitantemente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, es preciso reducir la dosis de la enzalutamida a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración concomitante del inhibidor potente del CYP2C8, se debe restablecer la dosis de enzalutamida utilizada antes del inicio de la administración del inhibidor potente del CYP2C8.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada

Disfunción hepática

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa (clases A, B o C según Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática severa.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda actuar con cautela en los pacientes que tengan disfunción renal severa o nefropatía terminal.

Población pediátrica

En la indicación del tratamiento de hombres adultos con CPRC no hay ningún uso de la enzalutamida que sea adecuado para la población pediátrica.

No está indicado el uso de la enzalutamida en niños.

Método de administración

XTANDI® se administra por vía oral. Las cápsulas blandas no se deben masticar, disolver, ni abrir, sino que se deben tragar enteras con agua, y se pueden tomar con o sin alimentos.

Nuevas precauciones y advertencias:

Riesgo de convulsión

El uso de la enzalutamida se ha asociado a la aparición de convulsión. La decisión de continuar con el tratamiento en pacientes que presenten una convulsión debe tomarse caso por caso.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos poco frecuentes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que reciben XTANDI®. El SEPR es un trastorno neurológico reversible poco frecuente, que puede manifestarse con síntomas de rápida evolución como convulsión, cefalea, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere ser confirmado mediante imágenes cerebrales, de preferencia con resonancia magnética (RM). Se recomienda suspender la administración de XTANDI® en los pacientes que presenten SEPR.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida, manifestadas por síntomas como erupción cutánea o edema de cara, lengua, labios o faringe (entre otros).

Uso concomitante con otros medicamentos

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede provocar la pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común.

Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. En general, se debe evitar el uso concomitante de la enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de numerosas enzimas o transportadores metabólicos si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de la dosis en función del monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración concomitante con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. Si XTANDI® se administra concomitantemente con algún anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (como la warfarina o el acenocumarol), se debe además monitorear el Índice Internacional Normalizado (INR – por sus siglas en inglés).

Disfunción renal

Se debe actuar con cautela en pacientes que tengan disfunción renal severa, ya que la enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes.

Disfunción hepática severa

Se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática severa, relacionado posiblemente con un aumento en la distribución en tejidos.

Aún se desconoce la importancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé que se prolongue el tiempo para alcanzar las concentraciones en estado estacionario y que

quizás aumenten también el tiempo hasta el efecto farmacológico máximo y el tiempo de inicio y disminución de la inducción enzimática.

Enfermedad cardiovascular reciente

Los estudios de fase 3 excluyeron a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la clasificación de New York Heart Association (NYHA), excepto si presentaban una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $\geq 45\%$, bradicardia o hipertensión no controlada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe XTANDI® a estos pacientes.

El tratamiento con privación androgénica podría prolongar el intervalo QT

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos que podrían prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación beneficio-riesgo, incluyendo el riesgo potencial de Torsade de pointes antes del inicio del tratamiento con XTANDI®.

Uso con quimioterapia

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia del uso simultáneo de XTANDI® con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no tiene un efecto de interés clínico en la farmacocinética del docetaxel intravenoso; sin embargo, no se puede excluir el aumento de la incidencia de neutropenia inducida por docetaxel. Enzalutamida no demostró una mejora en la supervivencia global en pacientes con mHSPC que recibieron tratamiento concomitante con docetaxel. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de XTANDI® con docetaxel en pacientes con mHSPC.

Excipientes

XTANDI® contiene 57.8 mg de sorbitol (E420) por cápsula blanda.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres que pueden procrear

No hay datos sobre el uso de XTANDI® en mujeres embarazadas. Este medicamento no está indicado en mujeres que pueden procrear. Este medicamento puede ser perjudicial para un bebé en gestación o causar la posible pérdida del embarazo si lo toma una mujer embarazada.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se desconoce si la enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, deberá usar un preservativo mientras reciba tratamiento con enzalutamida y hasta 3 meses después de finalizarlo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer que puede procrear, deberá usar un preservativo junto con otro método anticonceptivo mientras reciba tratamiento con enzalutamida y hasta 3 meses después de finalizarlo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la función reproductiva.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

XTANDI® puede influir moderadamente sobre la capacidad para manejar vehículos y máquinas, puesto que se han notificado eventos psiquiátricos y neurológicos como convulsión. Debe informarse a los pacientes sobre el posible riesgo de presentar eventos psiquiátricos o neurológicos mientras manejan vehículos o maquinarias. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de la enzalutamida sobre la capacidad para manejar vehículos y máquinas.

Finalmente, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

La Sala aclara que la indicación “*El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata bioquímico recidivante (RBC) no metastásico y sensible a las hormonas (CPHSnm) de alto riesgo en combinación con enzalutamida*” aplica para todos los productos con principio activo acetato de leuprolide y por tanto, los titulares de los mismos deben realizar el trámite correspondiente.

3.4.1.6 LURAP® 40

Expediente : 20156892
Radicado : 20231344097 / 20251042832
Fecha : 21/02/2025
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene clorhidrato de lurasidona 40 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Larap® es indicada para el tratamiento de adultos con esquizofrenia.

Larap® también es adecuada para el tratamiento de adultos con episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I (depresión bipolar) como terapia adyuvante con Litio o Valproato la indicación solicitada para enfermedad bipolar como monoterapia no se recomienda por cuanto no se anexan estudios clínicos con comparador activo.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024023166 emitido mediante Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.6, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de grupo etario
- Inserto Versión 2, allegado mediante radicado 20251042832

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20231344097 / 20251042832 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita evaluación de la respuesta al Auto No 2024023166 emitido mediante Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.6, para el principio activo lurasidona tableta de 40 mg (Lurap®) Así mismo, solicita aprobación de inserto versión 2, allegado mediante radicado 20251042832, además solicita modificación de dosificación y grupo etario.

El interesado responde el auto de la sala de la siguiente manera:

1. Para la indicación: *"Tratamiento de enfermedad bipolar como monoterapia en adultos y adolescentes"*

El interesado allega como soporte:

El estudio *Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis*. Michael Ostacher, Daisy Ng-Mak, Pankaj Patel, Dionysios Ntais, Max Schlueter, Antony Loebel (PMID: 28264635, DOI: 10.1080/15622975.2017.1285050)

El objetivo del estudio fue valorar la eficacia y la tolerabilidad de la lurasidona frente a otros antipsicóticos atípicos en monoterapia en pacientes con depresión bipolar, utilizando un metaanálisis en red.

Se incluyeron 14 ensayos clínicos aleatorizados (6221 pacientes) con lurasidona, quetiapina (liberación prolongada e inmediata), aripiprazol, olanzapina y ziprasidona para depresión bipolar. Las evaluaciones de eficacia incluyeron el cambio en la escala de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), tasas de respuesta ($\geq 50\%$ de mejoría en MADRS) y de remisión (MADRS ≤ 12 al final del estudio), y el cambio en la escala de impresiones clínicas globales para trastorno bipolar-gravedad (CGI-BP-S). Los desenlaces de tolerabilidad incluyeron peso, somnolencia, síntomas extrapiramidales (EPS) y discontinuación por cualquier causa. Se evaluaron cambios desde la línea basal (OR) con intervalos creíbles del 95% (CrI).

La mejoría en la puntuación MADRS asociada con lurasidona fue significativamente mayor que con placebo (-4.70 ; IC95%CrI: -7.20 , -2.21), aripiprazol (-3.62 ; IC95%CrI: -7.04 , -0.20) y ziprasidona (-3.38 ; IC95%CrI: -6.68 , -0.11), pero no con olanzapina (-0.15 ; IC95%CrI: -3.12 , 2.74) ni con quetiapina (0.10 ; IC95%CrI: -2.68 , 2.84). Los resultados en CGI-BP-S, así como en tasas de respuesta y remisión, fueron similares. La lurasidona se asoció con menor aumento de peso que la olanzapina (-2.54 kg; IC95%CrI: -3.42 , -1.67) y la quetiapina (-0.83 kg; IC95%CrI: -1.59 , -0.08); y con menores tasas de somnolencia que la quetiapina (OR: 0.33 ; IC95%CrI: 0.11 , 0.82) y la ziprasidona (OR: 0.34 ; IC95%CrI: 0.09 , 0.93). No se observaron diferencias significativas entre los antipsicóticos atípicos en tasas de discontinuación ni en EPS.

También presenta informe clínico de lurasidona (Latuda, NDA 200603 S-029) para el tratamiento de episodios depresivos asociados al trastorno bipolar tipo I en población pediátrica de 10 a 17 años. El estudio pivotal (D1050326) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con duración de seis semanas y un total de 350 participantes (176 asignados a lurasidona y 174 a placebo). La dosis inicial fue de 20 mg/día con posibilidad de ajuste flexible hasta 80 mg/día según respuesta y tolerabilidad.

El objetivo principal consistió en determinar la eficacia de lurasidona en la reducción de los síntomas depresivos, medida mediante la *Children's Depression Rating Scale-Revised* (CDRS-R), mientras que la variable secundaria clave fue la *Clinical Global Impression – Bipolar Severity* (CGI-BP-S, ítem depresión). Los resultados mostraron una reducción significativamente mayor de los síntomas en el grupo lurasidona comparado con placebo. A la semana seis, la mejoría en CDRS-R fue de -21.0 puntos frente a -15.3 con placebo, con una diferencia ajustada de -5.7 puntos ($p < 0.0001$; tamaño del efecto 0.45). En la CGI-BP-S, la diferencia también fue significativa (-0.44; $p < 0.0001$; tamaño del efecto 0.44). La separación frente a placebo se observó desde la segunda semana y se mantuvo hasta el final del estudio.

En cuanto a la seguridad, la lurasidona fue generalmente bien tolerada. Los efectos adversos más frecuentes fueron náusea (16%), somnolencia (9%), aumento de peso (7%) y vómito (6%), sin diferencias clínicamente relevantes respecto a placebo en términos de seguridad metabólica. Se reportaron dos eventos adversos graves en el grupo lurasidona frente a cuatro en el placebo, sin muertes durante el seguimiento. La tasa de discontinuación fue mayor en niños de 10 a 12 años (16.1%) que en adolescentes de 13 a 17 años (7.4%). Los datos de extensión a largo plazo (hasta 52 semanas) confirmaron la ausencia de nuevas señales de seguridad.

También presenta estudio NCT01986114 que evaluó la seguridad a largo plazo (52 semanas) y el impacto en las medidas de síntomas de la lurasidona (con o sin litio o valproato) para el tratamiento del trastorno bipolar tipo I en pacientes japoneses.

Los pacientes bipolares de este estudio abierto con dosis flexibles de lurasidona (20–120 mg/día) fueron reclutados de dos grupos: aquellos con un episodio depresivo reciente/actual que habían completado un estudio inicial de 6 semanas, doble ciego, controlado con placebo de lurasidona (grupo deprimido), y aquellos con un episodio maníaco, hipomaníaco o mixto reciente/actual (grupo no deprimido). Las medidas de seguridad incluyeron eventos adversos emergentes del tratamiento, signos vitales, peso corporal, ECG, pruebas de laboratorio y medidas de suicidalidad y síntomas extrapiramidales. Las medidas de síntomas incluyeron la Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) y la Escala de Calificación de Manía de Young (YMRS).

Los eventos adversos más comunes asociados con lurasidona fueron acatisia (30.7%), nasofaringitis (26.6%), náusea (12.1%) y somnolencia (12.1%). Se observaron cambios mínimos en los lípidos y en los parámetros de control glucémico. El cambio medio en el peso corporal fue de +1.0 kg en el grupo no deprimido y -0.8 kg en el grupo deprimido.

Las puntuaciones totales de MADRS disminuyeron en una media (DE) de 2.0 (14.7) puntos desde el inicio del estudio a largo plazo hasta el punto final en el grupo deprimido que había recibido placebo en el ensayo previo de 6 semanas. El grupo deprimido que había recibido lurasidona durante el estudio previo de 6 semanas mantuvo sus mejorías en los síntomas depresivos. En el grupo no deprimido, las puntuaciones totales de YMRS disminuyeron con el tiempo.

El estudio no incluyó grupo control, fue de diseño abierto y solo el 49.7% de los pacientes completó las 52 semanas de seguimiento.

2. Para la indicación "*Tratamiento de esquizofrenia en adolescentes*"

El interesado presenta el estudio "Seguridad y efectividad a largo plazo de la lurasidona en adolescentes y adultos jóvenes con esquizofrenia: análisis post hoc agrupados de dos estudios de extensión de 12 meses" – *Fabrizio Calisti, Michael Tocco, Yongcai Mao, Robert Goldman*.

El objetivo de este análisis fue evaluar la seguridad y la efectividad a largo plazo de la lurasidona en el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes y adultos jóvenes (13–25 años).

Los dos estudios combinados previos utilizaron diseños y medidas de resultado similares. Los pacientes (13–25 años) con esquizofrenia completaron un ensayo doble ciego inicial de 6 semanas con lurasidona (40 y 80 mg/día en el ensayo de adolescentes; 80 y 160 mg/día en el ensayo de adultos jóvenes). En los estudios abiertos a largo plazo, los adolescentes fueron tratados con 20–80 mg/día de lurasidona y los adultos con 40–160 mg/día. La eficacia se evaluó mediante la Escala de Síndromes Positivos y Negativos (PANSS) y la Escala de Impresión Clínica Global–Gravedad (CGI-S).

La población de seguridad incluyó 306 pacientes (edad media 16.2 años); 208 (68.0%) completaron 12 meses de tratamiento; un 8.2% interrumpió el tratamiento en 12 meses debido a un evento adverso. Los cambios medios (DE) en la puntuación total PANSS desde la línea basal de la extensión hasta los meses 6 y 12 fueron –11.8 (13.9) y –15.3 (15.0), respectivamente (OC). Los cambios medios (DE) en la puntuación CGI-S fueron –0.8 (1.0) y –1.0 (1.1), respectivamente (OC). Los eventos adversos más frecuentes fueron cefalea (17.6%), ansiedad (11.4%), esquizofrenia (9.8%) y náusea (9.8%). No se observaron cambios clínicamente relevantes en el peso, parámetros metabólicos o prolactina.

3. Para la indicación "*Tratamiento en adolescentes con episodios depresivos asociados a Trastorno Bipolar I como terapia adyuvante con litio o valproato*"

El interesado afirma que "Dado que no se encontraron estudios clínicos con una metodología adecuada que respalden la indicación solicitada en adolescentes para el trastorno bipolar I como terapia adyuvante con litio o valproato, desistimos de esta solicitud en dicha población y solicitamos su aprobación exclusivamente en adultos.

La nueva indicación requerida es la siguiente:

" LURAP® es indicado para el tratamiento en adultos con episodios depresivos asociados a trastorno bipolar I como terapia adyuvante con litio o valproato."

Esta indicación ya ha sido aprobada en actas de la comisión revisora, dado que existen en el mercado productos con el mismo principio activo y concentración que cuentan con dicha autorización. Por lo tanto, solicitamos que se extienda esta indicación aprobada al producto Lurap 40 mg".

Para reforzar el uso del medicamento el interesado presenta el estudio uso a largo plazo de lurasidona en pacientes con trastorno bipolar: seguridad y efectividad durante 2 años de tratamiento" – *Andrei Pikalov, Joyce Tsai, Yongcai Mao, Robert Silva, Josephine Cucchiari y Antony Loebel*

Pacientes con depresión bipolar I fueron inscritos en uno de tres ensayos de 6 semanas, doble ciego y controlados con placebo (un estudio con monoterapia de lurasidona y dos estudios con terapia adyuvante de lurasidona más litio o valproato). Los pacientes que completaron estos ensayos fueron elegibles para un estudio de extensión abierto de 6 meses con dosis flexibles de lurasidona (20–120 mg/día). Posteriormente, quienes completaron la extensión pudieron ingresar a un estudio de continuación de 18 meses con dosis flexibles de 20–80 mg/día una vez al día. Durante las fases abiertas se permitió el uso concomitante de estabilizadores del ánimo.

Un total de 1199 pacientes ingresaron y 941 (78.5%) completaron el tratamiento agudo doble ciego; de ellos, 817/941 (86.8%) entraron en la extensión de 6 meses y 559 (68.4%) la completaron. Finalmente, 122/559 pacientes (21.8%) ingresaron al estudio de continuación de 18 meses, de los cuales el 19.7% suspendió el tratamiento (6.6% por eventos adversos y 1.6% por eficacia insuficiente). La dosis media de lurasidona fue de 61.8 mg/día, con una dosis modal de 60 mg/día. El cambio medio de peso desde la línea basal aguda hasta el final de la continuación fue de +0.8 kg (completadores, n=55); los cambios medianos en colesterol y triglicéridos fueron de -3.0 mg/dL y +26.0 mg/dL, respectivamente. Según un análisis de Kaplan–Meier, la probabilidad de recaída a los 18 meses fue de 18.3% en el grupo de monoterapia y 29.1% en el grupo de terapia adyuvante. La mejoría en la gravedad global de la enfermedad se mantuvo durante los 18 meses (CGI-S al inicio de la continuación: 2.1; completadores a 18 meses: 1.7; LOCF-endpoint: 1.9).

Hasta 2 años de tratamiento con lurasidona resultaron seguros y bien tolerados en esta población con trastorno bipolar que inició con un episodio depresivo. La mejoría en los síntomas depresivos se mantuvo en la mayoría de los pacientes, con tasas de recaída relativamente bajas y con efectos mínimos sobre el peso y los parámetros metabólicos.

La Sala, después de evaluar la información allegada, considera que para la indicación *Tratamiento de la enfermedad bipolar como monoterapia en adultos y adolescentes*, el interesado no presenta estudios clínicos robustos, con un número de participantes suficiente, comparadores adecuados o una metodología apropiada que sustente la eficacia y seguridad de esta indicación, por tanto, se recomienda negar.

En cuanto a la indicación *Tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes*, el interesado responde adecuadamente, por lo cual se recomienda aprobar la indicación en esta población:

“Lurasidona (Lurap®) es indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 13 años con esquizofrenia”.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitados para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

Lurasidona (Lurap®) es indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 13 años con esquizofrenia.

Lurasidona (Lurap®) es indicado para el tratamiento en adultos con episodios depresivos asociados a trastorno bipolar I como terapia adyuvante con litio o valproato.

Nueva dosificación y grupo etario:

Población adulta

La dosis inicial recomendada es de 37 mg de Lurasidona una vez al día. No se requiere ajuste de la dosis inicial. Es eficaz en un intervalo de dosis de 37 a 148 mg una vez al día. El aumento de la dosis se debe basar en el criterio médico y en la respuesta clínica observada. La dosis diaria máxima no debe superar los 148 mg.

Pacientes a los que se administra dosis superiores a 111 mg una vez al día y que interrumpan su tratamiento durante más de 3 días deben reiniciarlo con la dosis de 111 mg y subir de manera gradual hasta la dosis óptima. Para pacientes tratados con otras dosis se puede reiniciar con la dosis previa sin necesidad de subir gradualmente la dosis.

Población pediátrica

La dosis inicial recomendada es de 37 mg de Lurasidona una vez al día. No se requiere ajuste de la dosis inicial. Es eficaz en un intervalo de dosis de 37 a 74 mg una vez al día. El aumento de la dosis se debe basar en el criterio médico y en la respuesta clínica observada. La dosis máxima diaria no debe superar los 74 mg. En niños, Lurasidona debe ser prescrita por un especialista en psiquiatría pediátrica.

Ajuste de dosis debido a interacciones

Se recomienda una dosis inicial de 18.5 mg, y la dosis máxima de Lurasidona en combinación con inhibidores moderados de CYP3A4 no debe superar los 74 mg una vez al día. En combinación con inductores leves o moderados de CYP3A4 puede ser necesario ajustar la dosis de Lurasidona.

Cambio de medicación antipsicótica

Debido a los distintos perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos de los medicamentos antipsicóticos, cuando se considere clínicamente indicado cambiar a otro medicamento antipsicótico es necesaria la supervisión de un médico.

Personas de edad avanzada

Las dosis recomendadas en pacientes de edad avanzada con función renal normal ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ mL/min}$) son las mismas que para los adultos con función renal normal. Sin embargo, dado que los pacientes de edad avanzada pueden tener la función renal disminuida, pueden necesitarse ajustes de la dosis en función del estado de su función renal.

Se dispone de datos limitados en personas de edad avanzada tratadas con dosis más altas de Lurasidona. No se dispone de datos en personas de edad avanzada con 148 mg de Lurasidona. Se debe tener precaución cuando se trate a pacientes ≥ 65 años con dosis más altas de Lurasidona.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Lurasidona en pacientes con insuficiencia renal leve.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina (CrCl) ≥ 30 y $< 50 \text{ mL/min}$) o grave ($\text{CrCl} > 15$ y $< 30 \text{ mL/min}$) y con enfermedad renal terminal (ERT) ($\text{CrCl} < 15 \text{ mL/min}$), la dosis inicial recomendada es de 18,5 mg, y la dosis máxima no debe superar los 74 mg una vez al día. Lurasidona no se debe utilizar en pacientes con ERT a menos que las posibles ventajas superen a los posibles riesgos. Si se utiliza en ERT, se aconseja vigilancia clínica.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Lurasidona en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y grave (clase C Child-Pugh). La dosis inicial recomendada es de 18,5 mg. La dosis diaria máxima de los pacientes con insuficiencia hepática moderada no debe superar los 74 mg, y en los pacientes con insuficiencia hepática grave no debe superar los 37 mg una vez al día.

Nuevo grupo etario:

Adultos y adolescentes de 13 años y mayores.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.1.7 LURAP® 80

Expediente : 20156886
Radicado : 20231344098 / 20251042838
Fecha : 21/02/2025
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene clorhidrato de lurasidona 80 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Larap ® es indicada para el tratamiento de adultos con esquizofrenia.

Larap ® también es adecuada para el tratamiento de adultos con episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I (depresión bipolar) como terapia adyuvante con Litio o Valproato.

La indicación solicitada para enfermedad bipolar como monoterapia no se recomienda por cuanto no se anexan estudios clínicos con comparador activo.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024022935 emitido mediante Acta No. 25 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.1, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de grupo etario
- Inserto Versión 2, allegado mediante radicado 20251042838

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231344098 / 20251042838 se solicita evaluación de la respuesta al Auto No 2024022935 emitido mediante Acta No. 25 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.1, para el principio activo lurasidona tableta de 80 mg (Lurap®) Así mismo, solicita aprobación de inserto versión 2, allegado mediante Radicado 20251042838, además solicita modificación de dosificación y grupo etario.

El interesado responde el auto de la Sala de la siguiente manera:

1. Para la indicación: ***"Tratamiento de enfermedad bipolar como monoterapia en adultos y adolescentes"***

El interesado allega como soporte:

El estudio *Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis*. Michael Ostacher, Daisy Ng-

75

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Mak, Pankaj Patel, Dionysios Ntais, Max Schlueter, Antony Loebel (PMID: 28264635, DOI: 10.1080/15622975.2017.1285050)

El objetivo del estudio fue valorar la eficacia y la tolerabilidad de la lurasidona frente a otros antipsicóticos atípicos en monoterapia en pacientes con depresión bipolar, utilizando un metaanálisis en red.

Se incluyeron 14 ensayos clínicos aleatorizados (6221 pacientes) con lurasidona, quetiapina (liberación prolongada e inmediata), aripiprazol, olanzapina y ziprasidona para depresión bipolar. Las evaluaciones de eficacia incluyeron el cambio en la escala de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), tasas de respuesta ($\geq 50\%$ de mejoría en MADRS) y de remisión (MADRS ≤ 12 al final del estudio), y el cambio en la escala de impresiones clínicas globales para trastorno bipolar-gravedad (CGI-BP-S). Los desenlaces de tolerabilidad incluyeron peso, somnolencia, síntomas extrapiramidales (EPS) y discontinuación por cualquier causa. Se evaluaron cambios desde la línea basal (OR) con intervalos creíbles del 95% (CrI).

La mejoría en la puntuación MADRS asociada con lurasidona fue significativamente mayor que con placebo (-4.70 ; IC95%CrI: -7.20 , -2.21), aripiprazol (-3.62 ; IC95%CrI: -7.04 , -0.20) y ziprasidona (-3.38 ; IC95%CrI: -6.68 , -0.11), pero no con olanzapina (-0.15 ; IC95%CrI: -3.12 , 2.74) ni con quetiapina (0.10 ; IC95%CrI: -2.68 , 2.84). Los resultados en CGI-BP-S, así como en tasas de respuesta y remisión, fueron similares. La lurasidona se asoció con menor aumento de peso que la olanzapina (-2.54 kg; IC95%CrI: -3.42 , -1.67) y la quetiapina (-0.83 kg; IC95%CrI: -1.59 , -0.08); y con menores tasas de somnolencia que la quetiapina (OR: 0.33 ; IC95%CrI: 0.11 , 0.82) y la ziprasidona (OR: 0.34 ; IC95%CrI: 0.09 , 0.93). No se observaron diferencias significativas entre los antipsicóticos atípicos en tasas de discontinuación ni en EPS.

También presenta informe clínico de lurasidona (Latuda, NDA 200603 S-029) para el tratamiento de episodios depresivos asociados al trastorno bipolar tipo I en población pediátrica de 10 a 17 años. El estudio pivotal (D1050326) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con duración de seis semanas y un total de 350 participantes (176 asignados a lurasidona y 174 a placebo). La dosis inicial fue de 20 mg/día con posibilidad de ajuste flexible hasta 80 mg/día según respuesta y tolerabilidad.

El objetivo principal consistió en determinar la eficacia de lurasidona en la reducción de los síntomas depresivos, medida mediante la *Children's Depression Rating Scale-Revised* (CDRS-R), mientras que la variable secundaria clave fue la *Clinical Global Impression – Bipolar Severity* (CGI-BP-S, ítem depresión). Los resultados mostraron una reducción significativamente mayor de los síntomas en el grupo lurasidona comparado con placebo. A la semana seis, la mejoría en CDRS-R fue de -21.0 puntos frente a -15.3 con placebo, con una diferencia ajustada de -5.7 puntos ($p < 0.0001$; tamaño del efecto 0.45). En la CGI-BP-S, la diferencia también fue significativa (-0.44 ; $p < 0.0001$; tamaño del efecto 0.44). La separación frente a placebo se observó desde la segunda semana y se mantuvo hasta el final del estudio.

En cuanto a la seguridad, la lurasidona fue generalmente bien tolerada. Los efectos adversos más frecuentes fueron náusea (16%), somnolencia (9%), aumento de peso (7%) y vómito (6%), sin diferencias clínicamente relevantes respecto a placebo en términos de seguridad metabólica. Se reportaron dos eventos adversos graves en el grupo lurasidona frente a cuatro en el placebo, sin muertes durante el seguimiento. La tasa de discontinuación fue mayor en niños de 10 a 12 años (16.1%) que en adolescentes de 13 a 17 años (7.4%). Los datos de extensión a largo plazo (hasta 52 semanas) confirmaron la ausencia de nuevas señales de seguridad.

También presenta estudio NCT01986114 que evaluó la seguridad a largo plazo (52 semanas) y el impacto en las medidas de síntomas de la lurasidona (con o sin litio o valproato) para el tratamiento del trastorno bipolar tipo I en pacientes japoneses.

Los pacientes bipolares de este estudio abierto con dosis flexibles de lurasidona (20–120 mg/día) fueron reclutados de dos grupos: aquellos con un episodio depresivo reciente/actual que habían completado un estudio inicial de 6 semanas, doble ciego, controlado con placebo de lurasidona (grupo deprimido), y aquellos con un episodio maníaco, hipomaníaco o mixto reciente/actual (grupo no deprimido). Las medidas de seguridad incluyeron eventos adversos emergentes del tratamiento, signos vitales, peso corporal, ECG, pruebas de laboratorio y medidas de suicidalidad y síntomas extrapiramidales. Las medidas de síntomas incluyeron la Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) y la Escala de Calificación de Manía de Young (YMRS).

Los eventos adversos más comunes asociados con lurasidona fueron acatisia (30.7%), nasofaringitis (26.6%), náusea (12.1%) y somnolencia (12.1%). Se observaron cambios mínimos en los lípidos y en los parámetros de control glucémico. El cambio medio en el peso corporal fue de +1.0 kg en el grupo no deprimido y -0.8 kg en el grupo deprimido.

Las puntuaciones totales de MADRS disminuyeron en una media (DE) de 2.0 (14.7) puntos desde el inicio del estudio a largo plazo hasta el punto final en el grupo deprimido que había recibido placebo en el ensayo previo de 6 semanas. El grupo deprimido que había recibido lurasidona durante el estudio previo de 6 semanas mantuvo sus mejorías en los síntomas depresivos. En el grupo no deprimido, las puntuaciones totales de YMRS disminuyeron con el tiempo.

El estudio no incluyó grupo control, fue de diseño abierto y solo el 49.7% de los pacientes completó las 52 semanas de seguimiento.

2. Para la indicación *"Tratamiento de esquizofrenia en adolescentes"*

El interesado presenta el estudio "Seguridad y efectividad a largo plazo de la lurasidona en adolescentes y adultos jóvenes con esquizofrenia: análisis post hoc agrupados de dos estudios de extensión de 12 meses" – *Fabrizio Calisti, Michael Tocco, Yongcai Mao, Robert Goldman*.

El objetivo de este análisis fue evaluar la seguridad y la efectividad a largo plazo de la lurasidona en el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes y adultos jóvenes (13–25 años).

Los dos estudios combinados previos utilizaron diseños y medidas de resultado similares. Los pacientes (13–25 años) con esquizofrenia completaron un ensayo doble ciego inicial de 6 semanas con lurasidona (40 y 80 mg/día en el ensayo de adolescentes; 80 y 160 mg/día en el ensayo de adultos jóvenes). En los estudios abiertos a largo plazo, los adolescentes fueron tratados con 20–80 mg/día de lurasidona y los adultos con 40–160 mg/día. La eficacia se evaluó mediante la Escala de Síndromes Positivos y Negativos (PANSS) y la Escala de Impresión Clínica Global–Gravedad (CGI-S).

La población de seguridad incluyó 306 pacientes (edad media 16.2 años); 208 (68.0%) completaron 12 meses de tratamiento; un 8.2% interrumpió el tratamiento en 12 meses debido a un evento adverso. Los cambios medios (DE) en la puntuación total PANSS desde la línea basal de la extensión hasta los meses 6 y 12 fueron –11.8 (13.9) y –15.3 (15.0), respectivamente (OC). Los cambios medios (DE) en la puntuación CGI-S fueron –0.8 (1.0) y –1.0 (1.1), respectivamente (OC). Los eventos adversos más frecuentes fueron cefalea (17.6%), ansiedad (11.4%), esquizofrenia (9.8%) y náusea (9.8%). No se observaron cambios clínicamente relevantes en el peso, parámetros metabólicos o prolactina.

3. Para la indicación "Tratamiento en adolescentes con episodios depresivos asociados a Trastorno Bipolar I como terapia adyuvante con litio o valproato"

El interesado afirma que "Dado que no se encontraron estudios clínicos con una metodología adecuada que respalden la indicación solicitada en adolescentes para el trastorno bipolar I como terapia adyuvante con litio o valproato, desistimos de esta solicitud en dicha población y solicitamos su aprobación exclusivamente en adultos.

