

**OPDIVO™****NIVOLUMAB****Solución Inyectable para Infusión Intravenosa****40 mg/4 mL y 100 mg/10 mL****FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

OPDIVO™ (NIVOLUMAB) se suministra en frascos ampolla/viales de un solo uso de 40 mg/4 mL y 100 mg/10 mL. Cada frasco ampolla/vial de 10 mL contiene 100 mg de nivolumab y los siguientes excipientes: citrato de sodio dihidrato (62,9 mg), cloruro de sodio (31,2 mg), manitol (321 mg), ácido pentético (0,0856 mg), polisorbato 80 (2,14 mg), y agua para inyección. Para ajuste a pH 6: ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s. Cada frasco ampolla/vial de 4 mL contiene 40 mg de nivolumab y los siguientes excipientes: citrato de sodio dihidrato (27,6 mg), cloruro de sodio (13,7 mg), manitol (141 mg), ácido pentético (0,0376 mg), polisorbato 80 (0,940 mg), y agua para inyección. Para ajuste a pH 6: ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Anticuerpo monoclonal humano que bloquea la interacción entre PD-1 y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2. Inmunoglobulina IgG4 kappa. Código ATC: L01XC17.

**Nota:** Se han omitido secciones, subsecciones y/o tablas numeradas de la información completa sobre prescripción por no ser aplicables.

**1 INDICACIONES Y USO****1.1 Melanoma irresecable o metastásico**

- OPDIVO™ (NIVOLUMAB) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico [véase *Estudios Clínicos (14.1)*].
- OPDIVO como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación BRAF V600, y progresión de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y un inhibidor de BRAF [véase *Estudios Clínicos (14.1)*].

- OPDIVO, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico [véase Estudios Clínicos (14.1)].

### **1.2 Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas**

OPDIVO™ (NIVOLUMAB) 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 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 [véase Estudios Clínicos (14.2)].

### **1.3 Carcinoma de células renales**

OPDIVO™ (NIVOLUMAB) 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 [véase Estudios Clínicos (14.3)].

## **2 POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

### **2.1 Dosis recomendada para Melanoma**

#### **Monoterapia**

- La dosis recomendada de OPDIVO, administrado como monoterapia, es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

#### **Combinación**

- La dosis recomendada de OPDIVO es de 1 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida por ipilimumab el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis [véase Estudios Clínicos (14.1)]. La dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de OPDIVO, es de 3 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable. Leer la Información Completa sobre Prescripción para ipilimumab antes de iniciar tratamiento.

## **2.2 Dosis recomendada para NSCLC**

La dosis recomendada de OPDIVO es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

## **2.3 Dosis recomendada para RCC**

La dosis recomendada de OPDIVO es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

## **2.4 Modificaciones de la dosis recomendada**

Las recomendaciones para modificar la dosis de OPDIVO se proporcionan en la Tabla 1.

No hay modificaciones de dosis recomendadas para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales.

**Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para OPDIVO**

Reacción adversa	Severidad	Modificación de la dosis
Colitis	Diarrea o colitis de Grado 2	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	Diarrea o colitis de Grado 3	
	OPDIVO como monoterapia	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	OPDIVO en combinación con ipilimumab	Discontinuar permanentemente
	Diarrea o colitis de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Neumonitis	Neumonitis de Grado 2	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	Neumonitis de Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) más de 3 y hasta 5 veces el límite superior del rango normal, o bilirrubina total más de 1,5 y hasta 3 veces el límite superior del rango normal	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	AST o ALT más de 5 veces el límite superior del rango normal o bilirrubina total más de 3 veces el límite superior del rango normal	Discontinuar permanentemente
Hipofisitis	Hipofisitis de Grado 2 o 3	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	Hipofisitis de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Insuficiencia adrenal	Insuficiencia adrenal de Grado 2	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	Insuficiencia adrenal de Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Diabetes mellitus tipo I	Hiper glucemia de Grado 3	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	Hiper glucemia de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Nefritis y disfunción renal	Creatinina sérica más de 1,5 y hasta 6 veces el límite superior del rango normal	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	Creatinina sérica más de 6 veces el límite superior del rango normal	Discontinuar permanentemente
Erupción	Erupción de Grado 3	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	Erupción de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Encefalitis	Signos o síntomas neurológicos moderados o severos de reciente aparición	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	Encefalitis mediada por la respuesta inmune	Discontinuar permanentemente

**Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para OPDIVO**

Otras	Otras reacciones adversas de Grado 3	
	Primera ocurrencia	Suspender la dosis <sup>a</sup>
	Recurrencia de las mismas reacciones adversas de Grado 3	Discontinuar permanentemente
	Reacción adversa potencialmente mortal o de Grado 4	Discontinuar permanentemente
	Requisito de 10 mg por día o más de prednisona o equivalente durante más de 12 semanas	Discontinuar permanentemente
	Reacciones adversas persistentes de Grado 2 o 3 que duran 12 semanas o más	Discontinuar permanentemente

<sup>a</sup> Reiniciar el tratamiento cuando la reacción adversa vuelva a Grado 0 o 1.

Cuando se administra OPDIVO en combinación con ipilimumab, si se suspende OPDIVO, también se debe suspender ipilimumab.

## 2.5 Preparación y administración

Inspeccionar visualmente la solución del producto farmacológico en busca de partículas y decoloración antes de su administración. OPDIVO es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido. Descartar el vial si la solución se presenta turbia, decolorada, o contiene material extraño distinto de algunas partículas proteínicas translúcidas a blancas. No agitar el vial.

### Preparación

- Retirar el volumen requerido de OPDIVO y transferirlo a una bolsa para infusión intravenosa.
- Diluir OPDIVO con cloruro de sodio al 0,9% para uso inyectable USP, o con dextrosa al 5% para uso inyectable USP, para preparar una infusión con una concentración final de 1 mg/mL a 10 mg/mL.
- Mezclar la solución diluida invirtiendo el envase suavemente. No agitar.
- Descartar los viales parcialmente usados o los viales vacíos de OPDIVO.

### Almacenamiento de la infusión

El producto no contiene conservantes.

Luego de su preparación, conservar la infusión de OPDIVO en alguna de las siguientes condiciones:

- a temperatura ambiente (no mayor a 30°C) durante no más de 4 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura ambiente (no mayor a 30°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.

No congelar.

### **Administración**

Administrar la infusión durante 60 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).

No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.

Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, infundir OPDIVO primero, seguido por ipilimumab el mismo día. Usar bolsas y filtros para infusión separados para cada infusión.

### **3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**

Inyección: Solución de 40 mg/4 mL (10 mg/mL) y 100 mg/10 mL (10 mg/mL) en vial para uso único.

### **4 CONTRAINDICACIONES**

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

### **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **5.1 Neumonitis mediada por la respuesta inmune**

Se produjeron casos de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial mediados por la respuesta inmune, que se definen por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara, incluidos casos fatales, con el tratamiento con OPDIVO. En la experiencia en ensayos clínicos con tumores sólidos tratados con OPDIVO como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune con resultado fatal en el 0,3% (5/1590) de los pacientes. Los cinco casos fatales se produjeron en un estudio de hallazgo de dosis, con dosis de OPDIVO de 1 mg/kg (dos pacientes), 3 mg/kg (dos pacientes) y 10 mg/kg (un paciente).

En la experiencia recogida en los ensayos clínicos realizados en 188 pacientes con melanoma que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab, en el Ensayo 4 (n=94) y en un estudio adicional de hallazgo de dosis (n=94), se produjo neumonitis fatal mediada por la respuesta inmune en el 0,5% (1/188) de los pacientes. En el Ensayo 4, hubo seis pacientes más que murieron sin resolución de los hallazgos respiratorios anormales.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (Grado 2) o superior, seguido por la

reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de neumonitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), y suspender OPDIVO hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (Grado 2) [véase Posología/Dosis y Administración (2.4)].

## **Melanoma**

### *OPDIVO como monoterapia*

En el Ensayo 1, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el 3,4% (9/268) de los pacientes que recibieron OPDIVO y en ninguno de los 102 pacientes que recibieron quimioterapia. Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune, definida como la necesidad de usar corticosteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara, en el 2,2% (6/268) de los pacientes que recibieron OPDIVO: uno con neumonitis de Grado 3 y cinco con neumonitis de Grado 2. La mediana del tiempo hasta el inicio para los seis casos fue de 2,2 meses (rango: 25 días a 3,5 meses). En dos pacientes, la neumonitis fue diagnosticada después de la discontinuación de OPDIVO por otras razones, y la neumonitis de Grado 2 condujo a la interrupción o a la discontinuación permanente de OPDIVO en los cuatro pacientes restantes. Los seis pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día); la neumonitis mediada por la respuesta inmune mejoró a Grado 0 o 1 con el uso de corticosteroides en los seis pacientes. Hubo dos pacientes con neumonitis de Grado 2 que se resolvió por completo (definido como la completa resolución de los síntomas con la finalización de los corticosteroides), y se reinició OPDIVO sin recurrencia de la neumonitis.

En el Ensayo 5, se produjo neumonitis en el 1,4% (3/206) de los pacientes que recibieron OPDIVO y en ninguno de los 205 pacientes que recibieron dacarbazina. Todos los casos fueron mediados por la respuesta inmune y de Grado 2 en cuanto a severidad. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: 2 a 5,1 meses). La neumonitis condujo a la interrupción de OPDIVO en los tres pacientes, todos recibieron corticosteroides en altas dosis, y la neumonitis se resolvió por completo. Dos de estos pacientes reiniciaron OPDIVO sin recurrencia de la neumonitis.

### *OPDIVO en combinación con ipilimumab*

En el Ensayo 4, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el 10% (9/94) de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab, y en el 2,2% (1/46) de los pacientes que recibieron ipilimumab. Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (6/94) de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab: neumonitis de Grado 5 (n=1), de Grado 3 (n=2) y de Grado 2 (n=3). La mediana del tiempo hasta el inicio para los seis casos fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,6 meses). En el paciente con neumonitis fatal, el evento fue diagnosticado tras la discontinuación de OPDIVO en combinación con ipilimumab por otra reacción adversa mediada por la respuesta inmune; este paciente murió por neumonitis más de 30 días después de la última dosis. En los cinco pacientes restantes se interrumpió la dosis o se discontinuó permanentemente la administración de OPDIVO en combinación con ipilimumab. Los seis pacientes recibieron corticosteroides en altas dosis. La neumonitis mediada por la respuesta inmune se resolvió por completo en los cinco

pacientes con neumonitis de Grado 2 o 3. OPDIVO en combinación con ipilimumab se reinició en un paciente con neumonitis de Grado 2 luego de la resolución completa, y la neumonitis no recurrió.

### **NSCLC**

En el Ensayo 3, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el 3,4% (10/287) de los pacientes que recibieron OPDIVO. De estos 10 pacientes, hubo cinco con neumonitis mediada por la respuesta inmune de Grado 3, dos de Grado 2 y tres de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 7,2 meses (rango: 2,7 a 13,1 meses). Los cinco pacientes con neumonitis de Grado 3 y uno de los dos pacientes con neumonitis de Grado 2 recibieron corticosteroides en altas dosis y discontinuaron OPDIVO permanentemente; dos de estos siete tuvieron documentación radiográfica de haber logrado la resolución completa de la neumonitis. En un paciente con neumonitis de Grado 2 se suspendió temporalmente la administración de OPDIVO, recibió bajas dosis de corticosteroides, experimentó la resolución completa y fue tratado nuevamente, sin recurrencia de la neumonitis.

### **RCC**

En el Ensayo 6, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el 5% (21/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO y en el 18% (73/397) de los pacientes que recibieron everolimus. Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4,4% (18/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO (uno con Grado 4, cuatro con Grado 3, doce con Grado 2, y uno con Grado 1). En dos de los pacientes, se produjo neumonitis luego de que recibieran OPDIVO seguido por everolimus. Un paciente con neumonitis en curso murió debido a la progresión de la enfermedad. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,82 meses (rango: 2 días a 22,3 meses). La mediana de la duración fue de 1,3 meses (rango: 0,3 a 9,8 meses). OPDIVO fue discontinuado permanentemente en seis pacientes. Se demoró la administración de la dosis en nueve pacientes. Siete pacientes presentaron la resolución completa. Entre los seis pacientes que reiniciaron OPDIVO, tres no tuvieron recurrencia de la neumonitis.

## **5.2 Colitis mediada por la respuesta inmune**

Con el tratamiento con OPDIVO se puede producir colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (Grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Cuando se administra como monoterapia, suspender OPDIVO por colitis moderada o severa (Grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de colitis potencialmente mortal (Grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar OPDIVO [véase *Posología/Dosis y Administración (2.4)*].

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender OPDIVO por colitis moderada (Grado 2). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de colitis severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4), o por colitis recurrente tras reiniciar OPDIVO [véase *Posología/Dosis y Administración (2.4)*].

## **Melanoma**

### *OPDIVO como monoterapia*

En el Ensayo 1, se produjo diarrea o colitis en el 21% (57/268) de los pacientes que recibieron OPDIVO y en el 18% (18/102) de los pacientes que recibieron quimioterapia. La colitis mediada por la respuesta inmune, definida como la necesidad de usar corticosteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara, se produjo en el 2,2% (6/268) de los pacientes que recibieron OPDIVO: cinco pacientes con colitis de Grado 3 y un paciente con colitis de Grado 2. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune desde el inicio del tratamiento con OPDIVO fue de 2,5 meses (rango: 1 a 6 meses). En tres pacientes, la colitis fue diagnosticada luego de la discontinuación de OPDIVO por otras razones, y la colitis de Grado 2 o 3 condujo a la interrupción o la discontinuación permanente de OPDIVO en los tres pacientes restantes. Cinco de estos seis pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 1,4 meses (rango: 3 días a 2,4 meses) antes de que éstos fueran disminuidos gradualmente. El sexto paciente continuó con una dosis baja de corticosteroides iniciados por otra reacción adversa mediada por la respuesta inmune. La colitis mediada por la respuesta inmune mejoró hasta Grado 0 con los corticosteroides en cinco pacientes, incluido un paciente con colitis de Grado 3 vuelto a tratar luego de la resolución completa (definida como una mejoría hasta el Grado 0 con la finalización de los corticosteroides), sin eventos adicionales de colitis. La colitis de Grado 2 se encontraba en curso en un paciente.

