



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-03781476-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-03781476-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, con modificaciones en las indicaciones, para la Especialidad Medicinal denominada OPDIVO / NIVOLUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION, NIVOLUMAB 1 vial de 40 mg en 4 ml – 1 vial de 100 mg en 10 ml; aprobada por Certificado N° 57.870.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma BRISTOL MYERS S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada OPDIVO / NIVOLUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION, NIVOLUMAB 1 vial de 40 mg en 4 ml – 1 vial de 100 mg en 10 ml; el nuevo proyecto de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo frasco ampolla 40 mg: IF-2019-80133296-APN-DERM#ANMAT – Rótulo frasco ampolla 100 mg: IF-2019-80132156-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 40 mg/4ml: IF-2019-80132015-APN-DERM#ANMAT – Rótulo 100 mg/10 ml: IF-2019-80131891-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-80133461-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-80134771-APN-DERM#ANMAT; con las modificaciones en las indicaciones como se detallan a continuación: NUEVAS INDICACIONES que se agregan a las ya aprobadas:

- 1) Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con Carcinoma Colorrectal metastásico con inestabilidad microsatelital alta (CRC MSI-H, por sus siglas en inglés) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR, por sus siglas en inglés) que hayan progresado después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.
- 2) Tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés) que hayan sido tratados previamente con sorafenib.;
- 3) Combinado con nivolumab e ipilimumab, para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 1-2 años o más con Carcinoma Colorrectal Metastásico con inestabilidad microsatelital alta (CRCMSI-H, por sus siglas en inglés) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR, por sus siglas en inglés) que hayan progresado después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.
- 4) Monoterapia en pacientes con Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas (SCLC) que hayan progresado luego de una terapia basada en platino y al menos una línea de tratamiento adicional.
- 5) Se aprueba el uso combinado de nivolumab e ipilimumab para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 1-2 años o más con Carcinoma Colorrectal metastásico con inestabilidad microsatelital alta (CRCMSI-H, por sus siglas en inglés) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR, por sus siglas en inglés) que hayan progresado después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán. Modificación de indicaciones aprobadas anteriormente: 1) Pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico (cHL) que hayan recaído o progresado después de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) Y brentuximab vedotin, o 3 o más líneas de terapia sistémica que incluye HSCT autólogo.

ARTICULO 2°. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.870 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-03781476-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.09.23 09:30:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.23 09:30:48 -0300'

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° 57870. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Colombia: Reg. San.: 2016M-0017496. Imp: Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A., Cali. Posología, Contraindicaciones y Advertencias: Ver inserto.

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.:

OPDIVO (NIVOLUMAB) | Proyecto de Rótulos | BLA 125554/S-35-40/44-45/48-52/55-56/61-62/64-66/58 Abr2018

5

IF-2019-60795131-APN-DGA#ANMAT
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana T. Pignataro Carvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
FAULA S. CECITTO
Aprobada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-03781476- BRISTOL - Rotulo frasco ampolla 40 mg - Certificado N57870.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.04 15:26:09 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.04 15:26:10 -03'00'

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° 57870. Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Colombia: Reg. San.: 2016M-0017496. Imp: Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A., Cali. Posología, Contraindicaciones y Advertencias: Ver inserto.

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. EGUITO
Apoderada

OPDIVO (NIVOLUMAB) | Proyecto de Rótulos | BLA 125554/S-35-40/44-45/48-52/55-56/61-62/64-66/58 Abr2018

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Puclichello Calvo
Director Técnico
MN: 12153

IF-2019-60795131-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-03781476- BRISTOL - Rotulo frasco ampolla 100 mg - Certificado N57870

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.04 15:23:28 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.04 15:23:28 -03'00'

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° 57870. 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.

OPDIVO (NIVOLUMAB) | Proyecto de Rótulos | BLA 125554/S-35-40/44-45/48-52/55-56/61-62/64-66/58 Abr2018

1


Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Directora Técnica
MN: 12153

IF-2019-60795131-APN-DGA#ANMAT

COLOMBIA: Reg. San. INVIMA 2016M-0017496. Importado por Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A., Cali. **Posología, Contraindicaciones y Advertencias:** Ver inserto.

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.:

OPDIVO (NIVOLUMAB) | Proyecto de Rótulos | BLA 125554/S-35-40/44-45/48-52/55-56/61-62/64-66/58 Abr2018

2

IF-2019-60795131-APN-DGA#ANMAT.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

Página 152 de 160



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-03781476- BRISTOL - Rotulo 40 mg - Certificado N57870.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.04 15:23:12 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.04 15:23:13 -03'00'

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° 57870. 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.

OPDIVO (NIVOLUMAB) | Proyecto de Rótulos | BLA 125554/S-35-40/44-45/48-52/55-56/61-62/64-66/58 Abr2018

COLOMBIA: Reg. San. INVIMA 2016M-0017496. Importado por Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A., Cali. **Posología, Contraindicaciones y Advertencias:** Ver inserto.

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 C. RIGITTO
Apoderada

OPDIVO (NIVOLUMAB) | Proyecto de Rótulos | BLA 125554/S-35-40/44-45/48-52/55-56/61-62/64-66/58 Abr2018

4

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

IF-2019-60795131-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

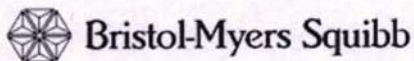
Número:

Referencia: EX-2019-03781476- BRISTOL - Rotulo 100 mg - Certificado N57870

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.04 15:22:57 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.04 15:22:58 -03'00'



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

Tratamiento Adyuvante del Melanoma

OPDIVO está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma y compromiso de ganglios linfáticos o con enfermedad metastásica que han sido sometidos a resección completa.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. C. REGITTO
ApoDERADA

OPDIVO (NIVOLUMAB) | Proyecto de Prospecto | BLA 125554/S-031/034/041/063/069/070/072/073- May2019

IF-2019-60795131-APN-DGA#ANMAT

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliese Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

Cáncer de Pulmón Metastásico de Células No Pequeñas (NSCLC)

OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir 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 Avanzado (RCC)

- OPDIVO, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (RCC) avanzado que han recibido terapia antiangiogénica previa.
- OPDIVO, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con (RCC) avanzado con riesgo intermedio o alto que no ha sido tratado previamente.

Linfoma de Hodgkin Clásico (cHL)

OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (cHL, por sus siglas en inglés) que ha presentado recidiva o progresión luego:

- del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) y brentuximab vedotina o
- 3 o más líneas de terapia sistémica que incluye HSCT autólogo.

Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello (SCCHN)

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

Carcinoma Urotelial

OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que:

- tienen progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino,
- tienen progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino.

Cáncer Colorrectal Metastásico con Alta Inestabilidad Microsatelital (MSI-H) o Déficit de los Genes de Reparación del ADN (dMMR)

OPDIVO, como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con cáncer colorrectal (CRC) metastásico con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR) que ha progresado después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. REGITTO
Aprobada

Carcinoma Hepatocelular

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

POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis Recomendada

Las dosis recomendadas de OPDIVO como agente único se presentan en la Tabla 1.



Tabla 1: Dosis Recomendadas de OPDIVO como Agente Único

Indicación	Dosis Recomendada de OPDIVO	Duración de la Terapia
Melanoma irreseccable o metastásico	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico		
Carcinoma de células renales avanzado		
Linfoma de Hodgkin clásico		
Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello		
Carcinoma urotelial		
Carcinoma hepatocelular		
Tratamiento adyuvante del melanoma	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable durante hasta 1 año
Cáncer de pulmón de células pequeñas	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Cáncer colorrectal metastásico con alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR)	Pacientes adultos y pacientes pediátricos de 12 años de edad o más y que pesen 40 kg o más: 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
	Pacientes pediátricos de 12 años de edad o más y que pesen menos de 40 kg: 3 mg/kg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	

Las dosis recomendadas de OPDIVO en combinación con ipilimumab se presentan en la Tabla 2. Remítase a la Información de Prescripción de ipilimumab para obtener información sobre la dosis recomendada de ipilimumab.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 PAULA S. LEGITTO
 Apoderada

Tabla 2: Dosis Recomendadas de OPDIVO en Combinación con Ipilimumab

Indicación	Dosis Recomendada de OPDIVO	Duración de la Terapia
Melanoma irresecable o metastásico	1 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 3 mg/kg por vía intravenosa durante <u>90</u> minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por un máximo de 4 dosis o hasta una toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como agente único hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Carcinoma de células renales avanzado	3 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa durante <u>30</u> minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por 4 dosis
	240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como agente único hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
Cáncer colorrectal metastásico con alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR)	3 mg/kg cada 3 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa durante <u>30</u> minutos el mismo día	En combinación con ipilimumab por 4 dosis
	Pacientes adultos y pacientes pediátricos de 12 años de edad o más y que pesen 40 kg o más: 240 mg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	Luego de completar 4 dosis de terapia combinada, administrar como agente único hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

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

Tabla 2: Dosis Recomendadas de OPDIVO en Combinación con Ipilimumab

Indicación	Dosis Recomendada de OPDIVO	Duración de la Terapia
	Pacientes pediátricos de 12 años de edad o más y que pesen menos de 40 kg: 3 mg/kg cada 2 semanas (infusión intravenosa de 30 minutos)	

Modificaciones de la Dosis Recomendada

Las recomendaciones para modificar la dosis de OPDIVO se proporcionan en la Tabla 3. Cuando OPDIVO se administra en combinación con ipilimumab, si se suspende OPDIVO, también se debe suspender ipilimumab. Véase la Información de Prescripción de ipilimumab para obtener las modificaciones de dosis recomendadas.

No hay modificaciones de dosis recomendadas para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

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


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

Tabla 3: 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/no HCC ^b	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) más de 3 y hasta 5 veces el límite superior del rango normal (LSN), o bilirrubina total más de 1,5 y hasta 3 veces el LSN	Suspender la dosis ^a
	AST o ALT más de 5 veces el LSN o bilirrubina total más de 3 veces el LSN	Discontinuar permanentemente.
Hepatitis/HCC ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Si AST/ALT está dentro de los límites normales en condición basal y aumenta a más de 3 y hasta 5 veces el LSN • Si AST/ALT es más de 1 y hasta 3 veces el LSN en condición basal y aumenta a más de 5 y hasta 10 veces el LSN • Si AST/ALT es más de 3 y hasta 5 veces el LSN en condición basal y aumenta a más de 8 y hasta 10 veces el LSN 	Suspender la dosis ^a
	Si AST o ALT aumenta a más de 10 veces el LSN o la bilirrubina total aumenta a más de 3 veces el LSN	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 1	Hiper glucemia de Grado 3	Suspender la dosis ^a
	Hiper glucemia de Grado 4	Discontinuar permanentemente

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. C. REGITTO
Apodotada

Tabla 3: Modificaciones de Dosis Recomendadas para OPDIVO

Nefritis y Disfunción Renal	Creatinina sérica más de 1,5 y hasta 6 veces el LSN	Suspender la dosis ^a
	Creatinina sérica más de 6 veces el LSN	Discontinuar permanentemente
Dérmicos	Erupción de Grado 3 o sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Suspender la dosis ^a
	Erupción de Grado 4 o confirmación de SJS o TEN	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
Otras	Otras reacciones adversas de Grado 3 Primera ocurrencia Recurrencia de las mismas reacciones adversas de Grado 3	Suspender la dosis ^a Discontinuar permanentemente
	Reacción adversa potencialmente mortal o de Grado 4	Discontinuar permanentemente
	Miocarditis de Grado 3	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 mejore hasta Grado 0 o 1.

^b HCC: Carcinoma hepatocelular.

^c Reiniciar el tratamiento cuando AST/ALT vuelva al valor basal.


PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración. OPDIVO es una solución de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido. Descartar si se presenta turbia, decolorada, o contiene material particulado extraño distinto de algunas partículas proteínicas translúcidas a blancas. No agitar.

Preparación

- Retirar el volumen requerido de OPDIVO y transferirlo a una bolsa para infusión intravenosa.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. C. ECHEGOTO
Apoderada



- 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. El volumen total de infusión no debe exceder los 160 mL.
- Para pacientes adultos y pediátricos con peso corporal ≥ 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 160 ml.
- Para pacientes adultos y pediátricos con peso corporal < 40 kg, no exceder un volumen total de infusión de 4 ml/kg de peso corporal.
- Mezclar la solución diluida invirtiendo el envase suavemente. No agitar.
- Descartar los viales parcialmente usados o los viales vacíos de OPDIVO.

El producto no contiene conservantes.

- Luego de su preparación, conservar la solución diluida de OPDIVO en alguna de las siguientes condiciones:
 - a temperatura ambiente (no mayor a 30°C) durante no más de 4 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura ambiente (no mayor a 30°C) de la infusión en el recipiente IV y el tiempo para la administración de la infusión, o
 - en condiciones de refrigeración a 2 °C – 8 °C durante no más de 24 horas desde el momento de la preparación hasta el final de la infusión. Descartar la solución diluida que no haya sido usada dentro de las 24 horas desde su preparación.
- No congelar.

Administración

- Administrar la infusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, no pirogénico, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 micrómetros a 1,2 micrómetros).
- Cuando se administra con ipilimumab, administrar OPDIVO primero, seguido por ipilimumab el mismo día. Usar bolsas de infusión y filtros separados para cada infusión.
- Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.
- No coadministrar otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.

FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

Inyección: Solución de 40 mg/4 mL (10 mg/mL) y 100 mg/10 mL (10 mg/mL). Solución transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido, en vial monodosis.

CONTRAINDICACIONES

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

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EG
Apoderada

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Neumonitis Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales.

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 más severa (Grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar OPDIVO en forma permanente en caso de neumonitis severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), y suspender OPDIVO hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (Grado 2).

OPDIVO como Monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 1,1%, y a la suspensión de OPDIVO en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes con melanoma que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis 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). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes. Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4,4% (24/547) de los pacientes con RCC y en el 1,7% (2/119) de los pacientes con CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con

ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 2,6 meses (rango: 8 días a 9,2 meses) en pacientes con RCC y de 1,9 meses (rango: 27 días a 3 meses) en pacientes con CRC.