La nueva indicación requerida es la siguiente:

" LURAP® es indicado para el tratamiento en adultos con episodios depresivos asociados a trastorno bipolar I como terapia adyuvante con litio o valproato."

Esta indicación ya ha sido aprobada en actas de la comisión revisora, dado que existen en el mercado productos con el mismo principio activo y concentración que cuentan con dicha autorización. Por lo tanto, solicitamos que se extienda esta indicación aprobada al producto Lurap 40 mg".

Para reforzar el uso del medicamento el interesado presenta el estudio uso a largo plazo de lurasidona en pacientes con trastorno bipolar: seguridad y efectividad durante 2 años de tratamiento" – *Andrei Pikalov, Joyce Tsai, Yongcai Mao, Robert Silva, Josephine Cucchiaro y Antony Loebel*

Pacientes con depresión bipolar I fueron inscritos en uno de tres ensayos de 6 semanas, doble ciego y controlados con placebo (un estudio con monoterapia de lurasidona y dos estudios con terapia adyuvante de lurasidona más litio o valproato). Los pacientes que completaron estos ensayos fueron elegibles para un estudio de extensión abierto de 6 meses con dosis flexibles de lurasidona (20–120 mg/día). Posteriormente, quienes completaron la extensión pudieron ingresar a un estudio de continuación de 18 meses con

dosis flexibles de 20–80 mg/día una vez al día. Durante las fases abiertas se permitió el uso concomitante de estabilizadores del ánimo.

Un total de 1199 pacientes ingresaron y 941 (78.5%) completaron el tratamiento agudo doble ciego; de ellos, 817/941 (86.8%) entraron en la extensión de 6 meses y 559 (68.4%) la completaron. Finalmente, 122/559 pacientes (21.8%) ingresaron al estudio de continuación de 18 meses, de los cuales el 19.7% suspendió el tratamiento (6.6% por eventos adversos y 1.6% por eficacia insuficiente). La dosis media de lurasidona fue de 61.8 mg/día, con una dosis modal de 60 mg/día. El cambio medio de peso desde la línea basal aguda hasta el final de la continuación fue de +0.8 kg (completadores, n=55); los cambios medianos en colesterol y triglicéridos fueron de -3.0 mg/dL y +26.0 mg/dL, respectivamente. Según un análisis de Kaplan–Meier, la probabilidad de recaída a los 18 meses fue de 18.3% en el grupo de monoterapia y 29.1% en el grupo de terapia adyuvante. La mejoría en la gravedad global de la enfermedad se mantuvo durante los 18 meses (CGI-S al inicio de la continuación: 2.1; completadores a 18 meses: 1.7; LOCF-endpoint: 1.9).

Hasta 2 años de tratamiento con lurasidona resultaron seguros y bien tolerados en esta población con trastorno bipolar que inició con un episodio depresivo. La mejoría en los síntomas depresivos se mantuvo en la mayoría de los pacientes, con tasas de recaída relativamente bajas y con efectos mínimos sobre el peso y los parámetros metabólicos.

La Sala, después de evaluar la información allegada, considera que para la indicación *Tratamiento de la enfermedad bipolar como monoterapia en adultos y adolescentes*, el interesado no presenta estudios clínicos robustos, con un número de participantes suficiente, comparadores adecuados o una metodología apropiada que sustente la eficacia y seguridad de esta indicación, por tanto, se recomienda negar.

En cuanto a la indicación *Tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes*, el interesado responde adecuadamente, por lo cual se recomienda aprobar la indicación en esta población:

“Lurasidona (Lurap®) es indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 13 años con esquizofrenia”.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitados para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

Lurasidona (Lurap®) es indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes a partir de 13 años con esquizofrenia.

Lurasidona (Lurap®) es indicado para el tratamiento en adultos con episodios depresivos asociados a trastorno bipolar I como terapia adyuvante con litio o valproato.

Nueva dosificación y grupo etario:

Población adulta

La dosis inicial recomendada es de 37 mg de Lurasidona una vez al día. No se requiere ajuste de la dosis inicial. Es eficaz en un intervalo de dosis de 37 a 148 mg una vez al día. El aumento de la dosis se debe basar en el criterio médico y en la respuesta clínica observada. La dosis diaria máxima no debe superar los 148 mg.

Pacientes a los que se administra dosis superiores a 111 mg una vez al día y que interrumpen su tratamiento durante más de 3 días deben reiniciarlo con la dosis de 111 mg y subir de manera gradual hasta la dosis óptima. Para pacientes tratados con otras dosis se puede reiniciar con la dosis previa sin necesidad de subir gradualmente la dosis.

Población pediátrica

La dosis inicial recomendada es de 37 mg de Lurasidona una vez al día. No se requiere ajuste de la dosis inicial. Es eficaz en un intervalo de dosis de 37 a 74 mg una vez al día. El aumento de la dosis se debe basar en el criterio médico y en la respuesta clínica observada. La dosis máxima diaria no debe superar los 74 mg. En niños, Lurasidona debe ser prescrita por un especialista en psiquiatría pediátrica.

Ajuste de dosis debido a interacciones

Se recomienda una dosis inicial de 18,5 mg, y la dosis máxima de Lurasidona en combinación con inhibidores moderados de CYP3A4 no debe superar los 74 mg una vez al día. En combinación con inductores leves o moderados de CYP3A4 puede ser necesario ajustar la dosis de Lurasidona.

Cambio de medicación antipsicótica

Debido a los distintos perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos de los medicamentos antipsicóticos, cuando se considere clínicamente indicado cambiar a otro medicamento antipsicótico es necesaria la supervisión de un médico.

Personas de edad avanzada

Las dosis recomendadas en pacientes de edad avanzada con función renal normal ($\text{CrCl} \geq 80 \text{ mL/min}$) son las mismas que para los adultos con función renal normal. Sin embargo, dado que los pacientes de edad avanzada pueden tener la función renal disminuida, pueden necesitarse ajustes de la dosis en función del estado de su función renal.

Se dispone de datos limitados en personas de edad avanzada tratadas con dosis más altas de Lurasidona. No se dispone de datos en personas de edad avanzada con 148 mg de Lurasidona. Se debe tener precaución cuando se trate a pacientes ≥ 65 años con dosis más altas de Lurasidona.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Lurasidona en pacientes con insuficiencia renal leve.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina (CrCl) ≥ 30 y $< 50 \text{ mL/min}$) o grave ($\text{CrCL} > 15$ y $< 30 \text{ mL/min}$) y con enfermedad renal terminal (ERT) (CrCl

< 15 mL/min), la dosis inicial recomendada es de 18,5 mg, y la dosis máxima no debe superar los 74 mg una vez al día. Lurasidona no se debe utilizar en pacientes con ERT a menos que las posibles ventajas superen a los posibles riesgos. Si se utiliza en ERT, se aconseja vigilancia clínica.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Lurasidona en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y grave (clase C Child-Pugh). La dosis inicial recomendada es de 18,5 mg. La dosis diaria máxima de los pacientes con insuficiencia hepática moderada no debe superar los 74 mg, y en los pacientes con insuficiencia hepática grave no debe superar los 37 mg una vez al día.

Nuevo grupo etario:

Adultos y adolescentes de 13 años y mayores.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.1.8 DECAPEPTYL® 11.25 mg

Expediente : 19953802
Radicado : 20241026347 / 20251032526 / 20251096462
Fecha : 10/04/2025
Interesado : DEBIOPHARM RESEARCH & MANUFACTURING S.A

Composición: Cada dosis contiene triptorelina pamoato 15,5 mg equivalente a triptorelina 11,25 mg

Forma farmacéutica: Polvo en microgránulos de liberación prolongada para reconstituir en suspensión inyectable

Indicaciones:

Tratamiento del cáncer de próstata en cualquier estadio de evolución, con o sin metástasis.
Tratamiento de la pubertad precoz.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025001458 emitido mediante Acta No. 26 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.3, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto versión DEC_TRI_11,25mg_PI_CO_SWISS/EU_Ene2025.03, allegado mediante radicado 20251096462
- Información para prescribir versión DEC_TRI_11,25mg_PI_CO_SWISS/EU_Ene2025.03, allegado mediante radicado 20251096462

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20241026347 / 20251032526 / 20251096462, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2025001458 emitido mediante Acta No. 26 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.3, para continuar con la aprobación de modificación de indicaciones, dosificación y precauciones y advertencias, y aprobación de inserto / información para prescribir versión DEC_TRI_11,25mg_PI_CO_SWISS/EU_Ene2025.03, allegado mediante Radicado 20251096462, para el medicamento Decapeptyl® 11.25 mg, principio activo triptorelina.

La Sala recomendó requerir al interesado para que allegue los soportes correspondientes para la modificación de la indicación “...Tratamiento del cáncer de próstata *hormono-dependiente* en cualquier estadio de evolución, con o sin metástasis...”, así como la información respectiva para los cambios presentados en dosificación, contraindicaciones, precauciones y advertencias que difiere del concepto previamente mencionado.

El interesado aclara que la adición de la leyenda “hormono-dependiente” en la indicación, no constituye una información nueva, sino solo una precisión añadida a la indicación. Este término también se ha incluido en la información de seguridad de otros países, incluida Suiza.

Con respecto a la información que sustenta los cambios presentados en dosificación, contraindicaciones, precauciones y advertencias, el interesado allega resumen de la información clínica y el Periodic Safety Update Report (PSUR) del 1 de abril de 2017 al 31 de marzo de 2022: El 25/11/2021 se adicionó “apoplejía hipofisaria” como reacción adversa al medicamento (RAM), el 20/11/2021 se adicionó una advertencia para pacientes tratadas por endometriosis con respecto a la terapia complementaria. Las principales cuatro señales de seguridad durante este periodo fueron la apoplejía hipofisaria (inclusión en precauciones y advertencias y RAM), el riesgo de osteoporosis en el uso a largo plazo para la endometriosis/uso en pacientes menores de 16 años, el meningioma (posible efecto de clase para todos los análogos de LHRH) e hipertensión intracraneal benigna (adición como RAM con frecuencia desconocida), que no afectan la relación beneficio-riesgo general del producto.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nuevas indicaciones:

Cáncer de próstata

Tratamiento del cáncer de próstata hormono-dependiente en cualquier estadio de evolución, con o sin metástasis. También está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata hormono-dependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado, en combinación con radioterapia

Pubertad precoz central

Tratamiento de pubertad precoz central (inicio antes de los 8 años en las niñas y 10 años en los niños).

Nueva dosificación:

Cáncer de próstata

La dosis habitual es una inyección intramuscular única de 11,25 mg una vez cada 12 semanas con control médico. Se inyecta de forma alternada en el glúteo derecho y el izquierdo.

El preparado de Decapeptyl® 11,25 mg sólo debe ser utilizado por médicos o personal médico.

El lugar de la inyección debe ser modificarse periódicamente.

En “el cáncer de próstata hormono-dependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado de forma concomitante y tras la radioterapia” los datos clínicos con triptorelina han demostrado que la radioterapia seguida de privación androgénica a largo plazo es preferible a la radioterapia seguida de terapia de privación androgénica a corto plazo. La duración de la terapia de privación androgénica recomendada por las guías médicas para pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado que reciben radioterapia es de 2-3 años.

En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, no castrados quirúrgicamente, que reciben triptorelina y que son elegibles para el tratamiento con un inhibidor de la biosíntesis androgénica, el tratamiento con triptorelina debe continuarse.

En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, los estudios clínicos han demostrado el beneficio de la adición de acetato de abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis androgénica, o de enzalutamida, un inhibidor del receptor androgénico, a los análogos de la GnRH como triptorelina.

Pubertad precoz

Por lo general, una inyección intramuscular profunda de Decapeptyl® 11,25 mg cada 12 semanas.

Su médico decidirá cuándo debe interrumpirse el tratamiento (normalmente cuando tenga de 12 a 13 años, en el caso de niñas y a los 13-14 años en niños).

Control del tratamiento

Hombres: La eficacia del tratamiento puede controlarse determinando los niveles séricos de testosterona y del antígeno prostático específico (PSA) y la apreciación subjetiva (mejora de los síntomas, como problemas de micción, dolores por el cáncer, etc.). La testosterona puede dosificarse inmediatamente antes o después de la inyección.

Recomendaciones posológicas específicas

Niños/adolescentes: no se estudiaron la seguridad y eficacia de Decapeptyl® en niños y adolescentes fuera de la indicación del tratamiento de pubertad precoz.

El tratamiento de niños con Decapeptyl® debe estar bajo la supervisión general de un endocrinólogo pediatra o de un pediatra o endocrinólogo con experiencia en el tratamiento de la pubertad precoz central.

El tratamiento debe interrumpirse al alcanzar la edad fisiológica de la pubertad en niños y niñas y se recomienda que no se prosiga con el tratamiento en niñas con maduración ósea de más de 12-13 años. En niños, se dispone de datos limitados en referencia al momento óptimo de interrumpir el tratamiento en base a la edad ósea, no obstante, se recomienda su finalización en niños con una edad de maduración ósea de 13-14 años.

Pacientes de edad avanzada: No es necesaria una adaptación de la dosis en función de la edad.

No existe ninguna indicación de este medicamento para las mujeres menopáusicas.

Insuficiencia hepática y renal: no es necesaria ninguna adaptación de la posología para los pacientes con insuficiencia hepática y renal.

Nuevas precauciones y advertencias:

Generales

Reacciones alérgicas:

Poco después de la inyección de Decapeptyl® se observaron algunas reacciones alérgicas raras. Se describieron casos raros de shock anafiláctico y edema angioneurótico tras la administración de triptorelina. Llegado el caso, interrumpir inmediatamente el tratamiento de Decapeptyl® y tomar las medidas correspondientes.

La parestesia y las migrañas severas son raras. En los casos graves o de recurrencia, interrumpir el tratamiento.

Pacientes tratados con anticoagulantes: Debe tenerse especial precaución en los pacientes tratados con anticoagulantes debido al riesgo de hematomas en el lugar de inyección.

Problemas de humor/Depresión:

Se informaron problemas del humor que van hasta las depresiones (algunas severas) en pacientes tratados con triptorelina. Por lo tanto, los pacientes que sufren depresión (incluso en su anamnesis) deben ser supervisados de cerca durante el uso de Decapeptyl®.

Apoplejía hipofisaria:

Se describieron casos raros de apoplejía hipofisaria (síndrome clínico que resulta de un infarto hipofisario) tras la administración de agonistas de la GnRH. Se diagnosticó un adenoma hipofisario en la mayoría de estos casos, los que se produjeron dentro de las 2 semanas y algunos dentro de la hora posterior a la primera inyección. La apoplejía hipofisaria se manifestó mediante cefaleas súbitas, vómitos, alteraciones visuales, oftalmoplejía, alteración del estado mental y a veces colapso cardiovascular.

Es indispensable la intervención médica inmediata.

La mayoría de los pacientes afectados ya tuvo un adenoma hipofisario. Por lo tanto, no debe administrarse un agonista de la GnRH en caso de adenoma hipofisario conocido.

Hipertensión intracraneal idiopática

Se ha notificado hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebri) en pacientes pediátricos que reciben triptorelina. Debe advertirse a los pacientes de la aparición de signos y síntomas de hipertensión intracraneal idiopática, como cefalea intensa o recurrente, alteraciones de la visión y acúfenos. Si se produce hipertensión intracraneal idiopática, se debe considerar la interrupción del tratamiento con triptorelina.

Se han notificado convulsiones con análogos de la GnRH, especialmente en mujeres y niños. Algunos de estos pacientes presentaban factores de riesgo de convulsiones (como antecedentes de epilepsia, tumores intracraneales o medicación conjunta con fármacos conocidos por presentar un riesgo de reacciones convulsivas). Pero también se han notificado convulsiones en pacientes en ausencia de tales factores de riesgo.

Cáncer de próstata:

Como puede observarse durante el tratamiento con otros agonistas de la LH-RH, la triptorelina provoca un incremento pasajero de las concentraciones de testosterona circulante durante la primera semana después de la primera inyección de la forma de liberación prolongada del principio activo. Esto también es posible si el intervalo entre 2 inyecciones es >1 mes. En oposición a la caída de los niveles de testosterona tras una orquiectomía, un pequeño porcentaje de los pacientes (<5%) puede experimentar un empeoramiento pasajero de los signos y síntomas del cáncer de próstata, debido a la elevación inicial de la tasa de testosterona circulante. Esto se manifiesta normalmente por un aumento del dolor relacionado con el cáncer, principalmente por una neuropatía,

hematuria y dolores óseos que pueden tratarse de forma sintomática. Se han observado casos aislados de agravamiento de los síntomas, ya sea una obstrucción uretral o del esfínter vesical, o una compresión de la médula espinal por metástasis, que pueden estar acompañadas por parálisis con o sin resolución fatal.

Si aparece compresión de la médula espinal o insuficiencia renal, debe instituirse un tratamiento estándar de estas complicaciones y, en casos extremos, es preciso considerar la posibilidad de una orquiectomía inmediata. Durante las primeras semanas del tratamiento debe realizarse un seguimiento atento, sobre todo en pacientes con metástasis vertebrales y/u obstrucción del tracto urinario.

Durante la fase inicial del tratamiento, debe evaluarse la administración concomitante de un antiandrógeno para contrarrestar el aumento inicial de los niveles séricos de testosterona y evitar el empeoramiento de los síntomas clínicos.

Riesgo de diabetes/riesgo cardiovascular:

Se informó un aumento del riesgo de diabetes mellitus y/o de eventos cardiovasculares en los hombres tratados con agonistas de la GnRH. Por lo tanto, se aconseja supervisar a los pacientes con hipertensión, hiperlipidemias o trastornos cardiovasculares con relación a este riesgo durante el tratamiento con triptorelina.

La terapia con privación androgénica puede prolongar el intervalo QT:

En pacientes con historia o factores de riesgo para la prolongación QT y en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (ver sección Interacciones), antes de iniciar el tratamiento con Decapeptyl® trimestral los médicos deben evaluar el perfil de beneficio/riesgo, incluyendo el potencial de Torsades de pointes.

Adicionalmente, de los datos epidemiológicos, se ha observado que los pacientes pueden experimentar cambios metabólicos (p.ej. intolerancia a la glucosa, hígado graso), o un incremento del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular durante la terapia de privación androgénica. No obstante, datos prospectivos no confirmaron el vínculo entre el tratamiento con análogos de la GnRH y un incremento de la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con riesgo elevado de padecer enfermedades metabólicas o cardiovasculares deben evaluarse meticulosamente antes de iniciar el tratamiento y monitorizarse de forma adecuada durante la terapia de privación androgénica.

Osteoporosis/densidad ósea:

La administración de análogos sintéticos de la LH - RH para tratar el cáncer de próstata puede provocar un aumento de la pérdida ósea, originando osteoporosis y un aumento del riesgo de fracturas. La consecuencia puede ser un diagnóstico falso de metástasis óseas. En hombres, datos preliminares sugieren que el uso de un bifosfonato en combinación con un agonista de la GnRH puede disminuir la pérdida mineral ósea. Se necesita una atención especial para los pacientes que presentan factores de riesgo adicionales de osteoporosis (como un abuso crónico de alcohol, tabaquismo, desnutrición, anamnesis

familiares positivas de osteoporosis o un tratamiento de larga duración con medicamentos que reducen la densidad ósea tales como los corticoides o anticonvulsivantes). Se ha informado un aumento del número de linfocitos en los pacientes tratados con análogos de la LH-RH. Esta linfocitosis secundaria está manifiestamente relacionada con la castración inducida por la LH-RH y parece indicar que las hormonas gonádicas participan en la regresión del timo.

Pubertad precoz

El tratamiento de niños con tumores cerebrales progresivos debe evaluarse cuidadosamente y de forma individual con respecto a los riesgos y beneficios.

Se deben descartar la pubertad pseudo-precoz (tumor o hiperplasia gonadal o suprarrenal) y la pubertad precoz independiente de las gonadotrofinas (toxicosis testicular, hiperplasia de la familia de células de Leydig).

En las niñas, la estimulación ovárica inicial al comienzo del tratamiento seguida por el retiro del estrógeno inducido por el tratamiento, puede conducir, en el primer mes, a hemorragia vaginal de intensidad leve a moderada. Tras la discontinuación del tratamiento tendrá lugar el desarrollo de las características de la pubertad.

La información con respecto a la futura fertilidad aún es limitada. En la mayoría de las niñas, las menstruaciones regulares comenzarán por lo general un año después de la finalización de la terapia.

La densidad mineral ósea (DMO) puede disminuir durante la terapia con el agonista GnRH para la pubertad precoz central debido a los efectos esperados de la supresión estrogénica. Sin embargo, después de la cesación del tratamiento el aumento de la masa ósea subsecuente se preserva y la masa ósea pico a finales de la adolescencia no parece estar afectado por el tratamiento.

El deslizamiento de la epífisis femoral capital puede observarse después del retiro del tratamiento con el agonista GnRH. La teoría sugerida es que las bajas concentraciones de estrógeno durante el tratamiento con el agonista GnRH debilitan la placa epifisaria. El incremento en la velocidad del crecimiento después de la detención del tratamiento resulta subsecuentemente en una reducción de la fuerza de cizallamiento necesaria para el desplazamiento de la epífisis.

Influencia sobre los métodos de diagnóstico

La triptorelina en dosis terapéuticas provoca una supresión del sistema hipofisogonadal. Habitualmente la función normal se restablece al interrumpir el tratamiento. Por lo tanto, los resultados de los análisis funcionales de diagnóstico hipofiso-gonadal efectuados durante el tratamiento de 4 a 12 semanas tras la interrupción de los agonistas de la LH - RH podrían estar errados.

FERILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo y Lactancia:

Triptorelina 11.25 mg no está indicada en mujeres.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR

Maquinaria:

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y operar máquinas. Sin embargo, ciertos efectos no deseados tales como mareos, somnolencia, episodios epilépticos, visión reducida o distorsionada, podrían disminuir la capacidad para conducir y operar máquinas.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión DEC_TRI_11,25mg_PI_CO_SWISS/EU_Ene2025.03 y la información para prescribir DEC_TRI_11,25mg_PI_CO_SWISS/EU_Ene2025.03, allegado mediante Radicado 20251096462.

3.4.2 Medicamentos Biológicos

3.4.2.1 ADCETRIS®

Expediente : 20058697
Radicado : 20221279899 / 20241308063
Fecha : 27/11/2024
Interesado : TAKEDA COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 50 mg de brentuximab vedotina

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.
- Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.
- Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin CD30+ en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).
- Adcetris está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico.
- Adcetris® está indicado en combinación con Doxorubicina, Vinblastina y Dacarbazina (AVD), en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico CD30+ etapa IV previamente no tratado.

- Adcetris® está indicado en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con Linfoma Periférico de Células T (LPCT) CD30+ previamente no tratado.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024019048 emitido mediante Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.2.8, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto versión CCDS 10.1, allegado mediante radicado 20241308063
- Información para Prescribir versión CCDS 10.1, allegado mediante radicado 20241308063

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20221279899 / 20241308063, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024019048 emitido mediante Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.2.8, para continuar con la aprobación de modificación de indicaciones y precauciones y advertencias, y aprobación de inserto / información para prescribir versión CCDS 10.1, allegado mediante Radicado 20241308063, para el medicamento Adcetris® 50 mg, principio activo brentuximab vedotina polvo estéril para reconstituir a solución inyectable.

La Sala solicitó al interesado explicar la falta de correlación entre los resultados de sobrevida global (SG) y sobrevida libre de progresión (SLP) en pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) CD30+ en estadio III, así como aportar información clínica adicional sobre el beneficio de la terapia en estadios IIb y III.

En cuanto al diseño del estudio ECHELON-1, el interesado señala que el estudio fue acordado con agencias regulatorias como la EMA y la FDA. Se reconoció desde el inicio la baja probabilidad de obtener resultados estadísticamente significativos en SG debido a la larga expectativa de vida de los pacientes jóvenes con LHc. Por ello, se eligió como criterio de valoración primario la SLP medida por el Centro de Revisión Independiente (IRF), buscando una lectura más temprana y estadísticamente significativa.

El estudio incluyó pacientes con LHc en estadios III y IV, tratados como un grupo con alta probabilidad de recurrencia en los primeros cinco años.

En cuanto a las consideraciones sobre los subgrupos por estadio, se destaca que tanto los estadios III como IV comparten tratamientos estándar y se consideran formas avanzadas de LHc, aunque con diferencias pronósticas. La SG a 5 años es del 80% para estadio III y del 65% para estadio IV. Se inscribió una menor proporción de pacientes en estadio III (36% del total), lo que limita la potencia estadística para detectar diferencias significativas en este subgrupo.

En el análisis de 2017, el valor p para mSLP en estadio III fue >0.05 y la razón de riesgo para SG fue ligeramente superior a 1. El estudio no tenía potencia suficiente para respaldar análisis por subgrupos.

El interesado menciona que, durante el diseño del estudio, se anticipó que no se acumularían suficientes eventos de SG para demostrar superioridad estadística. No obstante, SG se incluyó como criterio secundario clave para evaluar seguridad, especialmente para comparar la mortalidad entre los regímenes A+AVD y ABVD.

También señala que solicitó la indicación para estadio III en Europa, siendo negada inicialmente (HR=1.216, IC 95% 0.563–2.630), lo que en su opinión, representaba una barrera para el acceso, la EMA otorgó la aprobación para estadio III en 2023, seguida por la MHRA en 2024, tras revisar datos actualizados de 5 años que mostraron tendencias positivas en SLP y SG para la población ITT y el subgrupo de estadio IV, "sin perjuicio para estadio III".

El interesado aclara que ECHELON-1 no incluyó pacientes con LHc en estadio IIb, por lo que se modifica la solicitud de indicación.

En cuanto a resultados clave de eficacia menciona:

Sobrevida global (SG)

- SG fue un criterio secundario clave.
- A+AVD mostró una reducción del 38% en el riesgo de muerte frente a ABVD en la población ITT (HR=0.62, IC 95% 0.423–0.899, $p=0.011$).
- No se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los grupos.
- SG para pacientes en estadio III: se presentaron 20 muertes (8%) en cada brazo de tratamiento (A+AVD y ABVD), HR no estratificada: 1.008 (IC 95% 0.542–1.874), $p=0.980$.
- SG para pacientes en estadio IV: se presentaron 26 muertes (6%) en el brazo de tratamiento A+AVD versus 48 muertes (11%) en el brazo de tratamiento ABVD; HR=0.449 (IC 95% 0.303–0.790), $p=0.003$.
- Sobrevida libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador.
- SLP para pacientes en estadio III: HR=0.603 (IC 95% 0.391–0.931), $p=0.021$; 14% de los pacientes en el brazo de tratamiento A+AVD presentaron eventos de SLP versus 22% en el brazo ABVD; 3% fueron muerte el brazo A+AVD versus 4% en ABVD.
- En el Análisis final de SG se encontró un HR estratificado: 0.617 (IC 95% 0.423–0.899), $p=0.011$ en la población ITT.
- En los pacientes en estadio IV se observa una tendencia positiva en SG.
- En pacientes en estadio III no se observa detrimento en SG.
- Con base en estos resultados en SG y que la evaluación de SLP por investigador mostró reducción del 33% en riesgo de evento (HR=0.677, IC 95% 0.532–0.863, $p=0.001$) el interesado opina que la SLP parece ser un indicador principal de la respuesta en SG.

90

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala considera que si bien los resultados obtenidos en el estudio NCT01712490 muestran efectos positivos en SG y SLP para la población ITT y para el subgrupo de pacientes con LHc en estadio IV; los datos disponibles no demuestran un beneficio ni tendencia favorable en SG en pacientes con LHc en estadio III. Por tanto, la Sala recomienda negar la solicitud de ampliación de indicaciones para el producto de la referencia.

Adicionalmente, teniendo en cuenta que en el estudio NCT01712490, soporte clínico principal para la indicación relacionada con el trámite actual, el criterio de inclusión fue la clasificación histológica como LHc, la Sala considera inconveniente excluir la palabra clásico de la indicación aprobada; por tanto, ratifica que la indicación para brentuximab se mantiene así: Adcetris® está indicado en combinación con Doxorubicina, Vinblastina y Dacarbazina (AVD), en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico CD30+ etapa IV previamente no tratado.

Por lo anterior, la Sala ratifica que las indicaciones aprobadas para el producto de la referencia son:

Indicaciones:

- **Brentuximab vedotina (Adcetris®) está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.**
- **Brentuximab vedotina (Adcetris®) está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.**
- **Brentuximab vedotina (Adcetris®) está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin CD30+ en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).**
- **Brentuximab vedotina (Adcetris®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico.**
- **Brentuximab vedotina (Adcetris®) está indicado en combinación con Doxorubicina, Vinblastina y Dacarbazina (AVD), en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico CD30+ etapa IV previamente no tratado.**
- **Brentuximab vedotina (Adcetris®) está indicado en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con Linfoma Periférico de Células T (LPCT) CD30+ previamente no tratado.**

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.2.2 OPDIVO® 40 mg/4 mL

Expediente : 20108161
Radicado : 20231034971 / 20241170471
Fecha : 09/07/2024
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A

Composición: Cada frasco ampolla/vial de 4 mL contiene 40 mg de nivolumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión intravenosa

Indicaciones:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab (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.
- Nivolumab (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, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Melanoma:

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico).
- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de células renales (RCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

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

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

- Nivolumab (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 irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

Adenocarcinoma gástrico:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Mesotelioma pleural maligno

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

Carcinoma urotelial

- Nivolumab (Opdivo®) en monoterapia para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (MIUC, por sus siglas en inglés) con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%, con alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del MIUC.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024007463 emitido mediante Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.4.2.7, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20231034971 / 20241170471, la Sala Especializada Medicamentos y Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita evaluación de respuesta al Auto No. 2024007463 emitido mediante Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.4.2.7 para el principio activo nivolumab solución inyectable para infusión intravenosa contiene 40 mg/4ml (Opdivo®). Así mismo, solicita aprobación de modificación de dosificación y reacciones adversas.

Al interesado se le requirió:

1. ¿Cuál es la explicación racional para que el resultado de sobrevida global no guarde una correlación favorable con otros desenlaces como la sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva y tasa de control de enfermedad?

2. A la luz del análisis de subgrupos, explicar ¿cuál sería la utilidad clínica de administrar nivolumab a los pacientes con carcinoma recurrente de esófago de células escamosas de esófago (CCEE)?, dado que en ellos los resultados sugieren que no hay diferencias en sobrevida global en comparación con recibir quimioterapia.

3. Explicar ¿cuál es la relevancia clínica de la diferencia de 2.5 meses encontrada en sobrevida global?

El interesado para la pregunta 1 allega el estudio “CA209-473, el primer estudio aleatorizado de fase 3 que demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS en el grupo de monoterapia de nivolumab frente al grupo de control de quimioterapia (docetaxel o paclitaxel) (HR = 0.77; p = 0.0189) y una mejora clínicamente significativa de 2.53 meses en la mediana de la OS en el carcinoma de células escamosas de esófago en segunda línea.

La tasa de respuesta objetiva (ORR), la tasa de control de la enfermedad (DCR) y la supervivencia sin progresión (PFS) se presentaron dentro del período de tratamiento del estudio CA209-473 y estos criterios de valoración no se vieron afectados por los efectos introducidos por las terapias posteriores. La supervivencia global (OS) se presentó después y podría ser influenciada por eventos futuros. Por lo tanto, la OS podría reflejar potencialmente un efecto combinado del tratamiento del estudio y las terapias administradas en líneas posteriores.”