En el Ensayo 5, se produjo diarrea o colitis en el 28% (58/206) de los pacientes que recibieron OPDIVO y en el 25% (52/205) de los pacientes que recibieron dacarbazina. Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 4,9% (10/206) de los pacientes que recibieron OPDIVO: cinco pacientes con Grado 3 y cinco con Grado 2. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,1 meses (rango: 3 días a 12,5 meses). En seis de diez pacientes, se diagnosticó colitis luego de la discontinuación de OPDIVO por otras razones, y a la colitis de Grado 2 o 3 le siguió la interrupción o discontinuación permanente de OPDIVO en los cuatro pacientes restantes. Nueve de estos diez pacientes recibieron corticosteroides en altas dosis durante una mediana de duración de 1 mes (rango: 3 días a 7,4 meses), antes de disminuir la dosis de corticosteroides gradualmente. La colitis mejoró a Grado 0 con los corticosteroides en nueve pacientes, con la resolución completa registrada en seis de estos pacientes. Dos pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la completa resolución tuvieron recurrencia de la colitis, la cual nuevamente se

resolvió por completo con la administración de corticosteroides adicionales. En un paciente, la colitis de Grado 3 se encontraba en curso con la continuación de los corticosteroides.

#### *OPDIVO en combinación con ipilimumab*

En el Ensayo 4, se produjo diarrea o colitis en el 57% (54/94) de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab, y en el 46% (21/46) de los pacientes que recibieron ipilimumab. Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 33% (31/94) de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab: 1 paciente con colitis de Grado 4, 16 pacientes con colitis de Grado 3, 9 pacientes con colitis de Grado 2, y 5 pacientes con colitis de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,4 meses (rango: 6,1 días a 5,3 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en combinación con ipilimumab en 17 pacientes. Treinta de los 31 pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides durante una mediana de 1,2 meses (rango: 1 día a 6 meses), y 11 recibieron infliximab. La colitis mediada por la respuesta inmune se resolvió luego del tratamiento con medicaciones inmunosupresoras en 30 pacientes. Cuatro pacientes con colitis mediada por la respuesta inmune de Grado 2 experimentaron la resolución completa tras reiniciar OPDIVO en combinación con ipilimumab. En el Ensayo 4, hubo tres pacientes que murieron sin resolución de la colitis mediada por la respuesta inmune.

#### **NSCLC**

En el Ensayo 3, se produjo diarrea o colitis en el 17% (50/287) de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,4% (7/287) de los pacientes: tres pacientes con Grado 3, dos pacientes con Grado 2, y dos pacientes con Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio en estos siete pacientes fue de 2,7 meses (rango: 4 semanas a 19 meses). Los siete pacientes recibieron corticosteroides; seis de estos siete pacientes recibieron corticosteroides en altas dosis durante una mediana de 2,9 semanas (rango: 1 semana a 2,1 meses). Un paciente con colitis de Grado 3 discontinuó OPDIVO en forma permanente. Los siete pacientes experimentaron la resolución completa. Cinco de los siete pacientes fueron tratados nuevamente tras la resolución completa, sin recurrencia de la diarrea o colitis.

#### **RCC**

En el Ensayo 6, se produjo diarrea o colitis en el 25% (100/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO y en el 32% (126/397) de los pacientes que recibieron everolimus. Se produjo diarrea o colitis mediada por la respuesta inmune en el 3,2% (13/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO (cinco pacientes con Grado 3, siete con Grado 2, y uno con Grado 1). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,8 meses (rango: 2 días a 15,6 meses). La mediana de la duración fue de 1,3 meses (rango: 0,2 a 3,9 meses). OPDIVO fue discontinuado permanentemente en cuatro pacientes. Se demoró la administración de la dosis en nueve pacientes. Doce pacientes presentaron una resolución completa. Entre los nueve pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución, cuatro no tuvieron recurrencia de la diarrea o colitis.

### 5.3 Hepatitis mediada por la respuesta inmune

La hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara, se puede producir con el tratamiento con OPDIVO. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas (Grado 2) o superior, con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Suspender OPDIVO en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente OPDIVO en casos severos (Grado 3) o con riesgo de muerte (Grado 4) [véase *Posología/Dosis y Administración* (2.4) y *Reacciones Adversas* (6.1)].

#### Melanoma

##### *OPDIVO como monoterapia*

En el Ensayo 1, hubo un aumento de la incidencia de anomalías en las pruebas de la función hepática en el grupo tratado con OPDIVO en comparación con el grupo tratado con quimioterapia, con aumentos de AST (28% vs. 12%), fosfatasa alcalina (22% vs. 13%), ALT (16% vs. 5%) y bilirrubina total (9% vs. 0%). Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,1% (3/268) de los pacientes que recibieron OPDIVO: dos pacientes con hepatitis de Grado 3 y un paciente con hepatitis de Grado 2. El tiempo hasta el inicio fue de 97, 113 y 86 días tras comenzar el tratamiento con OPDIVO. En un paciente, la hepatitis se diagnosticó luego de la discontinuación de OPDIVO por otras razones. En dos pacientes, OPDIVO fue suspendido. Los tres pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona). Las pruebas hepáticas mejoraron a Grado 1 dentro de los 4 a 15 días de iniciados los corticosteroides. La hepatitis mediada por la respuesta inmune se resolvió y no recurrió con la continuación de los corticosteroides en dos pacientes; el tercer paciente murió por progresión de la enfermedad con hepatitis persistente. Los dos pacientes con hepatitis de Grado 3 que se resolvió reiniciaron OPDIVO y, en un paciente, la hepatitis mediada por la respuesta inmune de Grado 3 recurrió, lo cual ocasionó la discontinuación permanente de OPDIVO.

En el Ensayo 5, hubo mayor incidencia de anomalías en los análisis de la función hepática en el grupo tratado con OPDIVO en comparación con el grupo tratado con dacarbazina, con aumentos en ALT (25% versus 19%), AST (24% versus 19%), fosfatasa alcalina (21% versus 14%) y bilirrubina total (13% versus 6%). Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 0,9% (2/206) de los pacientes que recibieron OPDIVO: un paciente con Grado 2 y un paciente con Grado 3. El tiempo hasta el inicio fue de 4,1 y 4,4 meses tras el inicio de OPDIVO. En ambos pacientes, la hepatitis se diagnosticó luego de la discontinuación de OPDIVO por otras razones. Ambos pacientes recibieron corticosteroides en altas dosis; uno también recibió ácido micofenólico. La hepatitis se resolvió en ambos pacientes, con la continuación de los corticosteroides en uno de ellos.

##### *OPDIVO en combinación con ipilimumab*

En el Ensayo 4, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 15% (14/94) de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab: tres pacientes con hepatitis

de Grado 4, nueve pacientes con hepatitis de Grado 3, y dos pacientes con hepatitis de Grado 2. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: 3 semanas a 5,7 meses). Cinco pacientes discontinuaron OPDIVO en combinación con ipilimumab debido a hepatitis. Trece de los 14 pacientes recibieron corticosteroides en altas dosis, y tres recibieron ácido micofenólico. Se produjo la resolución completa (definida como una mejora a Grado 0 con la finalización de los corticosteroides) en nueve pacientes. De cuatro pacientes en quienes se reinició la administración de OPDIVO en combinación con ipilimumab, tres tuvieron recurrencia o empeoramiento de la hepatitis, y uno presentó una mejoría con los corticosteroides.

### **NSCLC**

En el Ensayo 3, un paciente desarrolló hepatitis mediada por la respuesta inmune (0,3%) luego de 7,8 meses de exposición a OPDIVO. El evento se resolvió tras la suspensión temporaria de OPDIVO y la administración de altas dosis de corticosteroides. La hepatitis mediada por la respuesta inmune recurrió tras reiniciar OPDIVO, lo cual ocasionó la discontinuación permanente del tratamiento.

### **RCC**

En el Ensayo 6, hubo mayor incidencia de anormalidades en los análisis de la función hepática en comparación con la condición basal, con aumentos de AST (33% versus 39%), fosfatasa alcalina (32% versus 32%), ALT (22% versus 31%) y bilirrubina total (9% versus 3,5%) en las ramas de OPDIVO y everolimus, respectivamente. Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune que requirió inmunosupresión sistémica en el 1,5% (6/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO (cinco con Grado 3 y uno con Grado 2). Ninguno de los seis pacientes tuvo metástasis hepática. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,7 meses (rango: 14 días a 5,3 meses). La mediana de la duración fue de 1,8 meses (rango: 0,9 a 16,3 meses). OPDIVO fue discontinuado permanentemente en cuatro pacientes. Se demoró la administración de dosis en todos los pacientes. Cinco pacientes presentaron resolución completa. Entre los tres pacientes que reiniciaron OPDIVO, dos no tuvieron recurrencia de las anormalidades en los análisis de la función hepática. Un paciente con nefritis mediada por la respuesta inmune desarrolló insuficiencia hepática en la fecha de su muerte.

## **5.4 Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune**

### **Hipofisitis**

Se puede producir hipofisitis con el tratamiento con OPDIVO. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de hipofisitis moderada (Grado 2) o mayor. Suspender OPDIVO por hipofisitis moderada (Grado 2) o severa (Grado 3), y discontinuar permanentemente OPDIVO por hipofisitis potencialmente mortal (Grado 4) [véase *Posología/Dosis y Administración (2.4)*].

### **Melanoma**

En el Ensayo 4, se produjo hipofisitis en el 13% (12/94) de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab: dos pacientes con hipofisitis de Grado 3 y diez pacientes con hipofisitis de Grado 2. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1,4 a 5,5 meses). Diez pacientes recibieron corticosteroides, incluidos ambos pacientes con hipofisitis de Grado 3. OPDIVO en combinación con ipilimumab se reinició en ocho pacientes, sin que esto causara un empeoramiento de la hipofisitis. Cuatro pacientes continuaron con los corticosteroides.

### **RCC**

En el Ensayo 6, se produjo hipofisitis en el 0,5% (2/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO. El tiempo hasta el inicio para el evento de Grado 3 fue de 9,2 meses, y para el evento de Grado 1 fue de 3,2 meses. Ambos pacientes recibieron dosis de reemplazo de esteroides. El evento de Grado 3 causó la discontinuación permanente, y el otro paciente con el evento de Grado 1 discontinuó el tratamiento debido a la enfermedad progresiva. Ninguno de los pacientes alcanzó la resolución completa ni reinició el tratamiento con OPDIVO.

### **Insuficiencia adrenal**

Se puede producir insuficiencia adrenal con el tratamiento con OPDIVO. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal durante y después del tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal moderada (Grado 2), y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de insuficiencia adrenal severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4) [véase *Posología/Dosis y Administración (2.4)*].

### **Melanoma y NSCLC**

En el Ensayo 4, se produjo insuficiencia adrenal en el 9% (8/94) de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab: tres pacientes con insuficiencia adrenal de Grado 3, cuatro pacientes de Grado 2, y un paciente de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3 meses (rango: 1,2 a 5,6 meses). La insuficiencia adrenal de Grado 3 condujo a la discontinuación de OPDIVO en combinación con ipilimumab en un paciente. Cada uno de los eventos restantes se produjeron luego de la discontinuación del tratamiento, excepto en dos casos en los que OPDIVO en combinación con ipilimumab se reinició y no condujo a la recurrencia. Tres pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides. Seis pacientes experimentaron la resolución de la insuficiencia adrenal, de los cuales tres permanecieron bajo tratamiento con corticosteroides. En los Ensayos 1, 3, y 5 (n=761), menos de 1,0% de los pacientes tratados con OPDIVO desarrollaron insuficiencia adrenal.

### **RCC**

En el Ensayo 6, se produjo insuficiencia adrenal en el 2,0% (8/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO (tres con Grado 3, cuatro con Grado 2, y uno con Grado 1). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,8 meses (rango: 22 días a 20,9 meses). OPDIVO fue

discontinuado permanentemente en un paciente. Se demoró la administración de dosis en cinco pacientes.

### **Hipotiroidismo e hipertiroidismo**

Se pueden producir trastornos tiroideos con el tratamiento con OPDIVO. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de OPDIVO para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

#### **Melanoma**

##### *OPDIVO como monoterapia*

En el Ensayo 1, se produjo hipotiroidismo de Grado 1 o 2 en el 8% (21/268) de los pacientes que recibieron OPDIVO, y en ninguno de los 102 pacientes que recibieron quimioterapia. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 24 días a 11,7 meses). Diecisiete de los 21 pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina. Quince de los 17 pacientes recibieron dosis subsiguientes de OPDIVO mientras seguían recibiendo levotiroxina.

En el Ensayo 1, se produjo hipertiroidismo de Grado 1 o 2 en el 3% (8/268) de los pacientes que recibieron OPDIVO, y en el 1,0% (1/102) de los pacientes que recibieron quimioterapia. La mediana del tiempo hasta el inicio en pacientes tratados con OPDIVO fue de 1,6 meses (rango: 0 a 3,3 meses). Cuatro de cinco pacientes con hipertiroidismo de Grado 1 y dos de tres pacientes con hipertiroidismo de Grado 2 tuvieron resolución documentada del hipertiroidismo; los tres pacientes recibieron tratamiento médico para su hipertiroidismo de Grado 2.

En el Ensayo 5, se produjo hipotiroidismo en el 7% (14/206) de los pacientes que recibieron OPDIVO (un paciente con Grado 3) y en el 0,9% (2/205) de los pacientes que recibieron dacarbazina. La mediana del tiempo hasta el inicio en los pacientes tratados con OPDIVO fue de 4,5 meses (rango: 1,4 a 13,8 meses). Doce de los 14 pacientes recibieron levotiroxina. En dos pacientes, el hipotiroidismo fue diagnosticado después de la discontinuación del tratamiento; diez pacientes recibieron dosis subsiguientes de OPDIVO mientras seguían recibiendo levotiroxina.

En el Ensayo 5, se produjo hipertiroidismo en el 4,4% (9/206) de los pacientes que recibieron OPDIVO (un paciente con Grado 3) y en el 0,9% (2/205) de los pacientes que recibieron dacarbazina. La mediana del tiempo hasta el inicio en pacientes tratados con OPDIVO fue de 1,9 meses (rango: 1,1 a 8,3 meses). El único paciente con hipertiroidismo de Grado 3 recibió corticosteroides en altas dosis (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) y tratamiento médico, y alcanzó la resolución completa (definida como una mejora a Grado 0 con la finalización de los corticosteroides y el tratamiento médico). Seis de los ocho pacientes con hipertiroidismo de Grado 1 o 2 presentaron resolución documentada; cuatro de estos ocho pacientes recibieron tratamiento médico, y dos desarrollaron hipotiroidismo subsiguiente.

### *OPDIVO en combinación con ipilimumab*

En el Ensayo 4, se produjo hipotiroidismo en el 19% (18/94) de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab. Todos fueron de Grado 1 o 2 en cuanto a severidad, excepto por un paciente que experimentó tiroiditis autoinmune de Grado 3. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 4,7 meses). Dos pacientes recibieron corticosteroides en altas dosis. Dieciséis de los 18 pacientes recibieron terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina. Se produjo la resolución completa del hipotiroidismo en un paciente, lo cual permitió la discontinuación de la levotiroxina. Trece de los 16 pacientes recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab en forma subsiguiente mientras seguían recibiendo levotiroxina.