La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1,8% de los pacientes con RCC o CRC (n=666) y la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,7%. Todos los pacientes con neumonitis requirieron corticosteroides sistémicos, incluido el 92% que recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de duración de 19 días (rango: 4 días a 3,2 meses). Aproximadamente el 8% requirió que se agregara infliximab a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa de la neumonitis en el 81% de los pacientes. La neumonitis reapareció después de reiniciar OPDIVO con ipilimumab en un paciente con CRC.

Colitis Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar 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.

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 e ipilimumab por colitis moderada (Grado 2). Discontinuar permanentemente OPDIVO e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (Grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

OPDIVO como Monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de

23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes con melanoma que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, incluidos tres casos fatales. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis 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 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 10% (52/547) de los pacientes con RCC y en el 7% (8/119) de los pacientes con CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,7 meses (rango: 2 días a 19,2 meses) en pacientes con RCC y de 2,4 meses (rango: 22 días a 5,2 meses) en pacientes con mCRC.

La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3,2% de los pacientes con RCC o CRC (n=666) y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3,9%. Todos los pacientes con colitis requirieron corticosteroides sistémicos, incluido el 80% que recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 27 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes con colitis mediada por la respuesta inmune requirieron que se agregara infliximab a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en el 88% de los pacientes. Dos pacientes con RCC tuvieron recurrencia de la colitis tras reiniciar OPDIVO con ipilimumab.

Hepatitis Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el

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

tratamiento. 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 elevación de transaminasas severa (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. 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).

Para los pacientes sin carcinoma hepatocelular (HCC): Suspender OPDIVO por hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente OPDIVO por hepatitis mediada por la respuesta inmune grave (Grado 3) o potencialmente mortal (Grado 4).

Para los pacientes con HCC, discontinuar permanentemente, suspender o continuar OPDIVO en función de la gravedad de la hepatitis mediada por la respuesta inmune y los niveles basales de AST y ALT, según se describe en la Tabla 3. Además, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido de la disminución gradual de los corticosteroides cuando se suspende o se discontinúa OPDIVO debido a hepatitis mediada por la respuesta inmune.

OPDIVO como Monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,7% y a la suspensión de OPDIVO en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses). Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes con melanoma que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. 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 o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis 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 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de OPDIVO con ipilimumab.

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

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 7% (38/547) de los pacientes con RCC y en el 8% (10/119) de los pacientes con CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2 meses (rango: 14 días a 26,8 meses) en pacientes con RCC y de 2,2 meses (rango: 22 días a 10,5 meses) en pacientes con CRC.

La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 3,6% de los pacientes con RCC o CRC (n=666) y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3,5%. Todos los pacientes con hepatitis requirieron corticosteroides sistémicos, incluido el 94% que recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1 mes (rango: 1 día a 7 meses). Aproximadamente el 19% de los pacientes con hepatitis mediada por la respuesta inmune requirieron que se agregara ácido micofenólico a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en el 83% de los pacientes. Ningún paciente tuvo recurrencia de la hepatitis tras reiniciar OPDIVO con ipilimumab.

Endocrinopatías Mediadas por la Respuesta Inmune

Hipofisitis

OPDIVO puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (Grado 2) o mayor. Suspender OPDIVO por hipofisitis moderada (Grado 2) o severa (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO por hipofisitis potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como Monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes con melanoma que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. 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 o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipofisitis en el 4,6% (25/547) de los pacientes con RCC y en el 3,4% (4/119) de los pacientes con CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: 1,3 meses a 7,3 meses) en pacientes con RCC y de 3,7 meses (rango: 2,8 a 5,5 meses) en pacientes con CRC.

La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,2% y 2,6% de los pacientes con RCC o CRC (n=666), respectivamente. Aproximadamente el 72% de los pacientes con hipofisitis requirieron terapia de reemplazo hormonal, y el 55% recibió altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13 días (rango: 1 día a 1,6 meses).

Insuficiencia Adrenal

OPDIVO puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. 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 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).

OPDIVO como Monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo insuficiencia adrenal en el 1% (20/1994) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,3 meses (rango: 15 días a 21 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,1% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,5% de los pacientes. Aproximadamente el 85% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 25% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 11 días (rango: 1 día a 1 mes).

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes con melanoma que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. 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 o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo insuficiencia adrenal en el 7% (41/547) de los pacientes con RCC y en el 5,9% (7/119) de los pacientes con CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,4 meses (rango: 2,0 meses a 22,3 meses) en pacientes con RCC y de 3,7 meses (rango: 2,5 a 13,4 meses) en pacientes con CRC.

La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1,2% de los pacientes con RCC o CRC (n=666) y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2,6%. Aproximadamente el 94% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 27% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 2 días a 5,6 meses).

Hipotiroidismo e Hipertiroidismo

OPDIVO puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con OPDIVO. 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.

OPDIVO como Monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses). Aproximadamente el 79% de los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses). Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. ESCRIBANO
Apoderada

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que causó hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes con melanoma que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes con melanoma que recibieron OPDIVO con ipilimumab; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que causó hipotiroidismo en el 22% (119/547) de los pacientes con RCC y en el 15% (18/119) de los pacientes con CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,2 meses (rango: 1 día a 21,4 meses) en pacientes con RCC y de 2,3 meses (rango: 22 días a 9,8 meses) en pacientes con CRC. De los 137 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipotiroidismo, aproximadamente el 81% de los pacientes con RCC y el 78% de los pacientes con CRC recibieron levotiroxina.

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (66/547) de los pacientes con RCC y en el 12% (14/119) de los pacientes con CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,4 meses (rango: 6 días a 14,2 meses) en pacientes con RCC y de 1,1 meses (rango: 21 días a 5,4 meses) en pacientes con CRC. De los 80 pacientes con RCC o CRC que desarrollaron hipertiroidismo, aproximadamente el 15% recibieron metimazol y el 2% recibieron carbimazol.

Diabetes Mellitus Tipo 1

OPDIVO puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. 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).

OPDIVO como Monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses).

Genentech, Inc. y Bristol-Myers Squibb Corporation
PAULA S.C. FARMACIA
Apoderada

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes con melanoma que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses). OPDIVO con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo diabetes en el 2,7% (15/547) de los pacientes con RCC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,2 meses (rango: 19 días a 16,8 meses). OPDIVO con ipilimumab se suspendió en el 33% de los pacientes y se discontinuó permanentemente en el 20% de los pacientes que desarrollaron diabetes.

Nefritis y Disfunción Renal Mediadas por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar 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. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. 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). Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1-2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica moderado (Grado 2) o severo (Grado 3). Discontinuar permanentemente OPDIVO en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (Grado 4).

OPDIVO como Monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de OPDIVO.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. ...
Apod...


OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes con melanoma que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. 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 o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron OPDIVO con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 4,6% (25/547) de los pacientes con RCC y en el 1,7% (2/119) de los pacientes con CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3 meses (rango: 1 día a 13,2 meses) en estos 27 pacientes.

La nefritis y la disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de OPDIVO con ipilimumab en el 1,2% de los pacientes con RCC o CRC (n=666) y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2,3%. Aproximadamente el 78% de los pacientes con nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 17 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa en el 63% de los pacientes. Uno de 16 pacientes con RCC tuvo recurrencia de la nefritis o disfunción renal tras reiniciar OPDIVO con ipilimumab.

Reacciones Adversas Dérmicas Mediadas por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender OPDIVO y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar OPDIVO en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, 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 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).

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. C. CALVO
Apoderada

OPDIVO como Monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de OPDIVO en el 0,3% y a la suspensión de OPDIVO en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO tras la resolución de la erupción.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes con melanoma que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. 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 o a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron OPDIVO e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 16% (90/547) de los pacientes con RCC y en el 14% (17/119) de los pacientes con CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 20,9 meses) en los pacientes con RCC y de 26 días (rango: 5 días a 9,8 meses) en los pacientes con CRC.

La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% de los pacientes con RCC o CRC (n=666) y a la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 2,6% de los pacientes. Todos los pacientes con erupción mediada por la respuesta inmune requirieron corticosteroides sistémicos, incluido el 19% que recibió altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 22 días (rango: 1 día a 23 meses). Se produjo la resolución completa en el 66% de los pacientes. Se registró recurrencia de la erupción mediada por la respuesta inmune en aproximadamente el 3% (3/98) de los pacientes que reiniciaron OPDIVO con ipilimumab.

PAULA C. LEGITTO
Apodada

Encefalitis Mediada por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar.

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. 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.

OPDIVO como Monoterapia

En los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de OPDIVO y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-HSCT alogénico.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo encefalitis en un paciente (0,2%) con melanoma que recibió OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas luego de 1,7 meses de exposición..

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjo encefalitis en un paciente (0,2%) con RCC luego de aproximadamente 4 meses de exposición, y en un paciente (0,8%) con CRC luego de 15 días de exposición. El paciente con CRC requirió infliximab y altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día).

Otras Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune

OPDIVO puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas y potencialmente mortales. 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 los ensayos clínicos de OPDIVO administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas, algunas con resultado mortal, en <1,0% de los pacientes que recibieron OPDIVO: miocarditis, rabdomiólisis, miositis, uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), disfunción motriz, vasculitis, anemia aplásica, pericarditis, y síndrome miasténico.

En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo Vogt-Koyanagi-Harada, que se ha observado en pacientes que reciben OPDIVO u OPDIVO en combinación con ipilimumab y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

OPDIVO puede causar reacciones relacionadas con la infusión, que se han reportado en <1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones relacionadas con la infusión leves o moderadas.

OPDIVO como Monoterapia

En pacientes que recibieron OPDIVO como infusión intravenosa durante 60 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% de los pacientes (127/1994).

En un ensayo que evaluó la farmacocinética y la seguridad de una infusión más rápida, en el que los pacientes recibieron OPDIVO como infusión intravenosa durante 60 minutos o infusión intravenosa durante 30 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 2,2% (8/368) y 2,7% (10/369) de los pacientes, respectivamente. Además, el 0,5% (2/368) y el 1,4% (5/369) de los pacientes, respectivamente, experimentaron reacciones adversas dentro de las 48 horas posteriores a la infusión que condujeron a un retraso de la dosis, a la discontinuación permanente o a la suspensión de OPDIVO.

OPDIVO con Ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con Ipilimumab 3 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes con melanoma que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

OPDIVO 3 mg/kg con Ipilimumab 1 mg/kg

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 5,1% (28/547) de los pacientes con RCC y en el 4,2% (5/119) de los pacientes con CRC que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, respectivamente.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. CECILIO
Aprobada

Complicaciones del Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas

Se pueden producir complicaciones fatales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) hiperaguda, GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad venooclusiva hepática (VOD) después del acondicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada). Estas complicaciones podrían ocurrir a pesar de la terapia interviniente entre el bloqueo de PD-1 y el HSCT alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir prontamente. Considerar riesgos y beneficios del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor PD-1 antes o después del HSCT alogénico.

Toxicidad Embrionofetal

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

Aumento de la Mortalidad en Pacientes con Mieloma Múltiple cuando se Agrega OPDIVO a un Análogo de Talidomida y Dexametasona

En ensayos clínicos randomizados realizados en pacientes con mieloma múltiple, el agregado de un anticuerpo bloqueador de PD-1, incluido OPDIVO, a un análogo de talidomida más dexametasona –un uso para el cual no está indicado ningún anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1– causó un aumento de la mortalidad. El tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona no se recomienda fuera de los ensayos clínicos controlados.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen 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

Br. 2019 Myers S. C. S. R. L.
PAULA S. C. MITTO
Apoderada

- Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune
- Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune
- Encefalitis mediada por la respuesta inmune
- Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune
- Reacciones relacionadas con la infusión
- Complicaciones del HSCT alogénico

EXPERIENCIA EN ESTUDIOS CLÍNICOS

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

Los datos de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a OPDIVO como monoterapia en 1994 pacientes enrolados en los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, o en un ensayo de rama única en NSCLC (n=117); OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg en pacientes enrolados en el CHECKMATE-067 (n=313) u otro estudio randomizado (n=94); y OPDIVO 3 mg/kg administrado con ipilimumab 1 mg/kg (n=666) en pacientes enrolados en el CHECKMATE-214 o el CHECKMATE-142.

Melanoma Irreseccable o Metastásico

Melanoma Metastásico Previamente Tratado

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-037, un estudio randomizado, abierto, en 370 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico.

Los pacientes tenían progresión documentada de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, reacciones adversas previas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento, pacientes con una afección que requería tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, y antecedentes de VIH. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=268) o quimioterapia a elección del investigador (n=102): dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas o carboplatino AUC 6 mg/mL/min y paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración de la exposición fue de 5,3 meses (rango: 1 día a 13,8+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 2 meses (rango: 1 día a 9,6+ meses) en pacientes tratados con quimioterapia. En este estudio en curso, el 24% de

PAULA S.C. EGITTO
Apoderada

los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses y el 3% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

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

Se produjeron reacciones adversas serias en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado por reacciones adversas en el 9% de los pacientes. El 26% de los pacientes que recibieron OPDIVO interrumpieron la dosis debido a una reacción adversa. Se registraron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 42% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en 2% a <5% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron dolor abdominal, hiponatremia, aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de lipasa. La reacción adversa más común (reportada en $\geq 20\%$ de los pacientes) fue erupción.

Las Tablas 4 y 5 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-037.

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

Tabla 4: Reacciones Adversas que se Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con OPDIVO y con una Mayor Incidencia que en la Rama de Quimioterapia (Diferencia Entre Ramas $\geq 5\%$ Todos los Grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-037

Reacción Adversa	OPDIVO (n=268)		Quimioterapia (n=102)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^a	21	0,4	7	0
Prurito	19	0	3,9	0
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	6	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^b	11	0	2,0	0
Generales				
Edema periférico	10	0	5	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye erupción máculopapular, erupción eritematosa, erupción prurítica, erupción folicular, erupción macular, erupción papular, erupción pustular, erupción vesicular y dermatitis acneiforme.