Para la pregunta 2 el interesado explica que es fundamental comprender las limitaciones metodológicas antes de extraer conclusiones clínicas. Los pacientes con recidiva no fueron un grupo de estratificación desde el diseño del estudio, por lo que la asignación entre nivolumab y quimioterapia se realizó en forma aleatoria sin asegurar el equilibrio de las características basales más relevantes para este subgrupo. Al analizar con detalle dichas características, se evidenció que los pacientes asignados a nivolumab tenían mayores tasas de cirugía previa y de resección R0, más recurrencias en ganglios linfáticos e hígado, y menos casos con respuesta completa al último esquema de quimioterapia. En contraste, el brazo control incluyó una mayor proporción de pacientes con recidiva pulmonar, peritoneal o esofágica.

Estos desequilibrios reflejan una población heterogénea y no comparable entre brazos, lo que introduce un sesgo importante que puede haber enmascarado o distorsionado el efecto real de nivolumab en este contexto específico. Por ello, la ausencia de beneficio en sobrevida global dentro del subgrupo de pacientes con recidiva debe interpretarse con cautela, entendiendo que se trata de un análisis exploratorio y no confirmatorio.

En conclusión, el interesado dice que aunque los resultados del subgrupo de recidiva no muestran diferencias claras en sobrevida global frente a la quimioterapia, las limitaciones de dicho análisis impiden considerarlo definitivo. A la luz del beneficio demostrado en la población total y del mejor perfil de toxicidad, nivolumab conserva su utilidad clínica en pacientes con carcinoma escamoso de esófago recurrente, y su indicación debe fundamentarse en la evidencia global más que en este subanálisis puntual.

Para la pregunta 3 el interesado explica que el carcinoma escamoso de esófago tiene uno de los peores pronósticos entre los tumores digestivos, con tasas de supervivencia muy bajas en segunda línea bajo quimioterapia convencional. En insiste en que el estudio CA209-473 demostró que nivolumab mejora la sobrevida global frente a taxanos, con una ganancia absoluta de 2.5 meses en la mediana, reducción del 23% en el riesgo de muerte y una ventaja mantenida en la supervivencia a largo plazo, alcanzando tasas tres veces superiores a los 30 meses en comparación con la quimioterapia.

El interesado comenta que más allá de la prolongación de la supervivencia, nivolumab se asoció a una mejor calidad de vida percibida por los pacientes y a un menor riesgo de deterioro funcional, lo que contrasta con la toxicidad acumulativa de los regímenes estándar.

La Sala recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia con la siguiente información:

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

- **Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado en pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico tras una quimioterapia previa basada en fluoropirimidina y platino.**

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información farmacológica así:

Composición:

Cada frasco ampolla/vial de 4 mL contiene 40 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica:

Solución inyectable para infusión intravenosa

Nuevas Indicaciones:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

- **Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab (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.**
- **Nivolumab (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, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.**
- **Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia doble con platino, está indicado como tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) no escamoso resecable (tumores mayores o iguales a 4 cm o ganglios positivos) en estadio IIIA y con expresión PD-L1 mayor o igual a 1% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT).**

Melanoma:

- **Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irresecable o metastásico).**
- **Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.**

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.

**No se ha demostrado que la administración de nivolumab (Opdivo®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.*

Carcinoma de células renales (RCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

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

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

- Nivolumab (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 irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado en pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico tras una quimioterapia previa basada en fluoropirimidina y platino.

Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos

cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 1 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

Adenocarcinoma gástrico:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 1 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Mesotelioma pleural maligno

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

Carcinoma urotelial

- Nivolumab (Opdivo®) en monoterapia para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (MIUC, por sus siglas en inglés) con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%, con alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del MIUC.

Nueva Dosificación / grupo etario:

Dosis Recomendada

Las dosis recomendadas de nivolumab (Opdivo®) como monoterapia se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendadas de nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
Melanoma irresecable o metastásico	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico	o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	
Carcinoma de células renales avanzado		

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello		
Tratamiento adyuvante del melanoma	Pacientes adultos con un peso de 40 kg o más: 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable para una duración máxima del tratamiento de 12 meses
	Pacientes adultos con un peso de menos de 40 kg: 3 mg/kg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 6 mg/kg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	
Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) durante las primeras 16 semanas, seguido de 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad
Tratamiento adyuvante del Carcinoma urotelial	240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. Si los pacientes necesitasen cambiar de la pauta posológica de 240 mg cada 2 semanas a 480 mg cada 4 semanas, la primera dosis de 480 mg podría administrarse dos semanas después de la última dosis de 240 mg. Al contrario, si los pacientes necesitasen cambiar de la pauta posológica con 480 mg cada 4 semanas a 240 mg cada 2 semanas, la primera dosis de 240 mg debería administrarse cuatro semanas después de la última dosis de 480 mg.	La duración máxima del tratamiento es de 12 meses, o hasta que haya recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable

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

Tabla 2: Dosis recomendadas de nivolumab (Opdivo®) en combinación con otros agentes terapéuticos

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
Melanoma irresecable o metastásico	1 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por un máximo de 4 dosis o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas	En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o durante un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad
		Y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino según histología
Cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable - Tratamiento neoadyuvante	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) en combinación con quimioterapia doble con platino por 3 ciclos	Administrar la combinación de Nivolumab con quimioterapia doble con platino por 3 ciclos.
Carcinoma de células renales avanzado	3 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por 4 dosis
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas	Nivolumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
	(infusión intravenosa de 30 minutos en combinación con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez por día alejado de las comidas	pacientes sin progresión de la enfermedad. Cabozantinib se administra hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platinos administrados cada 3 semanas o 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrados cada 2 semanas	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad
Carcinoma de células escamosas de esófago	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con un régimen de quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad
Mesotelioma pleural maligno	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	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

Modificaciones de la Dosis

No se recomienda ninguna reducción de dosis de nivolumab (Opdivo®). En general, se debe suspender nivolumab (Opdivo®) en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que sean graves (Grado 3). Discontinuar permanentemente nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) o de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) se administra en combinación con ipilimumab, suspender o discontinuar permanentemente tanto ipilimumab como nivolumab (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 ULN o aumentos de bilirrubina total a >1.5 y hasta ≤ 3 veces el ULN	Suspender ^a
	Aumentos de AST o ALT a >8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	El nivel basal de AST/ALT es >1 y ≤ 3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤ 10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤ 5 veces el ULN y aumenta a >8 y hasta ≤ 10 veces el ULN.	Suspender ^a

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
	AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Endocrinopatías ^c	Grado 3 o 4	Suspender hasta lograr una condición clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la gravedad
Nefritis con disfunción renal	Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Aumento de creatinina en sangre de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Afecciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN o DRESS	Suspender
	Confirmación de SJS, TEN o DRESS	Discontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la infusión <i>[véase Advertencias y Precauciones (5.2)]</i>	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente

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

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

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

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

Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes tratados con terapia combinada

Tratamiento	Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
OPDIVO en combinación con ipilimumab	Colitis	Grado 2	Suspender ^a
		Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
	Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado o hepatitis con compromiso tumoral del hígado/no HCC	AST/ALT aumenta a >3 y ≤ 5 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a ≥ 1.5 y ≤ 3 veces el ULN	Suspender ^a
		AST o ALT >5 veces el ULN o Bilirrubina total >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
	Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b /HCC	El nivel basal de AST/ALT >1 y ≤ 3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤ 10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤ 5 veces el ULN y aumenta a >8 y ≤ 10 veces el ULN	Suspender ^a
		AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente

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

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

Preparación y Administración

Inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración. Nivolumab (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 proteináceas translúcidas a blancas. No agitar.

Preparación

- Retirar el volumen requerido de nivolumab (Opdivo®) y transferirlo a una bolsa para infusión intravenosa.

- **Diluir nivolumab (Opdivo®) con cloruro de sodio al 0.9% para uso inyectable USP, o con dextrosa al 5% para uso inyectable USP, para preparar una infusión con una concentración final de 1 mg/mL a 10 mg/mL. El volumen total de infusión no debe exceder los 160 ml.**
 - Para pacientes con peso corporal ≥ 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 160 mL.
 - Para pacientes con peso corporal < 40 kg, no exceder un volumen total de infusión 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 nivolumab (Opdivo®).**
- **El producto no contiene conservantes.**
- **Luego de su preparación, conservar la solución diluida en alguna de las siguientes condiciones:**
 - a temperatura entre 20°C y 25°C durante no más de 4 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura entre 20°C y 25°C de la infusión en el recipiente IV y el tiempo para la administración de la infusión, o
 - en condiciones de refrigeración a 2°C - 8°C durante no más de 24 horas desde el momento en que se prepara la infusión. Descartar la solución diluida que no haya sido usada dentro de las 24 horas desde su preparación.
- **No congelar.**

Administración

- **Administrar la infusión 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 nivolumab (Opdivo®) en combinación con otros agentes terapéuticos de la siguiente manera:**
 - Con ipilimumab: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de ipilimumab el mismo día.
 - Con quimioterapia con doblete de platino: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
 - Con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de ipilimumab y luego quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
- **Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.**
- **Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.**
- **No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.**

Contraindicaciones:

Nivolumab (Opdivo®) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Precauciones y advertencias:

Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune Graves y Fatales

Nivolumab (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), 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 nivolumab (Opdivo®) según la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración*]. En general, si nivolumab (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

Nivolumab (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 pacientes que han recibido radiación torácica previa.

Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.1% (61/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) en el 1.1% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por neumonitis, 14 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 4 (29%) tuvieron recurrencia de la neumonitis.

Nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab

Nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, incluyendo neumonitis inmunomediada de Grado 4 (0.5%), Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.0%). Cuatro pacientes (0.7%) fallecieron por neumonitis. La neumonitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 5% de los pacientes y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC tratados con nivolumab (Opdivo®) 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab solamente.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con mesotelioma pleural maligno tratados con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas fueron similares a las registradas en el NSCLC.

Colitis Mediada por la Respuesta Inmune

Nivolumab (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.

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo colitis inmunomediada en el 2.9% (58/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.7%) y Grado 2 (1%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.7% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por colitis, 16 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 12 (75%) tuvieron recurrencia de la colitis.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 14% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (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.

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (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 la Respuesta Inmune

Nivolumab (Opdivo®) puede causar hepatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 1.8% (35/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) en el 0.7% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por hepatitis, 11 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (82%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 8% o a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (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.

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.6% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (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.

Nivolumab (Opdivo®) con Cabozantinib

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib, y considerar la administración de corticosteroides [véase *Posología y Administración*].

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

Endocrinopatías Mediadas por la Respuesta Inmune

Insuficiencia Suprarrenal

Nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) según la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) en el 0.1% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por insuficiencia suprarrenal, 4 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.4% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes.

Aproximadamente el 71% (25/35) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 37% de los 35 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (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.

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (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.

Nivolumab (Opdivo®) con Cabozantinib

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

Nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hipofisitis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (0.3%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en <0.1% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por hipofisitis, 2 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la hipofisitis.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (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.

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (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

Nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Tiroiditis

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo tiroiditis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 2 (0.2%). La tiroiditis no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por tiroiditis, 1 reinició nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la tiroiditis.

Hipertiroidismo

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hipertiroidismo en el 2.7% (54/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (<0.1%) y Grado 2 (1.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por hipertiroidismo, 4 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipertiroidismo, 8 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (13%) tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (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

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hipotiroidismo en el 8% (163/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (4.8%). El hipotiroidismo no provocó la discontinuación permanente de nivolumab

(Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por hipotiroidismo, 3 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (33%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipotiroidismo, 2 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.2% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase Posología/Dosis y Administración].

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo diabetes en el 0.9% (17/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por diabetes, ambos reiniciaron nivolumab (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

Nivolumab (Opdivo®) puede causar nefritis inmunomediada, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 1.2% (23/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) en el 0.3% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por nefritis o disfunción renal, 7 reiniciaron nivolumab (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

Nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por erupción inmunomediada, 9 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (33%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.4% y la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (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.

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.5% de los pacientes y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) u nivolumab (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.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

Nivolumab (Opdivo®) puede causar reacciones relacionadas con la infusión severas, que se han reportado en <1.0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar nivolumab (Opdivo®) en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión leves o moderadas [véase Posología/Dosis y Administración].

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

En los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como infusión intravenosa de 60 minutos se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6.4% (127/1994) de los pacientes.

En un estudio que evaluó la farmacocinética y la seguridad de una infusión más rápida, en el que los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) como infusión intravenosa durante 60 minutos o infusión intravenosa durante 30 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión 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 infusión que condujeron a un retraso de la dosis, a la discontinuación permanente o a la suspensión de nivolumab (Opdivo®).

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes con melanoma y en el 8% (4/49) de los pacientes con HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión 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 nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, respectivamente. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

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.

Toxicidad Embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) y durante al menos 5 meses después de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Aumento de la Mortalidad en Pacientes con Mieloma Múltiple cuando se agrega nivolumab (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 nivolumab (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.

Interacciones:

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

Otras formas de interacción

Inmunosupresión sistémica

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

Nuevas 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*]
- Reacciones relacionadas con la infusión [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Complicaciones del HSCT alogénico [véase *Advertencias y Precauciones*]

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 nivolumab (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); nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg en pacientes enrolados en el CHECKMATE-067 (n=313), CHECKMATE-040 (n=49), u otro estudio randomizado (n=94); y nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg administrado con ipilimumab 1 mg/kg (n=666) en pacientes enrolados en el CHECKMATE-214 o el CHECKMATE-142; nivolumab (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);

nivolumab (Opdivo®) 360 mg con ipilimumab 1 mg/kg y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA (n=361) y nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-037, un estudio randomizado, abierto, en 370 pacientes con melanoma irresecable o metastásico [véase *Estudios Clínicos*]. 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 nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión 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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses y el 3% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

Las características de la población en el grupo de nivolumab (Opdivo®) y el grupo de quimioterapia eran similares: 66% de hombres, mediana de edad 59,5 años, 98% de raza blanca, estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) en condición basal 0 (59%) o 1 (41%), 74% con enfermedad en estadio M1c, 73% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 73% recibió dos terapias previas o más para la enfermedad avanzada o metastásica, y 18% tenía metástasis cerebral. Había más pacientes en el grupo de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®). Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a < 5% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron dolor abdominal, hiponatremia,

aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de lipasa. La reacción adversa más común (reportada en $\geq 20\%$ de los pacientes) fue erupción.

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

Tabla 5: Reacciones adversas que se ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ Grados 3-4 - CHECKMATE-037

Reacción adversa	OPDIVO (n=268)		Quimioterapia (n=102)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y el 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	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 nivolumab (Opdivo®) fueron:

Trastornos cardíacos: arritmia ventricular

Trastornos oculares: iridociclitis

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

Investigaciones: aumento de amilasa, aumento de lipasa

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

Tabla 6: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4 - CHECKMATE-037

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

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

Melanoma Metastásico no Tratado Previamente

CHECKMATE-066

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) también fue evaluada en el CHECKMATE-066, un ensayo randomizado, doble ciego, con control activo, en 411 pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (*wildtype*), no tratados previamente [véase Estudios Clínicos]. 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 nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión 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 nivolumab (Opdivo®). En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses, y el 12% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

Las características de la población de ensayo en el grupo de nivolumab (Opdivo®) y en el de Dacarbazina fueron: 59% de pacientes de sexo masculino, mediana de edad de 65 años, 99.5% de raza blanca, 61% con enfermedad en estadio M1c, 74% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 4% con metástasis cerebral, y 37% con nivel elevado de LDH en condición basal. Hubo más pacientes en el grupo de nivolumab (Opdivo®) con un estado funcional ECOG 0 (71% versus 59%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®). Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 41% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®).

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

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

Tabla 7: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Reacción adversa	OPDIVO (n=206)		Dacarbazina (n=205)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga	49	1.9	39	3.4
Edema ^a	12	1.5	4.9	0
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^b	32	2.9	25	2.4
Piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^c	28	1.5	12	0
Prurito	23	0.5	12	0
Vitiligo	11	0	0.5	0
Eritema	10	0	2.9	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^d	17	0	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye edema periorbital, edema de rostro, edema generalizado, edema gravitacional, edema localizado, edema periférico, edema pulmonar y linfedema.

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

^c Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa y reacción dérmica.

^d Incluye rinitis, rinitis viral, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron:

Trastornos del Sistema Nervioso: neuropatía periférica

Tabla 8: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a 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

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

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

CHECKMATE-067

La seguridad de nivolumab (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]. 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:

- Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido por nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab; n=313), o
- Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de nivolumab (Opdivo®); n=313), o
- Ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por hasta 4 dosis (rama de ipilimumab; n=311).

La mediana de la duración de la exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 2.8 meses (rango: 1 día a 36.4 meses) para la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, y de 6.6 meses (rango: 1 día a 36.0 meses) para la rama de nivolumab (Opdivo®). En la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, el 39% estuvo expuesto a nivolumab (Opdivo®) durante ≥ 6 meses y el 30% estuvo expuesto durante >1 año. En la rama de nivolumab (Opdivo®), el 53% estuvo expuesto durante ≥ 6 meses y el 40% durante >1 año.

Las características de la población 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 a la demora 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 nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab que en la rama de nivolumab (Opdivo®).

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 10\%$) en la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y en la rama de nivolumab (Opdivo®), respectivamente, fueron diarrea (13% y 2.2%), colitis (10% y 1.9%) y pirexia (10% y 1.0%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y de nivolumab (Opdivo®) en la rama de nivolumab (Opdivo®), respectivamente, fueron colitis (10% y 0.6%), diarrea (8% y 2.2%), aumento de ALT (4.8% y 1.0%), 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 nivolumab (Opdivo®) e 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 nivolumab (Opdivo®) fueron fatiga, erupción, dolor musculoesquelético, diarrea, náuseas, tos, prurito, infección del tracto respiratorio superior, disminución del apetito, cefalea, estreñimiento, 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 eipilimumab o la rama de OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas de $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales						
Fatiga ^a	62	7	59	1.6	51	4.2
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	1.0	17	1.6
Piel y el tejido subcutáneo						
Erupción ^b	53	6	40	1.9	42	3.5
Vitiligo	9	0	10	0.3	5	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor musculoesquelético ^c	32	2.6	42	3.8	36	1.9
Artralgia	21	0.3	21	1.0	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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab u nivolumab (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	OPDIVO más ipilimumab		OPDIVO		Ipilimumab	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Química						
Aumento de ALT	55	16	25	3.0	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	2.0	23	2.0
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	4.0

^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: OPDIVO e ipilimumab (rango: 75 a 297); OPDIVO (rango: 81 a 306); ipilimumab (rango: 61 a 301).

Tratamiento adyuvante del melanoma

CHECKMATE-238

La seguridad de nivolumab (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 resecado, quienes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=452) o ipilimumab 10 mg/kg por infusión 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]. La mediana de la duración de la exposición fue de 11.5 meses en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 2.7 meses en los pacientes tratados con ipilimumab. En este ensayo en curso, el 74% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). La terapia del estudio se discontinuó por reacciones adversas en el 9% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y en el 42% de los pacientes tratados con ipilimumab. El 28% de los pacientes tratados con nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®).

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) fueron diarrea y aumento de lipasa y amilasa. Las reacciones adversas más comunes (al menos 20%) fueron fatiga, diarrea, erupción, dolor musculoesquelético, prurito, cefalea, náuseas, infección respiratoria alta y dolor

abdominal. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune más comunes fueron erupción (16%), diarrea/colitis (6%), y hepatitis (3%).

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

Tabla 11: Reacciones adversas producidas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

Reacción adversa	OPDIVO (n=452)		Ipilimumab 10 mg/kg (n=453)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	57	0.9	55	2.4
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 del 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 e infestaciones				
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, maculopapular, prurítica, pustular, vesicular o tipo mariposa, y erupción medicamentosa.

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

^e Incluye mareo postural y vértigo.

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

^g Incluye hipotiroidismo secundario e hipotiroidismo autoinmune.

Tabla 12: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

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

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

CHECKMATE-76K

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) como agente único se evaluó en CHECKMATE-76K, un estudio aleatorizado (2:1), doble ciego en 788 pacientes con melanoma en estadio IIB/C completamente resecable que recibieron nivolumab (Opdivo®) 480 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=524) o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=264) hasta por 1 año. La mediana de duración de la exposición fue de 11 meses en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 11 meses en los pacientes tratados con placebo.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). No se notificaron reacciones adversas serias en $\geq 1\%$ de los pacientes. Se produjo una reacción adversa mortal en 1 (0,2%) paciente (insuficiencia cardíaca y lesión renal aguda). Se suspendió nivolumab (Opdivo®) por reacciones adversas en el 17% de los pacientes y se retrasó por reacciones adversas en el 25% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en más del 20% de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea y prurito. En el $\geq 2\%$ de los pacientes no se presentaron reacciones adversas de grado 3 o 4. En las tablas 13 y 14 se resumen las reacciones adversas y las alteraciones de los resultados de laboratorio, respectivamente, en CHECKMATE-76K.

Tabla 13. Se produjeron reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-76K

Reacción adversa	OPDIVO (n=524)		Placebo (n=264)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
General				
Fatiga ^a	37	0,4	35	0,4
Tejido cutáneo y subcutáneo				
Erupción cutánea ^b	24	1,3	14	0,4
Prurito	20	0,2	11	0
Gastrointestinal				
Diarrea	23	1,1	15	0
Náuseas	14	0	11	0
Tejido musculoesquelético y conectivo				
Dolor musculoesquelético ^c	18	0	19	0
Artralgia	16	0,4	11	0,4
Sistema nervioso				
Cefalea	12	0,2	13	0,8
Endocrino				
Hipotiroidismo ^d	12	0	0	0

La toxicidad se clasificó según NCI CTCAE v5.

^a Incluye astenia.

^b Incluye dermatitis, dermatitis acneliforme, dermatitis alérgica, dermatitis psoriasiforme, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustular, erupción vesicular.

^c Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal, dolor sacro y dolor en las extremidades.

^d Incluye hipotiroidismo autoinmunitario.

Tabla 14. Las alteraciones de resultados de laboratorio que empeoraron desde el inicio del estudio^a que se presentaron en el ≥ 10 % de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-76K

Alteración de resultados de laboratorio	OPDIVO (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
Hiponatremia	13	0,6	11	0,4
Hiperpotasiemia	13	1,0	15	1,1

^a La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían al menos una medición de laboratorio disponible al inicio del estudio y durante el estudio: Grupo de OPDIVO (rango: 262 a 513 pacientes) y grupo de placebo (rango: 138 a 261 pacientes).

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Metastásico

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

La seguridad de nivolumab (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

132

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK [véase Estudios Clínicos]. 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 nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg por infusión 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 nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fue de 4.2 meses (rango: de 1 día a 25.5 meses): el 39% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante más de 6 meses, y el 23% de los pacientes recibieron nivolumab (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. Nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fueron discontinuados por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 53% tuvieron al menos una dosis suspendida por una reacción adversa.

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

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

Tabla 15: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-227

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

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=576)		Quimioterapia con Doble 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 dishidrotico, eczema, erupción cutánea exfoliativa, erupción cutánea nodular, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea maculopapular, 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, vitiligo

Gastrointestinales: estomatitis, pancreatitis, gastritis

Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo: artritis, polimialgia reumática, rabdomiólisis

Sistema Nervioso: neuropatía periférica, encefalitis autoinmune

Sangre y Sistema Linfático: eosinofilia

Trastornos Oculares: visión borrosa, uveítis

Cardíacas: fibrilación auricular, miocarditis

Tabla 16: Valores de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal^a en ≥20% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-227

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia con Doblete de Platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	46	3.6	78	14
Linfopenia	46	5	60	15
Química				
Hiponatremia	41	12	26	4.9
Aumento de AST	39	5	26	0.4
Aumento de ALT	36	7	27	0.7
Aumento de lipasa	35	14	14	3.4
Aumento de fosfatasa 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 nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue evaluada en el estudio CHECKMATE-9LA [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >6 meses, y el 13% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 57% de los pacientes tratados con nivolumab (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 mortales 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 nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino se discontinuó permanentemente por reacciones

136

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adversas en el 24% de los pacientes, y el 56% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

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

Tabla 17: Reacciones adversas en ≥10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=359)		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	2.0
Gastrointestinales				
Náuseas	32	1.7	41	0.9
Diarrea ^c	31	6	18	1.7
Constipación	21	0.6	23	0.6
Vómitos	18	2.0	17	1.4
Dolor abdominal ^d	12	0.6	11	0.9
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^e	30	4.7	10	0.3
Prurito ^f	21	0.8	2.9	0
Alopecia	11	0.8	10	0.6
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	2.0	22	1.7
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^g	19	0.6	15	0.9
Disnea ^h	18	4.7	14	3.2
Endocrinas				
Hipotiroidismo ⁱ	19	0.3	3.4	0
Sistema nervioso				
Cefalea	11	0.6	7	0

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
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, osteitis, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho no cardíaco, artalgia, 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 blenorrágica, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea morbiliforme, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, exfoliación dérmica, reacción dérmica, toxicidad dérmica, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.
- ^f Incluye prurito y prurito generalizado.
- ^g Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de vías respiratorias superiores.
- ^h Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
- ⁱ Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, tiroiditis y disminución de triiodotironina libre.
- ^j Incluye mareos, vértigo y vértigo posicional.

Tabla 18: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino		Quimioterapia con doblete de platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	70	9	74	16
Linfopenia	41	6	40	11
Neutropenia	40	15	42	15
Leucopenia	36	10	40	9
Trombocitopenia	23	4.3	24	5
Química				
Hiper glucemia	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 nivolumab (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]. Estos ensayos excluyeron a pacientes con enfermedad autoinmune activa, con afecciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica o con enfermedad pulmonar intersticial sintomática. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) durante al menos 6 meses y el 18% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante al menos 1 año, y en el CHECKMATE-057, el 30% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

En ambos ensayos, la mediana de la edad de los pacientes tratados con nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, pirexia, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria. En ambos ensayos, las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disnea y disminución del apetito.

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

Tabla 19: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥10% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y con mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas de >5% todos los grados o ≥2% Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Reacción adversa	OPDIVO (n=418)		Docetaxel (n=397)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	31	0.7	24	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	1.4	23	1.5
Piel y tejido subcutáneo				
Prurito	10	0.2	2.0	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel y que no se enumeran en otra parte de la sección 6 incluyen: fatiga/astenia (48% todos los grados, 5% de Grado 3-4), dolor musculoesquelético (33% todos los grados), derrame pleural (4.5% todos los grados), embolia pulmonar (3.3% todos los grados).

Tabla 20: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en ≥10% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) para todos los grados de NCI CTCAE y con una mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas ≥5% todos los grados o ≥2% Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Docetaxel	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiponatremia	35	7	34	4.9
Aumento de AST	27	1.9	13	0.8
Aumento de fosfatasa alcalina	26	0.7	18	0.8
Aumento de ALT	22	1.7	17	0.5
Aumento de creatinina	18	0	13	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.

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos):

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia doble con platino se evaluó en el CHECKMATE-816, un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC resecable. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 360 mg administrado en combinación con quimioterapia doble con platino administrados cada 3 semanas por 3 ciclos; o quimioterapia doble con platino administrada cada 3 semanas por 3 ciclos.

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

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

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

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

Las Tablas 21 y 22 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-816.

Tabla 21: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes con NSCLC en estadio temprano que recibieron tratamiento neoadyuvante con nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia doble con platino en el CHECKMATE-816

Reacción adversa	OPDIVO y quimioterapia doble con platino (n=176)		Quimioterapia doble con platino (n=176)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Gastrointestinales				
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 acniforme, dermatitis atópica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción maculopapular y erupción prurítica.

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

Tabla 22: Valores de laboratorio seleccionados que empeoraron desde la condición basal en $\geq 20\%$ de los pacientes con NSCLC en estadio temprano que recibieron tratamiento neoadyuvante con nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia doble con platino en el CHECKMATE-816

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y quimioterapia doble con platino ^a		Quimioterapia doble con platino ^a	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Hematología				
Anemia	63	3.5	70	6
Neutropenia	58	22	58	27
Leucopenia	53	5	51	11
Linfopenia	38	4.7	31	1.8
Trombocitopenia	24	2.9	22	3.0
Química				
Hiperglucemia	37	6	35	2.9
Hipomagnesemia	25	1.2	29	1.2
Hiponatremia	25	2.4	28	1.8
Aumento de amilasa	23	3.6	13	1.8
Aumento de ALT	23	0	20	1.2

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

Mesotelioma Pleural Maligno

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irresecable no tratado previamente [véase *Estudios Clínicos*]. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos por infusión 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 nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fue de 5.6 meses (rango: 0 a

142

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

26.2 meses); el 48% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes que fueron tratados con nivolumab (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 infusión, 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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-743

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

- ^a Incluye fatiga y astenia.
- ^b Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.
- ^c Incluye edema, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.
- ^d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el flanco, contracciones musculares involuntarias, espasmos musculares, temblores musculares, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, polimialgia reumática y dolor espinal.
- ^e Incluye erupción dérmica, acné, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, dermatitis ampulosa, dermatitis por contacto, dermatitis, erupción por fármacos, eccema dishidrotico, eccema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción generalizada, dermatitis granulomatosa, queratoderma blenorragica, erupción macular, erupción maculopapular, 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 ≥20% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-743

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

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 109 a 297 pacientes) v 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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-214, un estudio randomizado, abierto, en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente, que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60 minutos con

ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión 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*]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.9 meses (rango: 1 día a 21.4+ meses) en pacientes tratados con nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. El 54% de los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (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 anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab en el CHECKMATE-214.

Tabla 25: Reacciones Adversas en >15% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab - CHECKMATE-214

Reacción Adversa	OPDIVO más Ipilimumab (n=547)		Sunitinib (n=535)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción Adversa	99	65	99	76
Generales				
Fatiga ^a	58	8	69	13
Pirexia	25	0.7	17	0.6
Edema ^b	16	0.5	17	0.6
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	2.0	43	1.5
Vómitos	20	0.9	28	2.1
Dolor abdominal	19	1.6	24	1.9
Estreñimiento	17	0.4	18	0
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	37	4.0	40	2.6
Artralgia	23	1.3	16	0
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos/tos productiva	28	0.2	25	0.4
Díscnea/díscnea 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 nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab - CHECKMATE-214

Anormalidad de Laboratorio	Cohorte de OPDIVO más Ipilimumab		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de lipasa	48	20	51	20
Aumento de creatinina	42	2.1	46	1.7
Aumento de ALT	41	7	44	2.7
Aumento de AST	40	4.8	60	2.1
Aumento de amilasa	39	12	33	7
Hiponatremia	39	10	36	7
Aumento de fosfatasa alcalina	29	2.0	32	1.0
Hiperpotasemia	29	2.4	28	2.9
Hipocalcemia	21	0.4	35	0.6
Hipomagnesemia	16	0.4	26	1.6
Hematology				
Anemia	43	3.0	64	9
Lymphopenia	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 $\leq$ ULN en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento $>$ ULN en el grupo de nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

CHECKMATE-9ER

La seguridad de nivolumab (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 nivolumab (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]. 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 nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib. En este ensayo, el 82% de los pacientes en el brazo de nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) o cabozantinib en el 20% de los pacientes: 7% con nivolumab (Opdivo®) solamente, 8% con cabozantinib solamente y 6% con ambos fármacos debido a la misma

147

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacción adversa al mismo tiempo. Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción o reducción de dosis de nivolumab (Opdivo®) o cabozantinib en el 83% de los pacientes: 3% con nivolumab (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 nivolumab (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 anormalidades de laboratorio en el estudio CHECKMATE-9ER.

