



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 1935

BUENOS AIRES, 29 FEB 2016

VISTO el Expediente N° 1-47-4540-15-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB CO., representada en el país por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto OPDIVO/NIVOLUMAB, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 3397/12.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 1935

Que a fojas 6853 a 6857 se encuentra el informe de evaluación preclínica emitido por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos, a fojas 7341 a 7351 el informe de evaluación de datos clínicos de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y a fs. 6819 a 6851 y 7355 a 7358 el Informe Técnico y el Informe de Evaluación Final y Conclusiones respectivamente, ambos correspondientes a la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofarmacos e informe complementario de fojas 7359 sobre prospectos aprobados, mediante los cuales se concluye que el producto cuya autorización se solicita presenta un aceptable balance riesgo-beneficio, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto OPDIVO para la indicación solicitada.

Que asimismo, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofarmacos, enumera las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que en atención a que se trata de una nueva entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá cumplir con el plan de gestión de riesgo presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) mediante expediente N° 1-47-4756-15-1 a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 1935

Biológicos y Radiofármacos del INAME; 3) que considera necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto. Dichos informes deberán dirigirse a la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto, 6) deberá proporcionarse a todos los profesionales sanitarios que vayan a utilizar el medicamento, una guía que contenga la información importante sobre como usar el medicamento así como del material informativo que puedan ofrecer a los pacientes .

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para

Handwritten signature and initials



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 1935

todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución, y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunos de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA's) incluidos en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir al producto OPDIVO/ NIVOLUMAB dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcriptos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 1935

Por ello,

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB CO., representada en el país por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial OPDIVO y nombre genérico NIVOLUMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2 será importada a la República Argentina por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los prospectos, prospectos de información para el paciente, rótulos y etiquetas que obran a fojas 7141 a 7194, 7195 a 7248 y 7249 a 7301 para prospectos; fojas 7302 a 7308, 7309 a 7315 y 7316 a 7322 para prospectos de información para el paciente, rótulos y Etiquetas para OPDIVO 40mg/4ml: para Rótulos 7323 a 7324, 7329 a 7330, 7335 a 7336, para Etiquetas 7327, 7333, 7339; Rótulos y etiquetas para OPDIVO 100 mg/10ml: Rótulos fojas 7325 a 7326, 7331 a 7332, 7337 a 7338, para Etiquetas 7328, 7334 y 7340; desglosándose las fojas 7195 a 7248 para prospectos, 7302



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 1935

a 7308 para prospectos de información para el paciente, 7323 a 7324 y 7325 a 7326 para rótulos, 7327 y 7328 para Etiquetas.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondiente.

ARTICULO 5°- Establécese que la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. representante de BRISTOL MYERS SQUIBB CO., deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

ARTICULO 6° - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7° - Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 1935

ARTÍCULO 8º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 9º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-4540-15-2

DISPOSICIÓN N° **1935**

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

1935
29 FEB 2016



Bristol-Myers Squibb

Proyecto de Prospecto

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.

INDICACIONES Y USO

Melanoma irresecable o metastásico

- OPDIVO™ (NIVOLUMAB) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (wild-type).
- OPDIVO (nivolumab) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación BRAF V600.
- OPDIVO (nivolumab), en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC)

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.

Carcinoma de células renales (RCC)

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.

POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada para Melanoma

La dosis recomendada de OPDIVO 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.

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. 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.

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.

Dosis recomendada para RCC

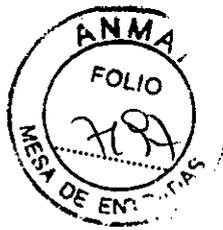
La dosis recomendada de OPDIVO es de 3 mg/kg administrada en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis recomendada

Las recomendaciones para modificar la dosis de OPDIVO se proporcionan en la Tabla 1. Cuando OPDIVO se administra en combinación con ipilimumab, si se suspende OPDIVO, también se debe suspender ipilimumab.

No hay modificaciones de dosis recomendadas para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

1935



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.

UP

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 ^a
	Diarrea o colitis de Grado 3	Suspender la dosis ^a cuando se administra como monoterapia
		Discontinuar permanentemente cuando se administra con ipilimumab
	Diarrea o colitis de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Neumonitis	Neumonitis de Grado 2	Suspender la dosis ^a
	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 ^a
	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 ^a
	Hipofisitis de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Insuficiencia adrenal	Insuficiencia adrenal de Grado 2	Suspender la dosis ^a
	Insuficiencia adrenal de Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Diabetes mellitus tipo I	Hiper glucemia de Grado 3	Suspender la dosis ^a
	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 ^a
	Creatinina sérica más de 6 veces el límite superior del rango normal	Discontinuar permanentemente
Erupción	Erupción de Grado 3	Suspender la dosis ^a
	Erupción de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Encefalitis	Signos o síntomas neurológicos moderados o severos de reciente aparición	Suspender la dosis ^a
	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 ^a
	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

*La toxicidad se calificó según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0 (NCI CTCAE v4).

^a Reiniciar el tratamiento cuando la reacción adversa vuelva a Grado 0 o 1.

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 proteináceas 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

1935



- 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.

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 dosis única.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Neumonitis mediada por la respuesta inmune

Se produjeron casos de neumonitis 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, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune con resultado fatal en el 0,3% (5/1903) 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 501 pacientes con melanoma que recibieron OPDIVO con ipilimumab, en el Ensayo 4 (n=94), el Ensayo 7 (n=313) y en un estudio adicional de hallazgo de dosis (n=94), se produjo neumonitis fatal mediada por la respuesta inmune en el 0,2% (1/501) de los pacientes. En el Ensayo 4, hubo seis pacientes más que murieron sin resolución de los hallazgos respiratorios anormales.

UR
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

1935



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).

Melanoma

OPDIVO como monoterapia

En los Ensayos 1, 5 y 7, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (14/787) de los pacientes que recibieron OPDIVO: dos pacientes con neumonitis de Grado 3 y 12 pacientes con neumonitis de Grado 2. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 2,2 meses (rango: 25 días a 9,7 meses). La neumonitis de Grado 3 condujo a la discontinuación permanente en un paciente (0,1%), y la neumonitis de Grado 2 llevó a la suspensión de OPDIVO en ocho pacientes (1,0%). Los 14 pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 18 días (rango: 4 días a 1,2 meses). Se produjo la resolución completa (definida como la resolución completa de los síntomas con finalización de los corticosteroides) en 11 pacientes. Ninguno de los siete pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución presentaron recurrencia de la neumonitis.

OPDIVO con ipilimumab

En los Ensayos 4 y 7, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: 1 caso de neumonitis fatal, 6 de Grado 3, 17 de Grado 2 y 1 de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y de ipilimumab en nueve pacientes (2,2%), y a la suspensión de OPDIVO y de ipilimumab en 15 pacientes (3,7%). Veintiún pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Un paciente con neumonitis de Grado 2 requirió ácido micofenólico además de altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en 17 pacientes. Entre los ocho pacientes que reiniciaron OPDIVO con ipilimumab, uno presentó recurrencia de la neumonitis mediada por la respuesta inmune.

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.

JP

1935



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.

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 con 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.

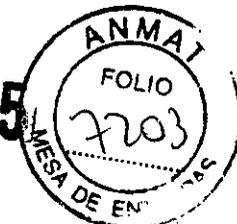
Cuando se administra como monoterapia, suspender OPDIVO por colitis moderada o severa (Grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de colitis potencialmente mortal (Grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar OPDIVO.

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.

Melanoma

OPDIVO como monoterapia

En los Ensayos 1, 5 y 7, se produjo diarrea o colitis en el 31% (242/787) de los pacientes. Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 4,1% (32/787) de los pacientes: 20 pacientes con colitis de Grado 3, 10 pacientes con colitis de Grado 2 y dos pacientes con colitis de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 5,6 meses (rango: 3 días a 13,1 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en siete pacientes (0,9%) y a la suspensión de OPDIVO en seis pacientes (0,8%). Treinta pacientes recibieron altas dosis de



corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 4,2 meses (rango: 3 días a 9,3 meses). Tres pacientes con colitis de Grado 2 o 3 requirieron la adición de infliximab a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa (definida como una mejora hasta alcanzar la condición basal con finalización de los corticosteroides) en 17 pacientes. Entre los nueve pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución, dos presentaron recurrencia de la colitis mediada por la respuesta inmune.

OPDIVO con ipilimumab

En los Ensayos 4 y 7, se produjo diarrea o colitis en el 56% (228/407) de los pacientes. Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes: 2 pacientes con colitis de Grado 4, 60 pacientes con colitis de Grado 3, 32 pacientes con colitis de Grado 2, y 13 pacientes con colitis de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y de ipilimumab en 64 pacientes (16%), o a la suspensión de OPDIVO y de ipilimumab en 30 pacientes (7%). Ciento tres pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 11,7 meses). Veinticinco pacientes requirieron la adición de infliximab a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en 80 pacientes. Entre los 29 pacientes que reiniciaron OPDIVO con ipilimumab tras la resolución, ocho presentaron recurrencia de la colitis mediada por la respuesta inmune. 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

1935



presentaron una resolución completa. Entre los nueve pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución, cuatro no tuvieron recurrencia de la diarrea o colitis.

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 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (Grado 2), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), 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).

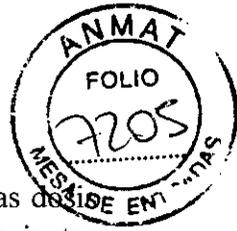
Melanoma

OPDIVO como monoterapia

En los Ensayos 1, 5 y 7, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 2,3% (18/787) de los pacientes que recibieron OPDIVO: 3 pacientes con hepatitis de Grado 4, 11 pacientes con hepatitis de Grado 3, y 4 pacientes con hepatitis de Grado 2. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,7 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en cinco pacientes (0,6%) y a la suspensión de OPDIVO en seis pacientes (0,8%). Los 18 pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 28 días (rango: 5 días a 2 meses). Un paciente con hepatitis de Grado 3 requirió la adición de ácido micofenólico a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa (definida como una mejora hasta alcanzar la condición basal con finalización de los corticosteroides) en 13 pacientes. Entre los cuatro pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución, uno presentó recurrencia de la hepatitis mediada por la respuesta inmune.