^b Incluye rinitis, faringitis y nasofaringitis.

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $<10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron:

- *Trastornos cardíacos:* arritmia ventricular
- *Trastornos oculares:* iridociclitis
- *Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:* reacciones relacionadas con la infusión
- *Investigaciones:* aumento de amilasa, aumento de lipasa
- *Trastornos del sistema nervioso:* mareos, neuropatía periférica y sensorial
- *Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:* dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, vitiligo, psoriasis

Tabla 5: Anormalidades de Laboratorio de Empeoramiento Respecto del Nivel Basal^a que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con OPDIVO y con una Mayor Incidencia que en la Rama de Quimioterapia (Diferencia Entre Ramas $\geq 5\%$ Todos los Grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-037

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO		Quimioterapia	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de AST	28	2,4	12	1,0
Hyponatremia	25	5	18	1,1
Aumento de Fosfatasa Alcalina	22	2,4	13	1,1
Aumento de ALT	16	1,6	5	0
Hiperpotasemia	15	2,0	6	0

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

Melanoma Metastásico No Tratado Previamente CHECKMATE-066

La seguridad de OPDIVO también fue evaluada en el CHECKMATE-066, un ensayo randomizado, doble ciego, con control activo, en 411 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico sin mutación BRAF V600 (*wild-type*), no tratados previamente. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune y a pacientes que requerían tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas ($n=206$) o dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas ($n=205$). La mediana de la duración de la exposición fue de 6,5 meses (rango: 1 día a 16,6 meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses, y el 12% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

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

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.A.
PAULA S.C. EGUILLO
Apoderada

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron aumento de gamma-glutamilttransferasa (3,9%) y diarrea (3,4%). Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes y con mayor incidencia que en la rama de dacarbazina) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, erupción y prurito.

Las Tablas 6 y 7 sintetizan reacciones adversas y anomalías de laboratorio seleccionadas, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-066.

Tabla 6: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con OPDIVO y con Mayor Incidencia que en la Rama de Dacarbazina (Diferencia Entre Ramas $\geq 5\%$ Todos los Grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Reacción Adversa	OPDIVO (n=206)		Dacarbazina (n=205)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga	49	1,9	39	3,4
Edema ^a	12	1,5	4,9	0
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^b	32	2,9	25	2,4
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^c	28	1,5	12	0
Prurito	23	0,5	12	0
Vitiligo	11	0	0,5	0
Eritema	10	0	2,9	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^d	17	0	6	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

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

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

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

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

Las reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en $< 10\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron:

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. C. ECHEGOTO
Apoderada

Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica

Tabla 7: Anormalidades de Laboratorio de Empeoramiento Respecto del Nivel Basal^a que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con OPDIVO y con Mayor Incidencia que en la Rama de Dacarbazina (Diferencia Entre Ramas $\geq 5\%$ Todos los Grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-066

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO		Dacarbazina	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de ALT	25	3,0	19	0,5
Aumento de AST	24	3,6	19	0,5
Aumento de fosfatasa alcalina	21	2,6	14	1,6
Aumento de bilirrubina	13	3,1	6	0

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

CHECKMATE-067

La seguridad de OPDIVO, administrado con ipilimumab o como monoterapia, fue evaluada en el CHECKMATE-067, 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).

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 CHECKMATE-067 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 ensayo fueron las siguientes: 65% de sexo masculino, mediana de edad 61 años, 97% de raza blanca, estado funcional ECOG en condición basal 0 (73%)

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

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 CHECKMATE-067, 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 8 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 CHECKMATE-067.

Tabla 8: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes de la Rama de OPDIVO Más Ipilimumab o la Rama de OPDIVO y con Mayor Incidencia que en la Rama de Ipilimumab (Diferencia Entre Ramas de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (CHECKMATE-067)

	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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 PAULAS C. FERRATO
 Apodada

Tabla 8:

Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes de la Rama de OPDIVO Más Ipilimumab o la Rama de OPDIVO y con Mayor Incidencia que en la Rama de Ipilimumab (Diferencia Entre Ramas de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (CHECKMATE-067)

	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 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 psoriasisiforme, 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 CHECKMATE-067 fueron las siguientes:

- *Trastornos gastrointestinales:* estomatitis, perforación intestinal
- *Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:* vitiligo
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* miopatía, síndrome de Sjogren, espondiloartropatía
- *Trastornos del sistema nervioso:* neuritis, parálisis del nervio peroneo

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
 PAULA S.C. R. G. O.
 Apodara




Tabla 9: Anormalidades de Laboratorio 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]) (CHECKMATE-067)

Anormalidad de Laboratorio	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).

Tratamiento Adyuvante del Melanoma

La seguridad de OPDIVO como monoterapia se evaluó en el CHECKMATE-238, un ensayo randomizado (1:1), a doble ciego, en 905 pacientes con melanoma en Estadio IIIB/C o Estadio IV completamente resecaado, quienes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=452) o ipilimumab 10 mg/kg por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis y luego cada 12 semanas a partir de la Semana 24 durante hasta a 1 año (n=453). La mediana de la duración de la exposición fue de 11,5 meses en los pacientes tratados con OPDIVO y de 2,7 meses en los pacientes tratados con ipilimumab. En este ensayo en curso, el 74% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con OPDIVO. La terapia del estudio se discontinuó por reacciones adversas en el 9% de los pacientes tratados con OPDIVO y en el 42% de los pacientes tratados con ipilimumab. El 28% de los pacientes tratados con OPDIVO debieron omitir al menos una dosis por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 ó 4 en el 25% de los pacientes tratados con OPDIVO.

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

Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO fueron diarrea y aumento de lipasa y amilasa. Las reacciones adversas más comunes (al menos 20%) fueron fatiga, diarrea, erupción, dolor musculoesquelético, prurito, cefalea, náuseas, infección respiratoria alta y dolor abdominal. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune más comunes fueron erupción (16%), diarrea/colitis (6%) y hepatitis (3%).

Las Tablas 10 y 11 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, ocurridas en el CHECKMATE-238.

Tabla 10: Reacciones Adversas Producidas en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con OPDIVO - CHECKMATE-238

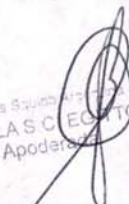
Reacción Adversa	OPDIVO (n=452)		Ipilimumab 10 mg/kg (n=453)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	57	0,9	55	2,4
Gastrointestinales				
Diarrea	37	2,4	55	11
Náuseas	23	0,2	28	0
Dolor abdominal ^b	21	0,2	23	0,9
Estreñimiento	10	0	9	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^c	35	1,1	47	5,3
Prurito	28	0	37	1,1
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	32	0,4	27	0,4
Artralgia	19	0,4	13	0,4
Sistema Nervioso				
Cefalea	23	0,4	31	2,0
Mareos ^e	11	0	8	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^f	22	0	15	0,2
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos/tos productiva	19	0	19	0
Disnea/disnea de esfuerzo	10	0,4	10	0,2
Endocrinos				
Hipotiroidismo ^g	12	0,2	7,5	0,4

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. CECILIO
Apoderada



- ^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, alérgica, bullosa o exfoliativa, y erupción descrita como generalizada, eritematosa, macular, papular, máculopapular, prurítica, pustular, vesicular o tipo mariposa, y erupción medicamentosa.
- ^d Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal y dolor en extremidades.
- ^e Incluye mareo postural y vértigo.
- ^f Incluye infección del tracto respiratorio superior, incluida infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, rinitis, faringitis y nasofaringitis.
- ^g Incluye hipotiroidismo secundario e hipotiroidismo autoinmune.

Tabla 11: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal^a en ≥10% de los Pacientes Tratados con OPDIVO - CHECKMATE-238

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO		Ipilimumab 10 mg/kg	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	27	0,4	12	0,9
Anemia	26	0	34	0,5
Leucopenia	14	0	2,7	0,2
Neutropenia	13	0	6	0,5
Química				
Aumento de lipasa	25	7	23	9
Aumento de ALT	25	1,8	40	12
Aumento de AST	24	1,3	33	9
Aumento de amilasa	17	3,3	13	3,1
Hiponatremia	16	1,1	22	3,2
Hiperpotasemia	12	0,2	9	0,5
Aumento de creatinina	12	0	13	0
Hipocalcemia	10	0,7	16	0,5

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 400 a 447 pacientes) y grupo de ipilimumab 10 mg/kg (rango: 392 a 443 pacientes).

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Metastásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-017, un ensayo multicéntrico, abierto, randomizado, realizado en pacientes con NSCLC escamoso metastásico y progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual basado en platino previo y en el CHECKMATE-057, un ensayo randomizado, de diseño abierto, multicéntrico, realizado en pacientes con NSCLC no escamoso metastásico y progresión durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino. Estos ensayos excluyeron a pacientes con enfermedad autoinmune activa, con afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica o con

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 PAULA S. C. REGITTO
 Apodada

enfermedad pulmonar intersticial sintomática. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa a razón cada 3 semanas. La mediana de la duración de la terapia en pacientes tratados con OPDIVO en el CHECKMATE-017 fue de 3,3 meses (rango: 1 día a 21,7+ meses) y en el CHECKMATE-057 fue de 2,6 meses (rango: 0 a 24,0+ meses). En el CHECKMATE-017, el 36% de los pacientes recibieron OPDIVO durante al menos 6 meses y el 18% de los pacientes recibieron OPDIVO durante al menos 1 año, y en el CHECKMATE-057, el 30% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

En ambos ensayos, la mediana de la edad de los pacientes tratados con OPDIVO fue de 61 años (rango: 37 a 85); el 38% tenían ≥65 años de edad, el 61% eran de sexo masculino, y el 91% eran de raza blanca. El 10% de los pacientes tenían metástasis cerebral, y su estado funcional ECOG era de 0 (26%) o 1 (74%).

En el CHECKMATE-057, en la rama de OPDIVO, siete muertes se debieron a infección, incluido un caso de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, cuatro muertes se debieron a embolia pulmonar, y una muerte se debió a encefalitis límbica. Se produjeron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado en el 11% de los pacientes y fue demorado en el 28% de los pacientes a raíz de una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en ≥2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, pirexia, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria. En ambos ensayos, las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disnea y disminución del apetito.

Las Tablas 12 y 13 sintetizan reacciones adversas y anormalidades de laboratorio seleccionadas, respectivamente, en el CHECKMATE-057.

Tabla 12: Reacciones Adversas que Ocurrieron en ≥10% de los Pacientes Tratados con OPDIVO y con Mayor Incidencia que con Docetaxel (Diferencia Entre Ramas de ≥5% Todos los Grados o ≥2% Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Reacción Adversa	OPDIVO (n=418)		Docetaxel (n=397)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	31	0,7	24	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	28	1,4	23	1,5
Piel y Tejido Subcutáneo				

Wyer - Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. COLETTI
Apostrada

Tabla 12: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con OPDIVO y con Mayor Incidencia que con Docetaxel (Diferencia Entre Ramas de $\geq 5\%$ Todos los Grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Reacción Adversa	OPDIVO (n=418)		Docetaxel (n=397)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Prurito	10	0,2	2,0	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con OPDIVO y que se produjeron con una incidencia similar en pacientes tratados con docetaxel y que no se enumeran en otra parte de la sección 6 incluyen: fatiga/astenia (48% todos los grados, 5% de Grado 3-4), dolor musculoesquelético (33% todos los grados), derrame pleural (4,5% todos los grados), embolia pulmonar (3,3% todos los grados).

Tabla 13: Anormalidades de Laboratorio de Empeoramiento Respecto del Nivel Basal^a que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con OPDIVO para Todos los Grados de NCI CTCAE y con una Mayor Incidencia que con Docetaxel (Diferencia Entre Ramas $\geq 5\%$ Todos los Grados o $\geq 2\%$ Grados 3-4) - CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO		Docetaxel	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Hiponatremia	35	7	34	4,9
Aumento de AST	27	1,9	13	0,8
Aumento de fosfatasa alcalina	26	0,7	18	0,8
Aumento de ALT	22	1,7	17	0,5
Aumento de creatinina	18	0	12	0,5
Aumento de TSH ^b	14	N/A	6	N/A

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 405 a 417 pacientes) y grupo de docetaxel (rango: 372 a 390 pacientes), excepto por TSH: grupo de OPDIVO n=314 y grupo de docetaxel n=297.

^b No calificado según NCI CTCAE v4.

Carcinoma de Células Renales Avanzado

PAULA S. CECITTO
Acreditada

Carcinoma de Células Renales Tratado Previamente

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-025, un ensayo randomizado, de diseño abierto, en el cual 803 pacientes con RCC avanzado que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de al menos un régimen de tratamiento anti-angiogénico recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397). La mediana de la duración del tratamiento fue de 5,5 meses (rango: 1 día a 29,6+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 3,7 meses (rango: 6 días a 25,7+ meses) en pacientes tratados con everolimus.

La tasa de mortalidad durante el tratamiento o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis fue del 4,7% en la rama de OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron OPDIVO. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con OPDIVO. El 44% de los pacientes que recibieron OPDIVO tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentes en al menos el 2% de los pacientes fueron lesión renal aguda, derrame pleural, neumonía, diarrea e hipercalcemia. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, tos, náuseas, erupción, disnea, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda y artralgia. Las anomalías de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes incluyen aumento de creatinina, linfopenia, anemia, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina, hiponatremia, aumento de triglicéridos e hiperpotasemia. Además, entre los pacientes con TSH <ULN en condición basal, una mayor proporción de pacientes experimentó una elevación emergente del tratamiento de TSH >ULN en el grupo OPDIVO en comparación con el grupo de everolimus (26% y 14%, respectivamente).

Las Tablas 14 y 15 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-025.