Tabla 27: Reacciones adversas en $>15\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

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

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

- ^a Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.
- ^b Incluye enfermedad de reflujo gastroesofágico.
- ^c Incluye astenia.
- ^d Incluye hepatotoxicidad, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamyl transferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por el fármaco, aumento de enzimas hepáticas, hepatitis, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la función hepática, 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 foliular, 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 nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

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

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

Carcinoma de Células Renales Tratado Previamente CHECKMATE-025

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-025, un ensayo randomizado, de diseño abierto, en 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 nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60

minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397) [véase *Estudios Clínicos*]. 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 nivolumab (Opdivo®). Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). El 44% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

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

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

Tabla 29: Reacciones adversas de Grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-025

Reacción adversa	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	98	56	96	62
Generales				
Fatiga ^a	56	6	57	7
Pirexia	17	0.7	20	0.8
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva	34	0	38	0.5
Disnea/disnea de esfuerzo	27	3.0	31	2.0
Infección respiratoria superior ^b	18	0	11	0
Gastrointestinales				
Náuseas	28	0.5	29	1
Diarrea ^c	25	2.2	32	1.8
Estreñimiento	23	0.5	18	0.5
Vómitos	16	0.5	16	0.5
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^d	28	1.5	36	1.0
Prurito/prurito generalizado	19	0	14	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	23	1.2	30	1.5
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	20	1.0	14	0.5
Dolor de espalda	21	3.4	16	2.8

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

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

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección de vías respiratorias superiores de origen viral (URI).

^c Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

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

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

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

Trastornos gastrointestinales: dolor/malestar abdominal

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

Trastornos del sistema nerviosos: cefalea/migraña, neuropatía periférica

Investigaciones: descenso de peso

Trastornos dérmicos: Palmo-plantar eritrodisestesia

Tabla 30: Valores de laboratorio de Grado 1-4 de empeoramiento respecto del nivel basal^a en >15% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-025

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Everolimus	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	42	6	53	11
Anemia	39	8	69	16
Química				
Aumento de creatinina	42	2.0	45	1.6
Aumento de AST	33	2.8	39	1.6
Aumento de fosfatasa alcalina	32	2.3	32	0.8
Hiponatremia	32	7	26	6
Hiperpotasemia	30	4.0	20	2.1
Hipocalcemia	23	0.9	26	1.3
Aumento de ALT	22	3.2	31	0.8
Hipercalemia	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 nivolumab (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*]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg como infusión 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 nivolumab (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 infusión, 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	OPDIVO (n=266)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^b	44	0.8
Neumonía/bronconeumonía ^c	13	3.8
Congestión nasal	11	0
Generales		
Fatiga ^d	39	1.9
Pirexia	29	<1
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos/tos productiva	36	0
Disnea/disnea de esfuerzo	15	1.5
Gastrointestinales		
Diarrea ^e	33	1.5
Náuseas	20	0
Vómitos	19	<1
Dolor abdominal ^f	16	<1
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 relacionada con la infusión	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 nivolumab (Opdivo®). Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4.9% (13/266) de los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) debido a neumonitis. Ocho pacientes continuaron nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (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 anormalidades de laboratorio en pacientes con cHL. Las anormalidades de laboratorio emergentes del tratamiento más frecuentes ($\geq 20\%$) incluyeron citopenias, anormalidades de la función hepática y aumento de lipasa. Otros hallazgos comunes ($\geq 10\%$) incluyeron aumento de creatinina, anormalidades electrolíticas y aumento de amilasa.

Tabla 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	3.0
Linfopenia	32	11
Anemia	26	2.6
Química^c		
Aumento de AST	33	2.6
Aumento de ALT	31	3.4
Aumento de lipasa	22	9
Aumento de fosfatasa alcalina	20	1.5
Hiponatremia	20	1.1
Hipopotasemia	16	1.9
Aumento de creatinina	16	<1
Hipocalcemia	15	<1
Hiperpotasemia	15	1.5
Hipomagnesemia	14	<1
Aumento de amilasa	13	1.5
Aumento de bilirrubina	11	1.5

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: rango: 203 a 266 pacientes.

^b Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron dentro de los 30 días de completado el régimen inicial de nivolumab.

^c Además, en la población de seguridad, se reportó hiperglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 27 de 69 (39%) pacientes evaluables e hipoglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 11 de 69 (16%).

Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

La seguridad de nivolumab (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].

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 nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=236) o un agente a elección del investigador de cetuximab (dosis inicial intravenosa de 400 mg/m², 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 nivolumab (Opdivo®). En este ensayo, el 18% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses y el 2.5% de los pacientes recibieron nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 14% de los pacientes y fue demorado en el 24% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio ocurridas en pacientes con SCCHN generalmente fueron similares a las ocurridas en pacientes con melanoma y NSCLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron tos y disnea.

Las anormalidades de laboratorio más comunes ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (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.

Carcinoma Urotelial

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) se evaluó en el CHECKMATE-274, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de nivolumab (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]. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=351) o placebo (n=348) hasta la recurrencia o toxicidad inaceptable durante un máximo de 1 año. La mediana de duración del tratamiento con nivolumab (Opdivo®) fue de 8.8 meses (rango: 0 a 12.5).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). La reacción adversa sería 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%). Nivolumab (Opdivo®) se discontinuó por reacciones adversas en el 18% de los pacientes. Nivolumab (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 anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ensayo CHECKMATE-274.

Tabla 33: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-274

Reacción adversa	OPDIVO (n=351)		Placebo (n=348)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción dérmica ^a	36	1.7	19	0.3
Prurito	30	0	16	0
Generales				
Fatiga / astenia	36	1.1	32	0.3
Pirexia	10	0.3	10	0.3
Gastrointestinales				
Diarrea ^b	30	2.8	27	1.7
Náusea	16	0.6	13	0
Dolor abdominal ^c	15	0.9	15	0.6
Constipación	13	0.3	15	0.3
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	28	0.6	24	0.9
Artralgia	11	0.3	13	0
Infecciones				
Infección del tracto urinario ^e	22	6	23	9
Infección del tracto respiratorio superior ^f	16	0.3	16	0.6
Endocrinas				
Hipertiroidismo	11	0	1.1	0
Hipotiroidismo	11	0	2.3	0
Trastornos renales y urinarios				
Falla renal ^g	17	1.7	16	0.9
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^h	14	0	11	0
Disnea ⁱ	11	0.3	6	0.3
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	13	0.9	7	0.3
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos ^j	11	0.3	9	0
Hepatobiliares				
Hepatitis ^k	11	4	8	0.6

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

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

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

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

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

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

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

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

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

i Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

j Incluye mareos, mareos posturales y vértigo.

k Incluye aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, colangitis, daño hepático inducido por fármacos, insuficiencia hepática, función hepática anormal

Tabla 34: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-274

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

Cáncer Colorrectal Metastásico MSI-H o dMMR

La seguridad de nivolumab (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]. En el CHECKMATE-142, 74 pacientes con mCRC recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad intolerable, y 119 pacientes con mCRC recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, luego nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

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

Tabla 35: Reacciones Adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ 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				
Hiper glucemia	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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab fueron encefalitis (0.8%), miositis necrotizante (0.8%) y uveítis (0.8%).

Tabla 36: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en ≥10% de los pacientes - CHECKMATE-142

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=74)		OPDIVO 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 nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas como monoterapia se evaluó en un subgrupo de 154 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Estos pacientes se enrolaron en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040, un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples y etiqueta abierta [véase *Estudios Clínicos*]. Los pacientes debían tener un nivel de AST y ALT $\leq 5 \times$ ULN y un nivel de bilirrubina total < 3 mg/dL. La mediana de la duración de exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 5 meses (rango: de 0 a 22+ meses). Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron pirexia, ascitis, dolor de espalda, deterioro general de la salud física, dolor abdominal, neumonía y anemia.

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

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg se evaluó en un subgrupo que comprendía a 49 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A enrolados en la Cohorte 4 del ensayo CHECKMATE-040 que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab se

administraron cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de nivolumab (Opdivo®) 240 mg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Durante el período de combinación de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, 33 de 49 (67%) pacientes recibieron las 4 dosis planificadas de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. Durante todo el período de tratamiento, la mediana de la duración de exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 5.1 meses (rango: de 0 a 35+ meses) y a ipilimumab fue de 2.1 meses (rango: de 0 a 4.5 meses). El 47% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 35% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 29% de los pacientes y demorado en el 65% de los pacientes por una reacción adversa.

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

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

Tabla 37: Reacciones Adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 u nivolumab (Opdivo®) en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=49)		OPDIVO (n=154)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea	53	8	26	0.6
Prurito	53	4	27	0.6
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético	41	2	36	1.9
Artralgia	10	0	8	0.6
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	39	4	27	1.3
Dolor abdominal	22	6	34	3.9
Náuseas	20	0	16	0
Ascitis	14	6	9	2.6
Constipación	14	0	16	0
Boca seca	12	0	9	0
Dispepsia	12	2	8	0
Vómitos	12	2	14	0
Estomatitis	10	0	7	0
Distensión abdominal	8	0	11	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	37	0	23	0
Disnea	14	0	13	1.9
Neumonitis	10	2	1.3	0.6
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición				
Disminución del apetito	35	2	22	1.3
Trastornos Generales				
Fatiga	27	2	38	3.2
Pirexia	27	0	18	0.6
Malestar	18	2	6.5	0
Edema	16	2	12	0
Enfermedad tipo influenza	14	0	9	0
Escalofríos	10	0	3.9	0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	22	0	11	0.6
Mareos	20	0	9	0
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	20	0	4.5	0
Insuficiencia adrenal	18	4	0.6	0
Investigaciones				
Disminución de peso	20	0	7	0
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	18	0	10	0
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático				
Anemia	10	4	19	2.6
Infecciones				
Influenza	10	2	1.9	0
Trastornos Vasculares				
Hipotensión	10	0	0.6	0

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

Tabla 38: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en ≥10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 u nivolumab (Opdivo®) en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

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

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

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

Cáncer Esofágico

Tratamiento Adyuvante del Cáncer Esofágico o de la Unión Gastroesofágica Resecado

La seguridad de nivolumab (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]. 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 nivolumab (Opdivo®) 240 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas por 16 semanas, seguido de 480 mg o placebo por infusión 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 nivolumab (Opdivo®) y de 9 meses (rango: <0.1 a 15 meses) en los pacientes tratados con

placebo. Entre los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®). Una reacción adversa seria reportada en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fue la neumonitis. Se produjo una reacción adversa mortal de infarto de miocardio en un paciente que recibió nivolumab (Opdivo®).

Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 12% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes por una reacción adversa.

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

Tabla 39: Reacciones Adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-577

Reacción Adversa	OPDIVO (n=532)		Placebo (n=260)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacciones Adversas	96	34	93	32
Gastrointestinales				
Diarrea	29	0.9	29	0.8
Náuseas	23	0.8	21	0
Dolor abdominal ^a	17	0.8	20	1.5
Vómitos	15	0.6	16	1.2
Disfagia	13	0.8	17	3.5
Dispepsia ^b	12	0.2	16	0.4
Constipación	11	0	12	0
Generales				
Fatiga ^c	34	1.3	29	1.5
Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas				
Tos ^d	20	0.2	21	0.4
Disnea ^e	12	0.8	12	0.4
Dérmicas y del Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea ^f	21	0.9	10	0.4
Prurito	13	0.4	6	0
Investigaciones				
Disminución de peso	13	0.4	9	0
Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^g	21	0.6	20	0.8
Artralgia	10	0.2	8	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	15	0.9	10	0.8
Endocrinas				
Hipotiroidismo	11	0	1.5	0

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

^b Incluye reflujo gastroesofágico.

^c Incluye astenia.

^d Incluye tos productiva.

^e Incluye disnea de esfuerzo.

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

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

Tabla 40: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a ocurridas en $\geq 10\%$ 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.

Carcinoma de Células Escamosas de Esófago

La seguridad de nivolumab (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 CCEE irresecable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- Nivolumab (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).
- Nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con quimioterapia, la mediana de duración de tratamiento fue de 5.7 meses (rango: 0.1 a 30.6 meses). Entre los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia, y en el 69% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (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 ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab fueron neumonía (10%), pirexia (4.3%), neumonitis (4%), neumonía por aspiración (3.7%), disfagia (3.7%), función hepática anormal (2.5%) y deshidratación (2.5%).

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

Nivolumab (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. Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab fueron sarpullido, fatiga, pirexia, náuseas, diarrea y constipación.

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

Tabla 41: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-648

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

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

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

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

c Incluye astenia y malestar general.

d Incluye fiebre asociada con el tumor.

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

f Incluye hiperestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y neuropatía sensitiva periférica.

g Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampullosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

h Incluye tos productiva.

i Incluye neumonía organizada, neumonía bacteriana y neumonía por *Pseudomonas*.

j Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

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

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

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

Tratamiento del Carcinoma de Células Escamosas de Esófago (CCEE):

La seguridad de nivolumab (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. 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 nivolumab (Opdivo®) 240 mg por infusión 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 nivolumab (Opdivo®) y de 2.6 meses (rango: 0 a 21.4 meses) en pacientes tratados con docetaxel o paclitaxel. Entre los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®). Las reacciones adversas serias reportadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron neumonía, fístula esofágica, enfermedad pulmonar intersticial y pirexia. Se produjeron las siguientes reacciones adversas mortales en pacientes que recibieron nivolumab (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%).

Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 13% de los pacientes y fue demorado en el 27% de los pacientes por una reacción adversa.

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

Tabla 43: Reacciones adversas ocurridas en ≥10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - ATTRACTION-3

Reacción adversa	OPDIVO (n=209)		Docetaxel o paclitaxel (n=208)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción dérmica ^a	22	1.9	28	1
Pruritos	12	0	7	0

Reacción adversa	OPDIVO (n=209)		Docetaxel o paclitaxel (n=208)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
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	1.0	14	0
Neumonía ^f	13	5	19	9
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^g	16	0	14	0.5
Generales				
Pirexia ^h	16	0.5	19	0.5
Fatiga ⁱ	12	1.4	27	4.8
Sangre y sistema linfático				
Anemia ^j	13	8	30	13
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	11	0	1.4	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

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

b Incluye hipofagia y aversión a la comida.

c Incluye colitis.

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

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

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

g Incluye tos productiva.

h Incluye fiebre asociada al tumor.

i Incluye astenia.

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

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

Tabla 44: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - ATTRACTION-3

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO (n=209)		Docetaxel o paclitaxel (n=208)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de creatinina	78	0.5	68	0.5
Hiper glucemia	52	5	62	5
Hiponatremia	42	11	50	12
Aumento de AST	40	6	30	1.0
Aumento de fosfatasa alcalina	33	4.8	24	1.0
Aumento de ALT	31	5	22	1.9
Hipercalcemia	22	6	14	2.9
Hiperpotasemia	22	0.5	31	1.0
Hipoglucemia	14	1.4	14	0.5
Hipopotasemia	11	2.9	13	3.4
Hematología				
Linfopenia	46	19	72	43
Anemia	42	9	71	17
Leucopenia	11	0.5	79	45

a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de nivolumab (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 nivolumab (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]. El ensayo excluyó a los pacientes que eran positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o que tenían metástasis en el SNC no tratadas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

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

Los pacientes fueron tratados con nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia. Entre los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia. Se discontinuó nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético.

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

Tabla 45: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia - CHECKMATE-649

Reacción adversa	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	99	69	98	59
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^a	53	7	46	4.8
Cefalea	11	0.8	6	0.3
Gastrointestinales				
Náuseas	48	3.2	44	3.7
Diarrea	39	5	34	3.7
Vómitos	31	4.2	29	4.2
Dolor abdominal ^b	27	2.8	24	2.6
Constipación	25	0.6	21	0.4
Estomatitis ^c	17	1.8	13	0.8
Generales				
Fatiga ^d	44	7	40	5
Pirexia ^e	19	1.0	11	0.4
Edema ^f	12	0.5	8	0.1
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	29	3.6	26	2.5
Hipoalbuminemia ^g	14	0.3	9	0.3
Investigaciones				
Disminución del peso	17	1.3	15	0.7
Aumento de lipasa	14	7	8	3.7
Aumento de amilasa	12	3.1	5	0.4
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^h	20	1.3	14	2.0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ⁱ	18	1.7	4.4	0.1
Síndrome de eritrodismetasia 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 46: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal a ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-649

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Neutropenia	73	29	62	23
Leucopenia	69	12	59	9
Trombocitopenia	68	7	63	4.4
Anemia	59	14	60	10
Linfopenia	59	12	49	9
Química				
Aumento de AST	52	4.6	47	1.9
Hipocalcemia	42	1.6	37	1.0
Hiper glucemia	41	3.9	38	2.7
Aumento de ALT	37	3.4	30	1.9
Hiponatremia	34	6	24	5
Hipopotasemia	27	7	24	4.8
Hiperbilirrubinemia	24	2.8	21	2.0
Aumento de creatinina	15	1.0	9	0.5
Hiperpotasemia	14	1.4	11	0.7
Hipoglucemia	12	0.7	9	0.2
Hipernatremia	11	0.5	7.1	0

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

Inmunogenicidad

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

De los 2085 pacientes que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, el 11% dio positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), y el

174

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

0.7% tuvo anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. No hubo evidencia de una alteración en el perfil de farmacocinética ni un aumento de la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

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

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

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

No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con el desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) luego del HSCT alogénico: GVHD aguda y crónica severa, refractaria al tratamiento

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) (incluidos casos mortales), anemia hemolítica autoinmune (incluidos casos mortales).

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

Resumen del Riesgo

Sobre la base de los datos recogidos en estudios con animales y su mecanismo de acción [véase *Farmacología Clínica*], nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos sobre el uso de nivolumab (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.

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 nivolumab (Opdivo®).

Hombres y Mujeres en Edad Fértil

Pruebas de Embarazo

Verificar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas al momento de iniciar nivolumab (Opdivo®) [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Anticoncepción

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

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de nivolumab (Opdivo®) en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

Uso Geriátrico

De los 1359 pacientes randomizados para recibir nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en los ensayos CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, y CHECKMATE-067, 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el CHECKMATE-275 (carcinoma urotelial), el 55% de los pacientes tenía 65 años de edad o más, y el 14% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio CHECKMATE-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el ATTRACTION-3 (carcinoma esofágico de células escamosas), el 53% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el CHECKMATE-577 (tratamiento adyuvante del cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica), el 36% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 5% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes ancianos (65 años o más) y los pacientes más jóvenes.

Los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039 y CHECKMATE- 141, CHECKMATE-142, y CHECKMATE-040 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir nivolumab (Opdivo®) administrado con ipilimumab en el CHECKMATE-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

De los 550 pacientes randomizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg administrado junto con ipilimumab 1 mg/kg en el estudio CHECKMATE-214 (carcinoma de células renales), 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 ancianos y pacientes más jóvenes. En pacientes ancianos con riesgo intermedio o alto, no se informaron diferencias generales en la efectividad.

De los 49 pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en el CHECKMATE-040 (carcinoma hepatocelular), el 29% tenían entre 65 y 74 años de edad, y el 8% tenían 75 años o más. Los estudios clínicos de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab no incluyeron suficiente cantidad de pacientes con carcinoma hepatocelular de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

De los 576 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227 (NSCLC), el 48% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informó una diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad más avanzada y los 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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab (18%). De los 396 pacientes en la población de eficacia primaria (PD-L1 $\geq 1\%$) aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227, el cociente de riesgo para la sobrevida global fue de 0.70 (IC del 95%: 0.55, 0.89) en los 199 pacientes de menos 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].

De los 361 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas (durante 2 ciclos) en el CHECKMATE-9LA (NSCLC), el 51% tenían

65 años o más, y el 10% tenían 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 (43%) en relación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab y quimioterapia (24%). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia solamente, 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%. Según un análisis actualizado para la sobrevida global, de los 361 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA, el cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.61 (IC del 95%: 0.47, 0.80) en 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.

De los 303 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los 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 comparación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (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 el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida 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 nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab.

De los 320 pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib en el CHECKMATE 9ER (carcinoma de células renales), el 41% tenía 65 años o más de edad, y el 9% tenía 75 años o más de edad. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

De los 1581 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 240 mg cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas administrado en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino en el CHECKMATE-649 (GC, GEJC o EAC), el 39% tenía 65 años o más, y el 10% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

De los 303 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los 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 comparación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (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 el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida 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 nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab.

De los 179 pacientes aleatorizados para recibir OPDIVO 360 mg en combinación con quimioterapia doble con platino cada 3 semanas por 3 ciclos en el estudio CHECKMATE-816, el 48% tenía 65 años o más, y el 6% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes mayores y menores de 65 años.

Sobredosis:

No se notificaron casos de sobredosis en los ensayos clínicos. En caso de sobredosis, los pacientes se deben vigilar estrechamente para signos y síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar tratamiento sintomático adecuado de forma inmediata.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.2.3 OPDIVO® 100 mg/10 mL

Expediente : 20091924
 Radicado : 20231034997 / 20241175318
 Fecha : 12/07/2024
 Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 100 mg de nivolumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión intravenosa

Indicaciones:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab (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.

- Nivolumab (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, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Melanoma:

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico).
- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de células renales (RCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

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

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

- Nivolumab (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 irreseccable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

Adenocarcinoma gástrico:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Mesotelioma pleural maligno

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

Carcinoma urotelial

- Nivolumab (Opdivo®) en monoterapia para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (MIUC, por sus siglas en inglés) con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%, con alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del MIUC.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024008669 emitido mediante Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.4.2.8, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20231034997 / 20241175318, la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita evaluación de respuesta al Auto No. 2024007463 emitido mediante Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.4.2.8 para el principio activo nivolumab solución inyectable para infusión intravenosa contiene 100 mg/10ml (Opdivo®). Así mismo, solicita aprobación de modificación de dosificación y reacciones adversas.

Al interesado se le requirió:

1. ¿Cuál es la explicación racional para que el resultado de sobrevida global no guarde una correlación favorable con otros desenlaces como la sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva y tasa de control de enfermedad?

2. A la luz del análisis de subgrupos, explicar ¿cuál sería la utilidad clínica de administrar nivolumab a los pacientes con carcinoma recurrente de esófago de células escamosas de esófago (CCEE)?, dado que en ellos los resultados sugieren que no hay diferencias en sobrevida global en comparación con recibir quimioterapia.

3. Explicar ¿cuál es la relevancia clínica de la diferencia de 2.5 meses encontrada en sobrevida global?

El interesado para la pregunta 1 allega el estudio “CA209-473, el primer estudio aleatorizado de fase 3 que demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS en el grupo de monoterapia de nivolumab frente al grupo de control de quimioterapia (docetaxel o paclitaxel) (HR = 0.77; $p = 0.0189$) y una mejora clínicamente significativa de 2.53 meses en la mediana de la OS en el carcinoma de células escamosas de esófago en segunda línea.

La tasa de respuesta objetiva (ORR), la tasa de control de la enfermedad (DCR) y la supervivencia sin progresión (PFS) se presentaron dentro del período de tratamiento del estudio CA209-473 y estos criterios de valoración no se vieron afectados por los efectos introducidos por las terapias posteriores. La supervivencia global (OS) se presentó después y podría ser influenciada por eventos futuros. Por lo tanto, la OS podría reflejar potencialmente un efecto combinado del tratamiento del estudio y las terapias administradas en líneas posteriores.”

Para la pregunta 2 el interesado explica que es fundamental comprender las limitaciones metodológicas antes de extraer conclusiones clínicas. Los pacientes con recidiva no fueron un grupo de estratificación desde el diseño del estudio, por lo que la asignación entre nivolumab y quimioterapia se realizó en forma aleatoria sin asegurar el equilibrio de las características basales más relevantes para este subgrupo. Al analizar con detalle dichas características, se evidenció que los pacientes asignados a nivolumab tenían mayores tasas de cirugía previa y de resección R0, más recurrencias en ganglios linfáticos e hígado, y menos casos con respuesta completa al último esquema de quimioterapia. En contraste, el brazo control incluyó una mayor proporción de pacientes con recidiva pulmonar, peritoneal o esofágica.

Estos desequilibrios reflejan una población heterogénea y no comparable entre brazos, lo que introduce un sesgo importante que puede haber enmascarado o distorsionado el efecto real de nivolumab en este contexto específico. Por ello, la ausencia de beneficio en sobrevida global dentro del subgrupo de pacientes con recidiva debe interpretarse con cautela, entendiendo que se trata de un análisis exploratorio y no confirmatorio.

En conclusión, el interesado dice que aunque los resultados del subgrupo de recidiva no muestran diferencias claras en sobrevida global frente a la quimioterapia, las limitaciones de dicho análisis impiden considerarlo definitivo. A la luz del beneficio demostrado en la población total y del mejor perfil de toxicidad, nivolumab conserva su utilidad clínica en

pacientes con carcinoma escamoso de esófago recurrente, y su indicación debe fundamentarse en la evidencia global más que en este subanálisis puntual.

Para la pregunta 3 el interesado explica que el carcinoma escamoso de esófago tiene uno de los peores pronósticos entre los tumores digestivos, con tasas de supervivencia muy bajas en segunda línea bajo quimioterapia convencional. En insiste en que el estudio CA209-473 demostró que nivolumab mejora la sobrevida global frente a taxanos, con una ganancia absoluta de 2.5 meses en la mediana, reducción del 23% en el riesgo de muerte y una ventaja mantenida en la supervivencia a largo plazo, alcanzando tasas tres veces superiores a los 30 meses en comparación con la quimioterapia.

El interesado comenta que más allá de la prolongación de la supervivencia, nivolumab se asoció a una mejor calidad de vida percibida por los pacientes y a un menor riesgo de deterioro funcional, lo que contrasta con la toxicidad acumulativa de los regímenes estándar.

La Sala recomienda aprobar la modificación de indicaciones para el producto de la referencia con la siguiente información:

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

- **Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado en pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico tras una quimioterapia previa basada en fluoropirimidina y platino.**

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información farmacológica así:

Composición:

Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 100 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica:

Solución inyectable para infusión intravenosa

Nuevas Indicaciones:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

- **Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab (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.**

- Nivolumab (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, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia doble con platino, está indicado como tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) no escamoso resecable (tumores mayores o iguales a 4 cm o ganglios positivos) en estadio IIIA y con expresión PD-L1 mayor o igual a 1% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT).

Melanoma:

- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irresecable o metastásico).
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.
**No se ha demostrado que la administración de nivolumab (Opdivo®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.*

Carcinoma de células renales (RCC):

- Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.
- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

185

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

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

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

- Nivolumab (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 irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado en pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico tras una quimioterapia previa basada en fluoropirimidina y platino.

Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 1 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).
- Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

Adenocarcinoma gástrico:

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 1 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Mesotelioma pleural maligno

- Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%.

Carcinoma urotelial

- Nivolumab (Opdivo®) en monoterapia para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (MIUC, por sus siglas en inglés) con expresión de PD-L1 en células tumorales mayor o igual a 1%, con alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del MIUC.

Nueva Dosificación / grupo etario:

Dosis Recomendada

Las dosis recomendadas de nivolumab (Opdivo®) como monoterapia se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis Recomendadas de nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
Melanoma irresecable o metastásico	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico		
Carcinoma de células renales avanzado		
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello		
Tratamiento adyuvante del melanoma	Pacientes adultos con un peso de 40 kg o más: 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable para una duración máxima del tratamiento de 12 meses
	Pacientes adultos con un peso de menos de 40 kg: 3 mg/kg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 6 mg/kg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	
Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) durante las primeras 16 semanas, seguido de	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en

187

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
	480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	pacientes sin progresión de la enfermedad
Tratamiento adyuvante del Carcinoma urotelial	240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. Si los pacientes necesitan cambiar de la pauta posológica de 240 mg cada 2 semanas a 480 mg cada 4 semanas, la primera dosis de 480 mg podría administrarse dos semanas después de la última dosis de 240 mg. Al contrario, si los pacientes necesitan cambiar de la pauta posológica con 480 mg cada 4 semanas a 240 mg cada 2 semanas, la primera dosis de 240 mg debería administrarse cuatro semanas después de la última dosis de 480 mg.	La duración máxima del tratamiento es de 12 meses, o hasta que haya recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable

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

Tabla 2: Dosis recomendadas de nivolumab (Opdivo®) en combinación con otros agentes terapéuticos

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
Melanoma irresecable o metastásico	1 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por un máximo de 4 dosis o hasta toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos)	En combinación con ipilimumab hasta la progresión de la enfermedad

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
	con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas	o toxicidad inaceptable o durante un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad Y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino según histología
Cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable - Tratamiento neoadyuvante	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) en combinación con quimioterapia doble con platino por 3 ciclos	Administrar la combinación de Nivolumab con quimioterapia doble con platino por 3 ciclos.
Carcinoma de células renales avanzado	3 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por 4 dosis
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con cabozantinib 40 mg por vía oral una vez por día alejado de las comidas	Nivolumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad. Cabozantinib se administra hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa durante 30 minutos) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platinos administrados cada 3 semanas o 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad

Indicación	Dosis recomendada de nivolumab (Opdivo®)	Duración de la terapia
	en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino administrados cada 2 semanas	
Carcinoma de células escamosas de esófago	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) en combinación con un régimen de quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad
Mesotelioma pleural maligno	360 mg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	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

Modificaciones de la Dosis

No se recomienda ninguna reducción de dosis de nivolumab (Opdivo®). En general, se debe suspender nivolumab (Opdivo®) en caso de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que sean graves (Grado 3). Discontinuar permanentemente nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) o de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) se administra en combinación con ipilimumab, suspender o discontinuar permanentemente tanto ipilimumab como nivolumab (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 ULN o aumentos de bilirrubina total a >1.5 y hasta ≤ 3 veces el ULN	Suspender ^a
	Aumentos de AST o ALT a >8 veces el ULN o aumentos de bilirrubina total a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b En caso de elevación de enzimas hepáticas en pacientes tratados con terapia combinada con ipilimumab, véase la Tabla 4.	El nivel basal de AST/ALT es >1 y ≤ 3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤ 10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤ 5 veces el ULN y aumenta a >8 y hasta ≤ 10 veces el ULN.	Suspender ^a

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
	AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o la bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
Endocrinopatías ^c	Grado 3 o 4	Suspender hasta lograr una condición clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la gravedad
Nefritis con disfunción renal	Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3	Suspender ^a
	Aumento de creatinina en sangre de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Afecciones dermatológicas exfoliativas	Sospecha de SJS, TEN o DRESS	Suspender
	Confirmación de SJS, TEN o DRESS	Discontinuar permanentemente
Miocarditis	Grado 2, 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Toxicidades neurológicas	Grado 2	Suspender ^a
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas		
Reacciones relacionadas con la infusión <i>[véase Advertencias y Precauciones (5.2)]</i>	Grado 1 o 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión
	Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente

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

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

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

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

Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas por reacciones adversas en pacientes tratados con terapia combinada

Tratamiento	Reacción adversa	Gravedad	Modificación de dosis
OPDIVO en combinación con ipilimumab	Colitis	Grado 2	Suspender ^a
		Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
	Hepatitis sin compromiso tumoral del hígado o hepatitis con compromiso tumoral del hígado/no HCC	AST/ALT aumenta a >3 y ≤ 5 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a ≥ 1.5 y ≤ 3 veces el ULN	Suspender ^a
		AST o ALT >5 veces el ULN o Bilirrubina total >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente
	Hepatitis con compromiso tumoral del hígado ^b /HCC	El nivel basal de AST/ALT >1 y ≤ 3 veces el ULN y aumenta a >5 y ≤ 10 veces el ULN o el nivel basal de AST/ALT es >3 y ≤ 5 veces el ULN y aumenta a >8 y ≤ 10 veces el ULN	Suspender ^a
		AST/ALT aumenta a >10 veces el ULN o bilirrubina total aumenta a >3 veces el ULN	Discontinuar permanentemente

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

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

Preparación y Administración

Inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración. Nivolumab (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 proteináceas translúcidas a blancas. No agitar.