En el Ensayo 4, se produjo hipertiroidismo de Grado 1 en el 2,1% (2/94) de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab. El tiempo hasta el inicio para ambos casos fue de 3 semanas. Ambos pacientes lograron la resolución del hipertiroidismo sin requerir tratamiento médico, y ambos desarrollaron hipotiroidismo posteriormente.

### **NSCLC**

En el Ensayo 3, se produjo hipotiroidismo de Grado 1 o Grado 2, incluida tiroiditis, en el 7% (20/287) de los pacientes que recibieron OPDIVO y en el 0% (0/268) de los pacientes que recibieron docetaxel, mientras que se registró elevación de TSH en el 17% de los pacientes que recibieron OPDIVO y en el 5% de los pacientes que recibieron docetaxel. La mediana del tiempo hasta el inicio del hipotiroidismo/tiroiditis fue de 2,9 meses (rango: 1,4 a 11,8 meses). Los 20 pacientes recibieron levotiroxina. Dos pacientes recibieron corticosteroides; uno de ellos recibió corticosteroides en altas dosis. Se registró la resolución completa del hipotiroidismo en un paciente. OPDIVO fue suspendido temporalmente debido a hipotiroidismo/tiroiditis en tres pacientes; ningún paciente discontinuó OPDIVO debido a hipotiroidismo/tiroiditis.

Se produjo hipertiroidismo de Grado 1 o Grado 2 en el 1,4% (4/287) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2 meses (rango: 4,1 semanas a 2,8 meses). Dos de los cuatro pacientes recibieron metimazol, y un paciente recibió también tratamiento con corticosteroides en altas dosis. Los cuatro pacientes experimentaron la resolución completa.

### **RCC**

En el Ensayo 6, se produjo enfermedad tiroidea en el 11% (43/406) de los pacientes tratados con OPDIVO, incluido un evento de Grado 3, y en 12/397 (3,0%) pacientes tratados con everolimus. Se registró hipotiroidismo/tiroiditis en el 8% (33/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO (dos pacientes con Grado 3, 17 pacientes con Grado 2, y 14 pacientes con Grado 1). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 15 días a 13,6 meses). Veintiocho de los 33 pacientes recibieron levotiroxina. Ningún evento condujo a la discontinuación permanente. Se demoró la administración de la dosis en cuatro pacientes. Cuatro pacientes, incluidos tres pacientes que nunca requirieron levotiroxina, presentaron la resolución completa, y tres de estos cuatro pacientes continuaron con OPDIVO durante todo el evento.

Se produjo hipertiroidismo en el 2,5% (10/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO (cinco pacientes con Grado 2 y cinco pacientes con Grado 1). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3 meses (rango: 24 días a 14,2 meses). Ningún evento condujo a la discontinuación permanente. Siete pacientes alcanzaron la resolución completa. Siete fueron tratados durante el evento, y en dos se demoró la administración de la dosis, sin recurrencia del hipertiroidismo cuando se reinició OPDIVO. Cuatro pacientes desarrollaron hipertiroidismo seguido por hipotiroidismo.

### **Diabetes mellitus tipo 1**

Se puede producir diabetes mellitus tipo 1 con el tratamiento con OPDIVO. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Administrar insulina en caso de diabetes tipo 1 y suspender OPDIVO en caso de hiperglucemia severa (Grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (Grado 4).

### **Melanoma**

En el Ensayo 5, se produjo diabetes mellitus o cetoacidosis diabética en el 1,0% (2/206) de los pacientes que recibieron OPDIVO y en ninguno de los 205 que recibieron dacarbazina. Un paciente tuvo cetoacidosis diabética de Grado 3, y un paciente tuvo diabetes mellitus de Grado 2. Ninguno de los pacientes tenía antecedentes de diabetes. El tiempo hasta el inicio fue de 2,1 y 2,8 meses, respectivamente. En ambos pacientes, se suspendió la administración de OPDIVO y se inició tratamiento con insulina, el cual se continuó. La cetoacidosis diabética de Grado 3 se resolvió, y se reinició la administración de OPDIVO. La diabetes mellitus de Grado 2, que comenzó mientras el paciente estaba recibiendo corticosteroides para el manejo de otra reacción adversa, siguió en curso con la continuación de OPDIVO.

### **RCC**

En el Ensayo 6, se produjeron eventos adversos hiperglucémicos en el 9% (37/406) de los pacientes. Se produjo diabetes mellitus o cetoacidosis diabética en el 1,5% (6/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO (tres pacientes con Grado 3, dos pacientes con Grado 2, y un paciente con Grado 1). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 7,8 meses (rango: 2,3 a 21,8 meses). Cuatro pacientes recibieron insulina. Un paciente se encontraba recibiendo corticosteroides antes del evento. Ningún evento condujo a la discontinuación permanente. Se demoró la administración de la dosis en un paciente. Un paciente presentaba hiperglucemia en curso cuando se reinició OPDIVO.

## **5.5 Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune**

La nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina  $\geq$  Grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara, se puede producir con el tratamiento con OPDIVO. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Suspender OPDIVO en caso de aumento moderado de la creatinina sérica (Grado 2) o severo (Grado 3), y

administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 - 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona y discontinuar permanentemente OPDIVO. Discontinuar permanentemente OPDIVO y administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4) [véase *Posología/Dosis y Administración (2.4)* y *Reacciones Adversas (6.1)*].

## **Melanoma**

### *OPDIVO como monoterapia*

En el Ensayo 1, se observó una mayor incidencia de elevación de creatinina en el grupo tratado con OPDIVO en comparación con el grupo tratado con quimioterapia (13% vs. 9%). Se produjeron casos de nefritis o disfunción renal mediados por la respuesta inmune de Grado 2 o 3 en el 0,7% (2/268) de los pacientes a los 3,5 y 6 meses después de iniciar OPDIVO, respectivamente. OPDIVO fue discontinuado en forma permanente en ambos pacientes; ambos recibieron corticosteroides en altas dosis (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona). La nefritis mediada por la respuesta inmune se resolvió y no recurrió con la continuación de los corticosteroides en un paciente. La disfunción renal se encontraba en curso en un paciente.

En el Ensayo 5, hubo mayor incidencia de elevación de creatinina en el grupo tratado con OPDIVO en comparación con el grupo tratado con dacarbazina (11% versus 10%). Se produjo disfunción renal mediada por la respuesta inmune de Grado 3 en el 0,5% (1/206) de los pacientes a los 5,5 meses luego de iniciado el tratamiento con OPDIVO. En este paciente, a la interrupción de la dosis y el inicio de altas dosis de corticosteroides le siguió la resolución completa (definida como una mejora a Grado 0 con la finalización de los corticosteroides). OPDIVO fue reiniciado con la recurrencia de la disfunción renal, que nuevamente se resolvió con corticosteroides.

### *OPDIVO en combinación con ipilimumab*

En el Ensayo 4, se produjo nefritis o disfunción renal mediada por la respuesta inmune de Grado 2 o superior en el 2,1% (2/94) de los pacientes. El tiempo hasta el inicio fue de 1,3 semanas y 6,7 meses, respectivamente. En uno de estos pacientes, la disfunción renal mediada por la respuesta inmune se resolvió con corticosteroides y la suspensión de OPDIVO, mientras que el segundo paciente murió con disfunción renal persistente.

## **NSCLC**

En el Ensayo 3, se produjo disfunción renal mediada por la respuesta inmune (Grado 2) en el 0,3% (1/287) de los pacientes. El tiempo hasta el inicio en este paciente fue de 1,5 meses. El paciente discontinuó permanentemente OPDIVO, recibió corticosteroides en altas dosis y experimentó la resolución completa.

## RCC

En el Ensayo 6, independientemente de los valores de creatinina, se produjo lesión renal en el 7% (27/406) de los pacientes tratados con OPDIVO y en el 3,0% (12/397) de los pacientes tratados con everolimus. Se produjo nefritis y disfunción renal mediada por la respuesta inmune en el 3,2% (13/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO (uno con Grado 5, uno con Grado 4, cinco con Grado 3, y seis con Grado 2). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,4 meses (rango: 1,1 a 12,3 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (rango: 0,1 a 18 meses). OPDIVO fue discontinuado en forma permanente en cinco pacientes. Se demoró la administración de la dosis en ocho pacientes. Cinco pacientes alcanzaron la resolución completa. Dos pacientes reiniciaron OPDIVO tras la resolución completa, sin recurrencia de la nefritis.

### 5.6 Erupción mediada por la respuesta inmune

Se puede producir erupción mediada por la respuesta inmune con el tratamiento con OPDIVO. Se produjo erupción severa (incluidos casos raros de necrólisis epidérmica tóxica fatal) en el programa clínico de OPDIVO. Monitorear a los pacientes para detectar cualquier cuadro de erupción. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de erupción severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4). Suspender OPDIVO en caso de erupción severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de erupción potencialmente mortal (Grado 4) [véase *Posología/Dosis y Administración (2.4)*].

### Melanoma (OPDIVO en combinación con ipilimumab) y NSCLC

En el Ensayo 4, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 37% (35/94) de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab: 6 pacientes con erupción de Grado 3, 10 pacientes con erupción de Grado 2 y 19 pacientes con erupción de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,4 semanas (rango: 1 día a 6,5 meses). Entre los seis pacientes con erupción de Grado 3, cuatro recibieron corticosteroides sistémicos, en cuatro se suspendió la administración de OPDIVO en combinación con ipilimumab, la cual luego se reinició sin que recurriera una erupción de alto grado, y todos lograron la resolución del cuadro a Grado 0 o 1 sin más requisito de corticosteroides sistémicos. Entre los 29 pacientes con erupción de Grado 1 o 2, seis recibieron corticosteroides sistémicos, y en dos se suspendió OPDIVO en combinación con ipilimumab. Ninguno de los 35 pacientes discontinuaron el tratamiento debido a erupción mediada por la respuesta inmune. En el Ensayo 3, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 6% (17/287) de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se desarrolló erupción de Grado 3 en cuatro pacientes (1,4%), uno de los cuales discontinuó el tratamiento.

## RCC

En el Ensayo 6, se produjo erupción en el 28% (112/406) de los pacientes tratados con OPDIVO y en el 36% (143/297) de los pacientes tratados con everolimus. La erupción mediada por la respuesta inmune, definida como una erupción tratada con corticosteroides sistémicos o tópicos, se produjo en el 7% (30/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO (cuatro con Grado 3, siete con Grado 2, y diecinueve con Grado 1). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,2 meses

(rango: 2 días a 25,8 meses). La mediana de la duración fue de 2,6 meses (rango: 0,3 a 9,4 meses). Cuatro pacientes recibieron corticosteroides orales y 26 recibieron corticosteroides tópicos. Dos pacientes discontinuaron el tratamiento en forma permanente, y la dosis fue demorada en dos pacientes. Diecisiete pacientes alcanzaron la resolución completa. Trece pacientes que continuaron con OPDIVO o experimentaron una demora de la dosis no tuvieron recurrencia de la erupción.

### 5.7 Encefalitis mediada por la respuesta inmune

Se puede producir encefalitis mediada por la respuesta inmune con el tratamiento con OPDIVO. Suspender OPDIVO en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. La evaluación puede incluir, entre otras cosas, la consulta con un neurólogo, un estudio por resonancia magnética de cerebro y una punción lumbar. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente OPDIVO por encefalitis mediada por la respuesta inmune [véase *Posología/Dosis y Administración* (2.4)].

En los estudios clínicos de 8490 pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia o en combinación con ipilimumab, menos del 1,0% de los pacientes registraron encefalitis. En el Ensayo 3, se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente (0,3%) que recibió OPDIVO luego de 7,2 meses de exposición. OPDIVO fue discontinuado; se administraron corticosteroides.

### 5.8 Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

Se pueden producir otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con OPDIVO. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender OPDIVO, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el Grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar OPDIVO luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento [véase *Posología/Dosis y Administración* (2.4)].

Las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas, se produjeron en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia o en combinación con ipilimumab en los Ensayos 1, 3, 4, 5 y 6 (n=1261): uveítis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

En los ensayos clínicos de OPDIVO como monoterapia administrado en dosis de 3 mg/kg y 10 mg/kg, se identificaron las siguientes reacciones adversas adicionales clínicamente significativas mediadas por la respuesta inmune: disfunción motriz, vasculitis, y síndrome miasténico.

En los ensayos clínicos de OPDIVO en combinación con ipilimumab, se identificaron las siguientes reacciones adversas adicionales clínicamente significativas mediadas por la respuesta inmune: sarcoidosis, duodenitis, y gastritis.

### 5.9 Reacciones a la infusión

Se han reportado reacciones severas a la infusión en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos de OPDIVO como monoterapia. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

#### Melanoma y NSCLC

En los Ensayos 3 y 5, se produjeron reacciones a la infusión de Grado 2 en el 1,0% (5/493) de los pacientes que recibieron OPDIVO. En el Ensayo 4, se produjeron reacciones a la infusión de Grado 2 en el 3,2% (3/94) de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab.

#### RCC

En el Ensayo 6, se produjeron reacciones de hipersensibilidad o relacionadas con la infusión en el 6% (25/406) de los pacientes que recibieron OPDIVO y en el 1,0% (4/397) de los pacientes que recibieron everolimus. La mediana del tiempo hasta el inicio en el grupo de OPDIVO fue de 1,4 meses (rango: 1 día a 27,6 meses). Siete pacientes recibieron corticosteroides el día de la administración. Dos pacientes discontinuaron OPDIVO: uno por una reacción de Grado 4 y otro por un evento de Grado 2. Ningún evento condujo a la demora de la dosis. Se requirió interrumpir la infusión en diez pacientes.

### 5.10 Toxicidad embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene OPDIVO y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDIVO [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (8.1, 8.3)].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan en mayor detalle en otras secciones del prospecto.

- Neumonitis mediada por la respuesta inmune [véase *Advertencias y Precauciones* (5.1)]

- Colitis mediada por la respuesta inmune [véase *Advertencias y Precauciones (5.2)*]
- Hepatitis mediada por la respuesta inmune [véase *Advertencias y Precauciones (5.3)*]
- Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune [véase *Advertencias y Precauciones (5.4)*]
- Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune [véase *Advertencias y Precauciones (5.5)*]
- Erupción mediada por la respuesta inmune [véase *Advertencias y Precauciones (5.6)*]
- Encefalitis mediada por la respuesta inmune [véase *Advertencias y Precauciones (5.7)*]
- Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune [véase *Advertencias y Precauciones (5.8)*]
- Reacciones a la infusión [véase *Advertencias y Precauciones (5.9)*]

## 6.1 Experiencia en estudios clínicos

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

Los datos en la sección de Advertencias y Precauciones reflejan la exposición a OPDIVO, como monoterapia, para reacciones adversas clínicamente significativas en 1590 pacientes enrolados en los Ensayos 1, 3, 5, 6, en un ensayo de rama única en NSCLC (n=117), o en un estudio adicional de hallazgo de dosis (n=306) en donde se administró OPDIVO como monoterapia en dosis de 0,1 a 10 mg/kg cada 2 semanas [véase *Advertencias y Precauciones (5.1, 5.8)*]. Además, las reacciones adversas clínicamente significativas con OPDIVO, en combinación con ipilimumab, fueron evaluadas en 188 pacientes con melanoma enrolados en el Ensayo 4 (n=94) o un estudio adicional de hallazgo de dosis (n=94) en donde se administró OPDIVO en combinación con ipilimumab en dosis de OPDIVO que oscilaron entre 0,3 y 3 mg/kg y dosis de ipilimumab que oscilaron entre 1 y 3 mg/kg, complementadas por reportes de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune en ensayos clínicos en curso [véase *Advertencias y Precauciones (5.1, 5.8)*].