Tabla 14: Reacciones Adversas de Grado 1-4 en >15% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO - CHECKMATE-025

Reacción Adversa	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción Adversa	98	56	96	62
Generales				
Fatiga ^a	56	6	57	7
Pirexia	17	0,7	20	0,8
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos/tos productiva	34	0	38	0,5
Disnea/ disnea de esfuerzo	27	3,0	31	2,0

Urb. Los Andes S.R.L. Argentina S.R.L.
PAULA S. C. BITTO
ApoDERADA

Tabla 14: Reacciones Adversas de Grado 1-4 en >15% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO - CHECKMATE-025

Reacción Adversa	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Infección respiratoria superior ^b	18	0	11	0
Gastrointestinales				
Náuseas	28	0,5	29	1
Diarrea ^c	25	2,2	32	1,8
Estreñimiento	23	0,5	18	0,5
Vómitos	16	0,5	16	0,5
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^d	28	1,5	36	1,0
Prurito/ prurito generalizado	19	0	14	0
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	23	1,2	30	1,5
Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	20	1,0	14	0,5
Dolor de espalda	21	3,4	16	2,8

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia, disminución de la actividad, fatiga y malestar.

^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis e infección de vías respiratorias superiores (URI) viral.

^c Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

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

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el CHECKMATE-025 fueron las siguientes:

- *Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:* edema periférico/ edema
- *Trastornos gastrointestinales:* dolor/malestar abdominal
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:* dolor de extremidades, dolor musculoesquelético
- *Trastornos del sistema nerviosos* cefalea/ migraña, neuropatía periférica
- *Investigaciones:* descenso de peso
- *Trastornos dérmicos:* eritrodisestesia palmo-plantar

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. CALVO
Apostada

Tabla 15: Valores de Laboratorio de Grado 1-4 de Empeoramiento Respecto del Nivel Basal^a en >15% de los Pacientes Tratados con OPDIVO - CHECKMATE-025

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO		Everolimus	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Linfopenia	42	6	53	11
Anemia	39	8	69	16
Química				
Aumento de creatinina	42	2,0	45	1,6
Aumento de AST	33	2,8	39	1,6
Aumento de fosfatasa alcalina	32	2,3	32	0,8
Hiponatremia	32	7	26	6
Hiperpotasemia	30	4,0	20	2,1
Hipocalcemia	23	0,9	26	1,3
Aumento de ALT	22	3,2	31	0,8
Hipercalcemia	19	3,2	6	0,3
Lípidos				
Aumento de triglicéridos	32	1,5	67	11
Aumento de colesterol	21	0,3	55	1,4

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

Carcinoma de Células Renales No Tratado Previamente

La seguridad de OPDIVO con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-214, un estudio randomizado, abierto, en 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente, que recibieron OPDIVO 3 mg/kg durante 60 minutos con ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido de OPDIVO como agente único en una dosis de 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=547) o sunitinib 50 mg administrado por vía oral diariamente durante las primeras 4 semanas de un ciclo de 6 semanas (n=535). La mediana de la duración del tratamiento fue de 7,9 meses (rango: 1 día a 21,4+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab, y de 7,8 meses (rango: 1 día a 20,2+ meses) en pacientes tratados con sunitinib. En este estudio, el 57% de los pacientes de la rama de OPDIVO e ipilimumab estuvieron expuestos al tratamiento durante ≥ 6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante ≥ 1 año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab. La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab. El 54% de los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab tuvieron una interrupción de la dosis por una reacción adversa.

PAULA S. C. E. S. R. L.
Apoderada

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO más ipilimumab fueron diarrea, pirexia, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis; en pacientes tratados con sunitinib, fueron neumonía, derrame pleural y disnea.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito. Las anormalidades de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia, aumento de amilasa y linfopenia.

Tablas 16 y 17 sintetizan las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, que se produjeron en $>15\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO e ipilimumab en el CHECKMATE-214.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. C. PUIGLIARELLO
Apoderada

Tabla 16: Reacciones Adversas de en >15% de los Pacientes que Recibieron OPDIVO Más Ipilimumab - CHECKMATE-214

Reacción Adversa	OPDIVO Más Ipilimumab (n=547)		Sunitinib (n=535)	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción Adversa	99	65	99	76
Generales				
Fatiga ^a	58	8	69	13
Pirexia	25	0,7	17	0,6
Edema ^b	16	0,5	17	0,6
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^c	39	3,7	25	1,1
Prurito/prurito generalizado	33	0,5	11	0
Gastrointestinales				
Diarrea	38	4,6	58	6
Náuseas	30	2,0	43	1,5
Vómitos	20	0,9	28	2,1
Dolor abdominal	19	1,6	24	1,9
Estreñimiento	17	0,4	18	0
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	37	4,0	40	2,6
Artralgia	23	1,3	16	0
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos/tos productiva	28	0,2	25	0,4
Disnea/disnea de esfuerzo	20	2,4	21	2,1
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	21	1,8	29	0,9
Sistema Nervioso				
Cefalea	19	0,9	23	0,9
Endocrinos				
Hipotiroidismo	18	0,4	27	0,2

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

^a Incluye astenia.

^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.

^c Incluye dermatitis descrita como acneiforme, bullosa y exfoliativa, erupción medicamentosa, erupción descrita como exfoliativa, eritematosa, folicular, generalizada, macular, máculopapular, papular, prurítica y pustular, y erupción fija por medicamento.

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

Dr. Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. C. FETTO
Apoderada

Tabla 17: Valores de Laboratorio de Grado 1-4 que Empeoraron Desde el Valor Basal^a en >15% de los Pacientes Tratados con OPDIVO Más Ipilimumab - CHECKMATE-214

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO Más Ipilimumab		Sunitinib	
	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)	Grados 1-4 (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de lipasa	48	20	51	20
Aumento de creatinina	42	2,1	46	1,7
Aumento de ALT	41	7	44	2,7
Aumento de AST	40	4,8	60	2,1
Aumento de amilasa	39	12	33	7
Hiponatremia	39	10	36	7
Aumento de fosfatasa alcalina	29	2,0	32	1,0
Hiperpotasemia	29	2,4	28	2,9
Hipocalcemia	21	0,4	35	0,6
Hipomagnesemia	16	0,4	26	1,6
Hematología				
Anemia	43	3,0	64	9
Linfopenia	36	5	63	14

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: grupo de OPDIVO más ipilimumab (rango: 490 a 538 pacientes) y grupo de sunitinib (rango: 485 a 523 pacientes).

Además, entre los pacientes con TSH \leq LSN en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento $>$ LSN en el grupo de OPDIVO más ipilimumab en comparación con el grupo de sunitinib (31% y 61%, respectivamente).

Linfoma de Hodgkin Clásico

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en 266 pacientes adultos con cHL (243 pacientes en el CHECKMATE-205 y 23 pacientes en el CHECKMATE-039). Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable.

PAULA S. CALVO
Apoderada

La mediana de la edad fue de 34 años (rango: 18 a 72), el 98% de los pacientes habían recibido HSCT autólogo, ninguno había recibido HSCT alogénico, y el 74% había recibido brentuximab vedotina. La mediana del número de regímenes sistémicos previos fue 4 (rango: 2 a 15). Los pacientes recibieron una mediana de 23 dosis (ciclos) de OPDIVO (rango: 1 a 48), con una mediana de la duración de la terapia de 11 meses (rango: 0 a 23 meses).

Once pacientes murieron por causas no relacionadas a la progresión de la enfermedad: 3 por reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de nivolumab, 2 por infección de 8 a 9 meses después de completar nivolumab, y 6 por complicaciones del HSCT alogénico. Se produjeron reacciones adversas serias en el 26% de los pacientes. Se produjeron retrasos de la dosis por reacciones adversas en el 34% de los pacientes. OPDIVO se suspendió debido a reacciones adversas en el 7% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes informadas en $\geq 1\%$ de los pacientes fueron neumonía, reacciones relacionadas con la infusión, pirexia, colitis o diarrea, derrame pleural, neumonitis y erupción cutánea. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) entre todos los pacientes fueron infección del tracto respiratorio superior, fatiga, tos, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, náuseas y prurito.

Las Tablas 18 y 19 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-205 y el CHECKMATE-039.

Tabla 18: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

Reacción Adversa ^a	OPDIVO (n=266)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^b	44	0,8
Neumonía/bronconeumonía ^c	13	3,8
Congestión nasal	11	0
Generales		
Fatiga ^d	39	1,9
Pirexia	29	<1
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos/tos productiva	36	0
Disnea/disnea de esfuerzo	15	1,5
Gastrointestinales		
Diarrea ^e	33	1,5
Náuseas	20	0
Vómitos	19	<1

PAULA S. COSTO
Apostrada

Reacción Adversa ^a	OPDIVO (n=266)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Dolor abdominal ^f	16	<1
Estreñimiento	14	0,4
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo		
Dolor musculoesquelético ^g	26	1,1
Artralgia	16	<1
Piel y Tejido Subcutáneo		
Erupción ^h	24	1,5
Prurito	20	0
Sistema Nervioso		
Cefalea	17	<1
Neuropatía periférica ⁱ	12	<1
Lesiones, Intoxicación y Complicaciones de los Procedimientos		
Reacción relacionada con la infusión	14	<1
Endocrinos		
Hipotiroidismo/tiroiditis	12	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

- ^a Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab, independientemente de la causalidad. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron hasta 30 días después de completado el régimen inicial de nivolumab.
- ^b Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis y sinusitis.
- ^c Incluye neumonía bacteriana, neumonía micoplásmica y neumonía por *pneumocystis jirovecii*.
- ^d Incluye astenia.
- ^e Incluye colitis.
- ^f Incluye malestar abdominal y dolor abdominal superior.
- ^g Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello y dolor de extremidades.
- ^h Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, y erupción descrita como macular, papular, máculopapular, prurítica, exfoliativa o acneiforme.
- ⁱ Incluye hiperestesia, hipoestesia, parestesia, disestesia, neuropatía motriz periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía. Estos números son específicos para eventos emergentes del tratamiento.

Información adicional sobre reacciones adversas clínicamente importantes:

Neumonitis mediada por la respuesta inmune: En los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, se produjo neumonitis, incluida enfermedad pulmonar intersticial, en el 6,0% (16/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4,9% (13/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO (un caso de Grado 3 y doce casos de Grado 2). La mediana del tiempo hasta su presentación fue de 4,5 meses (rango: 5 días a 12 meses). Los trece pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y se observó la resolución

PAULA S. CALVO
Apoderada

en doce de ellos. Cuatro pacientes discontinuaron permanentemente OPDIVO debido a neumonitis. Ocho pacientes continuaron OPDIVO (tres después de una demora de la dosis), de los cuales dos presentaron recurrencia de la neumonitis.

Neuropatía periférica: Se reportó neuropatía periférica emergente del tratamiento en el 12% (31/266) de todos los pacientes que recibieron OPDIVO. Veintiocho pacientes (11%) tuvieron neuropatía periférica de nuevo inicio y 3 pacientes tuvieron empeoramiento de la neuropatía desde la condición basal. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 50 días (rango: 1 a 309 días).

Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO: De los 17 pacientes con cHL de los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 que se sometieron a un HSCT alogénico después del tratamiento con OPDIVO, 6 pacientes (35%) murieron por complicaciones relacionadas con el trasplante. Se produjeron cinco muertes en el contexto de GVHD severa (Grado 3 a 4) o refractaria. Se produjo GVHD hiperaguda en 2 pacientes (12%), y se reportó GVHD de Grado 3 o superior en 5 pacientes (29%). Se produjo VOD hepática en 1 paciente, que recibió HSCT alogénico acondicionado de intensidad reducida y falleció por GVHD y falla multiorgánica.

La Tabla 19 sintetiza las anomalías de laboratorio en pacientes con cHL. Las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento más frecuentes ($\geq 20\%$) incluyeron citopenias, anomalías de la función hepática y aumento de lipasa. Otros hallazgos comunes ($\geq 10\%$) incluyeron aumento de creatinina, anomalías electrolíticas y aumento de amilasa.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. CALVO
Apoderada

Tabla 19: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal^a en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO ^a (n=266)	
	Todos los Grados (%) ^b	Grados 3-4 (%) ^b
Hematología		
Leucopenia	38	4,5
Neutropenia	37	5
Trombocitopenia	37	3,0
Linfopenia	32	11
Anemia	26	2,6
Química^c		
Aumento de AST	33	2,6
Aumento de ALT	31	3,4
Aumento de lipasa	22	9
Aumento de fosfatasa alcalina	20	1,5
Hiponatremia	20	1,1
Hipopotasemia	16	1,9
Aumento de creatinina	16	<1
Hipocalcemia	15	<1
Hiperpotasemia	15	1,5
Hipomagnesemia	14	<1
Aumento de amilasa	13	1,5
Aumento de bilirrubina	11	1,5

^a La incidencia de cada prueba se basa en el número de pacientes que tuvieron una medición de laboratorio basal y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: rango: 203 a 266 pacientes.

^b Incluye eventos que ocurrieron hasta 30 días después de la última dosis de nivolumab. Luego de una reacción adversa mediada por la respuesta inmune, se incluyeron las reacciones que le siguieron a la reinstauración de nivolumab si se produjeron dentro de los 30 días de completado el régimen inicial de nivolumab.

^c Además, en la población de seguridad, se reportó hiperglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 27 de 69 (39%) pacientes evaluables e hipoglucemia en ayunas (todas de Grado 1-2) en 11 de 69 (16%).

Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-141, un ensayo randomizado, con control activo, abierto, multicéntrico, en pacientes con SCCHN recurrente o metastásico y progresión durante o dentro de los 6 meses después de haber recibido una terapia previa basada en platino.

El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, o carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe.

PAULA S. CALVO
Apodada

carcinoma de células escamosas de histología primaria desconocida, de glándulas salivales o de histologías no escamosas (por ejemplo, melanoma de mucosa). Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n=236) o un agente a elección del investigador:

- cetuximab (n=13), dosis inicial intravenosa de 400 mg/m², seguida por 250 mg/m² semanalmente, o
- metotrexato (n=46) 40 a 60 mg/m² por vía intravenosa semanalmente, o
- docetaxel (n=52) 30 a 40 mg/m² por vía intravenosa semanalmente.