OPDIVO con ipilimumab

En los Ensayos 4 y 7, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: 8 pacientes con hepatitis de Grado 4, 37 pacientes con hepatitis de Grado 3, 5 pacientes con hepatitis de Grado 2, y 1 paciente con hepatitis de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y de ipilimumab en 26 pacientes (6%), y a la suspensión de OPDIVO y de ipilimumab en 21 pacientes (5%). Cuarenta y siete pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Un paciente (con hepatitis de Grado 3) requirió infliximab, y cuatro pacientes (tres pacientes con elevaciones de transaminasas de Grado 3 o 4, y un paciente



con hepatitis autoinmune de Grado 3) requirieron ácido micofenólico además de las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en 38 pacientes. Entre los nueve pacientes que reiniciaron OPDIVO con ipilimumab tras la resolución, uno presentó recurrencia de la hepatitis.

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 anomalías 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 anomalías 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.

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).

Melanoma

UP

OPDIVO como monoterapia

En los Ensayos 1, 5 y 7, se produjo hipofisitis en el 0,9% (7/787) de los pacientes: dos pacientes con hipofisitis de Grado 3, tres pacientes con hipofisitis de Grado 2, y dos pacientes con hipofisitis de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,5 meses (rango: 1,6 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la suspensión de OPDIVO en un paciente (0,1%). Tres pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 22 días (rango: 5 a 26 días).

OPDIVO con ipilimumab

En los Ensayos 4 y 7, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes: 8 pacientes con hipofisitis de Grado 3, 25 pacientes con hipofisitis de Grado 2, y 3 pacientes con hipofisitis de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y de ipilimumab en cuatro pacientes (1,0%), y a la suspensión de OPDIVO y de ipilimumab en 16 pacientes (3,9%). Veinte pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

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

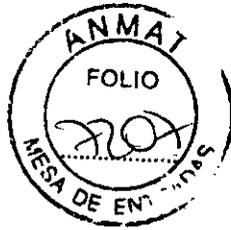
Se puede producir insuficiencia adrenal con el tratamiento con OPDIVO. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal durante y después del tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de insuficiencia 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).

Melanoma

OPDIVO como monoterapia

En los Ensayos 1, 5 y 7, se produjo insuficiencia adrenal en el 1% (8/787) de los pacientes: dos pacientes con insuficiencia adrenal de Grado 3, cinco pacientes con insuficiencia adrenal de Grado 2, y un paciente con insuficiencia adrenal de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,6 meses (rango: 15 días a 5,0 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la suspensión de OPDIVO en cuatro pacientes (0,5%). Un paciente recibió altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante 11 días.

1935



OPDIVO con ipilimumab

En los Ensayos 4 y 7, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes: un paciente con insuficiencia adrenal de Grado 4, siete pacientes con insuficiencia adrenal de Grado 3, 11 pacientes con insuficiencia adrenal de Grado 2, y dos pacientes con insuficiencia adrenal de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y de ipilimumab en dos pacientes (0,5%), y a la suspensión de OPDIVO y de ipilimumab en siete pacientes (1,7%). Siete pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

NSCLC

En el Ensayo 3, el 0,3% (1/287) 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 los Ensayos 1, 5 y 7, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis en el 9% (73/787) de los pacientes: un paciente con hipotiroidismo de Grado 3, 37 pacientes con hipotiroidismo de Grado 2 y 35 pacientes con hipotiroidismo de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: 15 días a 13,8 meses). Se produjo la resolución en 26 pacientes. El manejo del hipotiroidismo incluyó levotiroxina en 56 pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 4,4% (35/787) de los pacientes que recibieron OPDIVO: un paciente con hipertiroidismo de Grado 3, 12 pacientes con hipertiroidismo de Grado 2 y 22 pacientes con hipertiroidismo de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,4 meses (rango: 1 día a 13,4 meses). Se produjo la resolución en 27 pacientes. El manejo del hipertiroidismo incluyó metimazol (cinco pacientes), carbimazol (cuatro pacientes) y propiltiouracilo (dos pacientes).

UP

1935



OPDIVO con ipilimumab

En los Ensayos 4 y 7, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis en el 22% (89/407) de los pacientes: seis pacientes con hipotiroidismo de Grado 3, 47 pacientes con hipotiroidismo de Grado 2 y 36 pacientes con hipotiroidismo de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Se produjo la resolución en 40 pacientes. El manejo del hipotiroidismo incluyó levotiroxina (65 pacientes).

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: cuatro pacientes con hipertiroidismo de Grado 3, 17 pacientes con hipertiroidismo de Grado 2 y 13 pacientes con hipertiroidismo de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Se produjo la resolución en 32 pacientes. El manejo del hipertiroidismo incluyó metimazol (diez pacientes) y carbimazol (ocho pacientes).

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 la hormona estimulante de la tiroides (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 temporariamente 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

OPDIVO como monoterapia

En los Ensayos 1, 5 y 7, se produjo diabetes mellitus o cetoacidosis diabética en el 0,8% (6/787) de los pacientes: dos pacientes con eventos de Grado 3, tres pacientes con eventos de Grado 2 y un paciente con evento de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,6 meses (rango: 1,4 a 12 meses). Cuatro pacientes iniciaron tratamiento con insulina, y cuatro pacientes iniciaron tratamiento hipoglucémico oral.

OPDIVO con ipilimumab

En los Ensayos 4 y 7, se produjo diabetes mellitus o cetoacidosis diabética en el 1,5% (6/407) de los pacientes: tres pacientes con eventos de Grado 4, un paciente con evento de Grado 3, un paciente con evento de Grado 2 y un paciente con evento de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses). La diabetes de Grado 4 condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y de ipilimumab en un paciente, y la diabetes de Grado 3 condujo a la suspensión de OPDIVO y de ipilimumab en un paciente. Seis pacientes iniciaron tratamiento con insulina, y cuatro pacientes iniciaron tratamiento hipoglucémico oral.

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.

UP

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).

Melanoma

OPDIVO como monoterapia

En los Ensayos 1, 5 y 7, se produjo nefritis y disfunción renal de cualquier grado en el 5% (40/787) de los pacientes. Se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 0,8% (6/787) de los pacientes: cuatro pacientes con casos de Grado 3 y dos pacientes con casos de Grado 2. La mediana del tiempo hasta el inicio de la nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune fue de 4,8 meses (rango: 1 a 7,5 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la suspensión de OPDIVO en cuatro pacientes (0,5%). Seis pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 16 días (rango: 1 día a 9,9 meses). Se produjo la resolución completa (definida como una mejora hasta alcanzar la condición basal con finalización de los corticosteroides) en tres pacientes. Tres pacientes reiniciaron OPDIVO tras la resolución, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

OPDIVO con ipilimumab

En los Ensayos 4 y 7, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes: cuatro pacientes con casos de Grado 4, tres pacientes con casos de Grado 3 y dos pacientes con casos de Grado 2. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO y de ipilimumab en tres pacientes (0,7%), y a la suspensión de OPDIVO y de ipilimumab en dos pacientes (0,5%). Seis pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en nueve pacientes. Dos pacientes reiniciaron OPDIVO con ipilimumab tras la resolución, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

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.

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).

Melanoma

OPDIVO como monoterapia

En los Ensayos 1, 5 y 7, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (72/787) de los pacientes: siete pacientes con erupción de Grado 3, 15 pacientes con erupción de Grado 2 y 50 pacientes con erupción de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: 3 días a 13,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en un paciente (0,1%) y a la suspensión de OPDIVO en seis pacientes (0,8%). Siete pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 15 días (rango: 4 días a 1,0 meses). Se produjo la resolución completa (definida como la resolución completa de los síntomas, con finalización de los corticosteroides) en 32 pacientes (44%). Entre los 35 pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución, uno presentó recurrencia.

OPDIVO con ipilimumab

En los Ensayos 4 y 7, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes: 15 pacientes con erupción de Grado 3, 31 pacientes con erupción de Grado 2 y 46 pacientes con erupción de Grado 1. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días

(rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO y de ipilimumab en dos pacientes (0,5%), y a la suspensión de OPDIVO y de ipilimumab en 16 pacientes (3,9%). Dieciséis pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en 43 pacientes. Entre los 54 pacientes que reiniciaron OPDIVO e ipilimumab tras la resolución, tres presentaron recurrencia.

NSCLC

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.

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.

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. En el Ensayo 7, se identificó encefalitis en un paciente que recibió OPDIVO con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.



1935

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

Se pueden producir otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas con OPDIVO. 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.

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, 6 y 7 (n=1887), se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas: uveítis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis y sarcoidosis.

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.

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. 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

En los Ensayos 1, 5 y 7, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,7% (21/787) de los pacientes que recibieron OPDIVO: dos pacientes con casos de Grado 3, ocho pacientes con casos de Grado 2 y 11 pacientes con casos de Grado 1. En los Ensayos 4 y 7, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: seis pacientes con casos de Grado 2 y cuatro pacientes con casos de Grado 1.

NSCLC

En el Ensayo 3, se produjeron reacciones a la infusión de Grado 2 que requirieron corticosteroides en el 1,0% (3/287) de los pacientes que recibieron OPDIVO.

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.

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.

REACCIONES ADVERSAS

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

- Neumonitis mediada por la respuesta inmune
- Colitis mediada por la respuesta inmune
- Hepatitis mediada por la respuesta inmune
- Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune
- Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune
- Erupción mediada por la respuesta inmune
- Encefalitis mediada por la respuesta inmune
- Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune
- Reacciones a la infusión

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 1903 pacientes enrolados en los Ensayos 1, 3, 5, 6, 7, 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. Además, las reacciones adversas clínicamente significativas de OPDIVO con ipilimumab fueron evaluadas en 501 pacientes con melanoma enrolados en el Ensayo 4 (n=94), el Ensayo 7 (n=313) o un estudio adicional de hallazgo de dosis (n=94) en donde se administró OPDIVO con ipilimumab en dosis de OPDIVO que

JP

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.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a OPDIVO como monoterapia en el Ensayo 1, 5 y 7, y a OPDIVO con ipilimumab en el Ensayo 7, los cuales son ensayos randomizados, con control activo, realizados en pacientes con melanoma irreseccable 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, del Ensayo 6, que es un ensayo randomizado en pacientes con RCC avanzado.