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a OPDIVO como monoterapia en el Ensayos 1 y 5 y a OPDIVO en combinación con ipilimumab en el Ensayo 4, los cuales son ensayos randomizados, con control activo, realizados en pacientes con melanoma irresecable o metastásico. También se describen a continuación los datos de OPDIVO como monoterapia del Ensayo 3, que es un ensayo randomizado realizado en pacientes con NSCLC metastásico no escamoso, y del Ensayo 6, que es un ensayo randomizado en pacientes con RCC avanzado.

### Melanoma irresecable o metastásico

#### *OPDIVO como monoterapia*

La seguridad de OPDIVO como monoterapia fue evaluada en el Ensayo 1, un estudio randomizado, abierto, en el cual 370 pacientes con melanoma irresecable o metastásico recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas (n=268) o quimioterapia a elección del

investigador (n=102), ya sea dacarbazina 1000 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas o la combinación de carboplatino AUC 6 cada 3 semanas más paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas [véase *Estudios Clínicos (14.1)*]. La mediana de la duración de la exposición fue de 5,3 meses (rango: 1 día a 13,8+ meses), con una mediana de ocho dosis (rango: 1 a 31) en pacientes tratados con OPDIVO y fue de 2 meses (rango: 1 día a 9,6+ meses) en pacientes tratados con quimioterapia. En este ensayo en curso, el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 6 meses, y el 3% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 1 año.

En el Ensayo 1, los pacientes tenían progresión documentada de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, reacciones adversas previas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento, pacientes con una afección que requería tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, y antecedentes de VIH.

Las características de la población del estudio en el grupo de OPDIVO y el grupo de quimioterapia eran similares: 66% de hombres, mediana de edad 59,5 años, 98% de raza blanca, estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) en condición basal 0 (59%) o 1 (41%), 74% con enfermedad en estadio M1c, 73% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma mucosal, 73% recibió dos terapias previas o más para la enfermedad avanzada o metastásica, y 18% tenía metástasis cerebral. Había más pacientes en el grupo de OPDIVO con nivel elevado de LDH en condición basal (51% vs. 38%).

OPDIVO fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron OPDIVO tuvieron una demora del fármaco debido a una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas serias en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se registraron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 42% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a menos del 5% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron dolor abdominal, hiponatremia, aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de lipasa.

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes tratados con OPDIVO en Ensayo 1. La reacción adversa más común (reportada en al menos el 20% de los pacientes) fue erupción.

**Tabla 2:** Reacciones adversas seleccionadas que se produjeron 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]) (Ensayo 1)

Reacción adversa	OPDIVO (n=268)		Quimioterapia (n=102)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Porcentaje (%) de pacientes				
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>a</sup>	21	0,4	7	0
Prurito	19	0	3,9	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	17	0	6	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup>	11	0	2,0	0
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>				
Edema periférico	10	0	5	0

a Erupción es un término compuesto que incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis aeneiforme.

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

Otras reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en menos del 10% de los pacientes tratados con OPDIVO en el Ensayo 1 fueron las siguientes:

*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 del sistema nervioso:* mareos, neuropatía periférica y sensorial

*Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:* dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, vitíligo, soriasis

**Tabla 3:** Anormalidades de laboratorio seleccionadas de empeoramiento respecto del nivel basal 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]) (Ensayo 1)

Análisis	Porcentaje de pacientes con un empeoramiento en los análisis de laboratorio desde la condición basal <sup>a</sup>			
	OPDIVO		Quimioterapia	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Aumento de AST	28	2,4	12	1,0
Aumento de fosfatasa alcalina	22	2,4	13	1,1
Hiponatremia	25	5	18	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).

La seguridad de OPDIVO también fue evaluada en el Ensayo 5, un ensayo randomizado, doble ciego, con control activo, en el cual 411 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico sin mutación BRAF V600 (wild-type), no tratados previamente, recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas (n=206) o dacarbazina 1000 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas (n=205) [véase *Estudios Clínicos (14.1)*]. La mediana de la duración de la exposición fue de 6,5 meses (rango: 1 día a 16,6 meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 6 meses, y el 12% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 1 año.

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.

Las características de la población de estudio en el grupo de OPDIVO y en el de dacarbazina fueron generalmente similares: 59% de pacientes de sexo masculino, mediana de edad de 65 años, 99,5% de raza blanca, 61% con enfermedad en estadio M1c, 74% con melanoma cutáneo, 11% con melanoma mucosal, 4% con metástasis cerebral, y 37% con nivel elevado de LDH en condición basal. Hubo más pacientes en el grupo de OPDIVO con un estado funcional ECOG 0 (71% versus 59%).

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

reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en al menos 2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron aumento de gamma-glutamilttransferasa (3,9%) y diarrea (3,4%).

La Tabla 4 sintetiza reacciones adversas seleccionadas que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes tratados con OPDIVO. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos 20% de los pacientes y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción y prurito.

**Tabla 4:** Reacciones adversas seleccionadas 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]) (Ensayo 5)

Reacción adversa	OPDIVO (n=206)		Dacarbazina (n=205)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
	Porcentaje (%) de pacientes			
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>				
Fatiga	49	1,9	39	3,4
Edema <sup>a</sup>	12	1,5	4,9	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>b</sup>	32	2,9	25	2,4
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>c</sup>	28	1,5	12	0
Prurito	23	0,5	12	0
Eritema	10	0	2,9	0
Vitiligo	11	0	0,5	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior <sup>d</sup>	17	0	6	0

<sup>a</sup> Incluye edema periorbital, edema de rostro, edema generalizado, edema gravitacional, edema localizado, edema periférico, edema pulmonar y linfedema.

<sup>b</sup> Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades, dolor mandibular y dolor espinal.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Incluye rinitis, rinitis viral, faringitis y nasofaringitis.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en menos del 10% de los pacientes tratados con OPDIVO en el Ensayo 5 fueron las siguientes:

*Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica*

**Tabla 5:** Anormalidades de laboratorio seleccionadas que empeoraron desde la condición basal y 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]) (Ensayo 5)

Análisis	Porcentaje de pacientes con empeoramiento de los análisis de laboratorio desde la condición basal <sup>a</sup>			
	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

<sup>a</sup> 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).

*OPDIVO en combinación con ipilimumab*

La seguridad de OPDIVO, administrado en combinación con ipilimumab, fue evaluada en el Ensayo 4, un ensayo randomizado, a doble ciego, en el cual 140 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico no tratados previamente recibieron OPDIVO 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas por cuatro ciclos, seguido por OPDIVO 3 mg/kg como monoterapia cada 2 semanas (n=94) o ipilimumab 3 mg/kg como monoterapia cada 3 semanas por cuatro ciclos, seguido por placebo cada 2 semanas (n=46) [véase Estudios Clínicos (14.1)]. La mediana de la duración de la exposición a OPDIVO fue de 2,2 meses (rango: 1 día a 10 meses). Entre los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab, el 29% estuvieron expuestos a OPDIVO durante al menos 6 meses.

El Ensayo 4 enroló a pacientes que no habían recibido terapia antineoplásica sistémica para el melanoma irreseccable o metastásico, y excluyó a pacientes con melanoma ocular, enfermedad autoinmune, cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (más de 10 mg diarios de equivalentes de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, o antecedentes de VIH.

Las características de la población de estudio fueron las siguientes: 67% de sexo masculino, mediana de edad 65 años, 98% de raza blanca, estado funcional ECOG en condición basal 0 (82%) o 1 (17%), 46% con enfermedad en estadio M1c; 25% con nivel elevado de LDH en condición basal, 3% con antecedentes de metástasis cerebral, y 23% con melanoma positivo para mutación BRAF V600. Hubo más pacientes en el grupo de OPDIVO más ipilimumab que tenían melanoma cutáneo (84% versus 62%), mientras que una mayor proporción de pacientes en el grupo de ipilimumab tenía melanoma acral/mucosal (8% versus 21%).

Las reacciones adversas serias (62% versus 39%), las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente (43% versus 11%) o las demoras de dosis (47% versus 22%), y las reacciones adversas de Grado 3 o 4 (69% versus 43%) se produjeron todas con mayor frecuencia en pacientes que recibieron OPDIVO más ipilimumab en comparación con aquellos que recibieron ipilimumab como monoterapia. En el grupo de OPDIVO más ipilimumab, el 27% (25/94) de los pacientes no completaron los cuatro ciclos de OPDIVO en combinación con ipilimumab. La primera ocurrencia de una reacción adversa de Grado 3 o 4 fue durante la administración de OPDIVO en combinación con ipilimumab en 56 pacientes (59%), mientras que 9 pacientes (10%) experimentaron la primera ocurrencia de una reacción adversa de Grado 3 o 4 durante la administración de OPDIVO como monoterapia.

Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la discontinuación de OPDIVO, en comparación con ipilimumab como monoterapia, fueron colitis (16% versus 2%), diarrea no tratada con corticosteroides (4% versus 4%), aumento de ALT (4% versus 0), neumonitis (3% versus 0) y aumento de AST (3% versus 0). Los eventos adversos serios más frecuentes con OPDIVO en combinación con ipilimumab, en comparación con ipilimumab como monoterapia, fueron colitis (17% versus 9%), diarrea (9% versus 7%), pirexia (6% versus 7%) y neumonitis (5% versus 0). Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos 20% de los pacientes) en el Ensayo 4 entre pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab fueron erupción, prurito, cefalea, vómitos y colitis.

La Tabla 6 sintetiza la incidencia de reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en al menos 10% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab.

**Tabla 6:** Reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab 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]) (Ensayo 4)

Reacción adversa	OPDIVO más ipilimumab <sup>a</sup> (n=94)		Ipilimumab (n=46)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
	Porcentaje (%) de pacientes			
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>b</sup>	67	9	57	2,2
Prurito	37	1,1	26	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	24	2,1	20	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Vómitos	23	2,1	15	0
Colitis	22	16	11	7
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>				
Deshidratación	17	3,2	7	2,2

**Tabla 6:** Reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab 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]) (Ensayo 4)

Reacción adversa	OPDIVO más ipilimumab <sup>a</sup> (n=94)		Ipilimumab (n=46)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
	Porcentaje (%) de pacientes			
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo	14	0	9	0
Hipofisitis	13	2,1	7	4,3
<b>Trastornos oculares</b>				
Visión borrosa	12	0	0	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Neumonitis	10	2,1	2,2	0

<sup>a</sup> OPDIVO 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO 3 mg/kg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

<sup>b</sup> Erupción es un término compuesto que incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, eritema, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

Otras reacciones adversas importantes desde el punto de vista clínico en menos del 10% de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab fueron las siguientes:

*Trastornos del sistema nervioso:* neuropatía periférica

*Trastornos gastrointestinales:* estomatitis, perforación de colon

**Tabla 7:** Anormalidades de laboratorio seleccionadas de empeoramiento respecto del nivel basal que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab 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]) (Ensayo 4)

Análisis	Porcentaje de pacientes con un empeoramiento en los análisis de laboratorio desde la condición basal <sup>a</sup>			
	OPDIVO más ipilimumab <sup>b</sup>		Ipilimumab	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
<b>Química</b>				
Aumento de AST	45	13	20	0
Aumento de AST	43	10	22	0
Hiponatremia	38	9	20	2,2
Aumento de lipasa	36	13	17	7
Aumento de fosfatasa alcalina	30	0	17	0
Hipocalcemia	29	2,3	15	2,2
Aumento de creatinina	24	1,1	13	0
Aumento de amilasa	23	6	9	0
Hipomagnesemia	15	0	9	0
Hipopotasemia	15	3,4	7	0
<b>Hematología</b>				
Anemia	40	1,1	35	2,2
Linfopenia	37	9	30	2,2
Neutropenia	11	1,1	2,2	0

<sup>a</sup> 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 en combinación con ipilimumab (rango: 84 a 88 pacientes) y grupo de ipilimumab (rango: 45 a 46 pacientes).

<sup>b</sup> OPDIVO 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO 3 mg/kg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

### Cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso metastásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el Ensayo 3, 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 (14.2)*]. Los pacientes recibieron 3 mg/kg de OPDIVO (n=287) administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas o docetaxel (n=268) administrado por vía intravenosa a razón de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. La mediana de la duración de la terapia fue de 2,6 meses (rango: 0 a 24,0+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO, y de 2,3 meses (rango: 0 a 15,9 meses) en pacientes tratados con docetaxel. En este ensayo, el 30% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 1 año.

El Ensayo 3 excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica o enfermedad pulmonar intersticial sintomática.

La mediana de la edad de todos los pacientes randomizados fue de 62 años (rango: 21 a 85); el 37% de los pacientes del grupo de OPDIVO tenían  $\geq 65$  años de edad, y el 47% de los pacientes del grupo de docetaxel tenían  $\geq 65$  años de edad, el 55% eran de sexo masculino, y el 92% eran de raza blanca. El 12% de los pacientes tenían metástasis cerebral, y su estado funcional ECOG era de 0 (31%) o 1 (69%).

OPDIVO fue discontinuado en el 13% de los pacientes, y fue demorado en el 29% de los pacientes por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos 2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, derrame pleural y falla respiratoria. En la rama de OPDIVO, siete muertes se debieron a infección, incluido un caso de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, cuatro muertes se debieron a embolia pulmonar, y una muerte se debió a encefalitis límbica.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos 20% de los pacientes) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disminución del apetito y constipación. La Tabla 8 sintetiza las reacciones adversas seleccionadas que se produjeron con mayor frecuencia en al menos el 10% de los pacientes tratados con OPDIVO.

**Tabla 8:** Reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas de  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (Ensayo 3)

Reacción adversa	OPDIVO (n=287)		Docetaxel (n=268)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
	Porcentaje (%) de pacientes			
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	30	0,3	25	0
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>				
Disminución del apetito	29	1,7	22	1,5
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Constipación	23	0,7	17	0,7
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>				
Prurito	11	0	1,9	0

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con OPDIVO y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel y que no se enumeran en otra parte de la sección 6 incluyen: fatiga/astenia (49% de Grado 1-4, 6%

de Grado 3-4), dolor musculoesquelético (36%), derrame pleural (5,6%), embolia pulmonar (4,2%), urticaria (1,4%) y polimialgia reumática (0,3%).