La mediana de la duración de la exposición a nivolumab fue de 1,9 meses (rango: 1 día a 16,1+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 18% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >6 meses y el 2,5% de los pacientes recibieron OPDIVO durante >1 año.

La mediana de la edad de todos los pacientes randomizados fue de 60 años (rango: 28 a 83); el 28% de los pacientes del grupo de OPDIVO tenían ≥65 años de edad, y el 37% del grupo comparador tenían ≥65 años de edad; el 83% eran de sexo masculino, y el 83% blancos, el 12% asiáticos y el 4% negros. El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (20%) o 1 (78%); el 45% de los pacientes recibieron una sola línea de terapia sistémica previa, mientras que el 55% restante de los pacientes recibieron dos o más líneas de terapia previas, y el 90% recibió radioterapia previa.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes que recibieron OPDIVO. OPDIVO fue discontinuado en el 14% de los pacientes y fue demorado en el 24% de los pacientes por una reacción adversa. Las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio ocurridas en pacientes con SCCHN generalmente fueron similares a las ocurridas en pacientes con melanoma y NSCLC. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en ≥2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, disnea, insuficiencia respiratoria, infección de las vías respiratorias y septicemia. Las reacciones adversas más comunes ocurridas en ≥10% de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron tos y disnea.

Las anormalidades de laboratorio más comunes ocurridas en ≥10% de los pacientes tratados con OPDIVO y con mayor incidencia que con el agente a elección del investigador fueron aumento de fosfatasa alcalina, aumento de amilasa, hipercalcemia, hiperpotasemia y aumento de TSH.

Carcinoma Urotelial

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en el CHECKMATE-275, un ensayo de rama única en el cual 270 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que tuvieron progresión de la enfermedad durante o después de un esquema de quimioterapia basada en platino o que tuvieron progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por

infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración del tratamiento fue de 3,3 meses (rango: 0 a 13,4+). El 46% de los pacientes interrumpieron la dosis por una reacción adversa.

Catorce pacientes (5,2%) murieron por causas distintas de progresión de la enfermedad. Esto incluye a 4 pacientes (1,5%) que murieron por neumonitis o insuficiencia cardiovascular que se atribuyó al tratamiento con OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes. OPDIVO fue discontinuado por reacciones adversas en el 17% de los pacientes.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron infección del tracto urinario, septicemia, diarrea, obstrucción del intestino delgado y deterioro del estado físico general. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas y disminución del apetito.

Las Tablas 20 y 21 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-275.

Tabla 20: Reacciones Adversas Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-275

Reacción Adversa	OPDIVO (n=270)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Reacción Adversa	99	51
Generales		
Astenia/fatiga/malestar	46	7
Pirexia/ fiebre asociada con el tumor	17	0,4
Edema/edema periférico/inflamación periférica	13	0,4
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo		
Dolor musculoesquelético ^a	30	2,6
Artralgia	10	0,7
Metabolismo y Nutrición		
Disminución del apetito	22	2,2
Gastrointestinales		
Náuseas	22	0,7
Diarrea	17	2,6
Estreñimiento	16	0,4
Dolor abdominal ^b	13	1,5
Vómitos	12	1,9
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos/tos productiva	18	0
Disnea/disnea por esfuerzo	14	3,3

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA SCARLETTO
Aprobada

Infecciones		
Tracto urinario Infección/eschericia/ infección fúngica del tracto urinario	17	7
Piel y Tejido Subcutáneo		
Erupción cutánea ^c	16	1,5
Prurito	12	0
Endocrinos		
Trastornos tiroideos ^d	15	0

La toxicidad se calificó según los criterios NCI CTCAE v4.

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

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y superior.

^c Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa y erupción cutánea descrita como generalizada, macular, máculo-papular o prurítica.

^d Incluye tiroiditis autoinmune, disminución de TSH en sangre, aumento de TSH en sangre, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis, disminución de tiroxina, aumento de tiroxina libre, aumento de tiroxina, aumento de tri-iodotironina libre, aumento de tri-iodotironina.

Tabla 21: Empeoramiento de Anormalidades de Laboratorio Desde la Condición Basal Ocurridas en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-275

Anormalidades de Laboratorio	OPDIVO ^a	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química		
Hiperglucemia	42	2,4
Hiponatremia	41	11
Aumento de creatinina	39	2,0
Aumento de fosfatasa alcalina	33	5,5
Hipocalcemia	26	0,8
Aumento de AST	24	3,5
Aumento de lipasa	20	7
Hiperpotasemia	19	1,2
Aumento de ALT	18	1,2
Aumento de amilasa	18	4,4
Hipomagnesemia	16	0
Hematología		
Linfopenia	42	9
Anemia	40	7
Trombocitopenia	15	2,4
Leucopenia	11	0

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: rango: 84 a 256 pacientes.

PAULAS CONSULTO
Apoderada

Cáncer Colorrectal Metastásico MSI-H o dMMR

La seguridad de OPDIVO administrado como agente único o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-142, un ensayo multicéntrico, no randomizado, de múltiples cohortes paralelas, abierto. En el CHECKMATE-142, 74 pacientes con mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad intolerable, y 119 pacientes con mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, luego OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes. OPDIVO se discontinuó en el 13% de los pacientes y se retrasó en el 45% de los pacientes por una reacción adversa.

Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron colitis / diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, dolor abdominal, prurito, náuseas, erupción, disminución del apetito y vómitos.

Las Tablas 22 y 23 sintetizan las reacciones adversas y anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-142. En función del diseño del CHECKMATE-142, los datos a continuación no se pueden utilizar para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes resumidas a continuación para cualquier reacción adversa.


Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. ESPOSITO
Aptoderada

Tabla 22: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes - CHECKMATE-142

Reacción Adversa	OPDIVO (n=74)		OPDIVO Más Ipilimumab (n=119)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Generales				
Fatiga ^a	54	5	49	6
Pirexia	24	0	36	0
Edema ^b	12	0	7	0
Gastrointestinales				
Diarrea	43	2,7	45	3,4
Dolor abdominal ^c	34	2,7	30	5
Náuseas	34	1,4	26	0,8
Vómitos	28	4,1	20	1,7
Constipación	20	0	15	0
Musculoesqueléticos y Tejido Conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	28	1,4	36	3,4
Artralgia	19	0	14	0,8
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	26	0	19	0,8
Disnea	8	1	13	1,7
Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción ^e	23	1,4	25	4,2
Prurito	19	0	28	1,7
Piel seca	7	0	11	0
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^f	20	0	9	0
Endocrinos				
Hiper glucemia	19	2,7	6	1
Hipotiroidismo	5	0	14	0,8
Hipertiroidismo	4	0	12	0
Sistema Nervioso				
Cefalea	16	0	17	1,7
Mareos	14	0	11	0
Metabolismo y la Nutrición				
Disminución del apetito	14	1,4	20	1,7
Psiquiátricos				
Insomnio	9	0	13	0,8
Investigaciones				
Descenso de peso	8	0	10	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. C. BITTO
Apoderada

- ^a Incluye astenia.
- ^b Incluye edema periférico e inflamación periférica.
- ^c Incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.
- ^d Incluye dolor de espalda, dolor en extremidades, mialgia, dolor de cuello y dolor óseo.
- ^e Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, y erupción descrita como máculopapular, eritematosa y generalizada.
- ^f Incluye nasofaringitis y rinitis.

Reacciones adversas clínicamente importantes reportadas en <10% de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron encefalitis (0,8%), miositis necrotizante (0,8%) y uveítis (0,8%).

Tabla 23: Anormalidades de Laboratorio que Empeoraron Desde la Condición Basal^a en ≥10% de los Pacientes - CHECKMATE-142

Anormalidad de Laboratorio	OPDIVO (n=74)		OPDIVO + ipilimumab (n=119)	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hematología				
Anemia	50	7	42	9
Linfopenia	36	7	25	6
Neutropenia	20	4,3	18	0
Trombocitopenia	16	1,4	26	0,9
Química				
Aumento de fosfatasa alcalina	37	2,8	28	5
Aumento de lipasa	33	19	39	12
Aumento de ALT	32	2,8	33	12
Aumento de AST	31	1,4	40	12
Hiponatremia	27	4,3	26	5
Hipocalcemia	19	0	16	0
Hipomagnesemia	17	0	18	0
Aumento de amilasa	16	4,8	36	3,4
Aumento de bilirrubina	14	4,2	21	5
Hipopotasemia	14	0	15	1,8
Aumento de creatinina	12	0	25	3,6
Hiperpotasemia	11	0	23	0,9

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio. El número de pacientes evaluables oscila entre 62 y 71 para la cohorte de OPDIVO, y entre 87 y 114 para la cohorte de OPDIVO más ipilimumab.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 PAULA S.C. PUGITTO
 Apoderada

Carcinoma Hepatocelular

La seguridad de OPDIVO fue evaluada en un subgrupo de 154 pacientes con HCC y cirrosis Child-Pugh A que progresaron durante el tratamiento con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco, enrolados en el CHECKMATE-040, un ensayo abierto multicéntrico. Se requirió que los pacientes tuvieran un nivel de AST y ALT ≤ 5 x LSN y un nivel de bilirrubina < 3 mg/dL. La mediana de la duración de la exposición a OPDIVO fue de 6 meses.

El perfil de toxicidad observado en pacientes con HCC avanzado fue generalmente similar al observado en pacientes con otros tipos de cáncer, a excepción de una mayor incidencia de elevaciones en las transaminasas y los niveles de bilirrubina. El tratamiento con OPDIVO dio como resultado elevación de AST emergente del tratamiento de Grado 3 ó 4 en 27 pacientes (18%), ALT de Grado 3 ó 4 en 16 pacientes (11%), y bilirrubina de Grado 3 ó 4 en 11 pacientes (7%). Se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune que requirió corticosteroides sistémicos en 8 pacientes (5%).

Inmunogenicidad

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

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

De los 2085 pacientes que fueron tratados con OPDIVO como agente único en una dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, el 11% dio positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), y el 0,7% tuvo anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. No hubo evidencia de una alteración en el perfil de farmacocinética ni un aumento de la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

De los pacientes que fueron tratados con OPDIVO e ipilimumab y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, la incidencia de anticuerpos anti-nivolumab fue del 26% (132/516) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, y del 38% (149/394) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. La incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 0,8% (4/516) con OPDIVO 3 mg/kg seguido por ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, y del 4,6% (18/394) con OPDIVO 1 mg/kg seguido por ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas.

No hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión o efectos sobre la eficacia con el desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

PAULA S.C. ECOTTO
Apostada

Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de OPDIVO. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Oculares: Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Complicaciones del tratamiento con OPDIVO luego del HSCT alogénico: GVHD aguda y crónica severa, refractaria al tratamiento

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del Riesgo

Sobre la base de los datos recogidos en estudios con animales y su mecanismo de acción, 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 sobre el uso de OPDIVO en mujeres embarazadas para poder evaluar el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

El riesgo de referencia en la población general de EE.UU. de defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en Animales

Una función central de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg (sobre la base del AUC). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones PD-1 knockout. En las

Bristol Myers Squibb
PAULA S.C.
Aprobada

crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

MUJERES EN PERÍODO DE LACTANCIA

Resumen del Riesgo

No hay datos sobre la presencia de nivolumab en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias en el lactante, aconsejar a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento ni durante 5 meses después de la última dosis de OPDIVO.

HOMBRES Y MUJERES EN EDAD FÉRTIL

Pruebas de Embarazo

Verificar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas al momento de iniciar OPDIVO.

Anticoncepción

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.

USO PEDIÁTRICO

La seguridad y la efectividad de OPDIVO como monoterapia y en combinación con ipilimumab se han establecido en pacientes pediátricos de 12 años o mayores con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR) que ha progresado después del tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán. El uso de OPDIVO para esta indicación está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados de OPDIVO en adultos que padecen mCRC con MSI-H o dMMR, y datos adicionales de farmacocinética poblacional que demuestran que la edad y el peso corporal no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición en estado estacionario a nivolumab, que la exposición al fármaco generalmente es similar entre adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más para los anticuerpos monoclonales, y que el curso del mCRC MSI-H o dMMR es suficientemente similar en adultos y pacientes pediátricos para permitir la extrapolación de los datos en adultos a pacientes pediátricos.

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de OPDIVO (1) en pacientes pediátricos <12 años con mCRC MSI-H o dMMR, o (2) en pacientes pediátricos para las otras indicaciones aprobadas.

USO GERIÁTRICO

De los 1359 pacientes randomizados para recibir OPDIVO como monoterapia en los ensayos CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, y CHECKMATE-067, el 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el CHECKMATE-275 (carcinoma urotelial), el 55% de los pacientes tenía 65 años de edad o más, y el 14% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio CHECKMATE-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

Los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039, CHECKMATE-141, CHECKMATE-142, y CHECKMATE-040 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir OPDIVO administrado con ipilimumab en el CHECKMATE-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

De los 550 pacientes randomizados a ipilimumab 1 mg/kg administrado junto con OPDIVO 3 mg/kg en el estudio CHECKMATE-214 (carcinoma de células renales), el 38% tenía 65 años o más y el 8% tenía 75 años o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En pacientes ancianos con riesgo intermedio o alto, no se informaron diferencias generales en la efectividad.

DESCRIPCIÓN

Nivolumab es un anticuerpo que bloquea el receptor de muerte programada 1 (PD-1). Nivolumab es una inmunoglobulina IgG4 kappa, cuya masa molecular se calcula en 146 kDa. Se expresa en una línea celular recombinante de ovario de hámster chino (CHO).

OPDIVO es un líquido estéril, libre de conservantes, no pirogénico, de transparente a opalescente, entre incoloro y color amarillo pálido, que puede contener partículas livianas (pocas).

OPDIVO (nivolumab) inyectable para uso intravenoso se presenta en viales de dosis única. Cada mililitro de solución de OPDIVO contiene nivolumab 10 mg, manitol (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 sobreexpresión de los ligandos de PD-1, y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunológica activa de células T de los tumores. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando la inhibición mediada por la vía de PD-1 de la respuesta inmune, incluida la respuesta inmune anti-tumoral. En modelos de tumor en ratones singénicos, el bloqueo de la actividad de PD-1 dio como resultado una disminución del crecimiento tumoral.