Preparación

- Retirar el volumen requerido de nivolumab (Opdivo®) y transferirlo a una bolsa para infusión intravenosa.

- **Diluir nivolumab (Opdivo®) con cloruro de sodio al 0.9% para uso inyectable USP, o con dextrosa al 5% para uso inyectable USP, para preparar una infusión con una concentración final de 1 mg/mL a 10 mg/mL. El volumen total de infusión no debe exceder los 160 ml.**
 - Para pacientes con peso corporal ≥ 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 160 mL.
 - Para pacientes con peso corporal < 40 kg, no exceder un volumen total de infusión 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 nivolumab (Opdivo®).**
- **El producto no contiene conservantes.**
- **Luego de su preparación, conservar la solución diluida en alguna de las siguientes condiciones:**
 - a temperatura entre 20°C y 25°C durante no más de 4 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura entre 20°C y 25°C de la infusión en el recipiente IV y el tiempo para la administración de la infusión, o
 - en condiciones de refrigeración a 2°C - 8°C durante no más de 24 horas desde el momento en que se prepara la infusión. Descartar la solución diluida que no haya sido usada dentro de las 24 horas desde su preparación.
- **No congelar.**

Administración

- **Administrar la infusión 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 nivolumab (Opdivo®) en combinación con otros agentes terapéuticos de la siguiente manera:**
 - Con ipilimumab: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de ipilimumab el mismo día.
 - Con quimioterapia con doblete de platino: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
 - Con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino: administrar nivolumab (Opdivo®) primero, seguido de ipilimumab y luego quimioterapia con doblete de platino el mismo día.
- **Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.**
- **Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.**
- **No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.**

Contraindicaciones:

Nivolumab (Opdivo®) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Precauciones y advertencias:

Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune Graves y Fatales

Nivolumab (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), 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 nivolumab (Opdivo®) según la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración*]. En general, si nivolumab (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

Nivolumab (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 pacientes que han recibido radiación torácica previa.

Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.1% (61/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) en el 1.1% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por neumonitis, 14 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 4 (29%) tuvieron recurrencia de la neumonitis.

Nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab

Nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, incluyendo neumonitis inmunomediada de Grado 4 (0.5%), Grado 3 (3.5%) y Grado 2 (4.0%). Cuatro pacientes (0.7%) fallecieron por neumonitis. La neumonitis inmunomediada condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 5% de los pacientes y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con NSCLC tratados con nivolumab (Opdivo®) 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino fueron comparables con el tratamiento con nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab solamente.

La incidencia y la gravedad de la neumonitis mediada por la respuesta inmune en pacientes con mesotelioma pleural maligno tratados con nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas fueron similares a las registradas en el NSCLC.

Colitis Mediada por la Respuesta Inmune

Nivolumab (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.

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo colitis inmunomediada en el 2.9% (58/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (1.7%) y Grado 2 (1%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en el 0.7% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por colitis, 16 reiniciaron OPDIVO después de la mejoría de los síntomas; de estos, 12 (75%) tuvieron recurrencia de la colitis.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 14% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (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.

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (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 la Respuesta Inmune

Nivolumab (Opdivo®) puede causar hepatitis inmunomediada, definida como aquella que requiere el uso de corticosteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 1.8% (35/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) en el 0.7% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por hepatitis, 11 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 9 (82%) tuvieron recurrencia de la hepatitis.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 8% o a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (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.

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 3.6% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (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.

Nivolumab (Opdivo®) con Cabozantinib

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib, y considerar la administración de corticosteroides [véase *Posología y Administración*].

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

Endocrinopatías Mediadas por la Respuesta Inmune

Insuficiencia Suprarrenal

Nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) según la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) en el 0.1% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por insuficiencia suprarrenal, 4 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas, y todos requirieron terapia de reemplazo hormonal para su insuficiencia suprarrenal en curso.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.4% y a la suspensión de nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 2.0% de los pacientes.

Aproximadamente el 71% (25/35) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, incluyendo corticosteroides sistémicos. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 37% de los 35 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió nivolumab (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.

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (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.

Nivolumab (Opdivo®) con Cabozantinib

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

Nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hipofisitis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (0.3%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en <0.1% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por hipofisitis, 2 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la hipofisitis.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.9% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (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.

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 1.2% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (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

Nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Tiroiditis

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo tiroiditis en el 0.6% (12/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 2 (0.2%). La tiroiditis no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por tiroiditis, 1 reinició nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la tiroiditis.

Hipertiroidismo

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hipertiroidismo en el 2.7% (54/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (<0.1%) y Grado 2 (1.2%). El hipertiroidismo no provocó la discontinuación permanente de nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por hipertiroidismo, 4 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipertiroidismo, 8 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (13%) tuvo recurrencia del hipertiroidismo.

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (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

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo hipotiroidismo en el 8% (163/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como monoterapia, incluyendo reacciones adversas de Grado 3 (0.2%) y Grado 2 (4.8%). El hipotiroidismo no provocó la discontinuación permanente de nivolumab

(Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por hipotiroidismo, 3 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 1 (33%) tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab por hipotiroidismo, 2 reiniciaron el tratamiento después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.2% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Posología/Dosis y Administración*].

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

Se produjo diabetes en el 0.9% (17/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) en ningún paciente, y provocó la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por diabetes, ambos reiniciaron nivolumab (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

Nivolumab (Opdivo®) puede causar nefritis inmunomediada, que se define como aquella que requiere el uso de esteroides y no presenta una etiología alternativa clara.

Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 1.2% (23/1994) de los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) en el 0.3% y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por nefritis o disfunción renal, 7 reiniciaron nivolumab (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

Nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) dependiendo de la gravedad [véase *Dosis/Posología y Administración*].

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) por erupción inmunomediada, 9 reiniciaron nivolumab (Opdivo®) después de la mejoría de los síntomas; de estos, 3 (33%) tuvieron recurrencia de la erupción inmunomediada.

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.4% y la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (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.

Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab en el 0.5% de los pacientes y a la suspensión de nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) u nivolumab (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.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

Nivolumab (Opdivo®) puede causar reacciones relacionadas con la infusión severas, que se han reportado en <1.0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar nivolumab (Opdivo®) en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión leves o moderadas [véase Posología/Dosis y Administración].

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

Nivolumab (Opdivo®) como Monoterapia

En los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) como infusión intravenosa de 60 minutos se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6.4% (127/1994) de los pacientes.

En un estudio que evaluó la farmacocinética y la seguridad de una infusión más rápida, en el que los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) como infusión intravenosa durante 60 minutos o infusión intravenosa durante 30 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión 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 infusión que condujeron a un retraso de la dosis, a la discontinuación permanente o a la suspensión de nivolumab (Opdivo®).

Nivolumab (Opdivo®) con Ipilimumab

Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes con melanoma y en el 8% (4/49) de los pacientes con HCC que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión 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 nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, respectivamente. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 12% (37/300) de los pacientes con mesotelioma pleural maligno que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.

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*]. 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.

Toxicidad Embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) y durante al menos 5 meses después de la última dosis [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Aumento de la Mortalidad en Pacientes con Mieloma Múltiple cuando se agrega nivolumab (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 nivolumab (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.

Interacciones:

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

Otras formas de interacción

Inmunosupresión sistémica

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

Nuevas 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*]
- Reacciones relacionadas con la infusión [véase *Advertencias y Precauciones*]
- Complicaciones del HSCT alogénico [véase *Advertencias y Precauciones*]

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 nivolumab (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); nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg en pacientes enrolados en el CHECKMATE-067 (n=313), CHECKMATE-040 (n=49), u otro estudio randomizado (n=94); y nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg administrado con ipilimumab 1 mg/kg (n=666) en pacientes enrolados en el CHECKMATE-214 o el CHECKMATE-142; nivolumab (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);

nivolumab (Opdivo®) 360 mg con ipilimumab 1 mg/kg y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA (n=361) y nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-037, un estudio randomizado, abierto, en 370 pacientes con melanoma irresecable o metastásico [véase *Estudios Clínicos*]. 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 nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión 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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses y el 3% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

Las características de la población en el grupo de nivolumab (Opdivo®) y el grupo de quimioterapia eran similares: 66% de hombres, mediana de edad 59,5 años, 98% de raza blanca, estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) en condición basal 0 (59%) o 1 (41%), 74% con enfermedad en estadio M1c, 73% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 73% recibió dos terapias previas o más para la enfermedad avanzada o metastásica, y 18% tenía metástasis cerebral. Había más pacientes en el grupo de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®). Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a < 5% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron dolor abdominal, hiponatremia,

aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de lipasa. La reacción adversa más común (reportada en $\geq 20\%$ de los pacientes) fue erupción.

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

Tabla 5: Reacciones adversas que se ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ Grados 3-4 - CHECKMATE-037

Reacción adversa	OPDIVO (n=268)		Quimioterapia (n=102)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y el 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	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 nivolumab (Opdivo®) fueron:

Trastornos cardíacos: arritmia ventricular

Trastornos oculares: iridociclitis

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

Investigaciones: aumento de amilasa, aumento de lipasa

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

Tabla 6: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con una mayor incidencia que en la rama de quimioterapia (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4 - CHECKMATE-037

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

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

Melanoma Metastásico no Tratado Previamente

CHECKMATE-066

La seguridad de nivolumab (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 (*wildtype*), no tratados previamente [véase Estudios Clínicos]. 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 nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión 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 nivolumab (Opdivo®). En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses, y el 12% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

Las características de la población de ensayo en el grupo de nivolumab (Opdivo®) y en el de Dacarbazina fueron: 59% de pacientes de sexo masculino, mediana de edad de 65 años, 99.5% de raza blanca, 61% con enfermedad en estadio M1c, 74% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma de mucosa, 4% con metástasis cerebral, y 37% con nivel elevado de LDH en condición basal. Hubo más pacientes en el grupo de nivolumab (Opdivo®) con un estado funcional ECOG 0 (71% versus 59%).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). Las reacciones adversas condujeron a la discontinuación permanente de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®). Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 41% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®).

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

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

Tabla 7: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Reacción adversa	OPDIVO (n=206)		Dacarbazina (n=205)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga	49	1.9	39	3.4
Edema ^a	12	1.5	4.9	0
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^b	32	2.9	25	2.4
Piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^c	28	1.5	12	0
Prurito	23	0.5	12	0
Vitiligo	11	0	0.5	0
Eritema	10	0	2.9	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^d	17	0	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye edema periorbital, edema de rostro, edema generalizado, edema gravitacional, edema localizado, edema periférico, edema pulmonar y linfedema.

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

^c Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis exfoliativa, dermatitis acneiforme, erupción medicamentosa y reacción dérmica.

^d Incluye rinitis, rinitis viral, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron:

Trastornos del Sistema Nervioso: neuropatía periférica

Tabla 8: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a 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

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

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

CHECKMATE-067

La seguridad de nivolumab (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]. 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:

- Nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido por nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab; n=313), o
- Nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (rama de nivolumab (Opdivo®); n=313), o
- Ipilimumab 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por hasta 4 dosis (rama de ipilimumab; n=311).

La mediana de la duración de la exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 2.8 meses (rango: 1 día a 36.4 meses) para la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, y de 6.6 meses (rango: 1 día a 36.0 meses) para la rama de nivolumab (Opdivo®). En la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, el 39% estuvo expuesto a nivolumab (Opdivo®) durante ≥ 6 meses y el 30% estuvo expuesto durante >1 año. En la rama de nivolumab (Opdivo®), el 53% estuvo expuesto durante ≥ 6 meses y el 40% durante >1 año.

Las características de la población 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 a la demora 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 nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab que en la rama de nivolumab (Opdivo®).

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 10\%$) en la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y en la rama de nivolumab (Opdivo®), respectivamente, fueron diarrea (13% y 2.2%), colitis (10% y 1.9%) y pirexia (10% y 1.0%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en la rama de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y de nivolumab (Opdivo®) en la rama de nivolumab (Opdivo®), respectivamente, fueron colitis (10% y 0.6%), diarrea (8% y 2.2%), aumento de ALT (4.8% y 1.0%), 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 nivolumab (Opdivo®) e 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 nivolumab (Opdivo®) fueron fatiga, erupción, dolor musculoesquelético, diarrea, náuseas, tos, prurito, infección del tracto respiratorio superior, disminución del apetito, cefalea, estreñimiento, 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 eipilimumab o la rama de OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas de $\geq 5\%$ todos los grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-067

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales						
Fatiga ^a	62	7	59	1.6	51	4.2
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	1.0	17	1.6
Piel y el tejido subcutáneo						
Erupción ^b	53	6	40	1.9	42	3.5
Vitiligo	9	0	10	0.3	5	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor musculoesquelético ^c	32	2.6	42	3.8	36	1.9
Artralgia	21	0.3	21	1.0	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 papuloesquamosa 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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab u nivolumab (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	OPDIVO más ipilimumab		OPDIVO		Ipilimumab	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Química						
Aumento de ALT	55	16	25	3.0	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	2.0	23	2.0
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	4.0

^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: OPDIVO e ipilimumab (rango: 75 a 297); OPDIVO (rango: 81 a 306); ipilimumab (rango: 61 a 301).

Tratamiento adyuvante del melanoma

CHECKMATE-238

La seguridad de nivolumab (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 resecado, quienes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=452) o ipilimumab 10 mg/kg por infusión 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]. La mediana de la duración de la exposición fue de 11.5 meses en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 2.7 meses en los pacientes tratados con ipilimumab. En este ensayo en curso, el 74% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). La terapia del estudio se discontinuó por reacciones adversas en el 9% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y en el 42% de los pacientes tratados con ipilimumab. El 28% de los pacientes tratados con nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®).

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) fueron diarrea y aumento de lipasa y amilasa. Las reacciones adversas más comunes (al menos 20%) fueron fatiga, diarrea, erupción, dolor musculoesquelético, prurito, cefalea, náuseas, infección respiratoria alta y dolor

abdominal. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune más comunes fueron erupción (16%), diarrea/colitis (6%), y hepatitis (3%).

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

Tabla 11: Reacciones adversas producidas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

Reacción adversa	OPDIVO (n=452)		Ipilimumab 10 mg/kg (n=453)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	57	0.9	55	2.4
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 del 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 e infestaciones				
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, maculopapular, prurítica, pustular, vesicular o tipo mariposa, y erupción medicamentosa.

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

^e Incluye mareo postural y vértigo.

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

^g Incluye hipotiroidismo secundario e hipotiroidismo autoinmune.

Tabla 12: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal* en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO CHECKMATE-238

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

* 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).

CHECKMATE-76K

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) como agente único se evaluó en CHECKMATE-76K, un estudio aleatorizado (2:1), doble ciego en 788 pacientes con melanoma en estadio IIB/C completamente resecable que recibieron nivolumab (Opdivo®) 480 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=524) o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 4 semanas (n=264) hasta por 1 año. La mediana de duración de la exposición fue de 11 meses en los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y de 11 meses en los pacientes tratados con placebo.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). No se notificaron reacciones adversas serias en $\geq 1\%$ de los pacientes. Se produjo una reacción adversa mortal en 1 (0,2%) paciente (insuficiencia cardíaca y lesión renal aguda). Se suspendió nivolumab (Opdivo®) por reacciones adversas en el 17% de los pacientes y se retrasó por reacciones adversas en el 25% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en más del 20% de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea y prurito. En el $\geq 2\%$ de los pacientes no se presentaron reacciones adversas de grado 3 o 4. En las tablas 13 y 14 se resumen las reacciones adversas y las alteraciones de los resultados de laboratorio, respectivamente, en CHECKMATE-76K.

Tabla 13. Se produjeron reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-76K

Reacción adversa	OPDIVO (n=524)		Placebo (n=264)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
General				
Fatiga ^a	37	0,4	35	0,4
Tejido cutáneo y subcutáneo				
Erupción cutánea ^b	24	1,3	14	0,4
Prurito	20	0,2	11	0
Gastrointestinal				
Diarrea	23	1,1	15	0
Náuseas	14	0	11	0
Tejido musculoesquelético y conectivo				
Dolor musculoesquelético ^c	18	0	19	0
Artralgia	16	0,4	11	0,4
Sistema nervioso				
Cefalea	12	0,2	13	0,8
Endocrino				
Hipotiroidismo ^d	12	0	0	0

La toxicidad se clasificó según NCI CTCAE v5.

^a Incluye astenia.

^b Incluye dermatitis, dermatitis acneliforme, dermatitis alérgica, dermatitis psoriasiforme, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustular, erupción vesicular.

^c Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal, dolor sacro y dolor en las extremidades.

^d Incluye hipotiroidismo autoinmunitario.

Tabla 14. Las alteraciones de resultados de laboratorio que empeoraron desde el inicio del estudio^a que se presentaron en el ≥ 10 % de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-76K

Alteración de resultados de laboratorio	OPDIVO (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
Hiponatremia	13	0,6	11	0,4
Hiperpotasiemia	13	1,0	15	1,1

^a La incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que tenían al menos una medición de laboratorio disponible al inicio del estudio y durante el estudio: Grupo de OPDIVO (rango: 262 a 513 pacientes) y grupo de placebo (rango: 138 a 261 pacientes).

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Metastásico

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

La seguridad de nivolumab (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

220

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK [véase Estudios Clínicos]. 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 nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg por infusión 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 nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fue de 4.2 meses (rango: de 1 día a 25.5 meses): el 39% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante más de 6 meses, y el 23% de los pacientes recibieron nivolumab (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. Nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fueron discontinuados por reacciones adversas en el 24% de los pacientes, y el 53% tuvieron al menos una dosis suspendida por una reacción adversa.

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

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

Tabla 15: Reacciones Adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-227

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

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=576)		Quimioterapia con Doble 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 dishidrotico, eczema, erupción cutánea exfoliativa, erupción cutánea nodular, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea maculopapular, 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, vitiligo

Gastrointestinales: estomatitis, pancreatitis, gastritis

Musculoesqueléticas y del Tejido Conectivo: artritis, polimialgia reumática, rabdomiólisis

Sistema Nervioso: neuropatía periférica, encefalitis autoinmune

Sangre y Sistema Linfático: eosinofilia

Trastornos Oculares: visión borrosa, uveítis

Cardíacas: fibrilación auricular, miocarditis

Tabla 16: Valores de laboratorio que empeoraron desde el nivel basal^a en ≥20% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-227

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO e Ipilimumab		Quimioterapia con Doblete de Platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	46	3.6	78	14
Linfopenia	46	5	60	15
Química				
Hiponatremia	41	12	26	4.9
Aumento de AST	39	5	26	0.4
Aumento de ALT	36	7	27	0.7
Aumento de lipasa	35	14	14	3.4
Aumento de fosfatasa 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 nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino fue evaluada en el estudio CHECKMATE-9LA [véase Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >6 meses, y el 13% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 57% de los pacientes tratados con nivolumab (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 mortales 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 nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino se discontinuó permanentemente por reacciones

224

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adversas en el 24% de los pacientes, y el 56% tuvo al menos una suspensión del tratamiento por una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes (>20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

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

Tabla 17: Reacciones adversas en ≥10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=359)		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	2.0
Gastrointestinales				
Náuseas	32	1.7	41	0.9
Diarrea ^c	31	6	18	1.7
Constipación	21	0.6	23	0.6
Vómitos	18	2.0	17	1.4
Dolor abdominal ^d	12	0.6	11	0.9
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ^e	30	4.7	10	0.3
Prurito ^f	21	0.8	2.9	0
Alopecia	11	0.8	10	0.6
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	2.0	22	1.7
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^g	19	0.6	15	0.9
Disnea ^h	18	4.7	14	3.2
Endocrinas				
Hipotiroidismo ⁱ	19	0.3	3.4	0
Sistema nervioso				
Cefalea	11	0.6	7	0

Reacción adversa	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino (n=358)		Quimioterapia con doblete de platino (n=349)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
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, osteitis, rigidez musculoesquelética, dolor de pecho no cardíaco, artalgia, 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 blenorragia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea máculopapular, erupción cutánea morbiliforme, erupción cutánea papular, erupción cutánea prurítica, exfoliación dérmica, reacción dérmica, toxicidad dérmica, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria.
- ^f Incluye prurito y prurito generalizado.
- ^g Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de vías respiratorias superiores.
- ^h Incluye disnea, disnea en reposo y disnea de esfuerzo.
- ⁱ Incluye tiroiditis autoinmune, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, hipotiroidismo, tiroiditis y disminución de triiodotironina libre.
- ^j Incluye mareos, vértigo y vértigo posicional.

Tabla 18: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en ≥20% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino - CHECKMATE-9LA

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO e ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino		Quimioterapia con doblete de platino	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	70	9	74	16
Linfopenia	41	6	40	11
Neutropenia	40	15	42	15
Leucopenia	36	10	40	9
Trombocitopenia	23	4.3	24	5
Química				
Hiper glucemia	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 nivolumab (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]. Estos ensayos excluyeron a pacientes con enfermedad autoinmune activa, con afecciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica o con enfermedad pulmonar intersticial sintomática. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) durante al menos 6 meses y el 18% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante al menos 1 año, y en el CHECKMATE-057, el 30% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >1 año.

En ambos ensayos, la mediana de la edad de los pacientes tratados con nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, pirexia, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria. En ambos ensayos, las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disnea y disminución del apetito.

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

Tabla 19: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥10% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y con mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas de >5% todos los grados o ≥2% Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Reacción adversa	OPDIVO (n=418)		Docetaxel (n=397)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	31	0.7	24	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	28	1.4	23	1.5
Piel y tejido subcutáneo				
Prurito	10	0.2	2.0	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel y que no se enumeran en otra parte de la sección 6 incluyen: fatiga/astenia (48% todos los grados, 5% de Grado 3-4), dolor musculoesquelético (33% todos los grados), derrame pleural (4.5% todos los grados), embolia pulmonar (3.3% todos los grados).

Tabla 20: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal^a que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (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	OPDIVO		Docetaxel	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiponatremia	35	7	34	4.9
Aumento de AST	27	1.9	13	0.8
Aumento de fosfatasa alcalina	26	0.7	18	0.8
Aumento de ALT	22	1.7	17	0.5
Aumento de creatinina	18	0	13	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.

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable (tumores ≥ 4 cm o ganglios positivos):

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia doble con platino se evaluó en el CHECKMATE-816, un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC resecable. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 360 mg administrado en combinación con quimioterapia doble con platino administrados cada 3 semanas por 3 ciclos; o quimioterapia doble con platino administrada cada 3 semanas por 3 ciclos.

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

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

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

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

Las Tablas 21 y 22 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el estudio CHECKMATE-816.

Tabla 21: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes con NSCLC en estadio temprano que recibieron tratamiento neoadyuvante con nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia doble con platino en el CHECKMATE-816

Reacción adversa	OPDIVO y quimioterapia doble con platino (n=176)		Quimioterapia doble con platino (n=176)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Gastrointestinales				
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 maculopapular y erupción prurítica.

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

Tabla 22: Valores de laboratorio seleccionados que empeoraron desde la condición basal en $\geq 20\%$ de los pacientes con NSCLC en estadio temprano que recibieron tratamiento neoadyuvante con nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia doble con platino en el CHECKMATE-816

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y quimioterapia doble con platino ^a		Quimioterapia doble con platino ^a	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Hematología				
Anemia	63	3.5	70	6
Neutropenia	58	22	58	27
Leucopenia	53	5	51	11
Linfopenia	38	4.7	31	1.8
Trombocitopenia	24	2.9	22	3.0
Química				
Hiperglucemia	37	6	35	2.9
Hipomagnesemia	25	1.2	29	1.2
Hiponatremia	25	2.4	28	1.8
Aumento de amilasa	23	3.6	13	1.8
Aumento de ALT	23	0	20	1.2

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

Mesotelioma Pleural Maligno

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab fue evaluada en el CHECKMATE-743, un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, en pacientes con mesotelioma pleural maligno irresecable no tratado previamente [véase *Estudios Clínicos*]. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 30 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos por infusión 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 nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab fue de 5.6 meses (rango: 0 a

230

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

26.2 meses); el 48% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >6 meses, y el 24% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab durante >1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes que fueron tratados con nivolumab (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 infusión, 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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-743

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

- ^a Incluye fatiga y astenia.
- ^b Incluye pirexia y fiebre asociada con el tumor.
- ^c Incluye edema, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.
- ^d Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el flanco, contracciones musculares involuntarias, espasmos musculares, temblores musculares, dolor torácico musculoesquelético, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco, dolor en las extremidades, polimialgia reumática y dolor espinal.
- ^e Incluye erupción dérmica, acné, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, dermatitis ampollosa, dermatitis por contacto, dermatitis, erupción por fármacos, eccema dishidrotico, 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 ≥20% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab - CHECKMATE-743

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

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 109 a 297 pacientes) v 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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-214, un estudio randomizado, abierto, en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente, que recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60 minutos con

232

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg por infusión 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*]. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.9 meses (rango: 1 día a 21.4+ meses) en pacientes tratados con nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. El 54% de los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (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 anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab en el CHECKMATE-214.

Tabla 25: Reacciones Adversas en >15% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab - CHECKMATE-214

Reacción Adversa	OPDIVO más Ipilimumab (n=547)		Sunitinib (n=535)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción Adversa	99	65	99	76
Generales				
Fatiga ^a	58	8	69	13
Pirexia	25	0.7	17	0.6
Edema ^b	16	0.5	17	0.6
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	2.0	43	1.5
Vómitos	20	0.9	28	2.1
Dolor abdominal	19	1.6	24	1.9
Estreñimiento	17	0.4	18	0
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	37	4.0	40	2.6
Artralgia	23	1.3	16	0
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos/tos productiva	28	0.2	25	0.4
Díscnea/díscnea 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 nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab - CHECKMATE-214

Anormalidad de Laboratorio	Cohorte de OPDIVO más Ipilimumab		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de lipasa	48	20	51	20
Aumento de creatinina	42	2.1	46	1.7
Aumento de ALT	41	7	44	2.7
Aumento de AST	40	4.8	60	2.1
Aumento de amilasa	39	12	33	7
Hiponatremia	39	10	36	7
Aumento de fosfatasa alcalina	29	2.0	32	1.0
Hiperpotasemia	29	2.4	28	2.9
Hipocalcemia	21	0.4	35	0.6
Hipomagnesemia	16	0.4	26	1.6
Hematology				
Anemia	43	3.0	64	9
Lymphopenia	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 $\leq$ ULN en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento $>$ ULN en el grupo de nivolumab (Opdivo®) más ipilimumab en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

CHECKMATE-9ER

La seguridad de nivolumab (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 nivolumab (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]. 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 nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib. En este ensayo, el 82% de los pacientes en el brazo de nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) o cabozantinib en el 20% de los pacientes: 7% con nivolumab (Opdivo®) solamente, 8% con cabozantinib solamente y 6% con ambos fármacos debido a la misma

235

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacción adversa al mismo tiempo. Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la interrupción o reducción de dosis de nivolumab (Opdivo®) o cabozantinib en el 83% de los pacientes: 3% con nivolumab (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 nivolumab (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 anormalidades de laboratorio en el estudio CHECKMATE-9ER.

Tabla 27: Reacciones adversas en $>15\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

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

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

- ^a Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.
- ^b Incluye enfermedad de reflujo gastroesofágico.
- ^c Incluye astenia.
- ^d Incluye hepatotoxicidad, aumento de ALT, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamyl transferasa, hepatitis autoinmune, aumento de bilirrubina en sangre, lesión hepática inducida por el fármaco, aumento de enzimas hepáticas, hepatitis, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la función hepática, 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 foliular, 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 nivolumab (Opdivo®) y cabozantinib - CHECKMATE-9ER

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

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

Carcinoma de Células Renales Tratado Previamente CHECKMATE-025

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) fue evaluada en el CHECKMATE-025, un ensayo randomizado, de diseño abierto, en 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 nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg durante 60

237

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397) [véase *Estudios Clínicos*]. 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 nivolumab (Opdivo®). Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®). La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). El 44% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

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

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

Tabla 29: Reacciones adversas de Grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-025

Reacción adversa	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	98	56	96	62
Generales				
Fatiga ^a	56	6	57	7
Pirexia	17	0.7	20	0.8
Respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva	34	0	38	0.5
Disnea/disnea de esfuerzo	27	3.0	31	2.0
Infección respiratoria superior ^b	18	0	11	0
Gastrointestinales				
Náuseas	28	0.5	29	1
Diarrea ^c	25	2.2	32	1.8
Estreñimiento	23	0.5	18	0.5
Vómitos	16	0.5	16	0.5
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^d	28	1.5	36	1.0
Prurito/prurito generalizado	19	0	14	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	23	1.2	30	1.5
Musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	20	1.0	14	0.5
Dolor de espalda	21	3.4	16	2.8

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

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

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección de vías respiratorias superiores de origen viral (URI).

^c Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

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

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

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

Trastornos gastrointestinales: dolor/malestar abdominal

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

Trastornos del sistema nerviosos: cefalea/migraña, neuropatía periférica

Investigaciones: descenso de peso

Trastornos dérmicos: Palmo-plantar eritrodisestesia

Tabla 30: Valores de laboratorio de Grado 1-4 de empeoramiento respecto del nivel basal^a en >15% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-025

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO		Everolimus	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	42	6	53	11
Anemia	39	8	69	16
Química				
Aumento de creatinina	42	2.0	45	1.6
Aumento de AST	33	2.8	39	1.6
Aumento de fosfatasa alcalina	32	2.3	32	0.8
Hiponatremia	32	7	26	6
Hiperpotasemia	30	4.0	20	2.1
Hipocalcemia	23	0.9	26	1.3
Aumento de ALT	22	3.2	31	0.8
Hipercalemia	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 nivolumab (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*]. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg como infusión 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 nivolumab (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 infusión, 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	OPDIVO (n=266)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^b	44	0.8
Neumonía/bronconeumonía ^c	13	3.8
Congestión nasal	11	0
Generales		
Fatiga ^d	39	1.9
Pirexia	29	<1
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos/tos productiva	36	0
Disnea/dysnea 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 relacionada con la infusión	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 nivolumab (Opdivo®). Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4.9% (13/266) de los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) debido a neumonitis. Ocho pacientes continuaron nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (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: Anomalías 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	3.0
Linfopenia	32	11
Anemia	26	2.6
Química^c		
Aumento de AST	33	2.6
Aumento de ALT	31	3.4
Aumento de lipasa	22	9
Aumento de fosfatasa alcalina	20	1.5
Hiponatremia	20	1.1
Hipopotasemia	16	1.9
Aumento de creatinina	16	<1
Hipocalcemia	15	<1
Hiperpotasemia	15	1.5
Hipomagnesemia	14	<1
Aumento de amilasa	13	1.5
Aumento de bilirrubina	11	1.5

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: rango: 203 a 266 pacientes.