**Tabla 9:** Anormalidades de laboratorio seleccionadas de empeoramiento respecto del nivel basal que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO para todos los grados de NCI CTCAE y con una mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas  $\geq 5\%$  [todos los grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (Ensayo 3)

Análisis	Porcentaje de pacientes con un empeoramiento en los análisis de laboratorio desde la condición basal <sup>a</sup>			
	OPDIVO		Docetaxel	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
<b>Química</b>				
Hipopotasemia	35	6	32	2,7
Aumento de AST	28	2,8	14	0,4
Aumento de fosfatasa alcalina	27	1,1	18	0,4
Aumento de ALT	23	2,4	15	0,4
Aumento de creatinina	18	0	13	0,4
Aumento de TSH <sup>b</sup>	17	N/A	5	N/A

<sup>a</sup> 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: 280 a 287 pacientes) y grupo de docetaxel (rango: 252 a 262 pacientes); TSH: grupo de OPDIVO n=209 y grupo de docetaxel n=207.

<sup>b</sup> No calificado según NCI CTCAE v4.0.

### Carcinoma de células renales

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el Ensayo 6, un ensayo randomizado, de diseño abierto, en el cual 803 pacientes con RCC avanzado que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de al menos un régimen de tratamiento anti-angiogénico recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397) [véase Estudios Clínicos (14.3)]. 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 terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con OPDIVO y en el 19% de los pacientes tratados con everolimus. El 44% de los pacientes que recibieron OPDIVO tuvieron una demora en la administración de la dosis por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron lesión renal aguda, derrame pleural, neumonía, diarrea e hipercalcemia.

La tasa de mortalidad durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis del fármaco del estudio fue del 4,7% en la rama de OPDIVO versus 8,6% en la rama de everolimus.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes) fueron afecciones asténicas, tos, náuseas, erupción, disnea, diarrea, constipación, disminución del apetito, dolor de espalda y artralgia. La Tabla 10 sintetiza las reacciones adversas que se produjeron en más del 15% de los pacientes tratados con OPDIVO.

**Tabla 10: Reacciones adversas de Grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron OPDIVO (Ensayo 6)**

	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Porcentaje (%) de pacientes			
	Grados 1-4	Grados 3-4	Grados 1-4	Grados 3-4
<b>Cualquier reacción adversa</b>	98	56	96	62
<b>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</b>				
Afecciones asténicas <sup>a</sup>	56	6	57	7
Pírexia	17	0,7	20	0,8
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos/ tos productiva	34	0	38	0,5
Disnea/ disnea de esfuerzo	27	3,0	31	2,0
Infección respiratoria superior <sup>b</sup>	18	0	11	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas	28	0,5	29	1
Diarrea <sup>c</sup>	25	2,2	32	1,8
Constipación	23	0,5	18	0,5
Vómitos	16	0,5	16	0,5
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>				
Erupción <sup>d</sup>	28	1,5	36	1,0
Prurito/ prurito generalizado	19	0	14	0
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>				
Disminución del apetito	23	1,2	30	1,5
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Artralgia	20	1,0	14	0,5
Dolor de espalda	21	3,4	16	2,8

<sup>a</sup> Afecciones asténicas que abarcan los términos preferidos (PT) astenia, disminución de la actividad, fatiga y malestar.

<sup>b</sup> Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección respiratoria superior de origen viral.

<sup>c</sup> Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

<sup>d</sup> 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 Ensayo 6 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 nervioso:* cefalea/ migraña, neuropatía periférica

*Investigaciones:* descenso de peso

*Trastornos dérmicos:* Eritrodisestesia palmo-plantar

Las anomalías de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en  $\geq 30\%$  de los pacientes incluyen aumento de creatinina, linfopenia, anemia, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina, hiponatremia, nivel elevado de triglicéridos e hiperpotasemia. La Tabla 11 sintetiza las anomalías de laboratorio que se produjeron en más del 15% de los pacientes tratados con OPDIVO.

**Tabla 11:** Valores de laboratorio de Grado 1-4 que empeoraron desde la condición basal en  $> 15\%$  de los pacientes tratados con OPDIVO (Ensayo 6)

Análisis	Porcentaje de pacientes con empeoramiento de los valores de laboratorio desde la condición basal <sup>a</sup>			
	OPDIVO		Everolimus	
	Grados 1-4	Grados 3-4	Grados 1-4	Grados 3-4
<b>Hematología</b>				
Linfopenia	42	6	53	11
Anemia	39	8	69	16
<b>Química</b>				
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
<b>Lípidos</b>				
Aumento de triglicéridos	32	1,5	67	11
Aumento de colesterol	21	0,3	55	1,4

<sup>a</sup> 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).

Asimismo, entre los pacientes con TSH menor al ULN en condición basal, una mayor proporción de pacientes experimentaron una elevación de TSH emergente del tratamiento superior al ULN en el grupo de OPDIVO en comparación con el grupo de everolimus (26% y 14%, respectivamente).

## 6.2 Inmunogenicidad

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

De 639 pacientes que fueron tratados con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, 73 pacientes (11,4%) dieron positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL). Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra nivolumab en cinco pacientes (0,8%). No hubo evidencia de una alteración en el perfil de farmacocinética ni en el perfil de toxicidad con el desarrollo de anticuerpos de unión anti-nivolumab.

De 105 pacientes que fueron tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab y evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, 23 pacientes (21,9%) dieron positivo en cuanto a anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de ECL. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra nivolumab en un paciente (1%). No hubo evidencia de alteración en el perfil de toxicidad con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

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

## 7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con OPDIVO.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Síntesis del riesgo

Sobre la base de su mecanismo de acción [véase *Farmacología Clínica (12.1)*] y los datos de estudios realizados en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase *Farmacología Clínica (12.1)*]. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría [véase *Datos*]. Se sabe que la IgG4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina G4 (IgG4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de OPDIVO probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos en humanos que informen sobre el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de referencia de defectos graves del nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada; sin embargo, 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 de nivolumab (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, inmunología o patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

## 8.2 Mujeres en período de lactancia

### Resumen del riesgo

Se desconoce si OPDIVO está presente en la leche humana. Dado que muchos fármacos, incluidos los anticuerpos, se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes a raíz de OPDIVO, se debe advertir a las mujeres que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con OPDIVO.

## 8.3 Hombres y mujeres en edad fértil

### Anticoncepción

En función de su mecanismo de acción, OPDIVO puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [*véase Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con OPDIVO y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de OPDIVO.

## 8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de OPDIVO en pacientes pediátricos.

## 8.5 Uso geriátrico

De los 272 pacientes randomizados para recibir OPDIVO en el Ensayo 1, el 35% tenía 65 años de edad o más, y el 15% tenía 75 años o más. De los 292 pacientes randomizados para recibir OPDIVO en el Ensayo 3, el 37% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 7% tenían 75 años de edad o más. De los 210 pacientes randomizados a OPDIVO en el Ensayo 5, el 50% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 13% tenían 75 años o más. De los 406 pacientes tratados con OPDIVO en el Ensayo 6, el 37% tenían 65 años de edad o más, y el 8% tenían 75 años o más. En estos ensayos, no se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes. El Ensayo 4, de OPDIVO en combinación con ipilimumab, no incluyó suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de manera diferente respecto de los pacientes más jóvenes.

## 8.6 Insuficiencia renal

Sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal [véase *Farmacología Clínica* (12.3)].

## 8.7 Insuficiencia hepática

Sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve. OPDIVO no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático moderado o severo [véase *Farmacología Clínica* (12.3)].

## 10 SOBREDOSIS

No se cuenta con información sobre la sobredosis de OPDIVO.

## 11 DESCRIPCIÓN

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la interacción entre PD-1 y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2. Nivolumab es una inmunoglobulina IgG4 kappa, cuya masa molecular se calcula en 146 kDa.

OPDIVO es un líquido estéril, libre de conservantes, no pirogénico, de transparente a opalescente, entre incoloro y color amarillo pálido, que puede contener partículas livianas (pocas). OPDIVO inyectable para infusión intravenosa se presenta en viales para dosis única. Cada mililitro de solución de OPDIVO contiene nivolumab 10 mg, manitol (30 mg), ácido pentético (0,008 mg), polisorbato 80 (0,2 mg), cloruro de sodio (2,92 mg), citrato de sodio dihidrato (5,88 mg) y agua para uso inyectable, USP. Puede contener ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH a 6.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

La unión de los ligandos de PD-1, PD-L1 y PD-L2, al receptor de PD-1 hallado en las células T inhibe la proliferación de células T y la producción de citoquinas. En algunos tumores se produce

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

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

### 12.3 Farmacocinética

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

*OPDIVO como monoterapia:* La PK de nivolumab como monoterapia fue estudiada en pacientes dentro de un rango de dosis de 0,1 a 20 mg/kg administrados en forma de dosis única o de dosis múltiples de OPDIVO cada 2 o 3 semanas. El clearance (CL) por media geométrica (% de coeficiente de variación [CV%]) es de 9,5 mL/h (49,7%), el volumen de distribución por media geométrica en estado estacionario (Vss) es de 8,0 L (30,4%), y la vida media de eliminación por media geométrica ( $t_{1/2}$ ) es de 26,7 días (101%). Las concentraciones de nivolumab en estado estacionario se alcanzaron a las 12 semanas cuando el fármaco se administró a razón de 3 mg/kg cada 2 semanas, y la acumulación sistémica fue de aproximadamente 3 veces. La exposición a nivolumab aumentó de manera proporcional a la dosis dentro del rango de dosis de 0,1 a 10 mg/kg administrados cada 2 semanas.

*OPDIVO en combinación con ipilimumab:* El CL por media geométrica (CV%), el Vss y la vida media terminal de nivolumab fueron 10,0 ml/h (50,3%), 7,92 L (30,1%) y 24,8 días (94,3%), respectivamente. Cuando se administró en combinación, el CL de nivolumab aumentó un 24%, mientras que no hubo efecto sobre el clearance de ipilimumab.

Cuando se administró en combinación, el clearance de nivolumab aumentó un 42% en presencia de anticuerpos anti-nivolumab. No hubo efecto de los anticuerpos anti-ipilimumab sobre el clearance de ipilimumab.

*Poblaciones específicas:* Sobre la base de un análisis de PK poblacional, el clearance de nivolumab aumentó con el mayor peso corporal, lo cual respalda una dosis basada en el peso. El análisis de PK poblacional sugirió que los siguientes factores no tenían un efecto clínicamente importante sobre el clearance de nivolumab: edad (29 a 87 años), género, raza, LDH basal, expresión de PD-L1, tipo de tumor, tamaño del tumor, deterioro renal y deterioro hepático leve.

*Deterioro renal:* El efecto del deterioro renal sobre el clearance de nivolumab fue evaluado por un análisis de PK poblacional en pacientes con deterioro renal leve (eGFR 60 a 89 mL/min/1,73

m<sup>2</sup>; n=313), moderado (eGFR 30 a 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=140) o severo (eGFR 15 a 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n=3). No se observaron diferencias clínicamente importantes en el clearance de nivolumab entre pacientes con deterioro renal y pacientes con función renal normal [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (8.6)].

*Deterioro hepático:* El efecto del deterioro hepático sobre el clearance de nivolumab fue evaluado por análisis de PK poblacional en pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total [TB] menor o igual al límite superior del rango normal [ULN] y AST mayor al ULN o TB menor a 1 a 1,5 veces el ULN y cualquier valor de AST; n=92). No se hallaron diferencias clínicamente importantes en el clearance de nivolumab entre pacientes con deterioros hepáticos leves y pacientes con función hepática normal. Nivolumab no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático moderado (TB mayor a 1,5 a 3 veces el ULN y cualquier valor de AST) o severo (TB mayor a 3 veces el ULN y cualquier valor de AST) [véase *Uso en Poblaciones Específicas* (8.7)].

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disfunción de la fertilidad

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

### 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

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

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Melanoma irreseccable o metastásico

#### OPDIVO como monoterapia

El Ensayo 1 fue un estudio multicéntrico, abierto, que randomizó (2:1) pacientes con melanoma irreseccable o metastásico para recibir OPDIVO administrado por vía intravenosa a razón de 3 mg/kg cada 2 semanas o una quimioterapia a elección del investigador, ya sea el agente único dacarbazina 1000 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas o la combinación de carboplatino AUC 6 cada 3 semanas más paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. Los pacientes debían tener progresión de la

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

La eficacia se evaluó en un análisis preliminar planeado de rama única, no comparativo, de los primeros 120 pacientes que recibieron OPDIVO en el Ensayo 1 y en quienes la duración mínima del seguimiento fue de 6 meses. Las medidas principales de los resultados de eficacia en esta población fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) confirmada, según se mide por revisión central independiente bajo ciego usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1) y la duración de la respuesta.

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

La ORR fue del 32% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 23, 41), consistente en 4 respuestas completas y 34 respuestas parciales en pacientes tratados con OPDIVO. De 38 pacientes con respuesta, 33 pacientes (87%) tenían respuestas en curso con duraciones que oscilaban entre 2,6+ y 10+ meses, que incluyeron a 13 pacientes con respuestas en curso de 6 meses o más.

Hubo respuestas objetivas en pacientes con y sin melanoma positivo para la mutación BRAF V600.

El Ensayo 5 fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, randomizado (1:1), realizado en pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (wild-type). Los pacientes fueron randomizados para recibir OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas o dacarbazina 1000 mg/m<sup>2</sup> por infusión intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. La randomización se estratificó por estado PD-L1 (mayor o igual al 5% de tinción en membrana de células tumorales por inmunohistoquímica, versus menor al 5% o resultado indeterminado) y estadio M (M0/M1a/M1b versus M1c). Los criterios de elegibilidad clave incluyeron melanoma cutáneo, mucosal o acral irresecable o metastásico histológicamente confirmado; ausencia de terapia previa para la enfermedad metastásica; finalización de la terapia adyuvante o neoadyuvante previa al menos 6 semanas antes de la randomización; estado funcional ECOG 0 o 1; ausencia de enfermedad autoinmune; y ausencia de metástasis cerebrales o leptomeníngeas activas. El ensayo excluyó a pacientes con melanoma ocular. Las evaluaciones tumorales se realizaron 9 semanas después de

la randomización, luego cada 6 semanas durante el primer año y después cada 12 semanas de allí en adelante.