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

Farmacocinética

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

La farmacocinética de nivolumab fue estudiada en pacientes dentro de un rango de dosis de 0,1 mg/kg a 20 mg/kg administrados en forma de dosis única o de dosis múltiples de OPDIVO como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 o 3 semanas. La exposición a nivolumab aumenta de manera proporcional a la dosis en el rango de dosis de 0,1 a 10 mg/kg administrada cada 2 semanas. La exposición prevista a nivolumab después de una infusión de 30 minutos es comparable con la observada con una infusión de 60 minutos. Las concentraciones de nivolumab en estado estacionario se alcanzaron a las 12 semanas cuando se administró el fármaco a razón de 3 mg/kg cada 2 semanas, y la acumulación sistémica fue de 3,7 veces.

Distribución

El volumen de distribución por media geométrica en estado estacionario (Vss) y el coeficiente de variación (CV%) es de 6,8 L (27,3%).

Eliminación

La depuración de nivolumab disminuye en el tiempo, con una reducción máxima media respecto de los valores basales (CV%) de 24,5% (47,6%), que resulta en un aclaramiento en estado estacionario (CLss) por media geométrica (CV%) de 8,2 mL/h (53,9%) en pacientes con tumores metastásicos; la disminución del CLss no se considera clínicamente relevante. La depuración de nivolumab no disminuye en el tiempo en pacientes con melanoma completamente resecado, dado

que la media geométrica de la depuración de la población es 24% menor en esta población de pacientes en comparación con los pacientes con melanoma metastásico en estado estacionario.

La vida media de eliminación por media geométrica ($t_{1/2}$) es de 25 días (77,5%).

Poblaciones Específicas

Los siguientes factores no tuvieron un efecto clínicamente importante en el clearance de nivolumab: edad (29 a 87 años), peso (35 a 160 kg), sexo, raza, LDH basal, expresión de PD-L1, tipo de tumor sólido, tamaño del tumor, deterioro renal ($eGFR \geq 15$ mL/min/1,73 m²), y deterioro hepático leve (bilirrubina total [TB] menor o igual al ULN y AST mayor que el ULN o TB mayor que 1 a 1,5 veces el ULN y cualquier nivel de AST) o deterioro hepático moderado (TB mayor que 1,5 a 3 veces el ULN y cualquier nivel de AST). Nivolumab no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático grave (TB más de 3 veces el ULN y cualquier nivel de AST).

Estudios de Interacción Medicamentosa

Cuando se administró OPDIVO 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg, la depuración de nivolumab se incrementó en un 29% y la depuración de ipilimumab no se modificó en comparación con OPDIVO administrado solo.

Cuando se administró OPDIVO 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg, la depuración de nivolumab y de ipilimumab no se modificó.

Cuando se administró en combinación, la depuración de nivolumab aumentó en un 20% en presencia de anticuerpos anti-nivolumab.


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.


Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. C. LEGITTO
Aprobada

ESTUDIOS CLÍNICOS

Melanoma Irresecable o Metastásico

Melanoma Metastásico Previamente Tratado

El CHECKMATE-037 fue un estudio multicéntrico, abierto, que randomizó (2:1) pacientes con melanoma irresecable o metastásico para recibir OPDIVO 3 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas o una quimioterapia a elección del investigador, ya sea el agente único dacarbazina 1000 mg/m² cada 3 semanas o la combinación de carboplatino AUC 6 por vía intravenosa cada 3 semanas más paclitaxel 175 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas. Los pacientes debían tener progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune, afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica, melanoma ocular, metástasis cerebral activa, o antecedentes de reacciones adversas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento. Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales 9 semanas después de la randomización, luego cada 6 semanas durante el primer año, y cada 12 semanas de allí en 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 CHECKMATE-037 y en quienes la duración mínima del seguimiento fue de 6 meses. Las medidas principales de los resultados de eficacia en esta población fueron la tasa de respuesta global (ORR, por sus siglas en inglés) confirmada, según se mide por revisión central independiente bajo ciego usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1; por sus siglas en inglés) y la duración de la respuesta.

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

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

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAUL EGITTO
Apoderada

Melanoma Metastásico No Tratado Previamente

CHECKMATE-066

El CHECKMATE-066 fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, randomizado (1:1), realizado en 418 pacientes con melanoma irrecable 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 vía intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. La randomización se estratificó por estado PD-L1 ($\geq 5\%$ de tinción en membrana de células tumorales por inmunohistoquímica, versus $< 5\%$ o resultado indeterminado) y estadio M (M0/M1a/M1b versus M1c). Los criterios de elegibilidad clave incluyeron melanoma cutáneo, de mucosa o acral irrecable 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 leptomeníngicas 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 (OS, por sus siglas en inglés). Las mediciones adicionales de resultados incluyeron la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) y la tasa de respuesta global (ORR, por sus siglas en inglés) evaluadas por el investigador según los criterios RECIST v1.1.

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: mediana de la edad fue de 65 años (rango: 18 a 87), el 59% eran de sexo masculino, y el 99,5% eran de raza blanca. Las características de la enfermedad fueron enfermedad en estadio M1c (61%), melanoma cutáneo (74%), melanoma de mucosa (11%), nivel elevado de LDH (37%), PD-L1 $\geq 5\%$ de expresión en membrana de células tumorales (35%) y antecedentes de metástasis cerebral (4%). Más pacientes en la rama de OPDIVO tuvieron un estado funcional ECOG de 0 (71% versus 58%).

El CHECKMATE-066 demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS 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 OS. Al momento del análisis, el 88% (63/72) de los pacientes tratados con OPDIVO tenían respuestas en curso, incluidos 43 pacientes con respuesta en curso de 6 meses o más. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 24 y la Figura 1.

Tabla 24: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-066

	OPDIVO (n=210)	Dacarbazina (n=208)
Sobrevivencia Global		
Muertes (%)	50 (24)	96 (46)
Mediana, meses (IC 95%)	No alcanzada	10,8 (9,3; 12,1)

Bristol-Myers Squibb Argentina S.A.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada

Tabla 24: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-066

	OPDIVO (n=210)	Dacarbazina (n=208)
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95%) ^a	0,42 (0,30; 0,60)	
Valor p ^{b,c}	<0,0001	
Sobrevida Libre de Progresión		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	108 (51)	163 (78)
Mediana, meses (IC 95%)	5,1 (3,5; 10,8)	2,2 (2,1; 2,4)
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95%) ^a	0,43 (0,34; 0,56)	
Valor p ^{b,c}	<0,0001	
Tasa de Respuesta Global	34%	9%
(IC 95%)	(28; 41)	(5; 13)
Tasa de respuesta completa	4%	1%
Tasa de respuesta parcial	30%	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 el valor alfa asignado de 0,0021 para este análisis preliminar.


 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 PAUL S. C. EGITTO
 Apoderada

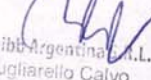
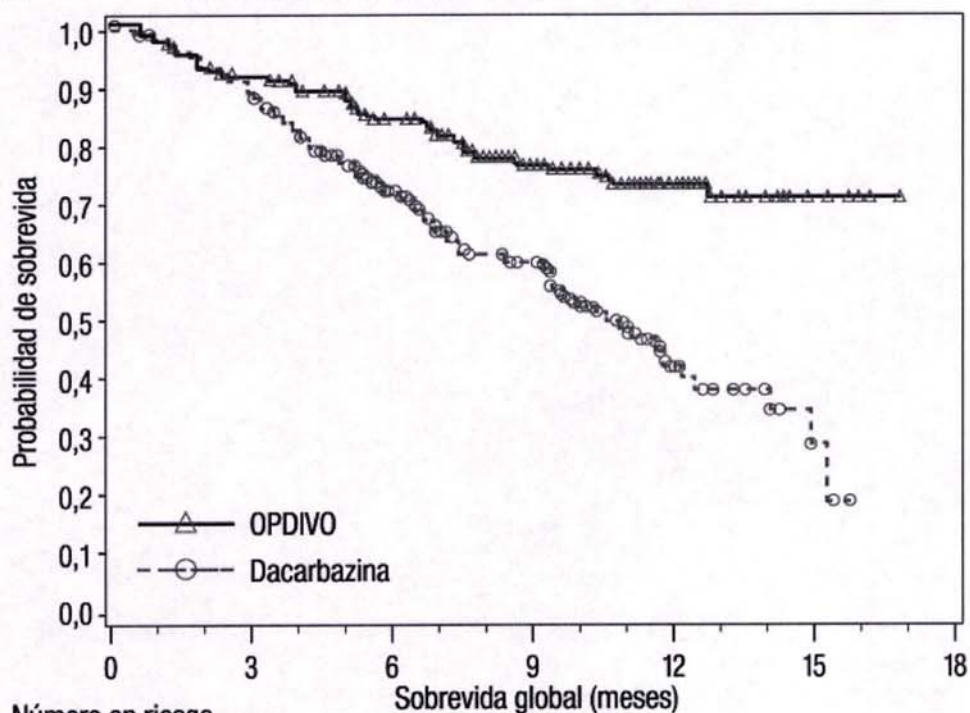

 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adriana P. Pugliarello Galvo
 Farmacéutica
 Director Técnico
 MN: 12153

Figura 1: La Sobrevida Global - CHECKMATE-066



Número en riesgo	0	3	6	9	12	15	18
OPDIVO	210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazina	208	177	123	82	22	3	0

CHECKMATE-067

El CHECKMATE-067 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.

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

PAULA S. CALVO S.R.L.
Apoderada

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

El CHECKMATE-067 demostró mejoras estadísticamente significativas en la 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 25 y la Figura 2.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA REGITTO
Apoderada



Tabla 25: Resultados de Eficacia en el CHECKMATE-067

	OPDIVO Más Ipilimumab (n=314)	OPDIVO (n=316)	Ipilimumab (n=315)
Sobrevida Libre de Progresión			
Progresión de la enfermedad o muerte	151	174	234
Mediana en meses (IC 95%)	11,5 (8,9, 16,7)	6,9 (4,3, 9,5)	2,9 (2,8, 3,4)
Cociente de riesgo (hazard ratio) ^a (vs. ipilimumab)	0,42	0,57	
(IC 95%)	(0,34, 0,51)	(0,47, 0,69)	
Valor p ^{b,c}	<0,0001	<0,0001	
Tasa de Respuesta Global Confirmada			
	50%	40%	14%
(IC 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.

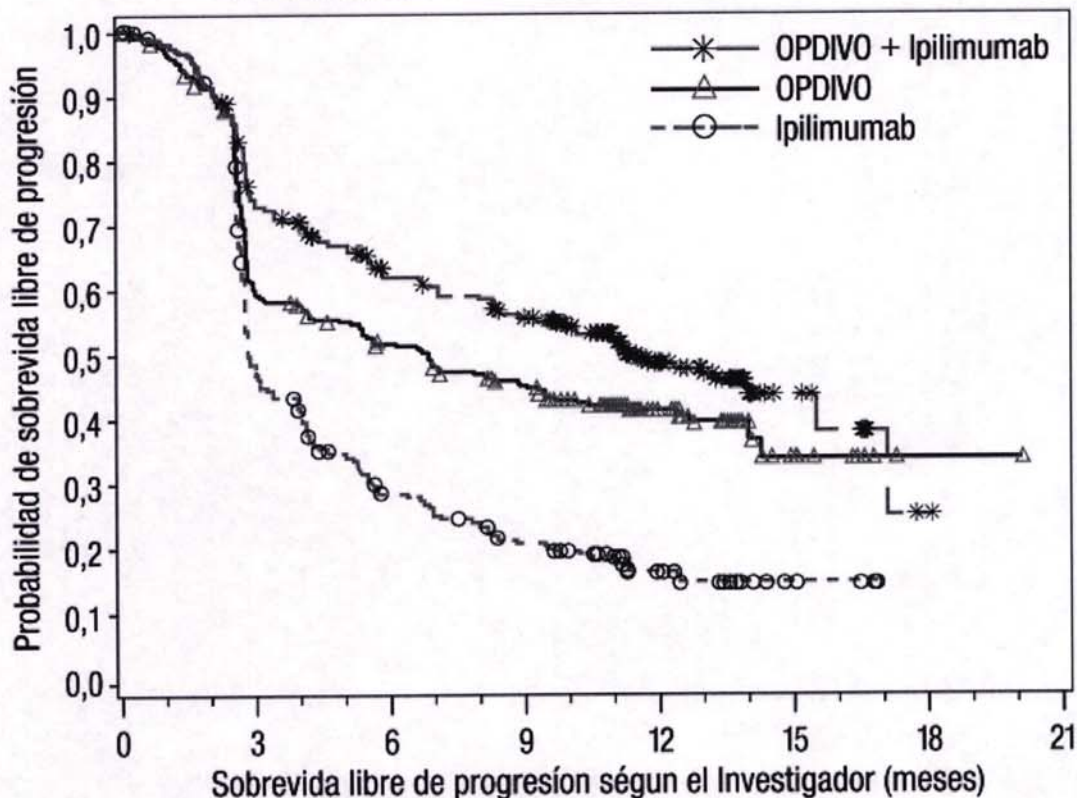
^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^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.