^b Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron dentro de los 30 días de completado el régimen inicial de nivolumab.

^c Además, en la población de seguridad, se reportó hiperglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 27 de 69 (39%) pacientes evaluables e hipoglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 11 de 69 (16%).

Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

La seguridad de nivolumab (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].

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 nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=236) o un agente a elección del investigador de cetuximab (dosis inicial intravenosa de 400 mg/m², 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 nivolumab (Opdivo®). En este ensayo, el 18% de los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) durante >6 meses y el 2.5% de los pacientes recibieron nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®). Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 14% de los pacientes y fue demorado en el 24% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio ocurridas en pacientes con SCCHN generalmente fueron similares a las ocurridas en pacientes con melanoma y NSCLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron tos y disnea.

Las anormalidades de laboratorio más comunes ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con nivolumab (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.

Carcinoma Urotelial

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) se evaluó en el CHECKMATE-274, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de nivolumab (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]. Los pacientes recibieron nivolumab (Opdivo®) 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=351) o placebo (n=348) hasta la recurrencia o toxicidad inaceptable durante un máximo de 1 año. La mediana de duración del tratamiento con nivolumab (Opdivo®) fue de 8.8 meses (rango: 0 a 12.5).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes tratados con nivolumab (Opdivo®). La reacción adversa sería 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%). Nivolumab (Opdivo®) se discontinuó por reacciones adversas en el 18% de los pacientes. Nivolumab (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 anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ensayo CHECKMATE-274.

Tabla 33: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-274

Reacción adversa	OPDIVO (n=351)		Placebo (n=348)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción dérmica ^a	36	1.7	19	0.3
Prurito	30	0	16	0
Generales				
Fatiga / astenia	36	1.1	32	0.3
Pirexia	10	0.3	10	0.3
Gastrointestinales				
Diarrea ^b	30	2.8	27	1.7
Náusea	16	0.6	13	0
Dolor abdominal ^c	15	0.9	15	0.6
Constipación	13	0.3	15	0.3
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	28	0.6	24	0.9
Artralgia	11	0.3	13	0
Infecciones				
Infección del tracto urinario ^e	22	6	23	9
Infección del tracto respiratorio superior ^f	16	0.3	16	0.6
Endocrinas				
Hipertiroidismo	11	0	1.1	0
Hipotiroidismo	11	0	2.3	0
Trastornos renales y urinarios				
Falla renal ^g	17	1.7	16	0.9
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^h	14	0	11	0
Disnea ⁱ	11	0.3	6	0.3
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	13	0.9	7	0.3
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos ^j	11	0.3	9	0
Hepatobiliares				
Hepatitis ^k	11	4	8	0.6

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

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

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

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

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

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

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

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

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

i Incluye disnea y disnea de esfuerzo.

j Incluye mareos, mareos posturales y vértigo.

k Incluye aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, colangitis, daño hepático inducido por fármacos, insuficiencia hepática, función hepática anormal

Tabla 34: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-274

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

Cáncer Colorrectal Metastásico MSI-H o dMMR

La seguridad de nivolumab (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]. En el CHECKMATE-142, 74 pacientes con mCRC recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad intolerable, y 119 pacientes con mCRC recibieron nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, luego nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

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

Tabla 35: Reacciones Adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ 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				
Hiper glucemia	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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab fueron encefalitis (0.8%), miositis necrotizante (0.8%) y uveítis (0.8%).

Tabla 36: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en ≥10% de los pacientes - CHECKMATE-142

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=74)		OPDIVO 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 nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas como monoterapia se evaluó en un subgrupo de 154 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Estos pacientes se enrolaron en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040, un ensayo multicéntrico, de cohortes múltiples y etiqueta abierta [véase *Estudios Clínicos*]. Los pacientes debían tener un nivel de AST y ALT $\leq 5 \times$ ULN y un nivel de bilirrubina total < 3 mg/dL. La mediana de la duración de exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 5 meses (rango: de 0 a 22+ meses). Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron pirexia, ascitis, dolor de espalda, deterioro general de la salud física, dolor abdominal, neumonía y anemia.

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

La seguridad de nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg se evaluó en un subgrupo que comprendía a 49 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh Clase A enrolados en la Cohorte 4 del ensayo CHECKMATE-040 que progresaron con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab se

administraron cada 3 semanas por 4 dosis, seguidos de nivolumab (Opdivo®) 240 mg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Durante el período de combinación de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab, 33 de 49 (67%) pacientes recibieron las 4 dosis planificadas de nivolumab (Opdivo®) e ipilimumab. Durante todo el período de tratamiento, la mediana de la duración de exposición a nivolumab (Opdivo®) fue de 5.1 meses (rango: de 0 a 35+ meses) y a ipilimumab fue de 2.1 meses (rango: de 0 a 4.5 meses). El 47% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >6 meses, y el 35% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante >1 año. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes. El tratamiento fue discontinuado en el 29% de los pacientes y demorado en el 65% de los pacientes por una reacción adversa.

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

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

Tabla 37: Reacciones Adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 u nivolumab (Opdivo®) en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

Reacción Adversa	OPDIVO e Ipilimumab (n=49)		OPDIVO (n=154)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo				
Erupción cutánea	53	8	26	0.6
Prurito	53	4	27	0.6
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético	41	2	36	1.9
Artralgia	10	0	8	0.6
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	39	4	27	1.3
Dolor abdominal	22	6	34	3.9
Náuseas	20	0	16	0
Ascitis	14	6	9	2.6
Constipación	14	0	16	0
Boca seca	12	0	9	0
Dispepsia	12	2	8	0
Vómitos	12	2	14	0
Estomatitis	10	0	7	0
Distensión abdominal	8	0	11	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	37	0	23	0
Disnea	14	0	13	1.9
Neumonitis	10	2	1.3	0.6
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición				
Disminución del apetito	35	2	22	1.3
Trastornos Generales				
Fatiga	27	2	38	3.2
Pirexia	27	0	18	0.6
Malestar	18	2	6.5	0
Edema	16	2	12	0
Enfermedad tipo influenza	14	0	9	0
Escalofríos	10	0	3.9	0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	22	0	11	0.6
Mareos	20	0	9	0
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	20	0	4.5	0
Insuficiencia adrenal	18	4	0.6	0
Investigaciones				
Disminución de peso	20	0	7	0
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	18	0	10	0
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático				
Anemia	10	4	19	2.6
Infecciones				
Influenza	10	2	1.9	0
Trastornos Vasculares				
Hipotensión	10	0	0.6	0

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

Tabla 38: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en ≥10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab en la Cohorte 4 u nivolumab (Opdivo®) en las Cohortes 1 y 2 del CHECKMATE-040

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

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

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

Cáncer Esofágico

Tratamiento Adyuvante del Cáncer Esofágico o de la Unión Gastroesofágica Resecado

La seguridad de nivolumab (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]. 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 nivolumab (Opdivo®) 240 mg o placebo por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas por 16 semanas, seguido de 480 mg o placebo por infusión 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 nivolumab (Opdivo®) y de 9 meses (rango: <0.1 a 15 meses) en los pacientes tratados con

placebo. Entre los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®). Una reacción adversa seria reportada en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fue la neumonitis. Se produjo una reacción adversa mortal de infarto de miocardio en un paciente que recibió nivolumab (Opdivo®).

Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 12% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes por una reacción adversa.

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

Tabla 39: Reacciones Adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-577

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

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

Tabla 40: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a ocurridas en $\geq 10\%$ 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.

Carcinoma de Células Escamosas de Esófago

La seguridad de nivolumab (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 CCEE irresecable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- Nivolumab (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).
- Nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) con quimioterapia, la mediana de duración de tratamiento fue de 5.7 meses (rango: 0.1 a 30.6 meses). Entre los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia, y en el 69% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (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 ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab fueron neumonía (10%), pirexia (4.3%), neumonitis (4%), neumonía por aspiración (3.7%), disfagia (3.7%), función hepática anormal (2.5%) y deshidratación (2.5%).

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

Nivolumab (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. Nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab fueron sarpullido, fatiga, pirexia, náuseas, diarrea y constipación.

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

Tabla 41: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - CHECKMATE-648

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

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

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

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

c Incluye astenia y malestar general.

d Incluye fiebre asociada con el tumor.

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

f Incluye hiperestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y neuropatía sensitiva periférica.

g Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

h Incluye tos productiva.

i Incluye neumonía organizada, neumonía bacteriana y neumonía por *Pseudomonas*.

j Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

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

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

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

Tratamiento del Carcinoma de Células Escamosas de Esófago (CCEE):

La seguridad de nivolumab (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. 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 nivolumab (Opdivo®) 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=209) o un agente a elección

257

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 nivolumab (Opdivo®) y de 2.6 meses (rango: 0 a 21.4 meses) en pacientes tratados con docetaxel o paclitaxel. Entre los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®). Las reacciones adversas serias reportadas en ≥2% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) fueron neumonía, fístula esofágica, enfermedad pulmonar intersticial y pirexia. Se produjeron las siguientes reacciones adversas mortales en pacientes que recibieron nivolumab (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%).

Nivolumab (Opdivo®) fue discontinuado en el 13% de los pacientes y fue demorado en el 27% de los pacientes por una reacción adversa.

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

Tabla 43: Reacciones adversas ocurridas en ≥10% de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) - ATTRACTION-3

Reacción adversa	OPDIVO (n=209)		Docetaxel o paclitaxel (n=208)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción dérmica ^a	22	1.9	28	1
Pruritos	12	0	7	0

Reacción adversa	OPDIVO (n=209)		Docetaxel o paclitaxel (n=208)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
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	1.0	14	0
Neumonía ^f	13	5	19	9
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^g	16	0	14	0.5
Generales				
Pirexia ^h	16	0.5	19	0.5
Fatiga ⁱ	12	1.4	27	4.8
Sangre y sistema linfático				
Anemia ^j	13	8	30	13
Endocrinas				
Hipotiroidismo ^k	11	0	1.4	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

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

b Incluye hipofagia y aversión a la comida.

c Incluye colitis.

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

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

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

g Incluye tos productiva.

h Incluye fiebre asociada al tumor.

i Incluye astenia.

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

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

Tabla 44: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - ATTRACTION-3

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO (n=209)		Docetaxel o paclitaxel (n=208)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de creatinina	78	0.5	68	0.5
Hiper glucemia	52	5	62	5
Hiponatremia	42	11	50	12
Aumento de AST	40	6	30	1.0
Aumento de fosfatasa alcalina	33	4.8	24	1.0
Aumento de ALT	31	5	22	1.9
Hipercalcemia	22	6	14	2.9
Hiperpotasemia	22	0.5	31	1.0
Hipoglucemia	14	1.4	14	0.5
Hipopotasemia	11	2.9	13	3.4
Hematología				
Linfopenia	46	19	72	43
Anemia	42	9	71	17
Leucopenia	11	0.5	79	45

a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de nivolumab (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 nivolumab (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]. El ensayo excluyó a los pacientes que eran positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o que tenían metástasis en el SNC no tratadas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia o quimioterapia solamente. Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

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

Los pacientes fueron tratados con nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia. Entre los pacientes que recibieron nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis

260

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(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 nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia. Se discontinuó nivolumab (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 nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia fueron neuropatía periférica, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, disminución del apetito, dolor abdominal, constipación y dolor musculoesquelético.

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

Tabla 45: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) y quimioterapia - CHECKMATE-649

Reacción adversa	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción adversa	99	69	98	59
Sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^a	53	7	46	4.8
Cefalea	11	0.8	6	0.3
Gastrointestinales				
Náuseas	48	3.2	44	3.7
Diarrea	39	5	34	3.7
Vómitos	31	4.2	29	4.2
Dolor abdominal ^b	27	2.8	24	2.6
Constipación	25	0.6	21	0.4
Estomatitis ^c	17	1.8	13	0.8
Generales				
Fatiga ^d	44	7	40	5
Pirexia ^e	19	1.0	11	0.4
Edema ^f	12	0.5	8	0.1
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	29	3.6	26	2.5
Hipoalbuminemia ^g	14	0.3	9	0.3
Investigaciones				
Disminución del peso	17	1.3	15	0.7
Aumento de lipasa	14	7	8	3.7
Aumento de amilasa	12	3.1	5	0.4
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^h	20	1.3	14	2.0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción cutánea ⁱ	18	1.7	4.4	0.1
Síndrome de eritrodismesia 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 46: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal a ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-649

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO y mFOLFOX6 o CapeOX (n=782)		mFOLFOX6 o CapeOX (n=767)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Neutropenia	73	29	62	23
Leucopenia	69	12	59	9
Trombocitopenia	68	7	63	4.4
Anemia	59	14	60	10
Linfopenia	59	12	49	9
Química				
Aumento de AST	52	4.6	47	1.9
Hipocalcemia	42	1.6	37	1.0
Hiper glucemia	41	3.9	38	2.7
Aumento de ALT	37	3.4	30	1.9
Hiponatremia	34	6	24	5
Hipopotasemia	27	7	24	4.8
Hiperbilirrubinemia	24	2.8	21	2.0
Aumento de creatinina	15	1.0	9	0.5
Hiperpotasemia	14	1.4	11	0.7
Hipoglucemia	12	0.7	9	0.2
Hipernatremia	11	0.5	7.1	0

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

Immunogenicidad

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

De los 2085 pacientes que fueron tratados con nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, el 11% dio positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), y el

262

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

0.7% tuvo anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. No hubo evidencia de una alteración en el perfil de farmacocinética ni un aumento de la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

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

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

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

No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con el desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) luego del HSCT alogénico: GVHD aguda y crónica severa, refractaria al tratamiento

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) (incluidos casos mortales), anemia hemolítica autoinmune (incluidos casos mortales).

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

Resumen del Riesgo

Sobre la base de los datos recogidos en estudios con animales y su mecanismo de acción [véase *Farmacología Clínica*], nivolumab (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 nivolumab (Opdivo®) probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos sobre el uso de nivolumab (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.

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 nivolumab (Opdivo®).

Hombres y Mujeres en Edad Fértil

Pruebas de Embarazo

Verificar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas al momento de iniciar nivolumab (Opdivo®) [véase *Uso en Poblaciones Específicas*].

Anticoncepción

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

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de nivolumab (Opdivo®) en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

Uso Geriátrico

De los 1359 pacientes randomizados para recibir nivolumab (Opdivo®) como monoterapia en los ensayos CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, y CHECKMATE-067, 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el CHECKMATE-275 (carcinoma urotelial), el 55% de los pacientes tenía 65 años de edad o más, y el 14% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio CHECKMATE-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el ATTRACTION-3 (carcinoma esofágico de células escamosas), el 53% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el CHECKMATE-577 (tratamiento adyuvante del cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica), el 36% de los pacientes tenían 65 años o más, y el 5% tenían 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes ancianos (65 años o más) y los pacientes más jóvenes.

Los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039 y CHECKMATE- 141, CHECKMATE-142, y CHECKMATE-040 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir nivolumab (Opdivo®) administrado con ipilimumab en el CHECKMATE-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

De los 550 pacientes randomizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg administrado junto con ipilimumab 1 mg/kg en el estudio CHECKMATE-214 (carcinoma de células renales), 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 ancianos y pacientes más jóvenes. En pacientes ancianos con riesgo intermedio o alto, no se informaron diferencias generales en la efectividad.

De los 49 pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg en el CHECKMATE-040 (carcinoma hepatocelular), el 29% tenían entre 65 y 74 años de edad, y el 8% tenían 75 años o más. Los estudios clínicos de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab no incluyeron suficiente cantidad de pacientes con carcinoma hepatocelular de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente de los pacientes más jóvenes.

De los 576 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227 (NSCLC), el 48% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se informó una diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad más avanzada y los 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 nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab (18%). De los 396 pacientes en la población de eficacia primaria (PD-L1 $\geq 1\%$) aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el estudio CHECKMATE-227, el cociente de riesgo para la sobrevida global fue de 0.70 (IC del 95%: 0.55, 0.89) en los 199 pacientes de menos 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].

De los 361 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 360 mg cada 3 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino cada 3 semanas (durante 2 ciclos) en el CHECKMATE-9LA (NSCLC), el 51% tenían

65 años o más, y el 10% tenían 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 (43%) en relación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) con ipilimumab y quimioterapia (24%). Para los pacientes de 75 años o más que recibieron quimioterapia solamente, 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%. Según un análisis actualizado para la sobrevida global, de los 361 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y quimioterapia con doblete de platino en el CHECKMATE-9LA, el cociente de riesgo (HR) para la sobrevida global fue de 0.61 (IC del 95%: 0.47, 0.80) en 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.

De los 303 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los 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 comparación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (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 el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida 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 nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab.

De los 320 pacientes que recibieron nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib en el CHECKMATE 9ER (carcinoma de células renales), el 41% tenía 65 años o más de edad, y el 9% tenía 75 años o más de edad. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

De los 1581 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 240 mg cada 2 semanas o 360 mg cada 3 semanas administrado en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino en el CHECKMATE-649 (GC, GEJC o EAC), el 39% tenía 65 años o más, y el 10% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

De los 303 pacientes aleatorizados a nivolumab (Opdivo®) 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas en el CHECKMATE-743 (mesotelioma pleural maligno), el 77% tenía 65 años o más y el 26% tenía 75 años o más. No se informó ninguna diferencia general en la seguridad entre los pacientes mayores y los 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 comparación con todos los pacientes que recibieron nivolumab (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 el 19%, respectivamente, para todos los pacientes. El cociente de riesgo (HR) para la sobrevida 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 nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab.

De los 179 pacientes aleatorizados para recibir OPDIVO 360 mg en combinación con quimioterapia doble con platino cada 3 semanas por 3 ciclos en el estudio CHECKMATE-816, el 48% tenía 65 años o más, y el 6% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre pacientes mayores y menores de 65 años.

Sobredosis:

No se notificaron casos de sobredosis en los ensayos clínicos. En caso de sobredosis, los pacientes se deben vigilar estrechamente para signos y síntomas de reacciones adversas y se debe instaurar tratamiento sintomático adecuado de forma inmediata.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.2.4 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
 Radicado : 20231114523 / 20241308779
 Fecha : 28/11/2024
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Melanoma

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.

**No se ha demostrado que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.*

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Pembrolizumab (Keytruda®).
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC resecable en estadio II, IIIA o IIIB (T3-4N2) cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de PPT, en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, continuando luego como monoterapia en el tratamiento adyuvante.

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 1] determinado por una prueba validada.
- Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)

- Pembrolizumab (Keytruda®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

Carcinoma Urotelial

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado irreseccable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS mayor o igual a 10.

Carcinoma de células renales (RCC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.
- Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con RCC con riesgo de recurrencia intermedio-alto o alto después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas, cuyas células tumorales expresan PDL-1 mayor o igual a 1%.

Cáncer Colorrectal (CRC)

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no reseccable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) determinado por una prueba validada.

Cáncer de mama triple negativo (TNBC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no reseccable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 10] según lo determinado por una prueba validada.
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

Cáncer de Cérvix

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cervix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 1.

Carcinoma Endometrial

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la

enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa.

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado HER-2 negativo cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS mayor o igual a 1.

Carcinoma del tracto biliar (BTC):

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma del tracto biliar (BTC) metastásico o no resecable localmente avanzado.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024020260 emitido mediante Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.2.3, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e Información para prescribir versión 102022 rev 032023, allegado mediante radicado No. 20231114523

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231114523 / 20241308779 se presenta respuesta al Auto No. 2024020260 emitido con base en concepto del Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.2.3. para el principio activo pembrolizumab solución para infusión (Keytruda® 100 mg), en relación con la evaluación farmacológica en la indicación ***“Cáncer gástrico: Keytruda, en combinación con trastuzumab, fluoropirimidina y quimioterapia que contiene platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) HER2 positivo no resecable o metastásico localmente avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS)≥1] según lo determinado por una prueba validada”***. En el mencionado Auto se requirió al interesado presentar resultados finales del estudio clínico Keynote 811 (NCT03615326) y explicar si las respuestas favorables incluyen los pacientes mayores de 65 años.

En la respuesta al Auto, el interesado presenta análisis final del estudio NCT03615326 (KN-811) con corte de datos 2024-03-20, en el que informa en la población por intención de tratar una mediana de Sobrevida Global (SG) para el brazo de tratamiento pembrolizumab

271

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

más estándar de tratamiento (SOC) de 20.0 meses (IC del 95%: 17.8, 22.1) y de 16.8 meses (IC del 95%: 14.9, 18.7) para el brazo de tratamiento con SOC, con HR para SG 0.80 (IC del 95%: 0.67 a 0.94; $p=0.0040$, que es menor que el valor de p que cruzó el límite de 0.0201 para la significancia estadística) a favor del grupo que recibió pembrolizumab más SOC; en el subgrupo con expresión PD-L1 mayor o igual a 1 la mediana de SG fue de 20.1 meses (IC del 95%: 17.9, 22.9) vs 15.7 meses (IC del 95%: 13.5, 18.5) respectivamente, con HR 0.79 (IC del 95 %: 0.66 a 0.95).

En el análisis final se mantuvieron las diferencias encontradas en análisis previos en pacientes con PD-L1 CPS mayor o igual a 1 para otras variables como:

- Mediana de SLP fue 10.9 meses [IC 95%: 8.5, 12.5] en el grupo que recibió pembrolizumab más SOC frente a 7.3 meses [IC 95%: 6.8, 8.4]) HR 0.72 (IC del 95%: 0.60 a 0.87).
- Tasa de respuesta objetiva (ORR) de 73.2% [IC 95%: 67.7%, 78.1%] en el grupo que recibió pembrolizumab más SOC vs 58.4% [IC 95%: 52.6%, 64.1%]
- Mediana de DOR en el grupo CPS ≥ 1 por RECIST 1.1, basada en BICR, fue 11.3 meses [rango: 1.1 a 60.8] en el grupo de pembrolizumab más SOC vs 9.6 meses [rango: 1.4 a 60.5]

Con relación al análisis de los datos del grupo mayor a 65 años, el interesado señala que el estudio no fue diseñado para ello y que los análisis de subgrupo son de carácter exploratorio y por el reducido tamaño de muestra presentan amplios intervalos de confianza. En el análisis final en pacientes de >65 años y PD-L1 mayor o igual a 1 se reporta para PFS un HR 0.83 (IC 95%: 0.62, 1.11) en favor del grupo que recibió pembrolizumab más SOC, lo que en opinión del interesado es consistente con el efecto en la población general de CPS ≥ 1 [HR 0.72 (IC 95%: 0.60, 0.87)]. Para la SG en el subgrupo CPS ≥ 1 en el Análisis Final, el HR fue de 0.98 (IC 95%: 0.75, 1.3) para los participantes de ≥ 65 años, en comparación con un HR de 0.79 (IC 95%: 0.66, 0.95) en la población general de CPS ≥ 1 .

La Sala considera que la evidencia disponible permite concluir que pembrolizumab más trastuzumab, fluoropirimidina y quimioterapia que contiene platino en comparación con trastuzumab más fluoropirimidina y quimioterapia que contiene platino produce un efecto favorable en SG, sin afectar las evaluaciones de calidad de vida, con similar frecuencia de eventos adversos grado 3 a 5 y mayor frecuencia de eventos adversos posiblemente inmunomediados y/o reacciones de infusión.

La Sala recomienda aprobar la indicación solicitada para el producto de la referencia:

272

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicación

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con trastuzumab, fluoropirimidina y quimioterapia que contiene platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) HER2 positivo no resecable o metastásico localmente avanzado cuyos tumores expresan PD-L1 con una CPS mayor o igual a 1.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información farmacológica así:

Composición: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Nuevas Indicaciones:

Melanoma

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.
**No se ha demostrado que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.*
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

273

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Pembrolizumab (Keytruda®).
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC resecable en estadio II, IIIA o IIIB (T3-4N2) cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de PPT, en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, continuando luego como monoterapia en el tratamiento adyuvante.

Mesotelioma pleural maligno (MPM)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno (MPM) avanzado o metastásico irresecable tipo histológico no epitelioide en estado funcional ECOG de 0 a 1.

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 1] determinado por una prueba validada.
- Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)

- Pembrolizumab (Keytruda®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

Carcinoma Urotelial

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con enfortumab vedotina está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en estado funcional ECOG de 0 a 2.

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado HER-2 negativo cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS mayor o igual a 1.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con trastuzumab, fluoropirimidina y quimioterapia que contiene platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) HER2 positivo no resecable o metastásico localmente avanzado cuyos tumores expresan PD-L1 con una CPS mayor o igual a 1.

Cáncer Esofágico

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS mayor o igual a 10.

Cáncer Colorrectal (CRC)

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) determinado por una prueba validada.

Carcinoma del tracto biliar (BTC):

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma del tracto biliar (BTC) metastásico o no resecable localmente avanzado.

Carcinoma de células renales (RCC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.
- Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con RCC con riesgo de recurrencia intermedio-alto o alto después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas.

275

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cáncer de Cérvix

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimio-radioterapia (radioterapia de haz externo seguida de braquiterapia), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de cérvix localmente avanzado en estadio III-IVA según FIGO 2014 que no han recibido terapia definitiva previa.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS mayor o igual a 1.

Carcinoma Endometrial

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa.

Cáncer de mama triple negativo (TNBC)

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 10] según lo determinado por una prueba validada.

Dosificación / grupo etario:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1, o estatus tumoral de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR), evaluaciones que deberán realizarse utilizando una prueba validada (*ver Indicaciones*).

Dosis Recomendada

Pembrolizumab (Keytruda®) es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de pembrolizumab (Keytruda®) en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar pembrolizumab (Keytruda®) como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, pembrolizumab (Keytruda®) debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con pembrolizumab (Keytruda®), puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más. A los pacientes que toleraron axitinib 5 mg dos veces al día durante 2 ciclos de tratamiento consecutivos (es decir, 6 semanas) sin eventos adversos relacionados a axitinib > Grado 2 y con presión arterial bien controlada a $\leq 150/90$ mm Hg se les permitió aumentar la dosis de axitinib a 7 mg dos veces al día. Se permitió el aumento de la dosis de axitinib a 10 mg dos veces al día utilizando los mismos criterios. Axitinib podría ser interrumpido o reducido a 3 mg dos veces al día y posteriormente a 2 mg dos veces al día para controlar la toxicidad.

Para pacientes con carcinoma endometrial y RCC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes deben ser tratados con pembrolizumab (Keytruda®) hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma o RCC, pembrolizumab (Keytruda®) debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante del TNBC en estadio temprano de alto riesgo, los pacientes deben ser tratados con pembrolizumab (Keytruda®) neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido por tratamiento adyuvante con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia en quienes no hayan tenido respuesta patológica completa, con 9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes que experimenten progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o con toxicidad

inaceptable relacionada con pembrolizumab (Keytruda®) como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir monoterapia con pembrolizumab (Keytruda®) como tratamiento adyuvante.

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante de NSCLC resecable, los pacientes deben ser tratados con pembrolizumab (Keytruda®) neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 12 semanas o hasta la progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido de tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como monoterapia durante 39 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de pembrolizumab (Keytruda®). Suspender o discontinuar pembrolizumab (Keytruda®) para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas (ver Advertencias y Precauciones)

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías Inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes Con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo

		hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA®.
Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes Con RCC tratados con terapia de combinación con axitinib, Consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento Con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones Cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones Cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN Confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤10 mg de prednisona o equivalente por

279

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada Con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de pembrolizumab (Keytruda®), entonces pembrolizumab (Keytruda®) debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA® hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

En pacientes con RCC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA® como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto pembrolizumab (Keytruda®) como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Cuando se administre pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con lenvatinib, interrumpir uno o ambos o reducir la dosis o discontinuar lenvatinib para manejar las reacciones adversas según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para pembrolizumab (Keytruda®).

Para obtener recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el carcinoma endometrial o RCC se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Reducciones de Dosis Recomendadas de Lenvatinib para las Reacciones Adversas

Indicación	Dosis Inicial	Primera Reducción de Dosis a	Segunda Reducción de Dosis a	Tercera Reducción de Dosis a
Carcinoma Endometrial	20 mg oral una vez al día	14 mg oral una vez al día	10 mg oral una vez al día	8 mg oral una vez al día
RCC	20 mg oral una vez al día	14 mg oral una vez al día	10 mg oral una vez al día	8 mg oral una vez al día

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min calculado

280

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mediante la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre la toxicidad renal con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

Preparación y Administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de pembrolizumab (Keytruda®) alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. Pembrolizumab (Keytruda®) es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de pembrolizumab (Keytruda®) y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de pembrolizumab (Keytruda®) se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de pembrolizumab (Keytruda®) también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de pembrolizumab (Keytruda®) hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de pembrolizumab (Keytruda®) en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Pembrolizumab (Keytruda®) no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Pembrolizumab (Keytruda®) no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Contraindicaciones:

Pembrolizumab (Keytruda®) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas inmunomediadas

En pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) han ocurrido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento. En los estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de pembrolizumab (Keytruda®), administración de corticosteroides y/o con tratamiento de apoyo. Pueden ocurrir simultáneamente reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal.

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender pembrolizumab (Keytruda®) y considerar la administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución gradual de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

Reiniciar pembrolizumab (Keytruda®) si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menor después de la disminución gradual de corticosteroides. Si ocurre otro episodio de reacción adversa grave, discontinuar pembrolizumab (Keytruda®) permanentemente (ver *Dosis y Administración y Reacciones Adversas*).

Neumonitis inmunomediada

282

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender pembrolizumab (Keytruda®) en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2) (ver *Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Colitis inmunomediada

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Reacciones Adversas*).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender pembrolizumab (Keytruda®) en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y discontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) en caso de colitis que amenace la vida (Grado 4). (ver *Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Hepatitis inmunomediada

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de prednisona 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender o discontinuar pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Nefritis inmunomediada

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender pembrolizumab (Keytruda®) en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) en caso de nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) (ver *Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Endocrinopatías inmunomediadas

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®). También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otro reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender pembrolizumab (Keytruda®) por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal moderadas (Grado 2), suspender o discontinuar pembrolizumab (Keytruda®) por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal graves (Grado 3) o que amenacen la vida (Grado 4) (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender pembrolizumab (Keytruda®) en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspender o discontinuar pembrolizumab (Keytruda®) en caso de hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) (*ver Dosis y Administración, Reacciones Adversas y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Se puede considerar la continuación de pembrolizumab (Keytruda®) en pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®). Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) y administrar corticosteroides (*ver Dosis y Administración*).