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

Un total de 418 pacientes fueron randomizados a OPDIVO (n=210) o dacarbazina (n=208). La mediana de la edad fue de 65 años (rango: 18 a 87), el 59% eran hombres, y el 99,5% eran de raza blanca. Las características de la enfermedad fueron enfermedad en estadio M1c (61%), melanoma cutáneo (74%), melanoma mucosal (11%), nivel elevado de LDH (37%), PD-L1 mayor o igual al 5% de expresión en membrana de células tumorales (35%) y antecedentes de metástasis cerebral (4%). Más pacientes en la rama de OPDIVO tuvieron un estado funcional ECOG de 0 (71% versus 58%).

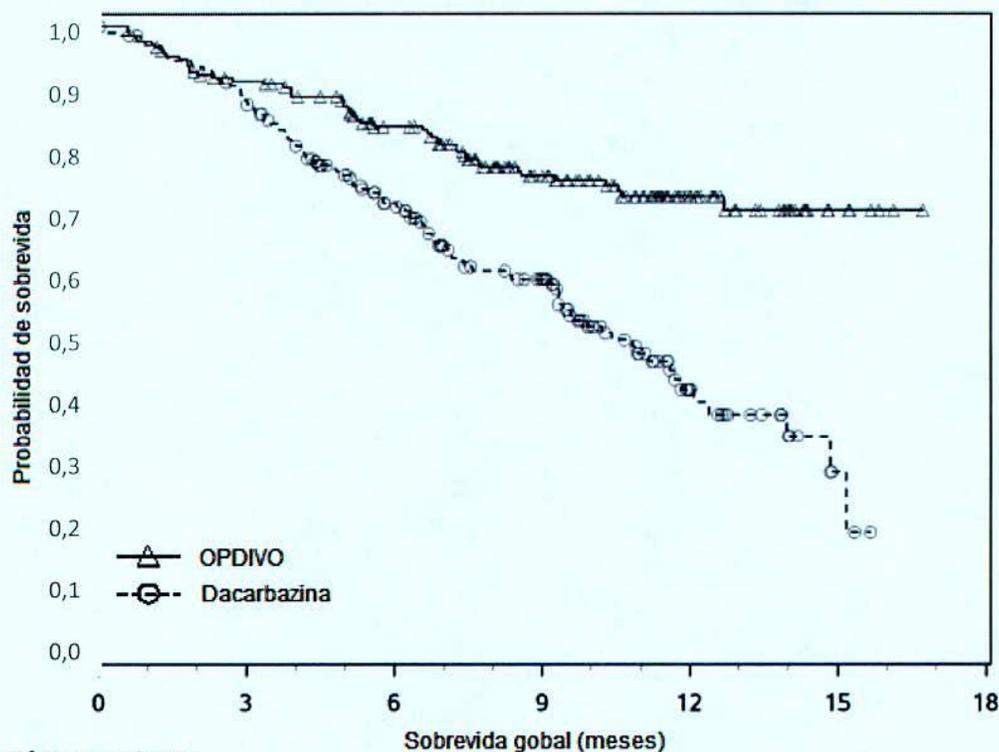
El Ensayo 5 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG para la rama de OPDIVO en comparación con la rama de dacarbazina en un análisis preliminar basado en el 47% de los eventos planeados totales para SG. La Tabla 12 y la Figura 1 sintetizan los resultados de eficacia.

**Tabla 12: Resultados de eficacia - Ensayo 5**

	<b>OPDIVO (n=210)</b>	<b>Dacarbazina (n=208)</b>
<b>Sobrevida global</b>		
Eventos (%)	50 (24)	96 (46)
Mediana, meses (IC del 95%)	No alcanzada	10,8 (9,3; 12,1)
Relación de riesgo (IC del 95%)	0,42 (0,30; 0,60)	
Valor p	<0,0001 <sup>a</sup>	
<b>Sobrevida libre de progresión</b>		
Eventos (%)	108 (51)	163 (78)
Mediana, meses (IC del 95%)	5,1 (3,5; 10,8)	2,2 (2,1; 2,4)
Relación de riesgo (IC del 95%)	0,43 (0,34; 0,56)	
Valor p	<0,0001 <sup>a</sup>	
<b>Tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)</b>	34% (28; 41)	9% (5; 13)
Tasa de respuesta completa	4%	1%
Tasa de respuesta parcial	30%	8%

<sup>a</sup> El valor p se compara con el valor alfa asignado de 0,0021 para este análisis preliminar.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida global - Ensayo 5



Número en riesgo		Sobrevida global (meses)					
<b>OPDIVO</b>	<b>210</b>	<b>185</b>	<b>150</b>	<b>105</b>	<b>45</b>	<b>8</b>	<b>0</b>
<b>Dacarbazina</b>	<b>208</b>	<b>177</b>	<b>123</b>	<b>82</b>	<b>22</b>	<b>3</b>	<b>0</b>

Al momento del análisis, el 88% (63/72) de los pacientes tratados con OPDIVO tenían respuestas en curso, incluidos 43 pacientes con respuestas en curso de 6 meses o más.

### OPDIVO en combinación con ipilimumab

El Ensayo 4 fue un ensayo multicéntrico, a doble ciego, que randomizó (2:1) pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, no tratado previamente, para recibir ya sea OPDIVO en combinación con ipilimumab o ipilimumab como monoterapia. Los criterios de elegibilidad clave incluyeron la ausencia de terapia sistémica previa para la enfermedad metastásica; se permitió el tratamiento adyuvante completado al menos 6 semanas antes de la primera dosis. Los pacientes con melanoma ocular, metástasis cerebral activa, enfermedad autoinmune o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica no fueron elegibles. Los pacientes de la rama de combinación recibieron OPDIVO 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, luego OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Los pacientes de la rama de ipilimumab recibieron ipilimumab 3 mg/kg y placebo correspondiente a OPDIVO por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por placebo. Al momento de la progresión de la enfermedad, se ofreció a los

pacientes de la rama de ipilimumab tratamiento con OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas. La randomización fue estratificada por estado de mutación BRAF V600 sobre la base de un análisis aprobado por la FDA. Las evaluaciones tumorales se realizaron 12 semanas después de la randomización, luego cada 6 semanas durante el primer año, y de allí en adelante cada 12 semanas.

La principal medida del resultado de eficacia fue la ORR confirmada, según lo determinó el investigador usando los criterios RECIST v1.1, en pacientes con melanoma sin mutación BRAF V600 (wild-type). Las medidas adicionales del resultado de eficacia fueron la duración de la respuesta y la sobrevida libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés), evaluadas por el investigador, en pacientes con melanoma sin mutación BRAF V600 (wild-type).

Entre los 109 pacientes randomizados con melanoma sin mutación BRAF V600 (wild-type) la mediana de la edad fue de 66 años (rango: 27 a 87 años); el 65% de los pacientes eran de sexo masculino; el 97% eran de raza blanca; el estado funcional ECOG era 0 (84%) o 1 (15%). El 46% de los pacientes tenía enfermedad en estadio M1c, el 20% tenía un nivel elevado de LDH en condición basal, y el 100% no tenía evidencia de mutación BRAF V600. Las diferencias clínicamente importantes entre ramas en cuanto a las características basales fueron antecedentes de metástasis cerebral (6% en la rama de combinación y ninguno en la rama de ipilimumab), melanoma acral/mucosal (10% y 24%, respectivamente) y melanoma cutáneo (82% y 57%, respectivamente). Entre los pacientes randomizados para recibir OPDIVO en combinación con ipilimumab, el 59% recibieron 4 dosis de OPDIVO e ipilimumab durante una mediana de 9,1 semanas (rango: 9,0 semanas a 26,3 semanas).

El estudio demostró un aumento estadísticamente significativo en la ORR confirmada para los pacientes randomizados al grupo de OPDIVO en combinación con ipilimumab, en comparación con aquellos randomizados al grupo de ipilimumab como monoterapia (véase la Tabla 13).

<b>Tabla 13: Resultados de eficacia en el melanoma sin mutación BRAF V600 (wild-type) en el Ensayo 4</b>		
<b>Criterio de valoración</b>	<b>OPDIVO más ipilimumab<sup>a</sup> (n=72)</b>	<b>Ipilimumab (n=37)</b>
<b>Tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)</b>	60% (48; 71)	11% (3; 25)
Diferencia en la ORR (IC del 95%)	49 (31, 61)	
Valor p	<0,001	
Respuesta completa (%)	17%	0
Respuesta parcial (%)	43%	11%
<b>Sobrevida libre de progresión</b>		
Número de eventos	27	23
Mediana de PFS (meses) (IC del 95%)	8,9 (7,0; NA)	4,7 (2,8; 5,3)
Relación de riesgo (IC del 95%)	0,40 (0,22; 0,71)	
Valor p	<0,002	

<sup>a</sup> OPDIVO 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO 3 mg/kg como monoterapia cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

De los 43 pacientes randomizados para recibir OPDIVO en combinación con ipilimumab, 9 pacientes (21%) con una duración de la respuesta que oscilaba entre 3 y 7 meses presentaron progresión luego de la respuesta, murieron o recibieron terapia subsiguiente. Los 34 pacientes restantes (79%) tenían respuestas en curso al momento del análisis final; en 14 pacientes, la duración de las respuestas en curso es de al menos 6 meses pero menos de 9 meses, y en 20 pacientes la duración de las respuestas en curso es de al menos 9 meses.

## 14.2 Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

### Tratamiento de segunda línea del NSCLC escamoso metastásico

El Ensayo 2 fue un estudio randomizado (1:1), abierto, que enroló a 272 pacientes con NSCLC escamoso metastásico que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino. Los pacientes recibieron OPDIVO (n=135) administrado por vía intravenosa a razón de 3 mg/kg cada 2 semanas o docetaxel (n=137) administrado por vía intravenosa a razón de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. Este estudio incluyó pacientes independientemente de su estado PD-L1. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar intersticial sintomática o metástasis cerebral no tratada. Los pacientes con metástasis cerebral tratada eran elegibles si retornaban al estado neurológico basal al menos 2 semanas antes del enrolamiento, y no estaban recibiendo corticosteroides, o se encontraban con una dosis estable o en disminución de <10 mg de equivalentes de prednisona por día. Las primeras evaluaciones tumorales se llevaron a cabo 9 semanas después de la randomización y continuaron cada 6 semanas de allí en adelante. La medición del resultado de eficacia principal fue la sobrevida global (SG).

En el Ensayo 2, la mediana de la edad fue de 63 años (rango: 39 a 85), con un 44% de ≥65 años de edad y un 11% de ≥75 años de edad. La mayoría de los pacientes era de raza blanca (93%) y sexo masculino (76%). El estado funcional ECOG basal fue 0 (24%) o 1 (76%).

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG para los pacientes randomizados a OPDIVO en comparación con docetaxel en el análisis preliminar preespecificado cuando se observaron 199 eventos (el 86% de la cantidad planeada de eventos para el análisis final) (Tabla 14 y Figura 2).

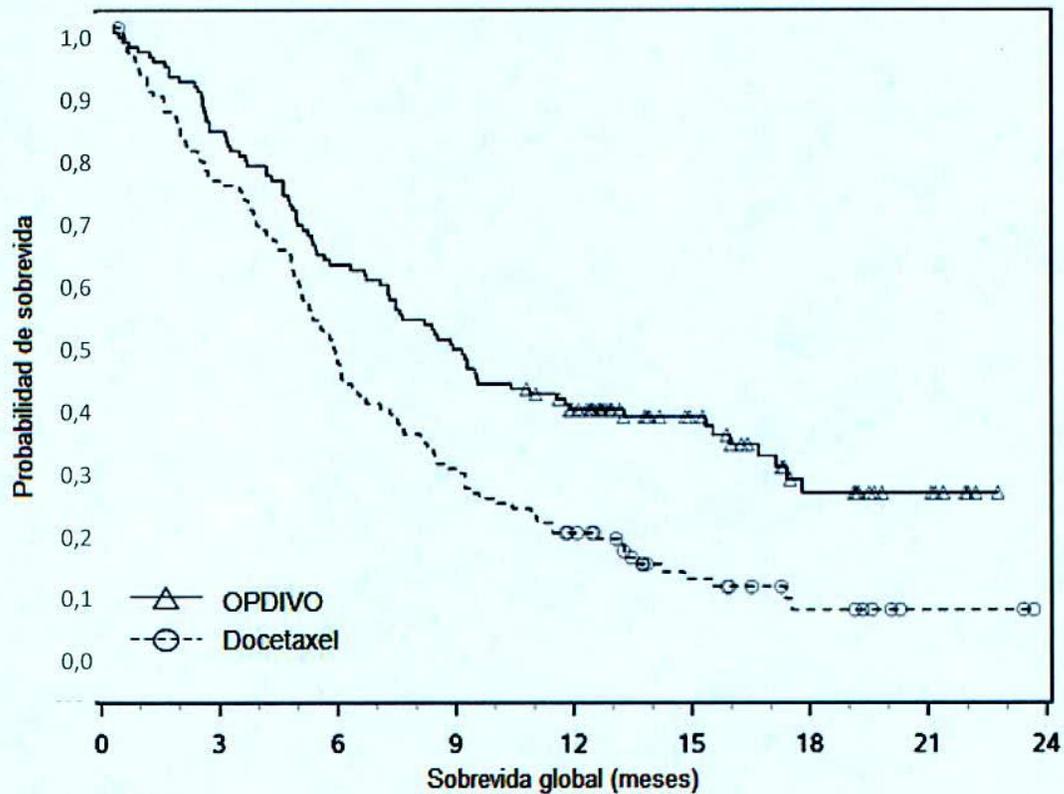
Tabla 14: Sobrevida global en el Ensayo 2 (análisis por intención de tratar)

	OPDIVO (n=135)	Docetaxel (n=137)
<b>Análisis preliminar pre-especificado</b>		
Eventos (%)	86 (64%)	113 (82%)
Mediana de la supervivencia en meses (IC 95%)	9,2 (7,3, 13,3)	6,0 (5,1, 7,3)
Valor p <sup>a</sup>	0,00025	
Relación de riesgo (IC 95%) <sup>b</sup>	0,59 (0,44, 0,79)	

a El valor p se deriva de una prueba de rango logarítmico estratificada por región y uso previo de paclitaxel; el correspondiente nivel de significación de límites de eficacia de O'Brien-Fleming es de 0,0315.

b Derivado de un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

Figura 2: Sobrevida global - Ensayo 2



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

### Tratamiento de segunda línea del NSCLC no escamoso metastásico

El Ensayo 3 fue un estudio randomizado (1:1), de diseño abierto, de 582 pacientes con NSCLC no escamoso metastásico, que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino. Se permitió una terapia dirigida previa apropiada en pacientes con mutación EGFR sensibilizante conocida o translocación de ALK. Los pacientes recibieron OPDIVO (n=292) administrado por vía intravenosa a razón de 3 mg/kg cada 2 semanas o docetaxel (n=290) administrado por vía intravenosa a razón de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. La randomización fue estratificada por terapia de mantenimiento previa (sí versus no) y número de terapias previas (1 versus 2). El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, enfermedad pulmonar intersticial sintomática o metástasis cerebral no tratada. Los pacientes con metástasis cerebral tratada fueron elegibles si eran neurológicamente estables. Las primeras evaluaciones tumorales se llevaron a cabo 9 semanas después de la randomización y continuaron cada 6 semanas de allí en adelante. La principal medición del resultado de eficacia fue la supervivencia global (SG). Las mediciones adicionales del resultado de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) y la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluadas por el investigador. Asimismo, se llevaron a cabo análisis preespecificados en subgrupos definidos por la expresión de PD-L1.