Melanoma irreseccable o metastásico

Melanoma metastásico previamente tratado

La seguridad de OPDIVO como monoterapia fue evaluada en el Ensayo 1, un estudio randomizado, abierto, en el cual 370 pacientes con melanoma irreseccable 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/m² cada 3 semanas o la combinación de carboplatino AUC 6 cada 3 semanas más paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas. La mediana de la duración de la exposición fue de 5,3 meses (rango: 1 día a 13,8+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y 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

1935



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			
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^a	21	0,4	7	0
Prurito	19	0	3,9	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	17	0	6	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^b	11	0	2,0	0
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Edema periférico	10	0	5	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

a 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 acneiforme.

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

VP

Trastornos del sistema nervioso: mareos, neuropatía periférica y sensorial

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, vitiligo, 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 ^a			
	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).

Melanoma metastásico no tratado previamente

Ensayo 5

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 irrecesable 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/m² cada 3 semanas (n=205). La mediana de la duración de la exposición fue de 6,5 meses (rango: 1 día a 16,6 meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron OPDIVO durante 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

1935



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-glutamyltransferasa (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				
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fatiga	49	1,9	39	3,4
Edema ^a	12	1,5	4,9	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^b	32	2,9	25	2,4
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^c	28	1,5	12	0
Prurito	23	0,5	12	0
Eritema	10	0	2,9	0
Vitíligo	11	0	0,5	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^d	17	0	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

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

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

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 ^a			
	OPDIVO		Dacarbazina	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Aumento de ALT	25	3,0	19	0,5
Aumento de AST	24	3,6	19	0,5
Aumento de fosfatasa alcalina	21	2,6	14	1,6
Aumento de bilirrubina	13	3,1	6	0

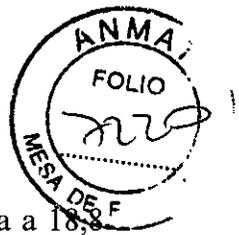
^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 194 a 197 pacientes) y grupo de dacarbazina (rango: 186 a 193 pacientes).

Ensayo 7

La seguridad de OPDIVO, administrado con ipilimumab o como agente único, fue evaluada en el Ensayo 7, un ensayo randomizado (1:1:1), a doble ciego, en el cual 937 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico no tratados previamente recibieron:

- OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO 3 mg/kg como monoterapia cada 2 semanas (rama de OPDIVO más ipilimumab; n=313),
- OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas (rama de OPDIVO; n=313), o
- Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas por hasta 4 dosis (rama de ipilimumab; n=311).

1935



La mediana de la duración de la exposición a OPDIVO fue de 2,8 meses (rango: 1 día a 18,8 meses) para la rama de OPDIVO más ipilimumab, y de 6,6 meses (rango: 1 día a 17,3 meses) para la rama de OPDIVO. En la rama de OPDIVO más ipilimumab, el 39% estuvo expuesto a OPDIVO durante ≥ 6 meses y el 24% estuvo expuesto durante > 1 año. En la rama de OPDIVO, el 53% estuvo expuesto durante ≥ 6 meses y el 32% durante > 1 año.

El Ensayo 7 excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, una afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (más de 10 mg diarios de equivalentes de prednisona) u otra medicación inmunosupresora dentro de los 14 días del inicio de la terapia del estudio, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, o antecedentes de VIH.

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

En el Ensayo 7, las reacciones adversas serias (73% y 37%), las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación permanente (43% y 14%) o a la demora de la dosis (55% y 28%), y las reacciones adversas de Grado 3 o 4 (72% y 44%) se produjeron todas con mayor frecuencia en pacientes de la rama de OPDIVO más ipilimumab que en la rama de OPDIVO.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 10\%$) en la rama de OPDIVO más ipilimumab y en la rama de OPDIVO, respectivamente, fueron diarrea (13% y 2,6%), colitis (10% y 1,6%) y pirexia (10% y 0,6%). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la discontinuación de ambos fármacos en la rama de OPDIVO más ipilimumab y de OPDIVO en la rama de OPDIVO, respectivamente, fueron diarrea (8% y 1,9%), colitis (8% y 0,6%), aumento de ALT (4,8% y 1,3%), aumento de AST (4,5% y 0,6%) y neumonitis (1,9% y 0,3%). Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de OPDIVO más ipilimumab fueron fatiga, erupción, diarrea, náuseas, pirexia, vómitos y disnea. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en la rama de OPDIVO fueron fatiga, erupción, diarrea y náuseas. La Tabla 6 sintetiza la incidencia de reacciones adversas que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes de cualquiera de las ramas que contenían OPDIVO en el Ensayo 7.

VP

Tabla 6: Reacciones adversas seleccionadas que se produjeron en $\geq 10\%$ de los pacientes de la rama de OPDIVO más ipilimumab o la rama de OPDIVO y con mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas de $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (Ensayo 7)

Clase de sistema y órgano/ Término preferido	Porcentaje (%) de pacientes					
	OPDIVO más ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración						
Fatiga ^a	59	6	53	1,9	50	3,9
Pirexia	37	1,6	14	0	17	0,6
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo						
Erupción ^b	53	5	40	1,6	42	3,9
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	52	11	31	3,8	46	8
Náuseas	40	3,5	28	0,6	29	1,9
Vómitos	28	3,5	17	1,0	16	1,6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea	20	2,2	12	1,3	13	0,6

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

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

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

Otras reacciones adversas importantes desde el punto de vista clínico en menos del 10% de los pacientes tratados con OPDIVO con ipilimumab o con OPDIVO como monoterapia en el Ensayo 7 fueron las siguientes:

Trastornos gastrointestinales: estomatitis, perforación intestinal

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: vitíligo

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

Trastornos del sistema nervioso: neuritis, parálisis del nervio peroneo

Tabla 7: Anormalidades de laboratorio seleccionadas de empeoramiento respecto del nivel basal que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO con ipilimumab o con OPDIVO como monoterapia y con una mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (Ensayo 7)

Análisis	Porcentaje (%) de pacientes ^a					
	OPDIVO más ipilimumab		OPDIVO		Ipilimumab	
	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4
Química						
Aumento de ALT	53	15	23	3,0	28	2,7
Aumento de AST	47	13	27	3,7	27	1,7
Hiponatremia	42	9	20	3,3	25	7
Aumento de lipasa	41	20	29	9	23	7
Aumento de fosfatasa alcalina	40	6	24	2,0	22	2,0
Hipocalcemia	29	1,1	13	0,7	21	0,7
Aumento de amilasa	25	9,1	15	1,9	14	1,6
Aumento de creatinina	23	2,7	16	0,3	16	1,3
Hematología						
Anemia	50	2,7	39	2,6	40	6
Linfopenia	35	4,8	39	4,3	27	3,4

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

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. 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/m² 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 ≥ 65 años de edad, y el 47% de los pacientes del grupo de docetaxel tenían ≥ 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.

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

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con OPDIVO y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel y que no se enumeran en otra parte de la sección 6 incluyen: fatiga/astenia (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 ^a			
	OPDIVO		Docetaxel	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Química				
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 ^b	17	N/A	5	N/A

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

^b No calificado según NCI CTCAE v4.0.

Carcinoma de células renales

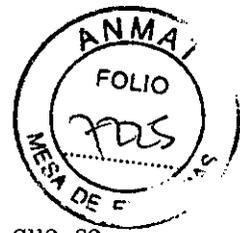
La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el Ensayo 6, un ensayo randomizado, de diseño abierto, en el cual 803 pacientes con RCC avanzado que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de al menos un régimen de tratamiento anti-angiogénico recibieron OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397). 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

1935



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

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

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

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección respiratoria superior de origen viral.

^c Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

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

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el Ensayo 6 fueron las siguientes:

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

VP

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

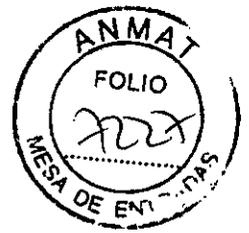
Tabla 11: Valores de laboratorio de Grado 1-4 que empeoraron desde la condición basal en $> 15\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO (Ensayo 6)

Análisis	Porcentaje de pacientes con empeoramiento de los valores de laboratorio desde la condición basal ^a			
	OPDIVO		Everolimus	
	Grados 1-4	Grados 3-4	Grados 1-4	Grados 3-4
Hematología				
Linfopenia	42	6	53	11
Anemia	39	8	69	16
Química				
Aumento de creatinina	42	2,0	45	1,6
Aumento de AST	33	2,8	39	1,6
Aumento de fosfatasa alcalina	32	2,3	32	0,8
Hiponatremia	32	7	26	6
Hiperpotasemia	30	4,0	20	2,1
Hipocalcemia	23	0,9	26	1,3
Aumento de ALT	22	3,2	31	0,8
Hipercalemia	19	3,2	6	0,3
Lípidos				
Aumento de triglicéridos	32	1,5	67	11
Aumento de colesterol	21	0,3	55	1,4

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

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).

1935



Inmunogenicidad

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

De 1037 pacientes que fueron tratados con OPDIVO como monoterapia 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, 128 pacientes (12,3%) dieron positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), y nueve pacientes (0,9%) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. No hubo evidencia de una alteración en el perfil de farmacocinética ni un aumento de la incidencia de reacciones a la infusión con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

De 394 pacientes que fueron tratados con OPDIVO con ipilimumab y evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, 149 pacientes (37,8%) dieron positivo en cuanto a anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de ECL, y 18 pacientes (4,6%) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. De los 391 pacientes evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-ipilimumab, 33 pacientes (8,4%) dieron positivo para anticuerpos anti-ipilimumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo ECL, y un paciente (0,3%) tuvo anticuerpos neutralizantes contra ipilimumab. No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones a la infusión 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.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del riesgo

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios realizados en animales, OPDIVO puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. 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.

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.

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. 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.

Uso pediátrico

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

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% tenía 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% tenía 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. De los 316 pacientes randomizados para recibir OPDIVO en el Ensayo 7, el 37% tenía 65 años de edad o más, y el 12% tenía 75 años de edad o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir OPDIVO administrado con ipilimumab en el Ensayo 7, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

Sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal.

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.

SOBREDOSIS

Por favor dirigirse al final de esta información de prescripción a fin de encontrar la información de Sobredosis.

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.