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®). En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender pembrolizumab (Keytruda®) y dirigir al paciente a una atención especializada para evaluación y

tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) (ver Dosis y Administración).

Otras reacciones adversas inmunomediadas

En menos del 1% de los pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010 se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis, vasculitis e hipoparatiroidismo. En otros estudios clínicos con pembrolizumab (Keytruda®) o en el uso postcomercialización se ha reportado: miocarditis y colangitis esclerosante.

En estudios clínicos o en el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves.

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®). El tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Se ha reportado enfermedad del injerto contra huésped aguda (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®), en pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®). Considere el beneficio del tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) versus el riesgo de una posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénico.

Elevación de enzimas hepáticas cuando pembrolizumab (Keytruda®) se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando pembrolizumab (Keytruda®) se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con RCC avanzado (ver *Reacciones Adversas*). Monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos (ver *Dosis y Administración y la información para prescribir de axitinib*).

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando pembrolizumab (Keytruda®) se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos estudios clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de pembrolizumab (Keytruda®) a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los estudios clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión graves, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) (ver *Dosis y Administración*). Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la infusión pueden continuar recibiendo pembrolizumab (Keytruda®) con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Interacciones:

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con pembrolizumab (Keytruda®). Debido a que pembrolizumab (Keytruda®) es eliminado de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de pembrolizumab (Keytruda®). Sin embargo, los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar pembrolizumab (Keytruda®) para el tratamiento de reacciones adversas inmunomediadas (ver *Advertencias y Precauciones*). Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando pembrolizumab (Keytruda®) se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

No existen datos sobre el uso de pembrolizumab (Keytruda®) en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab (Keytruda®); sin embargo, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización PD-L1, en modelos murinos de gestación, afecta la tolerancia al feto y resulta en un aumento de pérdidas fetales. Estos resultados indican un riesgo potencial, con base en su mecanismo de acción, que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) durante el embarazo pudiera causar daño fetal, incluyendo aumento de las tasas de aborto o nacimiento de fetos muertos. Se sabe que la IgG4 (inmunoglobulina) humana cruza la barrera placentaria y pembrolizumab (Keytruda®) es una IgG4; por tanto, el pembrolizumab (Keytruda®) tiene

286

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Pembrolizumab (Keytruda®) no se recomienda durante el embarazo, a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) y al menos durante 4 meses después de la última dosis de pembrolizumab (Keytruda®).

Madres Lactantes

Se desconoce si pembrolizumab (Keytruda®) es secretado en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se secretan en la leche humana, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar pembrolizumab (Keytruda®), teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de pembrolizumab (Keytruda®) para la madre.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de pembrolizumab (Keytruda®) se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más.

Pembrolizumab (Keytruda®) fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®). De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y Precauciones]:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC.

La Tabla 3 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®).

Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

	Pembrolizumab (Keytruda®) 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
Reacción Adversa	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo†	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis‡	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1

Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis§	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grados 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2. En el estudio adyuvante de pacientes con RCC reseado tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

† En el estudio adyuvante de pacientes con RCC reseado tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia (n=488) la incidencia de hipertiroidismo fue de 12% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

‡ En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia (n total = 2022), la incidencia de neumonitis (todos los grados) varió de 3.8% a 8.3%. En pacientes con cHL tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

§ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con pembrolizumab (Keytruda®) 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de pembrolizumab (Keytruda®) en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7+ meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de pembrolizumab (Keytruda®) en 4 (0.1%) pacientes. La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de pembrolizumab (Keytruda®) en 2 (<0.1%) pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó pembrolizumab (Keytruda®) debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de pembrolizumab (Keytruda®) en 36 (1.3%) pacientes. La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La

colitis condujo a la discontinuación de pembrolizumab (Keytruda®) en 15 (0.5%) pacientes. La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de pembrolizumab (Keytruda®) en 6 (0.2%) pacientes. La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de pembrolizumab (Keytruda®) en 3 (0.1%) pacientes. La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 4: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®) y con una incidencia mayor que en el brazo de Ipilimumab (Diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

	Pembrolizumab (Keytruda®) 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

*De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con pembrolizumab (Keytruda®) a una dosis de 2 mg/Kg

289

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 5: Eventos Adversos que ocurren en $\geq 10\%$ de los pacientes con Melanoma tratados con pembrolizumab (Keytruda®) y con una Incidencia mayor que en el brazo de Quimioterapia (Diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

	Pembrolizumab (Keytruda®) 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Salpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

*De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA® a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó Como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Entre los 969 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-716 y los 1019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en KEYNOTE-10. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

290

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

	Pembrolizumab (Keytruda®) 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados* (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

*De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 7 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®), pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 7: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia mayor que en pacientes que recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino (Diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

	Pembrolizumab (Keytruda®) + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0

Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Salpullido	20	1.7	11	1.5

*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Terapia neoadyuvante y adyuvante para NSCLC resecable

Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC resecable que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia que contenía platino, administrados como tratamiento neoadyuvante y continuando como tratamiento adyuvante de monoterapia en KEYNOTE-671, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes en otros ensayos clínicos en todos los tipos de tumores que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia.

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC, o tratamiento adyuvante de RCC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) más quimioterapia (platino y 5-FU), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Mesotelioma pleural maligno (MPM)

Entre los 241 pacientes con MPM tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-483, los eventos adversos fueron generalmente similares a los que ocurrieron en otros pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino.

Carcinoma urotelial

Entre los pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que recibieron KEYTRUDA® más enfortumab vedotina, los eventos adversos fueron generalmente similares a los observados en pacientes que recibieron KEYTRUDA® o enfortumab vedotina como monoterapia. La incidencia de erupción maculopapular con la combinación fue de 36% en todos los Grados (10% Grados 3-4), que es mayor que la observada con KEYTRUDA® en monoterapia.

Cáncer gástrico

En pacientes con cáncer gástrico que reciben pembrolizumab (Keytruda®) más quimioterapia (fluoropirimidina y platino), los eventos adversos ocurren en al menos el 20 % de los pacientes y con una mayor incidencia ($\geq 2\%$ de diferencia) de gravedad de Grados 3-4 en comparación con placebo más quimioterapia (fluoropirimidina y platino) fueron: anemia (12% frente a 10%), disminución del recuento de plaquetas (7% frente a 5%).

En pacientes con cáncer gástrico que reciben pembrolizumab (Keytruda®) más trastuzumab y quimioterapia (fluoropirimidina y platino), los eventos adversos ocurren en al menos el 20 % de los pacientes y con una mayor incidencia ($\geq 2\%$ de diferencia) de gravedad de Grados 3-4 en comparación con placebo más trastuzumab y quimioterapia (fluoropirimidina y platino) fueron: vómitos (4,6 % frente a 1,9 %), anemia (14 % frente a 12 %), disminución del recuento de plaquetas (14 % frente a 10 %) y linfopenia (13 % frente a 9%).

Cáncer de Cérvix

En pacientes con cáncer de cérvix que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) más CRT (cisplatino más radioterapia de haz externo [EBRT por sus siglas en inglés, external beam radiation therapy], seguido de braquiterapia [BT por sus siglas en inglés, brachytherapy], el evento adverso que ocurrió con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) de gravedad de Grados 3 a 5 para KEYTRUDA® más CRT en comparación con placebo más CRT fue leucopenia (13% vs. 11%).

En pacientes con cáncer de cérvix que reciben pembrolizumab (Keytruda®) más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, los eventos adversos que ocurren con una mayor incidencia ($\geq 2\%$ de diferencia) de Grados 3-5 de gravedad para pembrolizumab (Keytruda®) más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: anemia (30% vs. 27%), neutropenia (12% vs. 10%), trombocitopenia (8% vs. 5%), astenia (3.6% vs. 1.6%).

Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ($\geq 2\%$ de diferencia) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo más quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

Carcinoma de Células Renales

En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito,

síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con pembrolizumab (Keytruda®) (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5. [Ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones]

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

La Tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®) y lenvatinib en KEYNOTE-581.

Tabla 8: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de pacientes que recibieron KEYTRUDA® con Lenvatinib y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron Sunitinib (Diferencia entre Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-581)

Eventos Adversos	Pembrolizumab (Keytruda®) + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3- 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	61	10	49	5
Náusea	36	2.6	33	0.6
Vómito	26	3.4	20	1.5
Estreñimiento	25	0.9	19	0
Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	55	28	41	19
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonía	30	0	4.1	0

Exámenes				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	30	8	13	2.9
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Salpullido	27	3.7	14	0.6
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

*Calificado por NCI CTCAE v4.03

Carcinoma Endometrial

La tabla 9 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®) y lenvatinib en KEYNOTE-775.

Tabla 9: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) con Lenvatinib y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron doxorrubicina o paclitaxel (Diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [Todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-775)

Eventos Adversos*	Pembrolizumab (Keytruda®) + lenvatinib n=406		Doxorrubicina o paclitaxel n=388	
	Todos los Grados† (%)	Grados 3- 4 (%)	Todos los Grados† (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	64	37.9	5.2	2.3
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	57	1.2	0.8	0
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	54	8	20	2.1
Náusea	50	3.4	46	1.3
Vómito	37	2.7	21	2.3
Dolor abdominal	20	2.5	14	1.3
Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	45	8‡	21	0.5
Análisis				
Disminución de peso	34	10	6	0.3
Incremento en ALT	21	4.6	5	0.8
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	33	5	28	3.1
Astenia	24	6	24	3.9
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	31	1.7	8	0
Trastornos Renales y Urinarios				

Proteinuria	29	5	2.8	0.3
Infecciones				
Infección del tracto urinario	26	3.9	10	1.0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	25	0.5	9	0.3
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonía	23	0	0.5	0
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	21	2.7	0.8	0

*La mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 7.6 meses (rango: 1 día a 26.8 meses). La mediana de duración de la exposición a pembrolizumab (Keytruda®) fue de 6.9 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) comparado con 3.4 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) para quimioterapia.

†Calificado por NCI CTCAE v4.03

‡Se reportó un Grado 5 (0.2%).

Ocurrió discontinuación de pembrolizumab (Keytruda®), lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa (Grados 1-4) en el 30% de los pacientes, 15% pembrolizumab (Keytruda®) y 11% ambos medicamentos. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de pembrolizumab (Keytruda®) fueron diarrea, incremento en ALT y obstrucción intestinal (cada uno 1.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre discontinuación de lenvatinib.

Ocurrieron interrupciones de la dosis de pembrolizumab (Keytruda®), lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en el 69% de los pacientes; se interrumpió pembrolizumab (Keytruda®) en el 50% y ambos medicamentos fueron interrumpidos en el 31% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción de pembrolizumab (Keytruda®) ($\geq 2\%$) fueron diarrea (8%), incremento en ALT (3.9%), hipertensión (3.4%), incremento en AST (3.2%), disminución del apetito (2.2%), fatiga (2.2%) infección del tracto urinario (2.2%), proteinuria (2.0%), y astenia (2.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre interrupción de lenvatinib.

Cáncer de Mama Triple Negativo

KEYNOTE 522: Estudio controlado de tratamiento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo.

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta ($\geq 5\%$ de diferencia) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), salpullido (30% versus

296

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

24%), pirexia (28% versus 19%) y disminución del apetito (23% versus 17%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), salpullido (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

KEYNOTE 355: Estudio controlado de terapia combinada en pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico.

En pacientes con TNBC que reciben pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nabpaclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia $\geq 5\%$) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y salpullido (20% vs. 12%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y salpullido (0.8% vs. 0.0%).

Carcinoma de las vías biliares

En pacientes con carcinoma del tracto biliar (BTC, por sus siglas en inglés) que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia (gemcitabina y cisplatino), los eventos adversos que ocurrieron con una incidencia más alta ($\geq 5\%$) en comparación con placebo más quimioterapia fueron: pirexia (26% vs. 20%), salpullido (17% vs. 9%), prurito (15% vs. 10%) e hipotiroidismo (9% vs. 2,6%). De estos eventos adversos, los de Grado 3-4 fueron pirexia (2,3% vs. 0,9%), salpullido (0,6% vs. 0,4%), prurito (0,0% vs. 0,0%) e hipotiroidismo (0,2% vs. 0,0%).

Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de pembrolizumab (Keytruda®). Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfohistiocitosis hemofagocítica

Trastornos del sistema Nervioso: neuritis óptica

Sobredosis:

No hay información sobre sobredosificación con pembrolizumab (Keytruda®). No se ha determinado la dosis máxima tolerada de pembrolizumab (Keytruda®). En estudios clínicos, los pacientes recibieron hasta 10 mg/Kg con un perfil de seguridad similar al observado en pacientes que recibieron 2 mg/Kg.

En caso de sobredosis, los pacientes deben ser vigilados estrechamente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y deben recibir tratamiento sintomático apropiado.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.2.5 REBLOZYL®

Expediente : 20204201
Radicado : 20241031481 / 20251085835
Fecha : 03/04/2025
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A

Composición: luspatercept 50 mg/mL

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones:

Reblozyl está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, con sideroblastos en anillo, que obtuvieron una respuesta insatisfactoria o no son candidatos a los tratamientos basados en la eritropoyetina. Reblozyl está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones asociada a betatalasemia (B-talasemia).

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2025000791 emitido mediante Acta No. 26 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.2.2, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Inserto versión Marzo 2024, allegado mediante radicado No. 20251085835
- Información para prescribir versión Marzo 2024, allegado mediante radicado No. 20251085835

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante los Radicados 20241031481 / 20251085835 referente al producto Reblozyl® principio activo luspatercept polvo para solución inyectable 50 mg/mL, para la indicación de “... *tratamiento de pacientes adultos con anemia debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio que pueden requerir transfusiones de glóbulos rojos*”, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, encuentra que el interesado responde Auto No. 2025000791 emitido mediante Acta No. 26 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.2.2.

298

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Respecto de la solicitud de justificar por qué se pide la indicación para pacientes que “requieran o no transfusión”, pese a que el estudio principal COMMANDS se realizó en pacientes que requerían transfusión, el interesado señala que, aunque el ensayo incluyó únicamente sujetos que recibían transfusiones de glóbulos rojos, la ampliación de la propuesta responde a condiciones de vida real en las que podrían beneficiarse pacientes que no reciben terapia transfusional, ya sea por contraindicaciones médicas o por creencias religiosas que la restringen. Concluye que, en la práctica clínica, los médicos tratantes pueden identificar oportunamente a pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) próximos a requerir transfusiones.

En cuanto a la petición de explicar por qué se solicita la indicación para pacientes de riesgo intermedio cuando COMMANDS habría mostrado resultados favorables únicamente en riesgo bajo, el interesado responde que el estudio fase 3 tuvo como objetivo primario evaluar la independencia de transfusiones de glóbulos rojos (RBC-TI) ≥ 12 semanas con aumento simultáneo de hemoglobina $\geq 1,5$ g/dL en los dos brazos de tratamiento, e incluyó pacientes con SMD de riesgo muy bajo, bajo o intermedio según la escala del “Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado - IPSS-R” que requerían transfusiones. Sostiene que la eficacia en el subgrupo de riesgo intermedio fue “similar y coherente” con la observada en los otros riesgos: luspatercept vs epoetina alfa, 51,6 % vs 21,7 % (intermedio), 56,4 % vs 31,9 % (bajo) y 92,3 % vs 38,5 % (muy bajo), de acuerdo con el análisis provisional (corte de base de datos: 31-ago-2022).

Sobre la razón por la cual, al segundo corte, continuaban en tratamiento 100 pacientes en el grupo de luspatercept y 71 en el grupo de epoetina alfa, el interesado informa que, en el análisis provisional (31-ago-2022), de 178 pacientes aleatorizados a luspatercept y 176 a epoetina alfa, 78 (43,8 %) y 105 (59,7 %), respectivamente, habían discontinuado el tratamiento. Las causas más frecuentes fueron falta de eficacia: 28 (15,7 %) vs 57 (32,4 %), retiro del sujeto 11 (6,2 %) vs 12 (6,8 %) y muerte 11 (6,2 %) vs 11 (6,3 %) para luspatercept y epoetina alfa, respectivamente.

El interesado plantea que, si la Agencia Regulatoria considera que la indicación propuesta no refleja de manera exacta la población objetivo, el solicitante propone la siguiente redacción alternativa:

“Reblozyl® está indicado en adultos para el tratamiento de la anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio”.

Analizada la respuesta emitida, la Sala considera que los resultados del estudio respaldan el uso en pacientes con anemia dependientes de transfusión con riesgo bajo a intermedio, con síndromes mielodisplásicos con sideroblastos en anillo (MDS-RS), o con neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y trombocitosis, sin haber respondido a un agente estimulante de la eritropoyesis después de haber recibido dos o más unidades de glóbulos rojos en un periodo de 8 semanas.

La Sala considera que dado los resultados del estudio Commands, respaldan el uso en pacientes con anemia dependiente de transfusión con riesgo bajo a intermedio con síndromes mielodisplásicos, que no han recibido un agente estimulante de la eritropoyesis; sin embargo, el estudio no logra demostrar beneficios en calidad de vida o mortalidad en comparación con agentes estimulantes de la eritropoyesis, por lo que recomienda aprobar la indicación así:

Luspatercept (Reblozyl®) está indicado en pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos de riesgo muy bajo a intermedio con anemia, dependiente de transfusión (que requieren dos o más unidades de glóbulos rojos en un periodo de 8 semanas), que no ha respondido a un agente estimulante de la eritropoyesis.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Nuevas indicaciones:

Síndromes Mielodisplásicos

Luspatercept (Reblozyl®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, con sideroblastos en anillo, que obtuvieron una respuesta insatisfactoria o no son candidatos a los tratamientos basados en la eritropoyetina.

Luspatercept (Reblozyl®) está indicado en pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo a intermedio con anemia con sideroblastos en anillo (MDS-RS), dependientes de transfusión (que requieren dos o más unidades de glóbulos rojos en un periodo de 8 semanas), que no ha respondido a un agente estimulante de la eritropoyesis.

Betatalasemia

Luspatercept (Reblozyl®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones asociada a betatalasemia (β -talasemia).

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Reblozyl lo debe iniciar un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades hematológicas.

Posología

Antes de cada administración de Reblozyl, se debe determinar la concentración de hemoglobina (Hb) de los pacientes. Si la transfusión de eritrocitos tiene lugar antes de la administración del medicamento, se debe determinar la concentración de Hb previa a la transfusión para ajustar la dosis.

300

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis inicial recomendada de Reblozyl es de 1,0 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Síndromes mielodisplásicos

El rango de concentración de Hb deseada que se recomienda está entre 10 g/dL y 12 g/dL.

A continuación, se proporciona el aumento de dosis en caso de respuesta insuficiente.

Tabla 1: Aumento de dosis por respuesta insuficiente

Dosis de 1 mg/kg	Aumento de dosis
Si después de al menos 2 dosis consecutivas de 1,0 mg/kg, el paciente: - no está libre de transfusiones de glóbulos rojos, o - no alcanza una concentración de Hb ≥ 10 g/dL y el aumento de Hb es < 1 g/dL	Se debe aumentar la dosis a 1,33 mg/kg
Dosis de 1,33 mg/kg	Aumento de dosis
Si después de al menos 2 dosis consecutivas de 1,33 mg/kg, el paciente: - no está libre de transfusiones de glóbulos rojos, o - no alcanza una concentración de Hb ≥ 10 g/dL y el aumento de Hb es < 1 g/dL	Se debe aumentar la dosis a 1,75 mg/kg

La frecuencia mínima para el aumento de dosis es cada 6 semanas (2 administraciones) y no se debe superar la dosis máxima de 1,75 mg/kg cada 3 semanas. La dosis no debe incrementarse inmediatamente después de un retraso de la dosis.

En los pacientes con un nivel de Hb previo a la dosis de >9 g/dl que no hayan alcanzado aún la independencia transfusional, podrá ser necesario un incremento de la dosis a criterio del médico; no puede descartarse el riesgo de que la Hb aumente por encima del umbral diana con la transfusión concomitante.

Si la respuesta del paciente (es decir, independencia transfusional) se pierde, la dosis se debe aumentar en un nivel de dosis.

β -talasemia

La dosis inicial recomendada de Reblozyl es de 1,0 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Si el paciente no logra una respuesta, definida como una reducción del número de transfusiones de eritrocitos de, al menos, una tercera parte después de ≥ 2 dosis consecutivas (6 semanas) de 1,0 mg/kg (dosis inicial), se debe aumentar la dosis a 1,25 mg/kg. La dosis no se debe aumentar más allá de la dosis máxima de 1,25 mg/kg cada 3 semanas.

Si la respuesta del paciente se pierde (si la carga transfusional de eritrocitos vuelve a aumentar después de una respuesta inicial), la dosis se debe aumentar en un nivel de dosis.

SMD y β -talasemia

Reducción de la dosis y retraso de la administración

En caso de aumento de la Hb > 2 g/dl en un plazo de 3 semanas de tratamiento con luspatercept sin transfusiones, la dosis de Reblozyl se debe reducir en un nivel de dosis.

Si la concentración de Hb $\geq$ 12 g/dl sin transfusiones durante al menos 3 semanas, se debe posponer la dosis hasta que Hb $\leq$ 11,0 g/dl. Si tiene lugar también un aumento rápido y simultáneo de la Hb (>2 g/dl en un plazo de 3 semanas sin transfusiones), se debe considerar reducir la dosis en un nivel de dosis (dosis mínima 0,8 mg/kg) después del retraso de la administración.

La dosis no puede ser inferior a 0,8 mg/kg.

A continuación, se muestran las reducciones de dosis durante el tratamiento con luspatercept.

Tabla 2: Reducciones de dosis para SMD

Dosis actual	Reducción de dosis
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Tabla 3: Reducciones de dosis para β -talasemia

Dosis actual	Reducción de la dosis
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Si los pacientes experimentan reacciones adversas persistentes de grado 3 o superior, relacionadas con el tratamiento, se debe posponer la administración del tratamiento hasta que la toxicidad haya mejorado o haya alcanzado nuevamente los valores basales.

Tras un retraso de la administración, los pacientes deben volver a iniciar el tratamiento con la misma dosis que recibían anteriormente o con una dosis inferior, de acuerdo con las instrucciones sobre la reducción de la dosis.

Modificación de la dosis debido a reacciones adversas

Las instrucciones sobre las interrupciones o reducciones de la dosis en caso de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con luspatercept se describen en la Tabla 4.

Tabla 4. Instrucciones sobre la modificación de la dosis

Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento*	Instrucciones de administración
Reacciones adversas de Grado 2 (ver sección 3.8), incluida la hipertensión de Grado 2 (ver las secciones 3.4 y 3.8)	• Interrumpir el tratamiento • Reanudar a la dosis previa cuando la reacción adversa haya mejorado o vuelto a su valor inicial
Hipertensión de Grado ≥ 3 (ver las secciones 3.4 y 3.8)	• Interrumpir el tratamiento • Reanudar a una dosis reducida una vez esté controlada la tensión arterial de acuerdo con las guías de reducción de la dosis
Otras reacciones adversas persistentes de Grado ≥ 3 (ver sección 3.8)	• Interrumpir el tratamiento • Reanudar a la dosis previa o a una dosis reducida cuando la reacción adversa haya mejorado o vuelto a su valor inicial de acuerdo con las guías de reducción de la dosis

* Grado 1 = leve; Grado 2 = moderada; Grado 3 = grave y Grado 4 = potencialmente mortal.

Dosis omitidas

En caso de omisión o retraso de la administración del tratamiento, el paciente debe recibir el medicamento lo antes posible y continuar el tratamiento según la prescripción con un período de, al menos, 3 semanas entre las administraciones.

Pacientes con pérdida de respuesta

Si el paciente deja de obtener respuesta al tratamiento con Reblozyl se deben evaluar los factores causales (p. ej., una hemorragia). Si se descartan las causas habituales de una pérdida de respuesta hematológica, se debe valorar la posibilidad de aumentar la dosis de acuerdo con las instrucciones anteriores para tratar la correspondiente indicación.

Interrupción

Se debe interrumpir el tratamiento con Reblozyl si el paciente no presenta una reducción de la carga transfusional, incluido ningún aumento de la Hb basal (para pacientes con SMD) después de 9 semanas de tratamiento (3 dosis) con la dosis máxima y no se hallan explicaciones alternativas para la falta de respuesta (p. ej., hemorragia, cirugía, otras enfermedades concomitantes) o si en algún momento se produce una reacción adversa inadmisibles.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis inicial de Reblozyl.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial a los pacientes con bilirrubina (BIL) total > límite superior de la normalidad (LSN) y/o alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) $< 3 \times$ LSN. No se pueden hacer recomendaciones posológicas para los pacientes con ALT o AST $\geq 3 \times$ LSN o lesión hepática CTCAE de grado ≥ 3 debido a la falta de datos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial a los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (velocidad de filtración glomerular estimada [VFGe] individual de 30 a 89 ml/min).

No se pueden hacer recomendaciones posológicas para los pacientes con insuficiencia renal grave (VFGe individual < 30 ml/min) debido a la falta de datos clínicos. Los pacientes con insuficiencia renal al inicio del tratamiento deberán someterse a una vigilancia estrecha de la función renal de acuerdo con la práctica clínica habitual.

Población pediátrica

El uso de Reblozyl en la población pediátrica para la indicación de síndromes mielodisplásicos, o en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad con β -talasemia, no es apropiado. Para consultar los datos preclínicos.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Reblozyl en la población pediátrica de entre 6 meses y 18 años de edad para la indicación de β -talasemia. Para consultar los datos preclínicos.

Administración:

Después de la reconstitución, la solución de Reblozyl se debe inyectar por vía subcutánea en el brazo, el muslo o el abdomen. Se debe calcular el volumen de administración total exacto de la solución reconstituida necesario para el paciente y transferir lentamente desde el(los) vial(es) unidos a una jeringa.

El volumen máximo recomendado del medicamento por lugar de inyección es de 1,2 ml. Si fuera necesario administrar más de 1,2 ml, el volumen total se debe dividir en inyecciones de volumen similar y administrar en zonas separadas.

Si es necesario administrar varias inyecciones, se debe utilizar una jeringa y una aguja nuevas para cada inyección subcutánea. No se debe administrar más de una dosis procedente de un mismo vial.

Si la solución de Reblozyl se ha refrigerado después de la reconstitución, se debe sacar de la nevera 15-30 minutos antes de la inyección para que alcance la temperatura ambiente. Esto hará que la inyección sea más agradable.

Instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración:

Reblozyl se debe reconstituir con cuidado antes de la administración. No se debe agitar bruscamente.

Reconstitución del medicamento

Reblozyl se suministra en forma de polvo liofilizado para reconstitución antes del uso. Para la reconstitución de Reblozyl se debe utilizar únicamente agua para preparaciones inyectables (API).

Se efectuará la reconstitución del número de viales de Reblozyl pertinente para alcanzar la dosis deseada. Se debe utilizar una jeringa graduada durante la reconstitución para garantizar la exactitud de la dosis.

Para la reconstitución deben seguirse los siguientes pasos:

1. Quitar la tapa de color del vial y limpiar la parte superior con una toallita con alcohol.

2. **Reblozyl 25 mg polvo para solución inyectable**

Añadir 0,68 ml de API en el vial por medio de una jeringa debidamente graduada con una aguja dirigiendo el flujo hacia el polvo liofilizado. Dejar reposar durante un minuto. Cada vial unidosis de 25 mg proporcionará un mínimo de 0,5 ml de luspatercept 50 mg/ml.

Reblozyl 75 mg polvo para solución inyectable

Añadir 1,6 ml de API en el vial por medio de una jeringa debidamente graduada con una aguja dirigiendo el flujo hacia el polvo liofilizado. Dejar reposar durante un minuto. Cada vial unidosis de 75 mg proporcionará un mínimo de 1,5 ml de luspatercept 50 mg/ml.

3. Desechar la aguja y la jeringa utilizadas para la reconstitución. No utilizarlas para la inyección subcutánea.

4. Mover suavemente el vial con un movimiento circular durante 30 segundos. Cesar de mover y dejar el vial en posición vertical durante 30 segundos.

5. Inspeccionar el vial para verificar que no hay polvo sin disolver en la solución. Si se observa polvo sin disolver, repetir el paso 4 hasta que se haya disuelto por completo.

6. Invertir el vial y moverlo suavemente en posición invertida durante 30 segundos. Colocar el vial de nuevo en posición vertical y dejar reposar durante 30 segundos.

7. Repetir el paso 6 siete veces más para garantizar la reconstitución completa del material situado en los laterales del vial.

8. Inspeccionar visualmente la solución reconstituida antes de su administración. Si se mezcla correctamente, la solución reconstituida de Reblozyl es una solución de incolora a amarillenta, de transparente a ligeramente opalescente, en la que no se aprecian partículas extrañas. No utilizar si se observan partículas extrañas o parte del medicamento sin disolver.

9. Si la solución reconstituida no se utiliza inmediatamente, ver las condiciones de conservación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Tras la reconstitución

Cuando se conserva en el envase original, la estabilidad fisicoquímica del medicamento reconstituido durante el uso se ha demostrado durante un máximo de 8 horas a temperatura ambiente ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) o durante un máximo de 24 horas entre 2°C y 8°C .

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, los períodos de conservación durante el uso y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y no deben superar las 24 horas a temperaturas entre 2°C y 8°C .

No congelar la solución reconstituida.

Condiciones de almacenamiento:

Refrigerar en su envase original a una temperatura entre 2°C a 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 METALYSE® 10.000 U (50mg) POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19932170
Radicado : 20221241079 / 20251011707
Fecha : 21/01/2025
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición: Cada frasco vial contiene 50 mg de tenecteplasa (equivalente a 10000 U)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Metalyse® está indicado para el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio (IAM). El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible dentro de las 6 horas siguientes a la aparición de los síntomas del evento cardiovascular.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024020581 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.5.1, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto No. 2022 mar16_v07, allegado mediante radicado 20251011707
- Información para prescribir N.º V_07 del 16 de marzo de 2022, allegada mediante radicado 20251011707

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20221241079 / 20251011707, el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024020581 emitido

306

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.5.1, para continuar con la aprobación de las modificaciones de dosificación / grupo etario, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, e interacciones para el producto Metalyse® 10.000 U (50 mg) polvo liofilizado para solución inyectable, asimismo, inserto No. 2022 mar16_v07 y la información para prescribir N.º V_07 del 16 de marzo de 2022, allegada mediante Radicado 20251011707.

El interesado se ajustó al concepto emitido en Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.5.1; adicionalmente, propone suprimir del etiquetado actual de Metalyse® en la contraindicación relacionada con riesgo de sangrado el derivado de la enfermedad cerebrovascular, dado que considera que ya se encuentra incluida en otros ítems, propuesta que la Sala considera adecuada. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Posología

METALYSE® debe ser prescrito por médicos expertos en el uso de tratamiento trombolítico y con medios para monitorizar dicho uso.

El tratamiento con METALYSE® se debe iniciar tan pronto como sea posible dentro de las 6 horas siguientes a la aparición de los síntomas del evento cardiovascular, en función del peso corporal, con una dosis máxima de 10.000 unidades (50 mg de tenecteplasa). El volumen requerido para administrar la dosis correcta puede calcularse a partir del siguiente esquema:

Categoría del peso corporal de los pacientes (kg)	Tenecteplasa (U)	Tenecteplasa (mg)	Volumen correspondiente de solución reconstituida (mL)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 a < 70	7.000	35	7
≥ 70 a < 80	8.000	40	8
≥ 80 a < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10

Tratamiento complementario:

Se recomienda tratamiento complementario antitrombótico de conformidad con las guías de práctica clínica vigentes para el manejo de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

Para información sobre la intervención coronaria, véase la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES.