En el Ensayo 3, la mediana de la edad fue de 62 años (rango: 21 a 85), con el 42% de los pacientes  $\geq 65$  años y el 7% de los pacientes  $\geq 75$  años. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (92%) y sexo masculino (55%); la mayoría de los pacientes fueron enrolados en Europa (46%), seguida por EE.UU./Canadá (37%) y el resto del mundo (17%). El estado funcional ECOG basal fue 0 (31%) o 1 (69%), el 79% eran ex-fumadores o fumadores actuales, el 3,6% tenía NSCLC con redistribución de ALK, el 14% tenía NSCLC con mutación EGFR, y el 12% tenía metástasis cerebral previamente tratada. La terapia previa incluyó un régimen dual basado en platino (100%), y el 40% recibió terapia de mantenimiento como parte del régimen de primera línea. Los subtipos histológicos incluyeron adenocarcinoma (93%), de células grandes (2,4%) y broncoalveolar (0,9%).

El Ensayo 3 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG para los pacientes randomizados a OPDIVO en comparación con docetaxel en el análisis preliminar preespecificado, cuando se observaron 413 eventos (93% del número planeado de eventos para el análisis final) (Tabla 15 y Figura 3).

**Tabla 15: Resultados de eficacia en el Ensayo 3**

	<b>OPDIVO (n=292)</b>	<b>Docetaxel (n=290)</b>
<b>Sobrevida global</b>		
Muertes (%)	190 (65%)	223 (77%)
Mediana (meses) (IC 95%)	12,2 (9,7; 15,0)	9,4 (8,0; 10,7)
Valor p <sup>a,b</sup> Relación de riesgo (IC 95%) <sup>c</sup>	0,0015 0,73 (0,60, 0,89)	
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>	56 (19%)	36 (12%)
(IC del 95%)	(15; 24)	(9; 17)
Valor p <sup>d</sup>	0,02	
Respuesta completa	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Respuesta parcial	52 (18%)	35 (12%)
Mediana de la duración de la respuesta (meses)	17	6
<b>Sobrevida libre de progresión</b>		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	234 (80%)	245 (84%)
Mediana (meses)	2,3	4,2
Valor p <sup>a</sup> Relación de riesgo (IC del 95%)	0,39 0,92 (0,77; 1,11)	

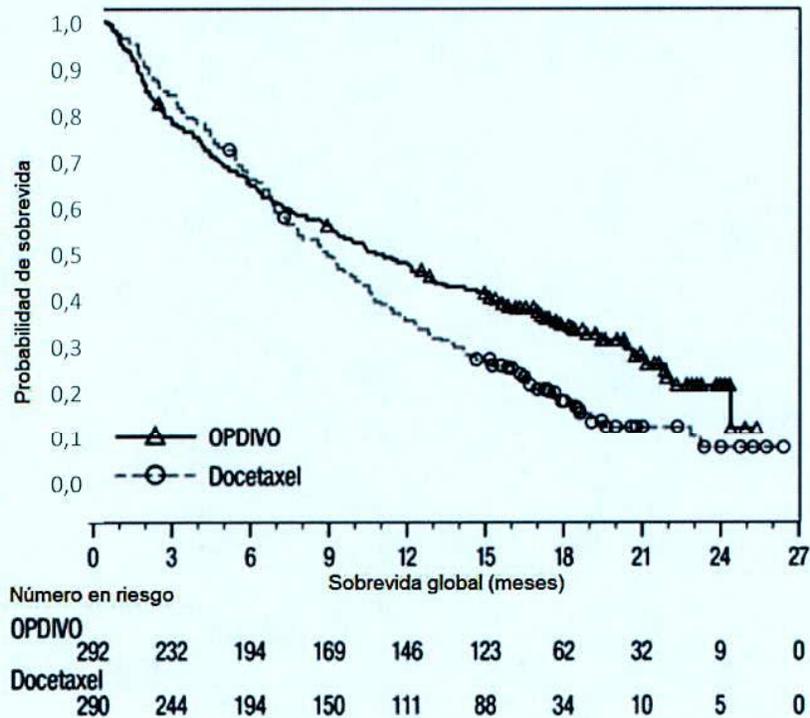
<sup>a</sup> Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

<sup>b</sup> El valor p se compara con 0,0408 del valor alfa asignado para este análisis preliminar.

<sup>c</sup> Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

<sup>d</sup> Basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada.

Figura 3: Sobrevida global - Ensayo 3



Las muestras tumorales de archivo fueron evaluadas en cuanto a la expresión de PD-L1 tras completar el ensayo. En toda la población de estudio, el 22% (127/582) de los pacientes tuvieron resultados no cuantificables. De los 455 pacientes restantes, la proporción de pacientes en subgrupos determinados retrospectivamente sobre la base del análisis de PD-L1 usando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx fueron: 46% (209/455) PD-L1 negativos, definidos como <1% de células tumorales que expresan PD-L1, y 54% (246/455) con expresión de PD-L1, definidos como  $\geq 1\%$  de células tumorales que expresan PD-L1. Entre los 246 pacientes con tumores que expresan PD-L1, el 26% (65/246) tenía  $\geq 1\%$ , pero <5% de células tumorales con tinción positiva, el 7% (16/246) tenía  $\geq 5\%$  pero <10% de células tumorales con tinción positiva, y el 67% (165/246) tenía un porcentaje mayor o igual al 10% de células tumorales con tinción positiva. La Figura 4 resume los resultados de análisis preespecificados de la supervivencia en subgrupos determinados por el porcentaje de células tumorales que expresan PD-L1. La Figura 5 resume los resultados de análisis preespecificados de la supervivencia libre de progresión en subgrupos determinados por el porcentaje de células tumorales que expresan PD-L1.

Figura 4: Diagrama de bosque: SG (OS, por sus siglas en inglés) basada en la expresión de PD-L1 - Ensayo 3

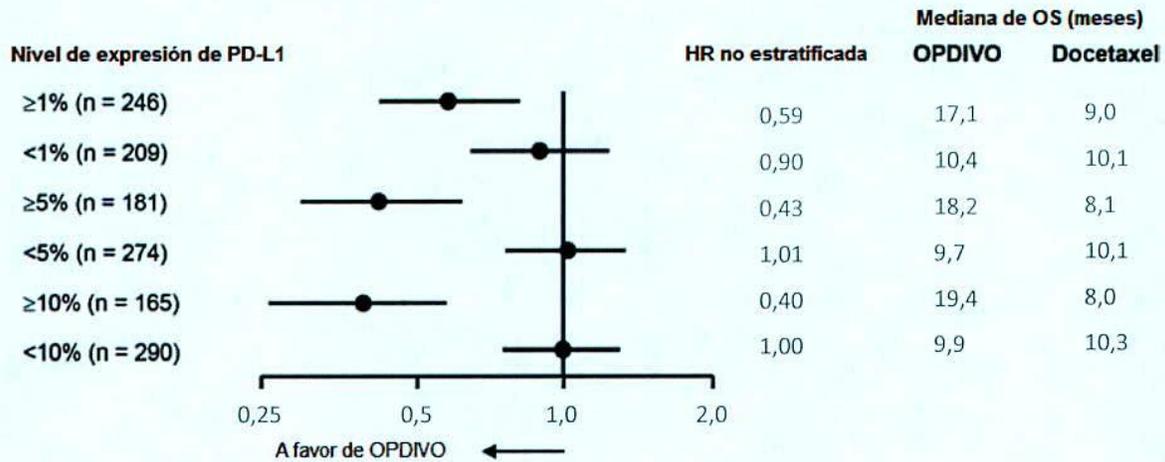
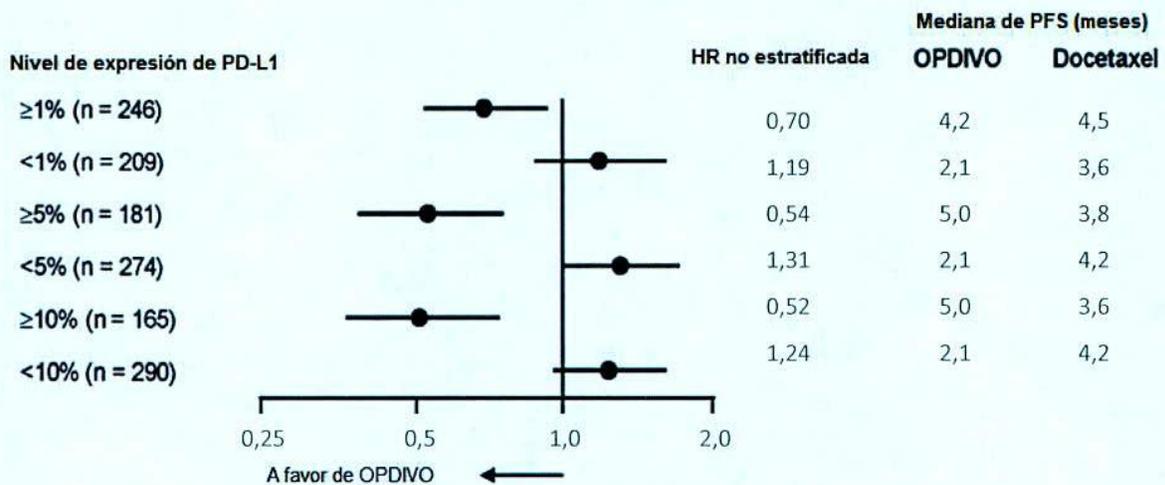


Figura 5: Diagrama de bosque: PFS basada en la expresión de PD-L1 - Ensayo 3



### 14.3 Carcinoma de células renales

El Ensayo 6 fue un estudio randomizado (1:1), de diseño abierto, en pacientes con RCC avanzado que experimentaron progresión de la enfermedad durante o después de uno o dos regímenes de terapia anti-angiogénica previa. Los pacientes debían tener un puntaje de rendimiento de Karnofsky (KPS) ≥70%, y fueron incluidos independientemente de su estado PD-L1. El Ensayo 6 excluyó a pacientes con cualquier antecedente o cuadro concurrente de metástasis cerebral, tratamiento previo con un inhibidor de mTOR, enfermedad autoinmune activa o afección médica que requiriera inmunosupresión sistémica. Los pacientes fueron

estratificados por región, grupo de riesgo según el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) y número de terapias anti-angiogénicas previas.

Los pacientes fueron randomizados a OPDIVO (n=410) administrado por vía intravenosa a razón de 3 mg/kg cada 2 semanas o everolimus (n=411) administrado por vía oral a razón de 10 mg por día. La mediana de la edad fue de 62 años (rango: 18 a 88), con un 40%  $\geq 65$  años de edad y un 9%  $\geq 75$  años de edad. La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (75%) y raza blanca (88%), y el 34% y 66% de los pacientes tenían un KPS basal del 70% al 80% y del 90% al 100%, respectivamente. La mayoría de los pacientes (77%) fueron tratados con una terapia anti-angiogénica previa. La distribución de pacientes por grupos de riesgo MSKCC fue 34% favorable, 47% intermedio y 19% malo.

Las primeras evaluaciones tumorales se llevaron a cabo 8 semanas después de la randomización y continuaron cada 8 semanas de allí en adelante durante el primer año y luego cada 12 semanas hasta la progresión o la discontinuación del tratamiento, lo que sucediera más tarde.

El principal criterio de valoración de la eficacia fue la sobrevida global (SG). El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG para los pacientes randomizados a OPDIVO en comparación con everolimus en el análisis preliminar preespecificado cuando se observaron 398 eventos (el 70% del número planeado de eventos para el análisis final) (Tabla 16 y Figura 6). El beneficio de la SG se observó independientemente del nivel de expresión de PD-L1.

Otros criterios de valoración incluyen las tasas de respuesta objetiva confirmada, que también se presentan en la Tabla 16.

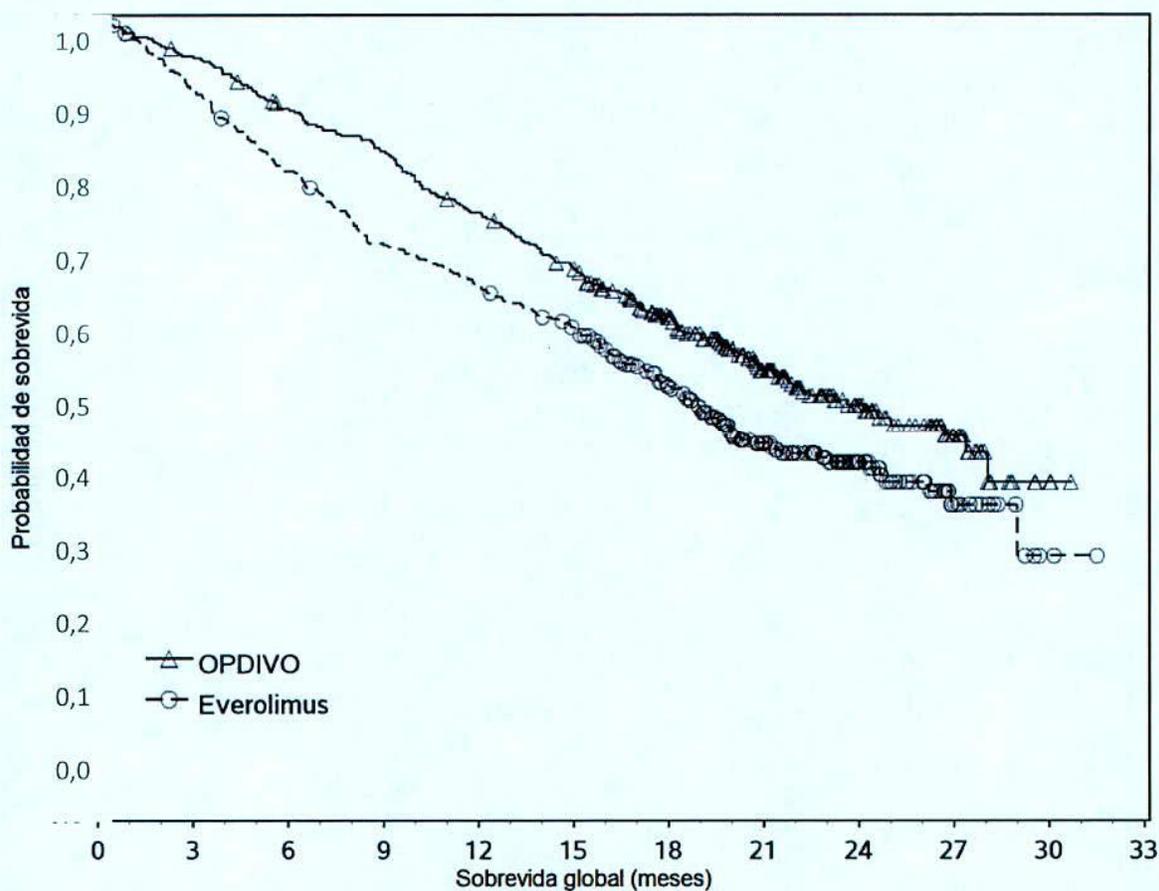
**Tabla 16: Resultados de eficacia - Ensayo 6**

	<b>OPDIVO (n=410)</b>	<b>Everolimus (n=411)</b>
<b>Sobrevida global</b>		
Eventos (%)	183 (45)	215 (52)
Mediana de sobrevida en meses (IC del 95%)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6; 23,1)
Relación de riesgo (IC del 95%)	0,73 <sup>a</sup> (0,60; 0,89)	
Valor p	0,0018 <sup>b</sup>	
<b>Tasa de respuesta objetiva confirmada (IC del 95%)</b>	21,5% (17,6; 25,8)	3,9% (2,2; 6,2)
Mediana de la duración de la respuesta en meses (IC del 95%)	23,0 (12,0; NE)	13,7 (8,3; 21,9)
Mediana del tiempo hasta el inicio de la respuesta confirmada en meses (mín., máx.)	3,0 (1,4; 13,0)	3,7 (1,5; 11,2)

<sup>a</sup> La relación de riesgo se obtiene a partir de un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado por grupo de riesgo MSKCC, número de terapias anti-angiogénicas previas y región, con el tratamiento como única covariable.