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

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.

Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de nivolumab fue evaluada usando un enfoque de PK poblacional tanto para OPDIVO como monoterapia como para OPDIVO 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 (V_{ss}) 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 con ipilimumab: El CL por media geométrica (CV%), el V_{ss} 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.

VP 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 m²; n=313), moderado (eGFR 30 a 59 mL/min/1,73 m²; n=140) o severo (eGFR 15 a 29 mL/min/1,73 m²; n=3). No se observaron diferencias clínicamente importantes en el clearance de nivolumab entre pacientes con deterioro renal y pacientes con función renal normal.

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 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).

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

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.

Toxicología y/o farmacología en animales

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Melanoma irreseccable o metastásico

Melanoma metastásico previamente tratado

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/m² cada 3 semanas o la combinación de carboplatino AUC 6 cada 3 semanas más paclitaxel 175 mg/m² 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.

Melanoma metastásico no tratado previamente

Ensayo 5

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/m² 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

1935



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 supervivencia global (SG). Las mediciones adicionales de resultados incluyeron la supervivencia 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%).

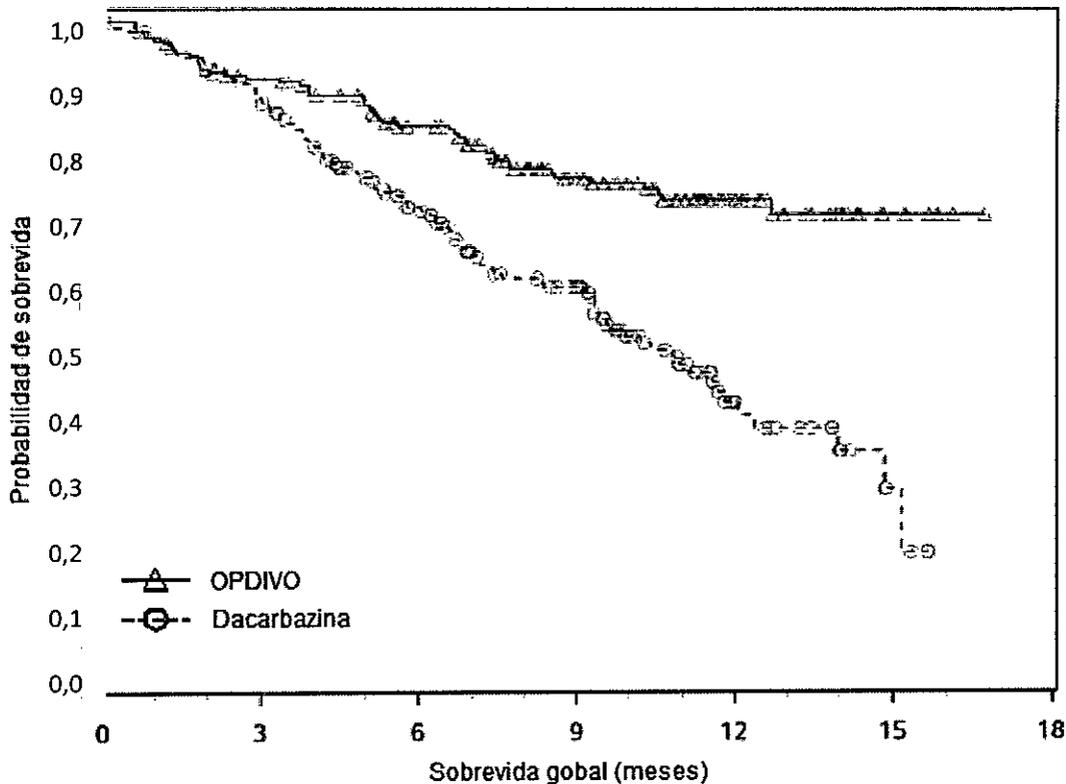
El Ensayo 5 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG para la rama de OPDIVO en comparación con la rama de dacarbazina en un análisis preliminar basado en el 47% de los eventos planeados totales para SG. La Tabla 12 y la Figura 1 sintetizan los resultados de eficacia.

Tabla 12: Resultados de eficacia - Ensayo 5

	OPDIVO (n=210)	Dacarbazina (n=208)
Sobrevivencia global		
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 ^a	
Sobrevivencia libre de progresión		
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 ^a	
Tasa de respuesta objetiva (IC del 95%)	34% (28; 41)	9% (5; 13)
Tasa de respuesta completa	4%	1%
Tasa de respuesta parcial	30%	8%

^a 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		Sobrevivencia global (meses)					
OPDIVO	210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazina	208	177	123	82	22	3	0

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.

Ensayo 7

El Ensayo 7 fue un estudio multicéntrico, a doble ciego, que randomizó (1:1:1) pacientes con melanoma irreseccable o metastásico no tratado previamente a una de las siguientes ramas: OPDIVO más ipilimumab, OPDIVO, o ipilimumab. Los pacientes debían haber completado el tratamiento adyuvante o neoadyuvante al menos 6 semanas antes de la randomización, no haber sido tratados antes con un anticuerpo anti-CTLA-4, y no presentar evidencia de metástasis cerebral activa, melanoma ocular, enfermedad autoinmune o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica.

AP

Los pacientes fueron randomizados para recibir:

- OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO 3 mg/kg como monoterapia cada 2 semanas (rama de OPDIVO más ipilimumab),

- OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas (rama de OPDIVO), o
- Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por placebo cada 2 semanas (rama de ipilimumab).

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

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

Un total de 945 pacientes fueron randomizados: 314 pacientes a la rama de OPDIVO más ipilimumab, 316 a la rama de OPDIVO y 315 a la rama de ipilimumab. Las características de la población del estudio fueron las siguientes: mediana de edad 61 años (rango: 18 a 90); 65% de sexo masculino; 97% de raza blanca; estado funcional ECOG de 0 (73%) o 1 (27%). Las características de la enfermedad fueron: enfermedad en Estadio IV AJCC (93%); enfermedad M1c (58%); nivel elevado de LDH (36%); antecedentes de metástasis cerebral (4%); melanoma positivo para mutación BRAF V600 (32%); PD-L1 $\geq 5\%$ de expresión en membrana celular tumoral según se determina por ensayo clínico (46%); y terapia adyuvante previa (22%).

El Ensayo 7 demostró mejoras estadísticamente significativas en la PFS para los pacientes randomizados a cualquiera de las ramas que contenían OPDIVO en comparación con la rama de ipilimumab. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 13 y la Figura 2.

up

Tabla 13: Resultados de eficacia en el Ensayo 7

	OPDIVO más ipilimumab (n=314)	OPDIVO (n=316)	Ipilimumab (n=315)
Sobrevida libre de progresión			
Número de eventos	151	174	234
Mediana en meses (IC del 95%)	11,5 (8,9, 16,7)	6,9 (4,3, 9,5)	2,9 (2,8, 3,4)
Relación de riesgo ^a (vs. ipilimumab)	0,42	0,57	
(IC del 95%)	(0,34, 0,51)	(0,47, 0,69)	
Valor p ^{b,c}	<0,0001	<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva confirmada	50%	40%	14%
(IC del 95%)	(44, 55)	(34, 46)	(10, 18)
Valor p ^d	<0,0001	<0,0001	
Respuesta completa	8,9%	8,5%	1,9%
Respuesta parcial	41%	31%	12%
Duración de la respuesta			
Proporción ≥6 meses de duración	76%	74%	63%
Rango (meses)	1,2+ a 15,8+	1,3+ a 14,6+	1,0+ a 13,8+

^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

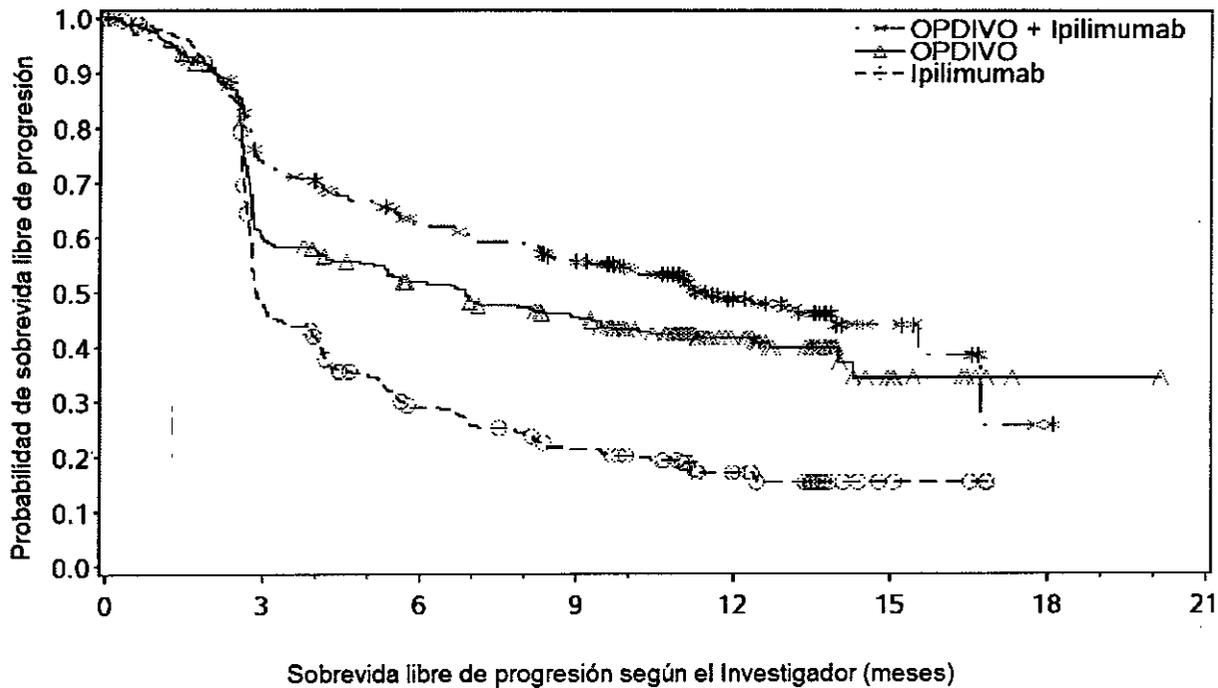
^c El valor p se compara con 0,005 del valor alfa asignado para las comparaciones de PFS final entre tratamientos.