Brisa Ayala S.R.L. Argentina S.R.L.
PAULA REGITTO
ApoDERada

Figura 2: Sobrevida Libre de Progresión: Melanoma Irresecable o Metastásico - CHECKMATE-067



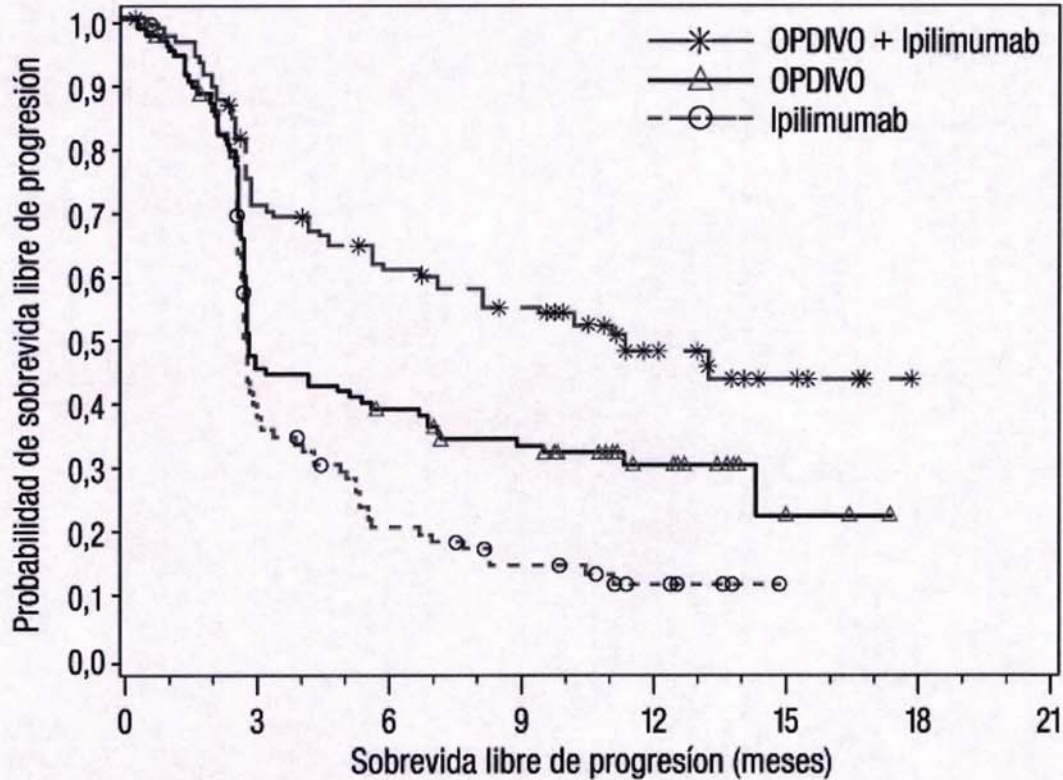
Número de pacientes en riesgo

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.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 PAULA BERGOTTO
 Apoderada

Figura 3: Sobrevida Libre de Progresión por Expresión de PD-L1 (<1%) - CHECKMATE-067

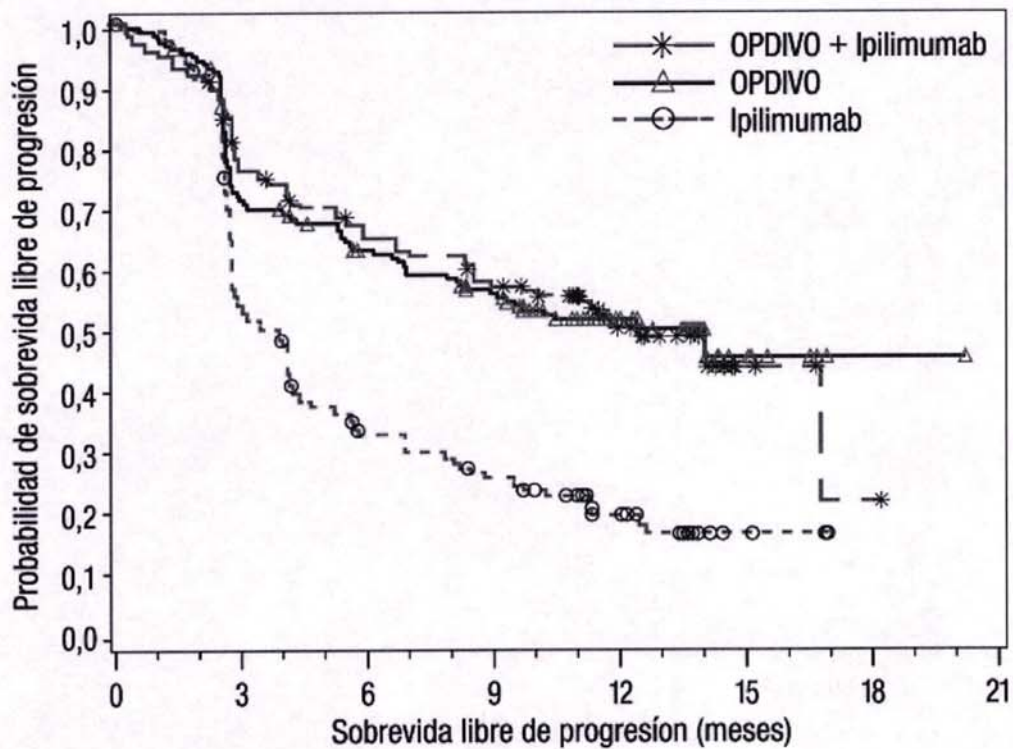


Número de pacientes en riesgo

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

Brasil, 07 de Maio de 2019
 PAULA S. C. FERRETTI
 Apod. 11/19

Figura 4: Sobrevida Libre de Progresión por Expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$) - CHECKMATE-067



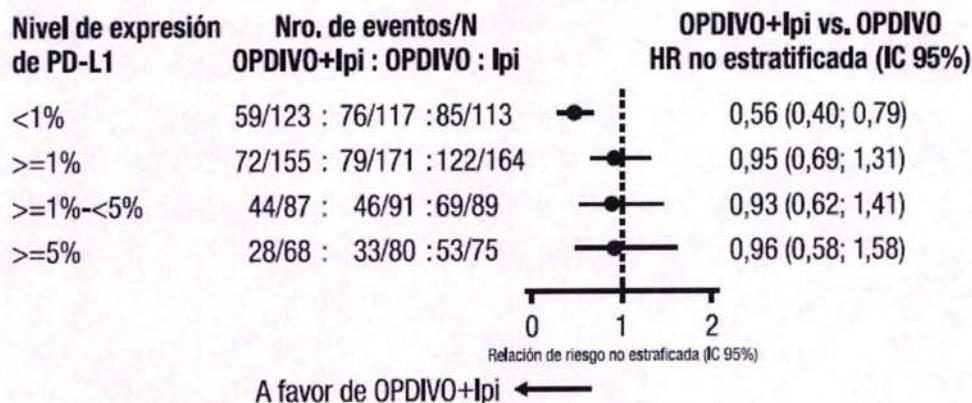
Número de pacientes en riesgo

OPDIVO + Ipilimumab	155	113	91	78	32	4	1	0
OPDIVO	171	115	97	83	34	7	1	0
Ipilimumab	164	83	47	36	16	3	0	0

Los datos presentados en la Figura 5 sintetizan los resultados de análisis exploratorios que comparan las dos ramas que contienen OPDIVO en subgrupos definidos por expresión tumoral de PD-L1.

Biotecnología S.A. S.R.L.
 PAULA S.C. EGUIRO
 Apoderada

Figura 5: Gráfico de Bosque: PFS Basada en la Expresión de PD-L1 que Compara Ramas que Contienen OPDIVO - CHECKMATE-067



Tratamiento Adyuvante del Melanoma

El CHECKMATE-238 fue un ensayo randomizado, doble ciego, en 906 pacientes con melanoma completamente reseccionado en Estadio IIIB/C o Estadio IV. Los pacientes fueron randomizados (1:1) para recibir OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas o ipilimumab 10 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis y luego cada 12 semanas comenzando en la Semana 24 y hasta 1 año de tratamiento. El enrolamiento requería la resección completa del melanoma con márgenes negativos para la enfermedad dentro de las 12 semanas previas a la randomización. El ensayo excluyó a pacientes con antecedentes de melanoma ocular/uveal, enfermedad autoinmune, y cualquier afección que requiriera tratamiento sistémico con corticosteroides (≥ 10 mg diarios de prednisona o equivalente) u otras medicaciones inmunosupresoras, así como a pacientes con terapia previa para el melanoma excepto cirugía, radioterapia adyuvante luego de la resección neuroquirúrgica para lesiones del sistema nervioso central y tratamiento adyuvante previo con interferón completado ≥ 6 meses antes de la randomización. La randomización se estratificó por estado de PD-L1 (positivo [basado en un nivel del 5%] versus negativo/indeterminado) y estadio según el AJCC (Estadio IIIB/C versus Estadio IV M1a-M1b versus Estadio IV M1c). La principal medición de resultado de eficacia fue la sobrevida libre de recurrencia (SLR), definida como el tiempo entre la fecha de randomización y la fecha de la primera recurrencia (local, regional o metástasis distante), un nuevo melanoma primario o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero, y según la evaluación del investigador. Los pacientes se sometieron a exploraciones por imágenes para determinar la recurrencia tumoral cada 12 semanas durante los primeros 2 años y luego cada 6 meses de allí en adelante.

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: la mediana de edad fue de 55 años (rango: 18 a 86), el 58% eran varones, el 95% eran de raza blanca, y el 90% tenían un estado funcional ECOG de 0. Las características de la enfermedad fueron Estadio AJCC IIIB (34%),

Bristol Myers Squibb Farmacéutica S.R.L.
PAULA S.C. EGONTO
Apoderada

Estadio IIIC (47%), Estadio IV (19%), M1a-b (14%), mutación BRAF V600 positiva (42%), BRAF sin mutación (wild type) (45%), LDH elevada (8%), expresión de PD-L1 en membrana de células tumorales $\geq 5\%$ determinada por un ensayo clínico (34%), ganglios linfáticos macroscópicos (48%), y ulceración tumoral (32%).

El CHECKMATE-238 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLR para los pacientes randomizados a la rama de OPDIVO en comparación con aquellos randomizados a la rama de ipilimumab 10 mg/kg. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 26 y la Figura 6.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. EGUITO
Apoderada



Tabla 26: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-238

	OPDIVO N=453	Ipilimumab 10 mg/kg N=453
Sobrevida Libre de Recurrencia		
Número de eventos, n (%)	154 (34%)	206 (45%)
Mediana (meses) (IC del 95%)	NR ^a	NR ^a (16,56; NR ^a)
Cociente de riesgo (hazard ratio) ^b (IC del 95%)		0,65 (0,53; 0,80)
Valor p ^{c,d}		p<0,0001

^a No alcanzado.

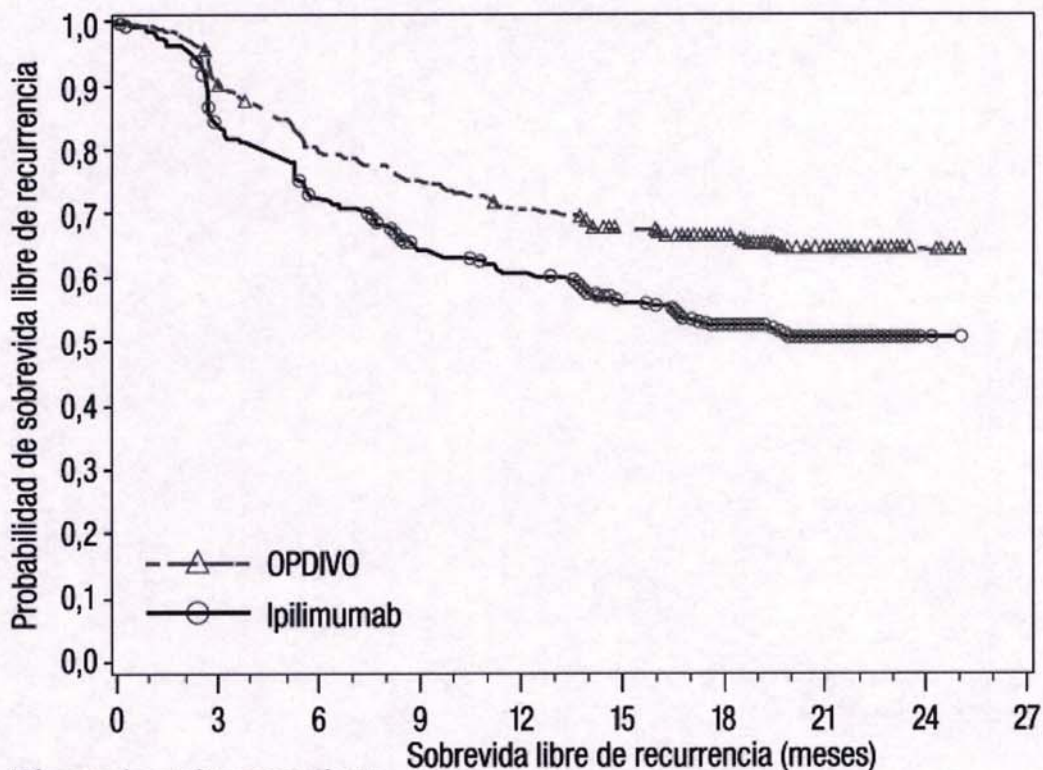
^b Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^c Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^d El valor p se compara con 0,0244 del valor alfa asignado para este análisis.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULINA REGITTO
ApoDERada

Figura 6: Sobrevida Libre de Recurrencia -CHECKMATE-238



Número de pacientes en riesgo										
OPDIVO										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
OPDIVO	453	399	353	332	311	291	249	71	5	0
Ipilimumab 10 mg/kg										
Ipilimumab 10 mg/kg	453	364	314	269	252	225	184	56	2	0

Cáncer de Pulmón Metastásico de Células no Pequeñas

Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC Escamoso Metastásico

El CHECKMATE-017 fue un ensayo randomizado (1:1), abierto, en 272 pacientes con NSCLC escamoso metastásico que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=135) o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas (n=137). La randomización se estratificó por tratamiento previo con paclitaxel versus otro tratamiento previo, y por región (EE.UU./Canadá versus Europa versus Resto del Mundo). Este ensayo incluyó pacientes independientemente de su estado PD-L1. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, enfermedad pulmonar intersticial sintomática o metástasis cerebral no

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 PAULA S. C. EQUINO
 Apodada

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 (OS). Las mediciones adicionales de los resultados de eficacia fueron la ORR y la PFS evaluadas por el investigador.