Método de administración

La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa y utilizarse inmediatamente después de su reconstitución.

307

Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis requerida se debe administrar como bolo intravenoso único a lo largo de 5 a 10 segundos.

INSTRUCCIONES PARA SU MANIPULACIÓN

METALYSE® se debe reconstituir agregando el volumen completo de agua para inyectables de la jeringa precargada al vial que contiene el polvo para inyección.

1 Asegúrese de haber seleccionado el tamaño del vial adecuado para el peso corporal del paciente. (Véase la sección POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

2 Verifique que la tapa del vial esté todavía intacta.

3 Retire la tapa *flip-off* del vial.

4 Retire el protector de la punta de la jeringa. Inmediatamente después, enrosque la jeringa precargada en el adaptador del vial y perfore el tapón del vial en el medio con el punzón del adaptador del vial.

5 Agregue el agua para inyectables en el vial empujando el émbolo de la jeringa hacia abajo lentamente para evitar que se forme espuma.

6 Mantenga la jeringa colocada al adaptador del vial y reconstituya mediante suaves movimientos circulares.

7 La preparación reconstituida es una solución límpida, incolora o de color amarillo claro. Solo utilice la solución si es límpida y sin partículas.

8 Directamente antes de administrar la solución, invierta el vial con la jeringa todavía colocada, de manera que la jeringa quede por debajo del vial.

9 Transfiera el volumen apropiado de solución reconstituida de **METALYSE®** a la jeringa, en función del peso del paciente.

10 Desenrosque la jeringa del adaptador del vial.

11 Para la administración de **METALYSE®** puede utilizarse una vía intravenosa preexistente, que solamente se haya utilizado para la administración de solución de cloruro de sodio al 0,9 %. **METALYSE®** no se debe mezclar con otros fármacos, ni en el mismo vial de infusión ni en la misma vía venosa (ni siquiera con heparina).

12 **METALYSE®** se debe administrar al paciente por vía intravenosa en un lapso de entre 5 y 10 segundos. No se debe administrar utilizando una vía que contenga dextrosa dado que **METALYSE®** es incompatible con la solución de dextrosa.

13 Se debe hacer un lavado de la vía después de la inyección de METALYSE® para una correcta administración

14 Toda solución no utilizada debe descartarse.

15 Alternativamente, la reconstitución se puede realizar con una aguja en lugar del adaptador del vial incluido.

Precauciones de conservación especiales

Estabilidad química y física en condiciones de uso

Se ha demostrado la estabilidad de la solución reconstituida por un lapso de 24 horas a 2-8 °C y de 8 horas a 30 °C.

Estabilidad microbiológica en condiciones de uso

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente después de su reconstitución. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de almacenamiento en condiciones de uso y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y, normalmente, son de un máximo de 24 horas a una temperatura de 2-8 °C o de 8 horas a 30 °C.

Nuevas contraindicaciones:

METALYSE® está contraindicado en:

- **Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo, tenecteplasa, a la gentamicina (un residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes.**
- **Demencia**
- **Situaciones asociadas con riesgo de sangrado como:**
 - o **Trastorno de sangrado significativo actual o dentro de los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.**
 - o **Pacientes que están recibiendo un tratamiento anticoagulante oral eficaz, p. ej., warfarina sódica (INR > 1,3) (véase la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES, subsección “Sangrado”).**
 - o **Cualquier antecedente de lesión del sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de columna).**
 - o **Diátesis hemorrágica conocida.**
 - o **Hipertensión arterial severa no controlada.**
 - o **Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo significativo en los últimos 2 meses (esto incluye cualquier traumatismo asociado con el IAM actual), traumatismo de cabeza o cráneo reciente.**
 - o **Resucitación cardiopulmonar prolongada o traumática (> 2 minutos) en las últimas 2 semanas.**

- o Disfunción hepática severa, incluyendo insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- o Úlcera péptica activa.
- o Aneurisma arterial y malformación arterial/venosa conocida.
- o Neoplasia con aumento de riesgo de sangrado.
- o Pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda.
- o Pancreatitis aguda.
- o Accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido producido en cualquier momento.
- o Accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses previos.

Nuevas precauciones y advertencias:

METALYSE® debe ser recetado por médicos con experiencia en el uso de tratamiento trombolítico y con las instalaciones para monitorear dicho uso. Esto no excluye el uso prehospitalario de METALYSE®. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que cuando se administre METALYSE® se encuentre disponible medicación y equipamiento de resucitación en todo momento.

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, el nombre comercial y el número de partida del producto administrado deben registrarse claramente en la historia clínica.

Sangrado

La complicación más frecuente observada durante el tratamiento con METALYSE® es el sangrado. El uso concomitante de terapia anticoagulante de heparina puede contribuir al sangrado. Dado que la fibrina es lisada durante el tratamiento con METALYSE®, se puede presentar sangrado en los sitios de punción recientes. Por lo tanto, la terapia trombolítica requiere de una cuidadosa atención de todos los posibles sitios de sangrado (lo que incluye los lugares donde se haya realizado inserción de catéteres, punción arterial o venosa, disección o punción por aguja). Durante el tratamiento con METALYSE® se debe evitar el uso de catéteres rígidos e inyecciones intramusculares, así como también manipulación del paciente que no sea imprescindible.

Las hemorragias observadas con mayor frecuencia se produjeron en el sitio de inyección, y ocasionalmente se observó hemorragia genitourinaria y gingival.

En el caso de que se produzca un sangrado serio, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse de inmediato la administración concomitante de heparina. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas anteriores al inicio del sangrado. En un número reducido de casos, es posible que el paciente no responda a estas medidas conservadoras; en dicha instancia, puede estar indicado el uso criterioso de productos de transfusión. Se debe considerar la transfusión

de crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas, repitiendo las evaluaciones clínicas y de laboratorio luego de cada administración. Para la infusión de crioprecipitado es deseable un nivel de fibrinógeno objetivo de 1 g/L. También se deben tomar en consideración los agentes antifibrinolíticos.

El uso del tratamiento con METALYSE® debe ser evaluado cuidadosamente a fin de asegurar que los potenciales riesgos de sangrado estén debidamente compensados por los beneficios esperados en las siguientes situaciones:

- Presión arterial sistólica > 160 mmHg, véase también la sección CONTRAINDICACIONES.
- Sangrado gastrointestinal o urogenital reciente (en los últimos 10 días).
- Cualquier inyección intramuscular conocida reciente (en los últimos 2 días).
- Edad avanzada, es decir, pacientes de más de 75 años.
- Peso corporal bajo < 60 kg.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales: Puede considerarse el uso de METALYSE® cuando la(s) prueba(s) adecuada(s) de la actividad anticoagulante para el/los producto/s en cuestión no indique(n) ninguna actividad clínicamente de interés.

Hipersensibilidad

No se ha observado formación sostenida de anticuerpos a la molécula de tenecteplasa tras el tratamiento. Sin embargo, no existe experiencia sobre la readministración de METALYSE®.

Las reacciones anafilactoides asociadas con la administración de METALYSE® son eventos raros en términos de frecuencia, y pueden ser causadas por hipersensibilidad al principio activo tenecteplasa, a la gentamicina (residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes. Si se produce una reacción anafilactoide, debe interrumpirse la inyección y se debe iniciar el tratamiento apropiado. En cualquier caso, no debe readministrarse la tenecteplasa antes de la valoración de factores hemostáticos tales como el fibrinógeno, el plasminógeno y la α 2-antiplasmina.

Intervención coronaria

Traslado a un establecimiento de intervención coronaria para la intervención coronaria percutánea (ICP) complementaria:

Los pacientes que reciban METALYSE® como tratamiento de recanalización coronaria primario deben ser trasladados sin demora a un establecimiento que cuente con los recursos y el equipamiento necesario para realizar angiografías e intervenciones coronarias en tiempo y forma dentro de un plazo de 6 a 24 horas o antes si estuviera médicamente indicado (véase la sección PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Intervención coronaria percutánea (ICP) primaria

Si está programada una ICP primaria de acuerdo con las pautas actuales de tratamiento pertinentes, METALYSE® no se debe administrar como se administró en el estudio ASSENT-4 PCI (véase la sección PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Arritmias

La trombólisis coronaria puede dar lugar a arritmias asociadas con la reperfusión. Las arritmias de reperfusión pueden provocar un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de terapias antiarrítmicas convencionales. Se recomienda tener disponible un tratamiento antiarrítmico para la bradicardia y/o taquiarritmia ventricular (marcapasos, desfibrilador) cuando se administre tenecteplasa.

Antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa

El uso concomitante de antagonistas de la GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de sangrado.

Tromboembolia

El uso de METALYSE® puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con trombos en cavidades izquierdas del corazón, por ejemplo, en estenosis mitral o fibrilación auricular.

Población pediátrica

METALYSE® no está recomendado para uso en niños (menores de 18 años) debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso del METALYSE® en las mujeres embarazadas.

En estudios no clínicos realizados con tenecteplasa, se ha observado sangrado con mortalidad secundaria en las hembras preñadas como consecuencia de la actividad farmacológica conocida del fármaco, y en unos pocos casos se produjo aborto y reabsorción del feto (efectos que sólo se han observado con la administración de dosis repetidas). La tenecteplasa no se considera teratogénica (ver TOXICOLOGÍA).

El beneficio del tratamiento debe ser sopesado frente a los potenciales riesgos en el caso de infarto de miocardio durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la tenecteplasa se excreta en la leche en los seres humanos.

Se debe tener precaución cuando METALYSE® se administra a mujeres lactantes y debe decidirse si interrumpir la lactancia en las primeras 24 horas tras la administración de METALYSE®.

Fertilidad

No hay datos clínicos ni estudios preclínicos disponibles sobre la fertilidad en relación con la tenecteplasa (METALYSE®).

Nuevas reacciones adversas:

Al igual que con otros agentes trombolíticos, la hemorragia es la reacción adversa más común asociado con el uso de METALYSE®. La hemorragia se puede producir en cualquier sitio o cavidad del cuerpo, y puede dar lugar a situaciones potencialmente mortales, o puede provocar discapacidad permanente o la muerte.

El tipo de hemorragia asociada con la terapia trombolítica se puede dividir en dos grandes categorías:

- Sangrado superficial, normalmente de los sitios de inyección.
- Sangrado interno en cualquier sitio o cavidad del cuerpo.

Con la hemorragia intracraneal, se pueden presentar síntomas neurológicos asociados tales como somnolencia, afasia, hemiparesia y convulsiones.

Listado de reacciones adversas

Trastornos del sistema inmunitario

- reacción anafilactoide, que incluye o exantema: Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)
- o urticaria: Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)
- o broncoespasmo: Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)
- o edema laríngeo: Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)

Trastornos del sistema nervioso

- hemorragia intracraneal, por ejemplo
- o hemorragia cerebral: Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)
- o hematoma cerebral: Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)
- o accidente cerebrovascular hemorrágico: Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)
- o transformación hemorrágica de accidente cerebrovascular: Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)
- o hematoma intracraneal: Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)
- o hemorragia subaracnoidea: Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)

Trastornos oculares

- hemorragia ocular: Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)

Trastornos cardíacos

- **arritmias de reperfusión, tales como**
 - o **asistolia: Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $<1/100$)**
 - o **arritmia idioventricular acelerada: Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $<1/100$)**
 - o **arritmia: Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $<1/100$)**
 - o **extrasístoles. Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $<1/100$)**
 - o **fibrilación auricular: Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $<1/100$)**
 - o **bloqueo auriculoventricular de primer grado – bloqueo auriculoventricular completo: Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $<1/100$)**
 - o **bradicardia: Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $<1/100$)**
 - o **taquicardia: Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $<1/100$)**
 - o **arritmia ventricular: Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $<1/100$)**
 - o **fibrilación ventricular: Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $<1/100$)**
 - o **taquicardia ventricular: Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $<1/100$)**

que ocurren en estrecha relación temporal con el tratamiento con METALYSE®.

- **hemorragia pericárdica: Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)**

Trastornos vasculares

- **hemorragia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$)**
- **embolia: Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)**

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- **epistaxis: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)**
- **hemorragia pulmonar: Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)**

Trastornos gastrointestinales

- **trastornos gastrointestinales, tales como**
 - o **hemorragia gástrica: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)**
 - o **hemorragia de úlcera gástrica: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)**
 - o **hemorragia rectal: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)**
 - o **hematemesis: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)**
 - o **melena: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)**
 - o **hemorragia bucal: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)**
- **náuseas: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
- **vómitos: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
- **hemorragia retroperitoneal, por ejemplo**
- o **hematoma retroperitoneal: Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $<1/100$)**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- **equimosis: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)**

Trastornos renales y urinarios

- hemorragia urogenital, como
- o hematuria: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- o hemorragia de las vías urinarias: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración

- hemorragia en el lugar de la inyección: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- hemorragia en el sitio de la punción: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Determinaciones

- descenso de la presión arterial: Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)
- aumento de la temperatura corporal: Frecuencia no conocida (no los datos disponibles)

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento

- embolia grasa, lo que puede provocar las correspondientes consecuencias en los órganos
- afectados: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Procedimientos médicos y quirúrgicos

- transfusión: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

SOBREDOSIS

Síntomas

En caso de sobredosis, puede haber un mayor riesgo de sangrado.

Tratamiento

En caso de sangrado severo prolongado, se puede considerar terapia de reemplazo (plasma, plaquetas).

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción entre METALYSE® y los productos medicinales administrados habitualmente a pacientes con IAM. Sin embargo, el análisis de datos de más de 12.000 pacientes tratados durante las Fases I, II y III no reveló interacciones clínicas importantes con los productos medicinales administrados habitualmente en pacientes con IAM y utilizados de manera concomitante con METALYSE®.

Fármacos que afectan la coagulación/función plaquetaria

Los medicamentos que afectan la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria (p. ej., ticlopidina, clopidogrel, heparinas de bajo peso molecular [HBPM]) pueden aumentar el riesgo de sangrado antes, durante o después del tratamiento con METALYSE®, véase la sección CONTRAINDICACIONES. El uso concomitante de antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de hemorragia.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto No. 2022 mar16_v07 y la información para prescribir N.º V_07 del 16 de marzo de 2022, allegados mediante Radicado 20251011707.

3.5.2 STRENSIQ® 40 mg/mL SOLUCIÓN PARA INYECCION

Expediente : 20152906
Radicado : 20221281440 / 20251032685
Fecha : 11/02/2025
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S

Composición:

Strensiq® 40 mg/ml solución inyectable

Cada ml de solución contiene 40 mg de asfotasa alfa*.

Cada vial contiene 0,3 ml de solución y 12 mg de asfotasa alfa (40 mg/ml).

Cada vial contiene 0,45 ml de solución y 18 mg de asfotasa alfa (40 mg/ml).

Cada vial contiene 0,7 ml de solución y 28 mg de asfotasa alfa (40 mg/ml).

Cada vial contiene 1,0 ml de solución y 40 mg de asfotasa alfa (40 mg/ml).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Strensiq (ASFOTASA ALFA) está indicado para iniciar terapia de sustitución enzimática en pacientes menores de 12 años con hipofosfatasia para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad demostrada por diagnóstico clínico, paraclínico y genético. Los pacientes con resultados favorables al tratamiento podrán continuar con el tratamiento después de los 12 años.

Solicitud: el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024020262 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.5.1, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir IPP Clave III-2024 CCDS V4.0 de 04 de octubre de 2024, allegado mediante radicado 20251032685
- Inserto PIL Clave: III-2024, CCDS V4.0 de 04 de octubre de 2024, allegado mediante radicado 20251032685

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221281440 / 20251032685 el interesado da respuesta al concepto Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.5.1. para el producto Strensiq® 40 mg/mL solución para inyección de asfotasa, se solicita alfa modificación en los ítems de dosificación, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones y aprobación de inserto y la información para prescribir Versión CCDS V4.0 de 18 de junio 2021 allegados mediante Radicado 20221281440.

La Sala planteó los siguientes cuestionamientos

1. Verificar la solicitud de modificación de dosificación, por cuanto esta implica una ampliación de indicaciones dado que se amplía el grupo etario a mayores de 18 años, lo cual no procede bajo el presente trámite.

2. *En cuanto a las modificaciones en contraindicaciones y advertencias, la Sala recomienda mantener el texto aprobado porque esta es una contraindicación absoluta y no relativa, como el interesado lo plantea en el texto.*

El interesado aclara que en el trámite no incluye cambio de indicación grupo etario y por tanto no se modifica la indicación.

Además, se acogen a la recomendación de la Sala en relación con el texto de contraindicaciones.

Por tanto, la Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos metabólicos u óseos.

Posología

La pauta posológica recomendada de asfotasa alfa es de 2 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea tres veces por semana, o una pauta posológica de 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea seis veces por semana.

La dosis máxima recomendada de asfotasa alfa es de 6 mg/kg/semana.

Consultar la tabla de posología incluida a continuación para más información.

Peso corporal (kg)	En caso de inyección 3 veces por semana			En caso de inyección 6 veces por semana		
	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección
3	6 mg	0,15 ml	0,3 ml			
4	8 mg	0,20 ml	0,3 ml			
5	10 mg	0,25 ml	0,3 ml			
6	12 mg	0,30 ml	0,3 ml			
7	14 mg	0,35 ml	0,45 ml	7 mg	0,18 ml	0,3 ml
8	16 mg	0,40 ml	0,45 ml	8 mg	0,20 ml	0,3 ml
9	18 mg	0,45 ml	0,45 ml	9 mg	0,23 ml	0,3 ml
10	20 mg	0,50 ml	0,7 ml	10 mg	0,25 ml	0,3 ml
11	22 mg	0,55 ml	0,7 ml	11 mg	0,28 ml	0,3 ml
12	24 mg	0,60 ml	0,7 ml	12 mg	0,30 ml	0,3 ml
13	26 mg	0,65 ml	0,7 ml	13 mg	0,33 ml	0,45 ml
14	28 mg	0,70 ml	0,7 ml	14 mg	0,35 ml	0,45 ml
15	30 mg	0,75 ml	1 ml	15 mg	0,38 ml	0,45 ml
16	32 mg	0,80 ml	1 ml	16 mg	0,40 ml	0,45 ml
17	34 mg	0,85 ml	1 ml	17 mg	0,43 ml	0,45 ml
18	36 mg	0,90 ml	1 ml	18 mg	0,45 ml	0,45 ml
19	38 mg	0,95 ml	1 ml	19 mg	0,48 ml	0,7 ml
20	40 mg	1,00 ml	1 ml	20 mg	0,50 ml	0,7 ml
25	50 mg	0,50 ml	0,8 ml	25 mg	0,63 ml	0,7 ml
30	60 mg	0,60 ml	0,8 ml	30 mg	0,75 ml	1 ml
35	70 mg	0,70 ml	0,8 ml	35 mg	0,88 ml	1 ml
40	80 mg	0,80 ml	0,8 ml	40 mg	1,00 ml	1 ml
50				50 mg	0,50 ml	0,8 ml
60				60 mg	0,60 ml	0,8 ml
70				70 mg	0,70 ml	0,8 ml
80				80 mg	0,80 ml	0,8 ml
90				90 mg	0,90 ml	0,8 ml (x2)
100				100 mg	1,00 ml	0,8 ml (x2)

Dosis olvidada

Si no se administra una dosis de asfotasa alfa, no se debe inyectar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos

Los datos de eficacia y seguridad en pacientes con hipofosfatasa mayores de 18 años son limitados.

Personas de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de asfotasa alfa en pacientes de edad avanzada, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de asfotasa alfa en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de asfotasa alfa en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Forma de administración

Strensiq® se debe administrar únicamente por vía subcutánea. No se debe utilizar por vía intravenosa o intramuscular.

El volumen máximo de medicamento por inyección no debe superar 1 ml. Si resulta necesario administrar más de 1 ml, se pueden administrar varias inyecciones de forma consecutiva.

Strensiq® se debe administrar utilizando jeringas y agujas estériles desechables. Las jeringas deben ser de un volumen suficientemente pequeño para que la dosis prescrita se pueda extraer del vial con una exactitud razonable.

El lugar de inyección se debe cambiar y vigilar cuidadosamente para detectar signos de posibles reacciones.

Los pacientes pueden autoinyectarse el medicamento únicamente si han recibido la formación adecuada sobre las técnicas de administración.

Para tener más información sobre cómo manipular el medicamento antes de la administración.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluidos signos y síntomas compatibles con anafilaxia, en pacientes tratados con asfotasa alfa. Estos síntomas incluyeron dificultad respiratoria, sensación de asfixia, edema periorbital y mareos. Las reacciones se produjeron a los pocos minutos de la administración subcutánea de asfotasa alfa y se pueden dar en pacientes que llevan más de 1 año en tratamiento. Otras reacciones de hipersensibilidad incluyeron vómitos, náuseas, fiebre, cefalea, sofocos, irritabilidad, escalofríos, eritema cutáneo, exantema, prurito e hipoestesia oral. Si ocurren estas reacciones, se recomienda interrumpir de forma inmediata el tratamiento e iniciar el

tratamiento médico adecuado. Se deben seguir las normas médicas vigentes para el tratamiento de urgencia.

Tras una reacción grave, se deben considerar, para cada paciente de forma individual, los riesgos y los beneficios de volver a administrar asfotasa alfa, teniendo en cuenta otros factores que puedan contribuir al riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad, tales como una infección simultánea y/o el uso de antibióticos. Si se toma la decisión de volver a administrar el medicamento, la re-exposición se debe hacer bajo supervisión médica y se puede considerar el uso de pre-medicación adecuada. Se debe vigilar a los pacientes para detectar la reaparición de los signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad grave.

Se deja a discreción del médico responsable la necesidad de supervisar las administraciones siguientes y la necesidad de tratamiento de urgencia en caso de asistencia domiciliaria. La hipersensibilidad grave o potencialmente mortal es una contraindicación para la re-exposición al medicamento, si la hipersensibilidad no es controlable.

Reacción a la inyección

La administración de asfotasa alfa puede producir reacciones locales en el lugar de inyección (entre otras, eritema, exantema, decoloración, prurito, dolor, pápulas, nódulos, atrofia) definidas como cualquier acontecimiento adverso relacionado que ocurre durante la inyección o hasta el final del día de inyección. Cambiar el lugar de inyección puede ayudar a minimizar estas reacciones.

Se debe interrumpir la administración de Strensiq® en cualquier paciente que experimente reacciones graves a la inyección y se debe administrar el tratamiento médico adecuado.

Lipodistrofia

Se ha notificado lipodistrofia localizada, incluida lipoatrofia y lipohipertrofia, en el lugar de inyección después de varios meses de tratamiento con asfotasa alfa en pacientes de los ensayos clínicos. Se aconseja a los pacientes seguir una técnica de inyección adecuada e ir cambiando los lugares de inyección.

Craneosinostosis

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado acontecimientos adversos de craneosinostosis (asociados con un aumento de la presión intracraneal), incluido un empeoramiento de la craneosinostosis existente y la aparición de malformación de Arnold-Chiari, en pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq® y la progresión de la craneosinostosis. Estos acontecimientos probablemente estén asociados a enfermedades subyacentes. La craneosinostosis como una manifestación de la hipofosfatasa está documentada en la literatura publicada y ocurrió en el 61,3 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. La craneosinostosis puede producir un aumento de la presión intracraneal. Se recomienda un control periódico

(incluida la oftalmoscopia para detectar signos de edema de papila) y una pronta intervención en caso de aumento de la presión intracraneal en los pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa.

Calcificación ectópica

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado casos de calcificación oftálmica (de la conjuntiva y de la córnea) y nefrocalcinosis en pacientes con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a asfotasa alfa y la calcificación ectópica. La calcificación oftálmica (de la conjuntiva o de la córnea) y la nefrocalcinosis como manifestaciones de la hipofosfatasa están documentadas en la literatura publicada. La nefrocalcinosis ocurrió en el 51,6 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. Se recomiendan pruebas oftalmológicas y ecografías renales al inicio y periódicamente en los pacientes con hipofosfatasa.

Hormona paratiroidea y calcio en suero

La concentración de hormona paratiroidea en suero puede aumentar en los pacientes con hipofosfatasa que reciben asfotasa alfa, de forma más pronunciada durante las primeras 12 semanas de tratamiento.

Se recomienda vigilar la concentración de hormona paratiroidea y calcio en suero en los pacientes en tratamiento con asfotasa alfa. Puede ser necesario administrar suplementos de calcio y vitamina D oral.

Aumento de peso desproporcionado

Los pacientes pueden mostrar un aumento desproporcionado de peso. Se recomienda supervisar la dieta.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de asfotasa alfa en mujeres embarazadas. Tras la administración subcutánea repetida a ratones gestantes en el intervalo de dosis terapéutica ($>0,5$ mg/kg), los niveles de asfotasa alfa fueron cuantificables en los fetos con todas las dosis analizadas, lo que sugiere que asfotasa alfa atraviesa la placenta. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar asfotasa alfa durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de asfotasa alfa en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con asfotasa alfa tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se realizaron estudios de fertilidad preclínicos y no mostraron indicios de efectos en la fertilidad y en el desarrollo embrionario fetal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Strensiq® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad complementarios muestran exposición en 112 pacientes con HPP de inicio perinatal/infantil (n=89), de inicio juvenil (n=22) y de inicio en la edad adulta (n=1) (edad en el momento de la inclusión de 1 día a 66,5 años) tratados con asfotasa alfa, con un intervalo de duración del tratamiento de 1 día a 391,9 semanas [7,5 años]). Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de inyección (74%). Se recibieron algunos casos clínicos de reacción anafilactoide/de hipersensibilidad.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas con asfotasa alfa se presentan según el sistema de clasificación de órganos y término preferente utilizando la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con hipofosfatasa

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Celulitis en el lugar de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Aumento de la tendencia a hematomas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones anafilactoides Hipersensibilidad ²
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hipoestesia oral Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Eritema
	Frecuentes	Decoloración de la piel Trastorno de la piel (piel estirada)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
	Frecuentes	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Nefrolitiasis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ¹ Pirexia Irritabilidad
	Frecuentes	Escalofríos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes	Contusión
	Frecuentes	Cicatriz

¹ Los términos preferentes considerados como reacciones en el lugar de inyección se presentan en la sección siguiente

² Los términos preferentes considerados como hipersensibilidad se presentan en la sección siguiente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (entre otras, atrofia, absceso, eritema, decoloración, dolor, prurito, máculas, hinchazón, contusión, moratones, lipodistrofia [lipoatrofia o lipohipertrofia], induración, reacción, nódulos, exantema, pápulas, hematoma, inflamación, urticaria, calcificación, calor, hemorragia, celulitis, cicatriz, bultos, extravasación, exfoliación y vesículas en el lugar de inyección) son las reacciones adversas más frecuentes observadas en aproximadamente el 74 % de los pacientes en los estudios clínicos. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y autolimitadas, y la mayoría (>99 %) se notificaron como no graves. En el marco del ensayo clínico, la mayoría de los pacientes que experimentaron una reacción en el lugar de inyección la presentaron por primera vez dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento con asfotasa alfa, y algunos pacientes continuaron experimentando reacciones en el lugar de inyección hasta 1 año o más después de iniciar el tratamiento con asfotasa alfa. Un paciente abandonó el ensayo por hipersensibilidad en el lugar de inyección.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen eritema/enrojecimiento, pirexia/fiebre, exantema, prurito, irritabilidad, náuseas, vómitos, dolor, tiritona/escalofríos, hipoestesia

oral, cefalea, sofocos, taquicardia, tos y signos y síntomas compatibles con anafilaxia. Asimismo, se han recibido algunos casos clínicos de reacción anafilactoide/de hipersensibilidad que se asociaron a signos y síntomas de dificultad respiratoria, sensación de asfixia, edema periorbital y mareos.

Inmunogenicidad

Existe la posibilidad de inmunogenicidad. Entre los 109 pacientes con hipofosfatasa incluidos en los estudios clínicos y con datos de anticuerpos post-basales disponibles, 97 pacientes (89,0 %) dieron positivo a anticuerpos contra el medicamento en algún momento después de iniciar el tratamiento con Strensiq®. Entre esos 97 pacientes, 55 (56,7 %) también presentaron anticuerpos neutralizantes en algún momento después del inicio. La respuesta de anticuerpos (con o sin presencia de anticuerpos neutralizantes) fue de naturaleza variada en el tiempo. En los ensayos clínicos, no se ha demostrado que el desarrollo de anticuerpos afecte a la eficacia clínica o a la seguridad. Los datos de los casos poscomercialización sugieren que el desarrollo de anticuerpos puede afectar a la eficacia clínica.

No se observó relación entre los acontecimientos adversos y la presencia de anticuerpos en los ensayos clínicos. Algunos pacientes con positivo confirmado a anticuerpos contra el medicamento experimentaron reacciones en el lugar de inyección y/o hipersensibilidad; sin embargo, no se observó una tendencia coherente en la frecuencia de dichas reacciones a lo largo del tiempo entre los pacientes que alguna vez presentaron un resultado positivo para anticuerpos contra el medicamento y en los pacientes que nunca presentaron un resultado positivo para anticuerpos contra el medicamento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Sobredosis

La experiencia de sobredosis con asfotasa alfa es limitada. La dosis máxima de asfotasa alfa administrada en los estudios clínicos es de 28 mg/kg/semana. No se ha observado toxicidad relacionada con la dosis ni cambios en el perfil de seguridad en los estudios clínicos. Por lo tanto, no se ha determinado la dosis causante de una sobredosis. Para el manejo de las reacciones adversas.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con asfotasa alfa. En función de su estructura y farmacocinética, es poco probable que asfotasa alfa afecte al metabolismo relacionado con el citocromo P450. Asfotasa alfa presenta un dominio catalítico de la fosfatasa alcalina no específica de tejido. La administración de asfotasa alfa interfiere con la medición rutinaria de la fosfatasa alcalina sérica realizada por los laboratorios

hospitalarios, de forma que se obtiene un resultado de la actividad de la fosfatasa alcalina en suero de varios miles de unidades por litro. Los resultados de la actividad de la asfotasa alfa no se deben interpretar como equivalentes a la actividad de la fosfatasa alcalina en suero debido a las diferencias en las características de las dos enzimas.

La fosfatasa alcalina (FA) se utiliza como reactivo de detección en muchas pruebas rutinarias de laboratorio. Si en las muestras de laboratorio clínico hay presencia de asfotasa alfa, se podrían notificar valores anómalos.

El médico debe informar al laboratorio clínico que el paciente recibe tratamiento con un medicamento que afecta a los niveles de fosfatasa alcalina. En los pacientes tratados con Strensiq, se pueden considerar pruebas alternativas (es decir, que no utilicen un grupo indicador conjugado con fosfatasa alcalina).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir Clave III-2024 CCDS V4.0 de 04 de octubre de 2024, allegado mediante Radicado 20251032685.

Siendo las 16:00 del día 07 de noviembre de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANA MARIA RIAÑO SANCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JULIAN ANTONIO ELJACH PACHECO
Asesor Dirección General
Presidente (E) SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Sesión Virtual