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

UP



Figura 2: Sobrevida libre de progresión: Melanoma irreseccable o metastásico - Ensayo 7



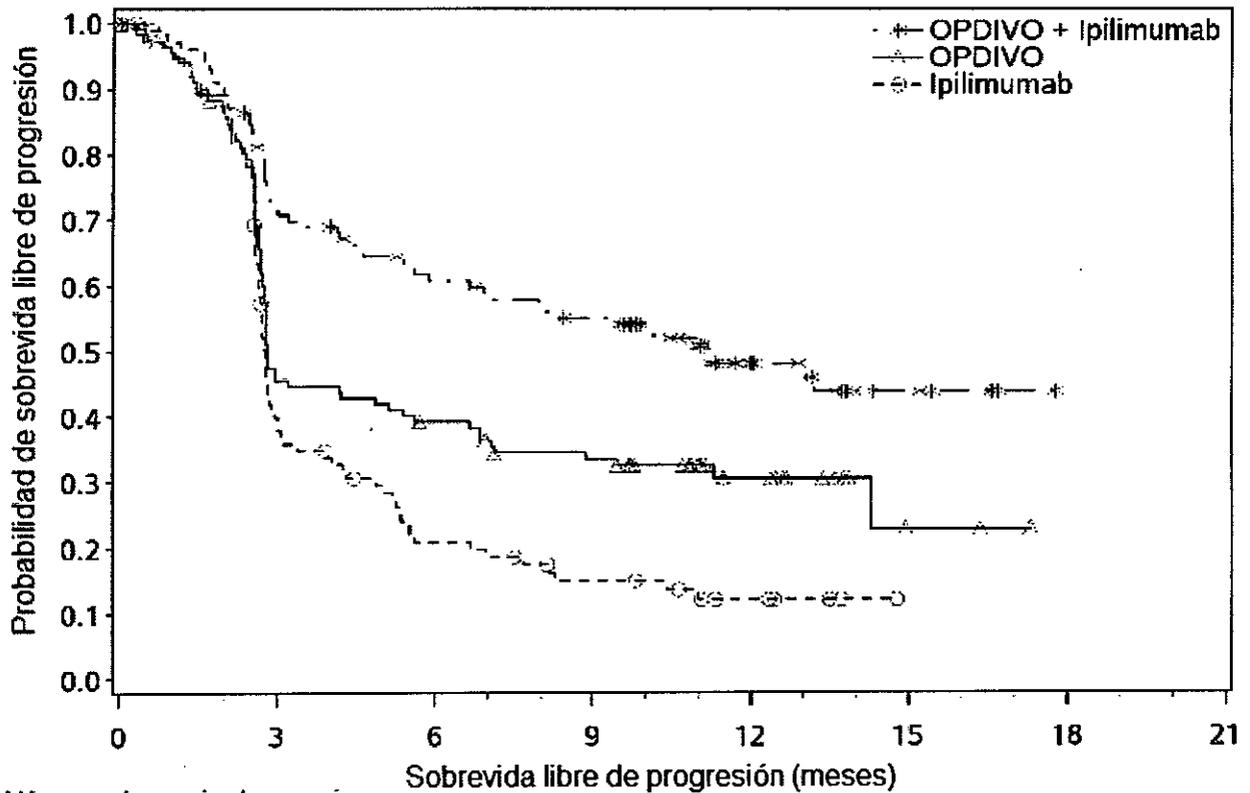
Número de pacientes en riesgo								
OPDIVO + Ipilimumab	314	219	173	151	65	11	1	0
OPDIVO	316	177	147	124	50	9	1	0
Ipilimumab	315	137	77	54	24	4	0	0

Las Figuras 3 y 4 presentan análisis exploratorios de eficacia por subgrupos de la PFS sobre la base de niveles de expresión definidos de PD-L1 determinados en muestras tumorales de archivo usando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Las muestras tumorales estuvieron disponibles para la evaluación retrospectiva en el 97% de la población del estudio; el estado de expresión de PD-L1 se determinó para el 89% de la población del estudio, mientras que en el 6% de los pacientes, la melanina impidió la evaluación del estado de expresión de PD-L1. El estado de expresión de PD-L1 fue desconocido para el 5% de la población del estudio debido al retiro del consentimiento o a muestras faltantes.

UP



Figura 3: Sobrevida libre de progresión por expresión de PD-L1 (<1%) - Ensayo 7



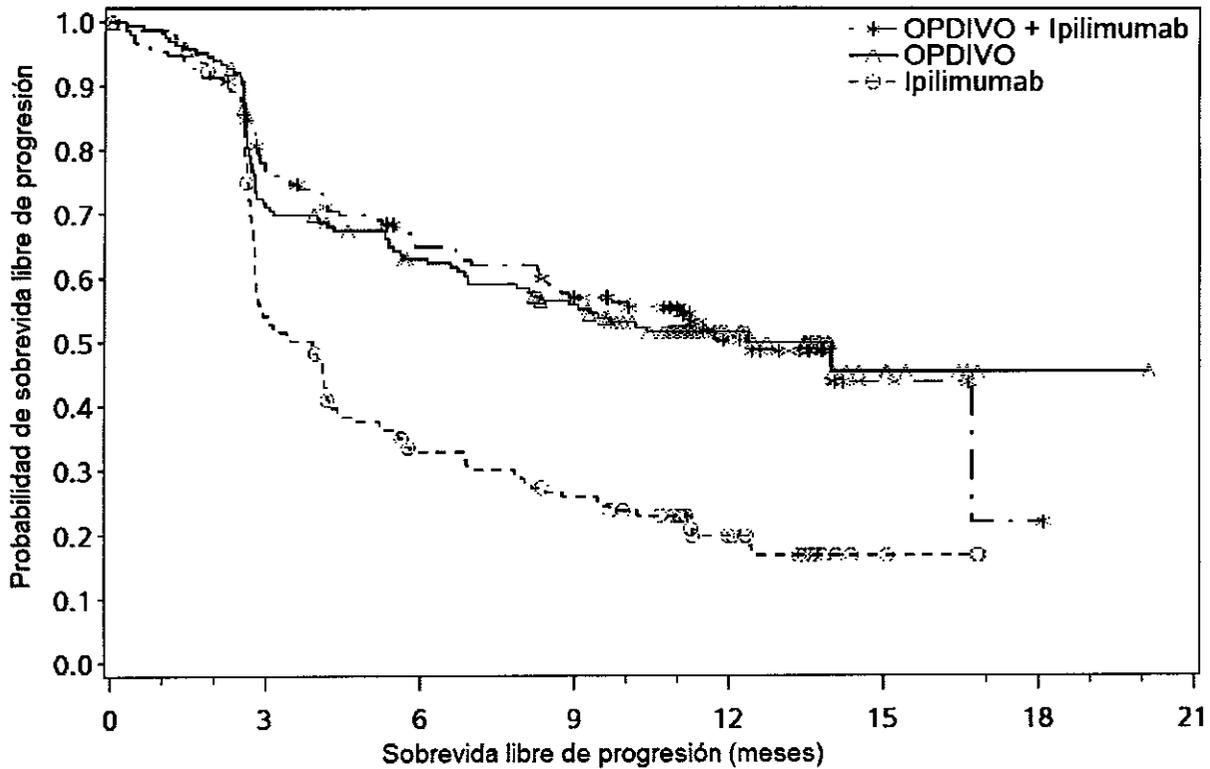
Número de pacientes en riesgo		Sobrevida libre de progresión (meses)						
	0	3	6	9	12	15	18	21
OPDIVO + Ipilimumab	123	82	65	57	26	6	0	0
OPDIVO	117	50	42	34	13	2	0	0
Ipilimumab	113	39	19	12	5	0	0	0

UP

1935



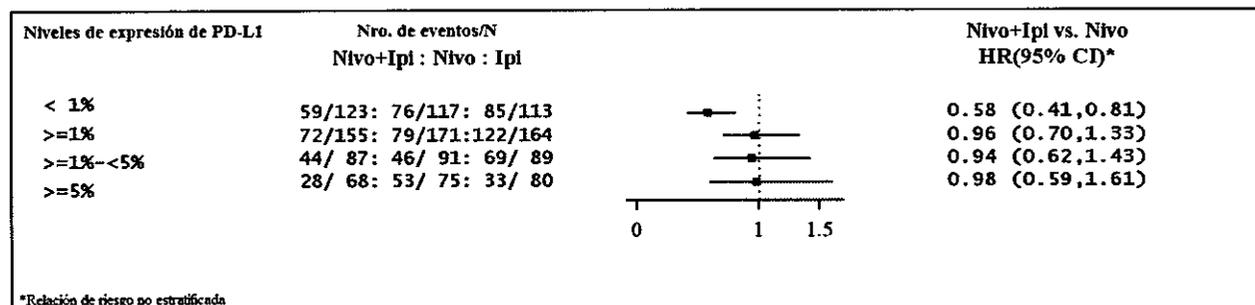
Figura 4: Sobrevida libre de progresión por expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$) - Ensayo 7



Número de pacientes en riesgo							
	0	3	6	9	12	15	18
OPDIVO + Ipilimumab	155	113	91	78	32	4	1
OPDIVO	171	115	97	83	34	7	1
Ipilimumab	164	83	47	36	16	3	0

Los datos presentados en la figura a continuación sintetizan los resultados de análisis exploratorios que comparan las dos ramas que contienen OPDIVO en subgrupos definidos por expresión tumoral de PD-L1.

Figura 5: Gráfico de bosque: PFS basada en la expresión de PD-L1 que compara ramas que contienen OPDIVO - Ensayo 7



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/m² 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 6).