<sup>b</sup> El valor p se obtiene a partir de una prueba de rango logarítmico bilateral estratificada por grupo de riesgo MSKCC, número de terapias anti-angiogénicas previas y región. El correspondiente nivel de significación del límite de eficacia de O'Brien-Fleming es de 0,0148.

Figura 6: Sobrevida global - Ensayo 6



Número en riesgo

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

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

OPDIVO™ (NIVOLUMAB) se presenta de la siguiente forma:

Contenidos del envase
40 mg/4 mL en vial de dosis única
100 mg/10 mL en vial de dosis única

Conservar OPDIVO en condiciones de refrigeración a 2°C - 8°C. Proteger OPDIVO de la luz conservándolo en su envase original hasta el momento de usarlo. No congelar ni agitar.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Informar a los pacientes sobre el riesgo de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune que pueden requerir tratamiento con corticosteroides y la suspensión o discontinuación de OPDIVO, las cuales incluyen:

- Neumonitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico por cualquier cuadro nuevo o empeoramiento de tos, dolor de pecho o falta de aliento [*véase Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Colitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de diarrea o dolor abdominal severo [*véase Advertencias y Precauciones (5.2)*].
- Hepatitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de ictericia, náuseas o vómitos severos, dolor en el cuadrante derecho del abdomen, letargo, o formación fácil de hematomas o hemorragias [*véase Advertencias y Precauciones (5.3)*].
- Endocrinopatías: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de signos o síntomas de hipofisitis, insuficiencia adrenal, hipotiroidismo, hipertiroidismo y diabetes mellitus [*véase Advertencias y Precauciones (5.4)*].
- Nefritis y disfunción renal: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de signos o síntomas de nefritis, que incluyen disminución de la producción de orina, sangre en la orina, hinchazón de tobillos, pérdida del apetito, y cualquier otro síntoma de disfunción renal [*véase Advertencias y Precauciones (5.5)*].
- Erupción: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de erupción [*véase Advertencias y Precauciones (5.6)*].
- Encefalitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de signos o síntomas neurológicos de encefalitis [*véase Advertencias y Precauciones (5.7)*].
- Reacciones a la infusión: Advertir a los pacientes sobre el potencial riesgo de reacciones a la infusión [*véase Advertencias y Precauciones (5.9)*].
- Mujeres en edad fértil: Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el potencial riesgo para el feto y que deben informar a su médico en caso de embarazo o sospecha de embarazo [*véase Advertencias y Precauciones (5.10), Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con OPDIVO y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de OPDIVO [*véase Uso en Poblaciones Específicas (8.3)*].
- Lactancia: Advertir a las mujeres que no deben amamantar mientras toman OPDIVO [*véase Uso en Poblaciones Específicas (8.2)*].

## *INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE*

### **OPDIVO™**

### **NIVOLUMAB**

### **Solución Inyectable para Infusión Intravenosa**

### **40 mg/4 mL y 100 mg/10 mL**

Lea esta Información para el Paciente antes de iniciar su tratamiento con OPDIVO y antes de cada infusión, ya que puede haber nueva información. Si su médico le prescribe OPDIVO en combinación con ipilimumab, lea también la Información para el Paciente que se entrega con ipilimumab. Esta Información para el Paciente no reemplaza la conversación con su médico acerca de su condición médica o su tratamiento.

#### **¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre OPDIVO?**

OPDIVO es un medicamento que puede tratar su melanoma, cáncer de pulmón o cáncer de riñón al trabajar junto con su sistema inmunológico. OPDIVO puede hacer que su sistema inmunológico ataque órganos y tejidos normales en muchas áreas del cuerpo, y puede afectar la manera en que éstos funcionan. Estos problemas a veces pueden volverse graves o poner el riesgo la vida, y pueden resultar mortales. Estos problemas pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, o incluso después de finalizado el tratamiento. Algunos de estos problemas pueden ocurrir con más frecuencia cuando OPDIVO se usa en combinación con ipilimumab.

#### **Llame a su médico o visítelo de inmediato si desarrolla cualquier síntoma de los siguientes problemas, o si estos síntomas empeoran:**

**Problemas pulmonares (neumonitis).** Los síntomas de la neumonitis pueden incluir:

- nuevo cuadro o empeoramiento de tos
- dolor de pecho
- falta de aliento

**Problemas intestinales (colitis), que pueden llevar a desgarros u perforaciones en los intestinos.** Los signos y síntomas de colitis pueden incluir:

- diarrea (heces sueltas) o más movimientos intestinales que los habituales
- sangre en las heces o con aspecto alquitranado, heces oscuras y pegajosas
- dolor o molestia severa en el área del estómago (abdomen)

**Problemas hepáticos (hepatitis).** Los signos y síntomas de hepatitis pueden incluir:

- color amarillento de la piel o la parte blanca de los ojos
- náuseas o vómitos graves
- dolor en el lado derecho del área del estómago (abdomen)
- aturdimiento
- orina oscura (color té)
- sangrado o formación de hematomas más fácilmente de lo habitual
- sensación de menor apetito del habitual

**Problemas de las glándulas hormonales (en especial, tiroides, pituitaria, glándulas suprarrenales y páncreas).** Los signos y síntomas de que sus glándulas hormonales no están funcionando bien pueden incluir los siguientes:

- dolores de cabeza que no desaparecen o dolores de cabeza inusuales
- cansancio extremo
- aumento de peso o pérdida de peso
- mareos o desmayos
- cambios en el estado de ánimo o la conducta, tales como menor impulso sexual, irritabilidad u olvidos
- pérdida del cabello
- sensación de frío
- constipación
- voz más grave
- sed excesiva o abundante cantidad de orina

**Problemas renales, incluidas nefritis y falla renal.** Los signos de problemas renales pueden incluir:

- menor producción de orina
- sangre en la orina
- hinchazón de tobillos
- pérdida del apetito

**Inflamación del cerebro (encefalitis).** Los signos y síntomas de encefalitis pueden incluir:

- dolor de cabeza
- fiebre
- cansancio o debilidad
- confusión
- problemas de la memoria

- somnolencia
- ilusiones ópticas o auditivas (alucinaciones)
- convulsiones
- rigidez en el cuello

**Problemas de piel.** Los signos y síntomas de problemas de piel pueden incluir:

- erupción
- picazón
- ampollamiento de la piel
- úlceras en la boca u otras membranas mucosas

**Problemas en otros órganos.** Los signos de estos problemas pueden incluir:

- cambios en la vista
- dolor muscular o articular severo o persistente
- debilidad muscular severa

**La obtención de tratamiento médico inmediato puede evitar que estos problemas se tornen más serios.**

Su médico lo analizará para detectar estos problemas durante el tratamiento con OPDIVO. Podrá tratarlo con corticosteroides o terapia de reemplazo hormonal. Si usted presenta efectos secundarios severos, su médico quizá también deba demorar o interrumpir completamente el tratamiento con OPDIVO.

### **¿Qué es OPDIVO?**

OPDIVO es un medicamento de venta bajo receta usado para tratar:

- **un tipo de cáncer de piel llamado melanoma**  
**OPDIVO puede ser usado como monoterapia cuando su melanoma:**
  - se ha extendido o no puede extirparse por vía quirúrgica (melanoma avanzado), o
  - tiene un gen BRAF anormal, y usted ha intentado con otros medicamentos (ipilimumab y un inhibidor de BRAF) pero estos no funcionaron o ya no están funcionando.**OPDIVO puede ser usado en combinación con el medicamento ipilimumab cuando su melanoma:**
  - se ha extendido o no puede extirparse por vía quirúrgica (melanoma avanzado).
- **un tipo de cáncer de pulmón en estadio avanzado (llamado cáncer de pulmón de células no pequeñas)**  
**OPDIVO puede ser usado cuando su cáncer de pulmón:**
  - se ha extendido o ha crecido, **y,**
  - usted ha utilizado quimioterapia que contiene platino, y esta no funcionó o ya no está funcionando.

Si su tumor tiene un gen EGFR o ALK anormal, usted también debe haber intentado una terapia aprobada para tumores con estos genes anormales, **y** esta no funcionó o ya no está funcionando.

- **cáncer de riñón (carcinoma de células renales)**

- OPDIVO se puede usar cuando su cáncer se ha extendido o ha crecido luego del tratamiento con otras medicaciones contra el cáncer

Se desconoce si OPDIVO es seguro y efectivo en niños de menos de 18 años de edad.

## ¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir OPDIVO?

### Antes de recibir OPDIVO, informe a su médico si usted:

- tiene problemas del sistema inmunológico, tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o lupus
- ha tenido un trasplante de órgano
- tiene problemas pulmonares o respiratorios
- tiene problemas hepáticos
- tiene alguna otra afección médica
- está embarazada o planea quedar embarazada. OPDIVO puede dañar a su bebé por nacer.

Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben usar un método efectivo de control natal durante el tratamiento y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de OPDIVO. Consulte a su médico sobre los métodos anticonceptivos que puede usar durante este período.

Informe a su médico inmediatamente si queda embarazada durante el tratamiento con OPDIVO.

- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si OPDIVO pasa a la leche materna. No amamante durante su tratamiento con OPDIVO.

### **Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas, y suplementos a base de hierbas.**

Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista de ellos para mostrarle a su médico y farmacéutico cuando obtenga un nuevo fármaco.

## ¿Cómo recibiré OPDIVO?

- Su médico le administrará OPDIVO a través de una vía intravenosa (IV) durante 60 minutos.
- OPDIVO se administra generalmente cada 2 semanas.
- Cuando se usa en combinación con ipilimumab, OPDIVO generalmente se administra cada 3 semanas, por un total de 4 dosis. Ipilimumab se administrará el mismo día. Luego de esto, OPDIVO se administrará como agente único cada 2 semanas.
- Su médico decidirá el tratamiento que necesita.

- Su médico le realizará análisis de sangre para detectar efectos secundarios.
- Si usted falta a alguna cita, llame a su médico lo antes posible para reprogramarla.

### **¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de OPDIVO?**

**OPDIVO puede causar efectos adversos serios que incluyen:**

- **Véase "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre OPDIVO?"**
- **Reacciones graves a la infusión.** Infórmele inmediatamente a su médico o enfermera si usted tiene estos síntomas durante la infusión de OPDIVO:
  - escalofríos o temblores
  - picazón o erupción
  - enrojecimiento
  - dificultad para respirar
  - mareos
  - fiebre
  - sensación de desmayo

**El efecto adverso más común de OPDIVO cuando se utiliza como monoterapia en personas con melanoma incluyen:**

- sensación de cansancio
- erupción
- dolor en músculos, huesos y articulaciones
- picazón de piel

Los efectos adversos más comunes de OPDIVO cuando se usa en combinación con ipilimumab incluyen:

- erupción
- picazón
- inflamación de los intestinos (colitis). **Véase "Cuál es la información más importante que debo saber sobre OPDIVO?"**
- dolor de cabeza
- vómitos

**Los efectos secundarios más comunes de OPDIVO en personas con cáncer de pulmón de células no pequeñas incluyen:**

- sensación de cansancio
- dolor en músculos, huesos y articulaciones
- disminución del apetito
- tos
- constipación

**Los efectos secundarios más comunes de OPDIVO en personas con carcinoma de células renales incluyen:**

- sensación de cansancio
- falta de aliento
- dolor de músculos, huesos y articulaciones
- disminución del apetito
- tos
- náuseas
- diarrea
- constipación
- erupción

**OPDIVO también puede causar reacciones alérgicas serias** (en menos de 1 en 100 pacientes). Informe a su médico o busque atención médica de inmediato si percibe estos síntomas dentro de las 24 horas posteriores a haber recibido OPDIVO:

- urticaria (manchas rojas que pican), erupción, picazón o inflamación de labios, lengua, garganta o rostro;
- falta de aliento, estornudos o tos súbita;
- mareos, sensación de desmayo o palpitaciones (sensación de que el corazón late muy rápido o aletea).

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece.

Éstos no son todos los posibles efectos secundarios de OPDIVO. Para más información, consulte con su médico o farmacéutico. Comuníquese con su médico para obtener asesoramiento sobre efectos secundarios.

**Información general sobre el uso seguro y efectivo de OPDIVO**

Los medicamentos a veces se recetan con fines distintos de los enumerados en un folleto de Información para el Paciente. Si usted desea recibir más información sobre OPDIVO, consulte con su médico. Puede pedirle a su médico la información sobre OPDIVO que se destina a los profesionales médicos.

Para más información visite [www.OPDIVO.com](http://www.OPDIVO.com).

### **¿Cuáles son los ingredientes de OPDIVO?**

**Ingrediente activo:** nivolumab

**Ingredientes inactivos:** manitol, ácido pentético, polisorbato 80, cloruro de sodio, citrato de sodio dihidrato y agua para uso inyectable. Puede contener ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio.

### **CONSULTE A SU MÉDICO**

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Manatí, Puerto Rico, EEUU

Para: Bristol-Myers Squibb Company - EEUU

1355163A0

Noviembre 2015