VP

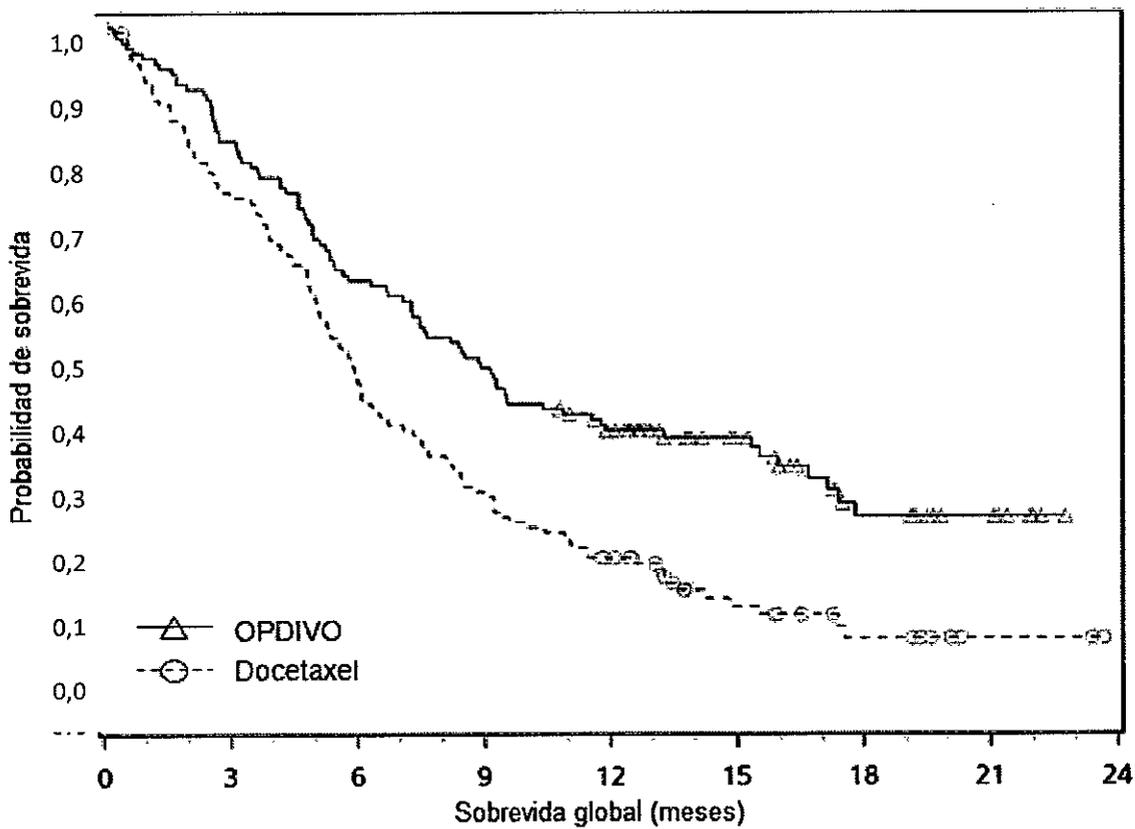
Tabla 14: Sobrevida global en el Ensayo 2 (análisis por intención de tratar)

	OPDIVO (n=135)	Docetaxel (n=137)
Análisis preliminar pre-especificado		
Eventos (%)	86 (64%)	113 (82%)
Mediana de la sobrevida en meses (IC 95%)	9,2 (7,3, 13,3)	6,0 (5,1, 7,3)
Valor p ^a	0,00025	
Relación de riesgo (IC 95%) ^b	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 6: Sobrevida global - Ensayo 2



Número en riesgo		0	3	6	9	12	15	18	21	24
OPDIVO	135	113	86	69	52	31	15	7	0	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0	0

1935



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/m² 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 sobrevida global (SG). Las mediciones adicionales del resultado de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) y la sobrevida libre de progresión (PFS) evaluadas por el investigador. Asimismo, se llevaron a cabo análisis preespecificados en subgrupos definidos por la expresión de PD-L1.

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

El 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 7).

VP

Tabla 15: Resultados de eficacia en el Ensayo 3

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

^a Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

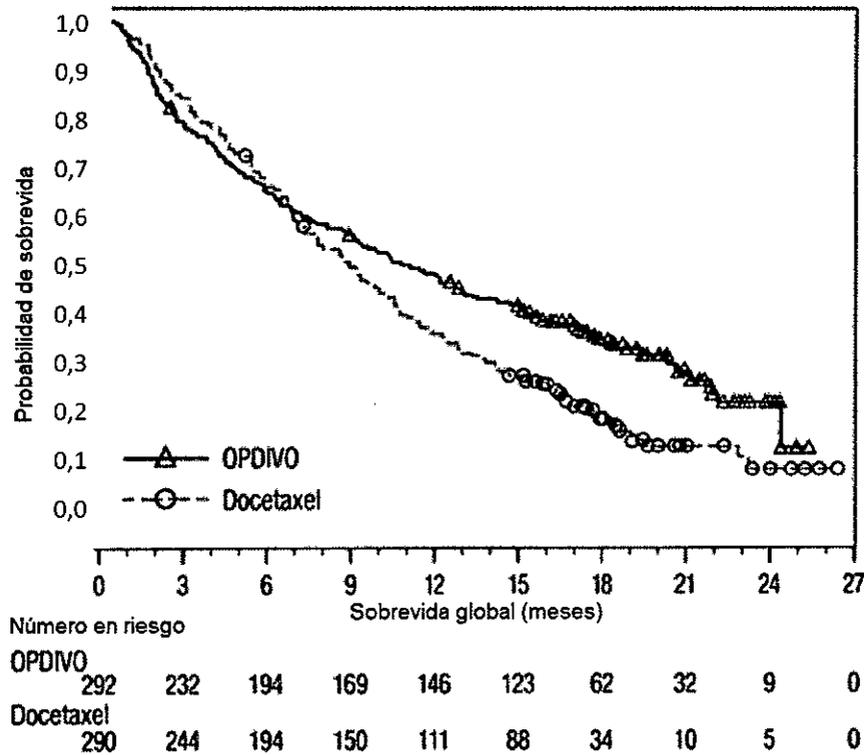
^b El valor p se compara con 0,0408 del valor alfa asignado para este análisis preliminar.

^c Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

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

CP

Figura 7: 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 8 resume los resultados de análisis preespecificados de la sobrevida en subgrupos determinados por el porcentaje de células tumorales que expresan PD-L1. La Figura 9 resume los resultados de análisis preespecificados de la sobrevida libre de progresión en subgrupos determinados por el porcentaje de células tumorales que expresan PD-L1.

VP

Figura 8: Diagrama de bosque: SG (OS, por sus siglas en inglés) basada en la expresión de PD-L1 - Ensayo 3

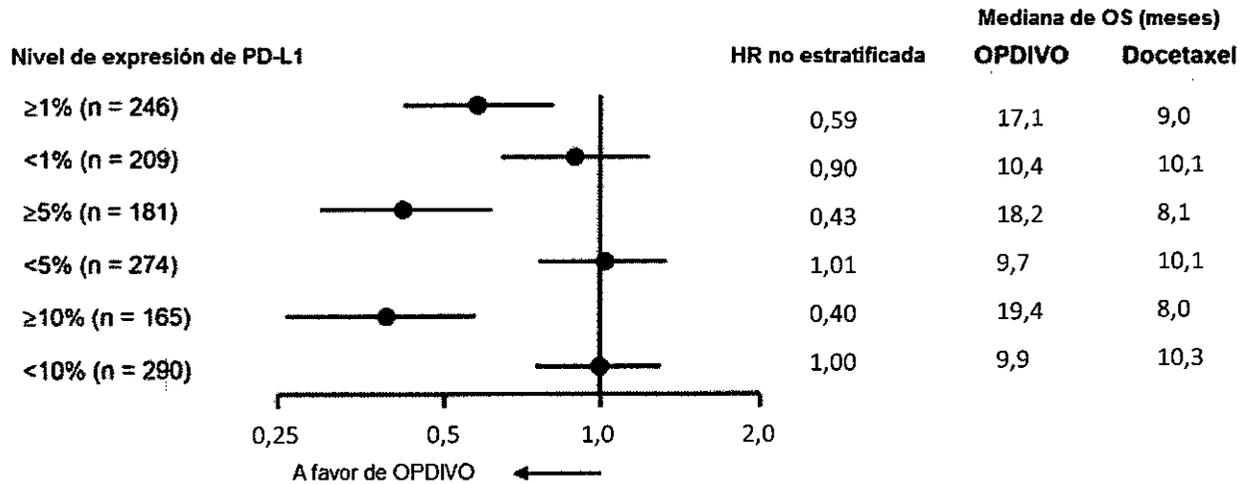
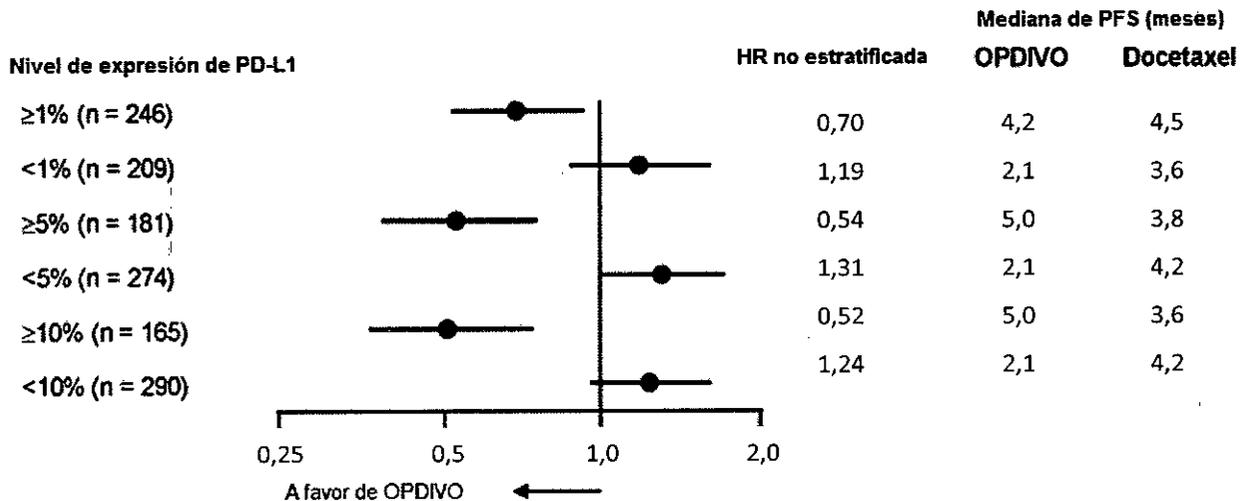


Figura 9: Diagrama de bosque: PFS basada en la expresión de PD-L1 - Ensayo 3



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

UP

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

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 10). 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.

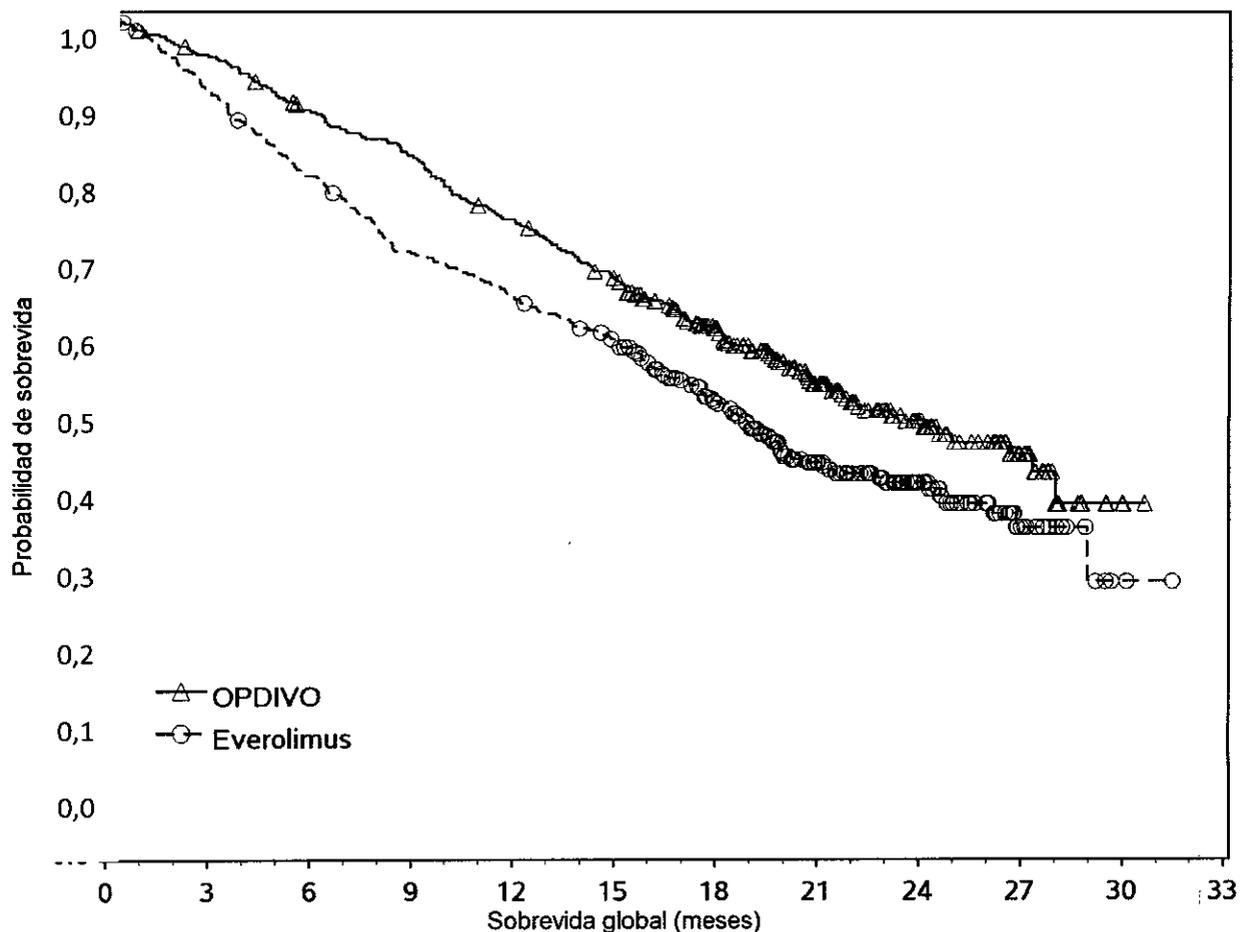
Tabla 16: Resultados de eficacia - Ensayo 6

	OPDIVO (n=410)	Everolimus (n=411)
Sobrevida global		
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 ^a (0,60; 0,89)	
Valor p	0,0018 ^b	
Tasa de respuesta objetiva confirmada (IC del 95%)	21,5% (17,6; 25,8)	3,9% (2,2; 6,2)
Mediana de la duración de la respuesta 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)

^a 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.

^b 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 10: 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

PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

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

JP

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.

Merck and Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada

1935



SOBREDOSIS

No se cuenta con información sobre la sobredosis de OPDIVO.

Válido para Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Válido para Argentina:

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° _____

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Disp. N° _____

Fecha de la última revisión: ____ - ____ - ____

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company

Manatí, Puerto Rico, EEUU

Para: Bristol-Myers Squibb Company - EEUU

VP

Enero 2016

Proyecto de Prospecto de Información al Paciente

OPDIVO™ (NIVOLUMAB)

Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

40 mg/4 mL y 100 mg/10 mL

Lea este prospecto de Información al 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 el prospecto de Información al Paciente que se entrega con ipilimumab. Este prospecto de Información al 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 serios o poner en 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

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

- diarrea (heces blandas) 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)

CV

1935



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 severos
- 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

Problemas de piel. Los signos de estos problemas pueden incluir:

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

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

02

- dolor de cabeza
- fiebre
- cansancio o debilidad
- confusión
- problemas de la memoria
- somnolencia
- ilusiones ópticas o auditivas (alucinaciones)
- convulsiones
- rigidez en el cuello

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

- alteración de la visión
- 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 que se ha extendido o no puede eliminarse por cirugía (melanoma avanzado).** Usted puede recibir OPDIVO solo o en combinación con ipilimumab.
- **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.
- **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?

CM

1935



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?"

CH

[Signature]
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada

1935



- **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

Los efectos secundarios más comunes 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
- diarrea
- náuseas

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

- sensación de cansancio
- erupción
- diarrea
- náuseas
- fiebre
- vómitos
- disnea (sensación de falta de aire)

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:

Ch

1935



- sensación de cansancio
- disnea (sensación de falta de aire)
- dolor de músculos, huesos y articulaciones
- disminución del apetito
- tos
- náuseas
- diarrea
- constipación
- erupción

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.

Válido para Argentina:

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

¿Cómo debo conservar OPDIVO?

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.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de OPDIVO

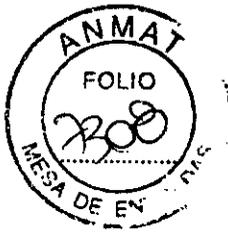
Los medicamentos a veces se recetan con fines distintos de los enumerados en un Folleto de Información al Paciente. Si usted desea recibir más información sobre OPDIVO, consulte con su médico. Puede pedirle a su médico la información sobre OPDIVO que se destina a los profesionales médicos.

Válido para Argentina:

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

1935



¿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

Válido para Argentina:

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° ____.

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6º, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Disp. N° ____-__

Fecha de la última revisión: ____-____-____

Fabricado por:

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company
Manatí, Puerto Rico, EEUU

Para: Bristol-Myers Squibb Company - EEUU

1323866A0

Enero 2016

1935



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



PROYECTO DE ROTULO – ESTUCHE

**Opdivo™
NIVOLUMAB
10 mg/mL
Solución Inyectable para Infusión Intravenosa**

**Sólo para Infusión Intravenosa
Frasco ampolla/vial de un solo uso; descarte la porción no utilizada
Mantener refrigerado**

**40 mg/4 mL
Frasco ampolla/vial de un solo uso con 4 mL**

Fórmula: Cada frasco ampolla/vial de 4 mL de un solo uso contiene 40 mg de nivolumab; excipientes c.s. Cada mL contiene: 10 mg de nivolumab.
Excipientes: citrato de sodio dihidrato, cloruro de sodio, manitol, ácido pentético, polisorbato 80 y agua para Inyección. Para ajuste de pH: hidróxido de sodio y ácido clorhídrico; c.s.

Refrigerar en su envase original a una temperatura entre 2°C a 8°C. No congelar o agitar. Proteger de la luz. Descartar cualquier porción no utilizada. No contiene preservantes.

Información Adicional: Ver folleto/inserto/prospecto.

Posología/Dosis y Administración:

Administrar la infusión durante 60 minutos a través de una vía intravenosa que tenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas. Las infusiones se deben completar dentro de las 24 horas de preparadas. Ver folleto/inserto/prospecto para la información de prescripción completa e instrucciones para la preparación y administración.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

Venta bajo receta médica. Mantener éste y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.

No utilizar si los sellos de seguridad del estuche faltan o están rotos. No utilizar si el sello de seguridad del vial está roto o falta.

ARGENTINA: Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°_____. Venta bajo receta archivada. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. Del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

CPV

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

CHILE: Reg. ISP N° B-_____. Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A. Importado por Bristol-Myers Squibb de Chile, Avenida Presidente Riesco 5435 Piso 3, Las Condes, Santiago, Chile, bajo licencia de Bristol-Myers Squibb Co., EEUU. Mayor Información en www.ispch.cl.

COLOMBIA: Reg. San. INVIMA_____. Importado por Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A., Cali. **Posología, Contraindicaciones y Advertencias:** Ver inserto.

PERÚ: Importado por Bristol-Myers Squibb Perú S.A., Av. Canaval y Moreyra 380, Lima 27, Perú. Director Técnico: Q.F. Mónica Flores F. Reg. San.: BE-_____. R.U.C.: 20378813761

VENEZUELA: Registrado en el M.P.P.S. bajo el n° P.B. _____. Con Prescripción Facultativa. Farmacéutico Patrocinante: Dra. Clarilú Rodríguez Platt. Importado y distribuido por Bristol-Myers de Venezuela, S.C.A. RIF J-00076573-1. CPE_____. Uso Hospitalario. Vía de Administración Intravenosa.

Advertencias: Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. Antes de su administración leer el prospecto interno. No exceda la dosis prescrita.

Contraindicaciones: Alergia a los componentes de la fórmula.

Indicación y Posología: A juicio del facultativo.

Fabricado por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd.
Liability Company
Manati, Puerto Rico, EEUU
Para: Bristol-Myers Squibb Company - EEUU

Lote:

Fabr.:

Exp.:

CA

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

1935



PROYECTO DE ROTULO – ESTUCHE

**Opdivo™
NIVOLUMAB
10 mg/mL
Solución Inyectable para Infusión Intravenosa**

**Sólo para Infusión Intravenosa
Frasco ampolla/vial de un solo uso; descarte la porción no utilizada
Mantener refrigerado**

**100 mg/10 mL
Frasco ampolla/vial de un solo uso con 10 mL**

Fórmula: Cada frasco ampolla/vial de 10 mL de un solo uso contiene 100 mg de nivolumab; excipientes c.s. Cada mL contiene: 10 mg de nivolumab.
Excipientes: citrato de sodio dihidrato, cloruro de sodio, manitol, ácido pentético, polisorbato 80 y agua para Inyección. Para ajuste de pH: hidróxido de sodio y ácido clorhídrico; c.s.

Refrigerar en su envase original a una temperatura entre 2°C a 8°C. No congelar o agitar. Proteger de la luz. Descartar cualquier porción no utilizada. No contiene preservantes.

Información Adicional: Ver folleto/inserto/prospecto.

Posología/Dosis y Administración:

Administrar la infusión durante 60 minutos a través de una vía intravenosa que tenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas. Las infusiones se deben completar dentro de las 24 horas de preparadas. Ver folleto/inserto/prospecto para la información de prescripción completa e instrucciones para la preparación y administración.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia a menos que el médico lo indique.

Venta bajo receta médica. Mantener éste y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños.

No utilizar si los sellos de seguridad del estuche faltan o están rotos. No utilizar si el sello de seguridad del vial está roto o falta.

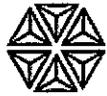
ARGENTINA: Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° _____. Venta bajo receta archivada. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. Del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada

1.935



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



CHILE: Reg. ISP N° B-_____. Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A. Importado por Bristol-Myers Squibb de Chile, Avenida Presidente Riesco 5435 Piso 3, Las Condes, Santiago, Chile, bajo licencia de Bristol-Myers Squibb Co., EEUU. Mayor Información en www.ispch.cl.

COLOMBIA: Reg. San. INVIMA_____. Importado por Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A., Cali. **Posología, Contraindicaciones y Advertencias:** Ver inserto.

PERÚ: Importado por Bristol-Myers Squibb Perú S.A., Av. Canaval y Moreyra 380, Lima 27, Perú. Director Técnico: Q.F. Mónica Flores F. Reg. San.: BE-_____. R.U.C.: 20378813761

VENEZUELA: Registrado en el M.P.P.S. bajo el n° P.B. _____. Con Prescripción Facultativa. Farmacéutico Patrocinante: Dra. Clarilú Rodríguez Platt. Importado y distribuido por Bristol-Myers de Venezuela, S.C.A. RIF J-00076573-1. CPE_____. Uso Hospitalario. Vía de Administración Intravenosa.

Advertencias: Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. Antes de su administración leer el prospecto interno. No exceda la dosis prescrita.

Contraindicaciones: Alergia a los componentes de la fórmula.

Indicación y Posología: A juicio del facultativo.

Fabricado por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd.
Liability Company
Manati, Puerto Rico, EEUU
Para: Bristol-Myers Squibb Company - EEUU

Lote:
Fabr.:
Exp.:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada

1935



Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

PROYECTO DE ETIQUETA – FRASCO AMPOLLA/VIAL

Opdivo™
NIVOLUMAB
10 mg/mL
Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

Sólo para Infusión Intravenosa
Frasco ampolla/Vial de un solo uso; descarte la porción no utilizada
Mantener refrigerado

40 mg/4 mL
Frasco ampolla/vial de un solo uso con 4 mL

Fórmula: Cada frasco ampolla/vial de 4 mL de un solo uso contiene 40 mg de nivolumab; excipientes c.s.

Refrigerar en su envase original a temperatura entre 2°C a 8°C. No congelar o agitar. Proteger de la luz.

No contiene preservantes. Posología/Dosis y Administración: Ver folleto/inserto/prospecto. **Venta bajo receta médica. Mantener éste y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños. Información Adicional:** Ver folleto/inserto/prospecto.

Argentina: Venta bajo receta archivada. Esp. Med. Aut. Por el Ministerio de Salud. Cert. N° _____. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Chile: Reg. ISP N° _____. Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.

Colombia: Reg. San.: _____. Imp: Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A., Cali. Posología, Contraindicaciones y Advertencias: Ver inserto.

Perú: Imp: Bristol-Myers Squibb Perú S.A., Reg. San.: BE-_____. **Venezuela:** Registrado en el M.P.P.S. bajo el N° P.B. _____. Con Prescripción Facultativa.

Imp. y dist. por Bristol-Myers Squibb de Venezuela, S.C.A. RIF J-00076573-1.

Fabricado por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd.

Liability Company, Manatí, Puerto Rico, EEUU

Para: Bristol-Myers Squibb Company EEUU

Lote:

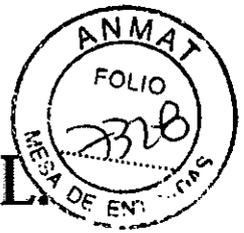
Fabr.:

Exp.:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAOLA S.C. EGITTO
Apoderada



1935
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.



PROYECTO DE ETIQUETA – FRASCO AMPOLLA/VIAL

Opdivo™
NIVOLUMAB
10 mg/mL
Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

Sólo para Infusión Intravenosa
Frasco ampolla/Vial de un solo uso; descarte la porción no utilizada
Mantener refrigerado

100 mg/10 mL
Frasco ampolla/vial de un solo uso con 10 mL

Fórmula: Cada frasco ampolla/vial de 10 mL de un solo uso contiene 100 mg de nivolumab; excipientes c.s.

Refrigerar en su envase original a temperatura entre 2°C a 8°C. No congelar o agitar. Proteger de la luz.

No contiene preservantes. Posología/Dosis y Administración: Ver folleto/inserto/prospecto. **Venta bajo receta médica. Mantener éste y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance de los niños. Información Adicional:** Ver folleto/inserto/prospecto.

Argentina: Venta bajo receta archivada. Esp. Med. Aut. Por el Ministerio de Salud. Cert. N° _____. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Chile: Reg. ISP N° _____. Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.

Colombia: Reg. San.: _____. Imp: Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A., Cali. Posología, Contraindicaciones y Advertencias: Ver inserto.

Perú: Imp: Bristol-Myers Squibb Perú S.A., Reg. San.: BE-_____. **Venezuela:** Registrado en el M.P.P.S. bajo el N° P.B. _____. Con Prescripción Facultativa.

Imp. y dist. por Bristol-Myers Squibb de Venezuela, S.C.A. RIF J-00076573-1.

Fabricado por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd.

Liability Company, Manatí, Puerto Rico, EEUU

Para: Bristol-Myers Squibb Company EEUU

Lote:

Fabr.:

Exp.:

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO Nº 57870

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: BRISTOL MYERS SQUIBB CO., representada en el país por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: OPDIVO

Nombre Genérico (IFA/s): NIVOLUMAB

Entidad Molecular nueva: Si

Concentración: 1 vial de 40mg/4 ml. 1 vial de 100 mg/10 ml.

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual



Tel. (+54-11) 4340-0500 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Cada vial de 40 mg/4ml * contiene:

Principio activo/ Nombre común	Contenido/ ml de solución	Unidad de medida
NIVOLUMAB	10	mg
Excipientes	Contenido/ ml de solución	Unidad de medida
Citrato de sodio dihidrato	27.6	mg
Cloruro de sodio	13.7	mg
Manitol	141	mg
Acido pentético	0.0376	mg
Polisorbato 80	0.940	mg
Acido clorhídrico	c.s. para pH 6.0	---
Hidróxido de sodio	c.s. para pH 6.0	----
Agua para inyección	c.s. para 4.7	ml

Cada vial de 100 mg/10ml * contiene:

Principio activo/ Nombre común	Contenido/ ml de solución	Unidad de medida
NIVOLUMAB	10	mg
Excipientes	Contenido/ ml de solución	Unidad de medida
Citrato de sodio dihidrato	62.9	mg
Cloruro de sodio	31.2	mg
Manitol	321	mg
Acido pentético	0.0856	mg
Polisorbato 80	2.14	mg
Acido clorhídrico	c.s. para pH 6.0	---
Hidróxido de sodio	c.s. para pH 6.0	----
Agua para inyección	c.s. para 10.7	ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s:

Biotecnológico

[Handwritten signature]



Envase Primario: El producto terminado se presenta viales de silex de 10 cc tipo I, con tapones de caucho de butilo de 20 mm con un recubrimiento de película de FluroTecR, sellados con sellos de engastado de 20 mm con sellos Flip-OffR. En la presentación de 100 mg/10 ml el sello Flip-OffR es gris, y en la presentación de 40 mg/4 ml es azul oscuro.

Contenido por envase primario: Cada vial contiene Nivolumab inyectable 100 mg/10 ml (10 mg/ml) o Nivolumab inyectable 40 mg/4 ml (10 mg/ml).

Presentaciones: Estuche conteniendo vial de vidrio.

Período de vida útil: TREINTA MESES (30)

Forma de conservación: 2° a 8° C protegidas de la luz

Condición de expendio: Venta BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía/s de administración: Intravenosa.

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s: En Melanoma irresecable o metastático: Como monoterapia esta indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastático sin mutación BRAF V600 (wild type). Como monoterapia para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastático, positivo para la mutación BRAF V600. En combinación con ipilimumab para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastático. En Cáncer de pulmón metastático de células no pequeñas (NSCLC) esta indicado para el tratamiento de pacientes que muestran progresión durante o después de

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. En Carcinoma de Células renales esta indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC) que han recibido terapia anti angiogenica previa.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company Road 686, Km 2.3 Bo. Tierras Nuevas- Manatí, Puerto Rico 00674- USA: Fabricación, pruebas de liberación y estabilidad, liberación, envasado secundario y etiquetado
- Bristol-Myers Squibb Company 6000 Thompson Road East Syracuse, New York 13057 USA Pruebas (ensayos biológicos)

3.1. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. Álvaro Barros 1113, Luís Guillón Provincia de Buenos Aires- República Argentina

Handwritten initials



Se extiende a BRISTOL MYERS SQUIBB CO., representada en el país por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., el Certificado N° **57870**, en la Ciudad de Buenos Aires, a **29 FEB 2016** días del mes de _____ de _____, siendo su vigencia por (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

Expediente N°: 1-47-4540-15-2


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.