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: mediana de la edad fue de 63 años (rango: 39 a 85), con un 44% de ≥ 65 años de edad y un 11% de ≥ 75 años de edad. La mayoría de los pacientes era de raza blanca (93%) y sexo masculino (76%); la mayoría de los pacientes fueron enrolados en Europa (57%), y los restantes en EE.UU./Canadá (32%) y el resto del mundo (11%). El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (24%) o 1 (76%), y el 92% de los pacientes eran exfumadores/ fumadores actuales. Las características basales de la enfermedad de la población según reportaron los investigadores fueron Estadio IIIb (19%), Estadio IV (80%) y metástasis cerebrales (6%). Todos los pacientes recibieron terapia previa con un régimen dual basado en platino, y el 99% de los pacientes tenían tumores con histología de células escamosas.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para los pacientes randomizados a OPDIVO en comparación con docetaxel en el análisis preliminar preespecificado cuando se observaron 199 eventos (el 86% de la cantidad planeada de eventos para el análisis final). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 27 y la Figura 7.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. FIGUEROA
Apoderada




Tabla 27: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-017

	OPDIVO (n=135)	Docetaxel (n=137)
Sobrevida Global		
Muertes (%)	86 (64%)	113 (82%)
Mediana (meses) (IC 95%)	9,2 (7,3, 13,3)	6,0 (5,1, 7,3)
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95%) ^a	0,59 (0,44, 0,79)	
Valor p ^{b,c}	0,0002	
Tasa de Respuesta Global		
(IC 95%)	27 (20%) (14, 28)	12 (9%) (5, 15)
Valor p ^d	0,0083	
Respuesta completa	1 (0,7%)	0
Mediana de la duración de la respuesta, meses (IC 95%)	NR (9,8; NR)	8,4 (3,6; 10,8)
Sobrevida Libre de Progresión		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	105 (78%)	122 (89%)
Mediana (meses)	3,5	2,8
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95%) ^a	0,62 (0,47; 0,81)	
Valor p ^b	0,0004	

^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

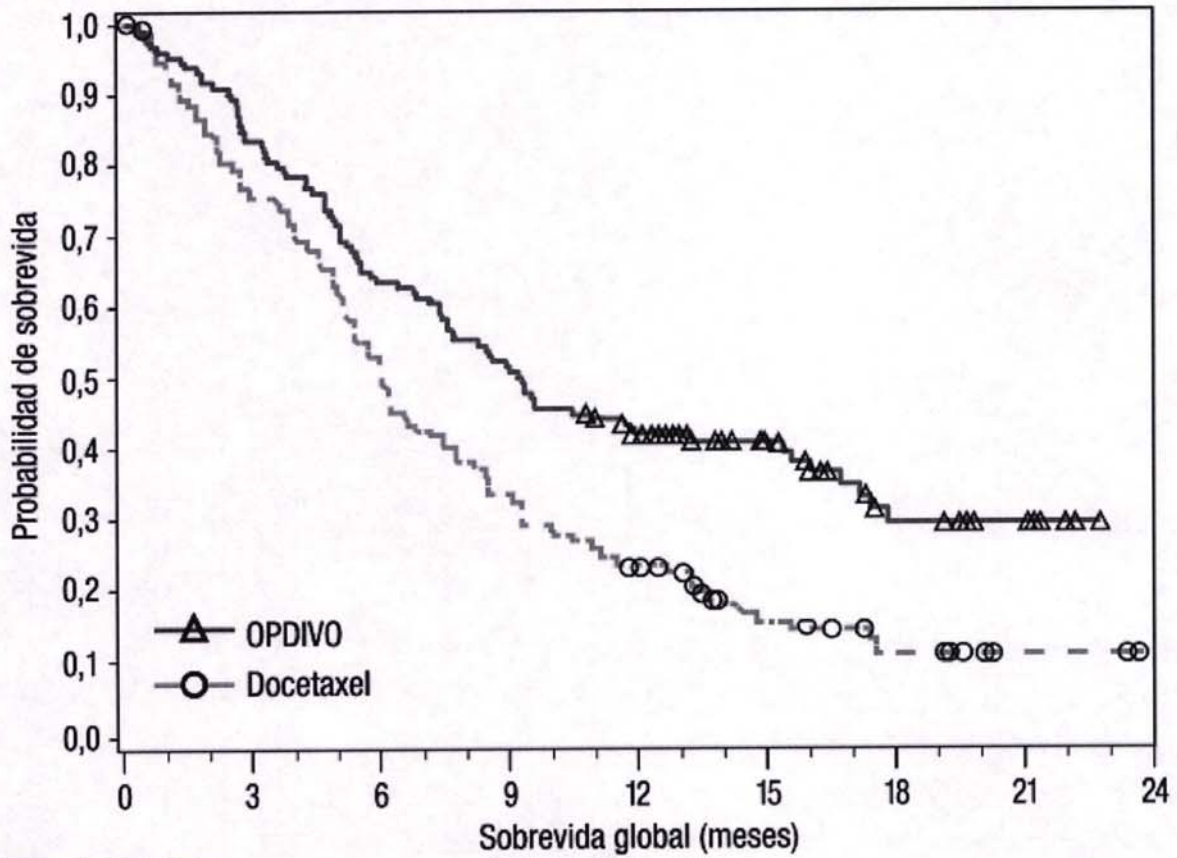
^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^c El valor p se compara con 0,0315 del valor alfa asignado para este análisis preliminar.

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

PAULA S. REGITTO
Gerada

Figura 7: Sobrevida Global - CHECKMATE-017



Número en riesgo

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

Las muestras tumorales de archivo fueron evaluadas retrospectivamente en cuanto a la expresión de PD-L1. En toda la población de ensayo, el 17% de 272 los pacientes tuvieron resultados no cuantificables. Entre los 225 pacientes con resultados cuantificables, el 47% tuvieron NSCLC de células escamosas PD-L1 negativo, definido como <1% de células tumorales que expresaban PD-L1 y el 53% tuvieron NSCLC de células escamosas PD-L1 positivo definido como $\geq 1\%$ de células tumorales que expresaban PD-L1. En los análisis exploratorios preespecificados por subgrupos, las relaciones de riesgo para sobrevida fueron 0,58 (IC 95%: 0,37; 0,92) en el subgrupo PD-L1 negativo y 0,69 (IC 95%: 0,45; 1,05) en el subgrupo de PD-L1 positivo.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 FAULA S. C. CANTO
 Apoderada

Tratamiento de Segunda Línea del NSCLC No Escamoso Metastásico

El CHECKMATE-057 fue un estudio randomizado (1:1), de diseño abierto, de 582 pacientes con NSCLC no escamoso metastásico, que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino. Se permitió una terapia dirigida previa apropiada en pacientes con mutación EGFR sensibilizante conocida o translocación de ALK. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=292) o docetaxel 75 mg/m² por vía intravenosa a razón cada 3 semanas (n=290). La randomización fue estratificada por terapia de mantenimiento previa (sí versus no) y número de terapias previas (1 versus 2). El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, enfermedad pulmonar intersticial sintomática o metástasis cerebral no tratada. Los pacientes con metástasis cerebral tratada fueron elegibles si eran neurológicamente estables. Las primeras evaluaciones tumorales se llevaron a cabo 9 semanas después de la randomización y continuaron cada 6 semanas de allí en adelante. La principal medición del resultado de eficacia fue la sobrevida global (OS). Las mediciones adicionales del resultado de eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la sobrevida libre de progresión (PFS) evaluadas por el investigador. Asimismo, se llevaron a cabo análisis preespecificados en subgrupos definidos por la expresión de PD-L1.

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

El CHECKMATE-057 demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para los pacientes randomizados a OPDIVO en comparación con docetaxel en el análisis preliminar preespecificado, cuando se observaron 413 eventos (93% del número planeado de eventos para el análisis final). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 28 y la Figura 8.

PAULA REGITTO
Apostada

Tabla 28: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-057

	OPDIVO (n=292)	Docetaxel (n=290)
Sobrevida Global		
Muertes (%)	190 (65%)	223 (77%)
Mediana (meses) (IC 95%)	12,2 (9,7; 15,0)	9,4 (8,0; 10,7)
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95%) ^a	0,73 (0,60, 0,89)	
Valor p ^{b,c}	0,0015	
Tasa de Respuesta Global		
(IC 95%)	56 (19%) (15; 24)	36 (12%) (9; 17)
Valor p ^d	0,02	
Respuesta completa	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Mediana de la duración de la respuesta (meses) (IC 95%)	17 (8,4; NR)	6 (4,4; 7,0)
Sobrevida Libre de Progresión		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	234 (80%)	245 (84%)
Mediana (meses)	2,3	4,2
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95%) ^a	0,92 (0,77; 1,11)	
Valor p ^b	0,39	

^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

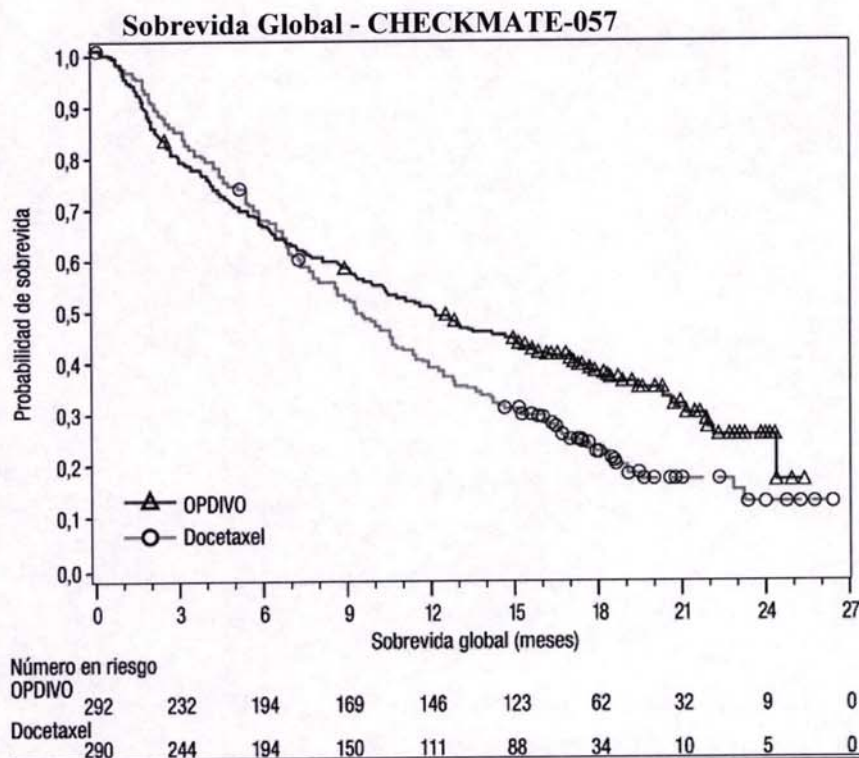
^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

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

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

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. C. CASAROTTO
ApoDERADA

Figura 8:



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% de 582 los pacientes tuvieron resultados no cuantificables. De los 455 pacientes restantes, la proporción de pacientes en subgrupos determinados retrospectivamente sobre la base del análisis de PD-L1 usando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx fueron: 46% PD-L1 negativos, definidos como <1% de células tumorales que expresan PD-L1, y 54% con expresión de PD-L1, definidos como $\geq 1\%$ de células tumorales que expresan PD-L1. Entre los 246 pacientes con tumores que expresan PD-L1, el 26% tenía $\geq 1\%$ pero <5% de células tumorales con tinción positiva, el 7% tenía $\geq 5\%$ pero <10% de células tumorales con tinción positiva, y el 67% (165/246) tenía $\geq 10\%$ de células tumorales con tinción positiva. Las Figuras 9 y 10 sintetizan los resultados de análisis preespecificados de OS y PFS en subgrupos determinados por el porcentaje de células tumorales que expresan PD-L1.


 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. LEGITTO
 Aprobada

L1. El ensayo excluyó a pacientes con cualquier antecedente o cuadro concurrente de metástasis cerebral, tratamiento previo con un inhibidor de mTOR, enfermedad autoinmune activa o afección médica que requiriera inmunosupresión sistémica. Los pacientes fueron estratificados por región, grupo de riesgo según el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) y número de terapias anti-angiogénicas previas. Los pacientes fueron randomizados para recibir OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=410) o everolimus 10 mg/kg por vía oral diariamente (n=411). Las primeras evaluaciones tumorales se realizaron 8 semanas después de la randomización y continuaron cada 8 semanas a partir de entonces durante el primer año y luego cada 12 semanas hasta la progresión o la interrupción del tratamiento, lo que ocurriera más tarde. La principal medida de resultado de eficacia fue la sobrevida global (OS).

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: mediana de la edad fue de 62 años (rango: 18 a 88), con un 40% ≥ 65 años de edad y un 9% ≥ 75 años de edad. La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (75%) y raza blanca (88%), y el 34% y 66% de los pacientes tenían un KPS basal del 70% al 80% y del 90% al 100%, respectivamente. La mayoría de los pacientes (77%) fueron tratados con una terapia anti-angiogénica previa. La distribución de pacientes por grupos de riesgo MSKCC fue 34% favorable, 47% intermedio y 19% malo.

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS para los pacientes randomizados a OPDIVO en comparación con everolimus en el análisis preliminar preespecificado cuando se observaron 398 eventos (el 70% del número planeado de eventos para el análisis final). El beneficio de la OS se observó independientemente del nivel de expresión de PD-L1. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 29 y la Figura 11.

Tabla 29: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-025

	OPDIVO (n=410)	Everolimus (n=411)
Sobrevida Global		
Muertes (%)	183 (45)	215 (52)
Mediana de sobrevida en meses (IC 95%)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6; 23,1)
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95%) ^a	0,73 (0,60; 0,89)	
Valor p ^{b,c}	0,0018	
Tasa de Respuesta Global Confirmada (IC 95%)	21,5% (17,6; 25,8)	3,9% (2,2; 6,2)
Mediana de la duración de la respuesta en meses (IC 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 Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

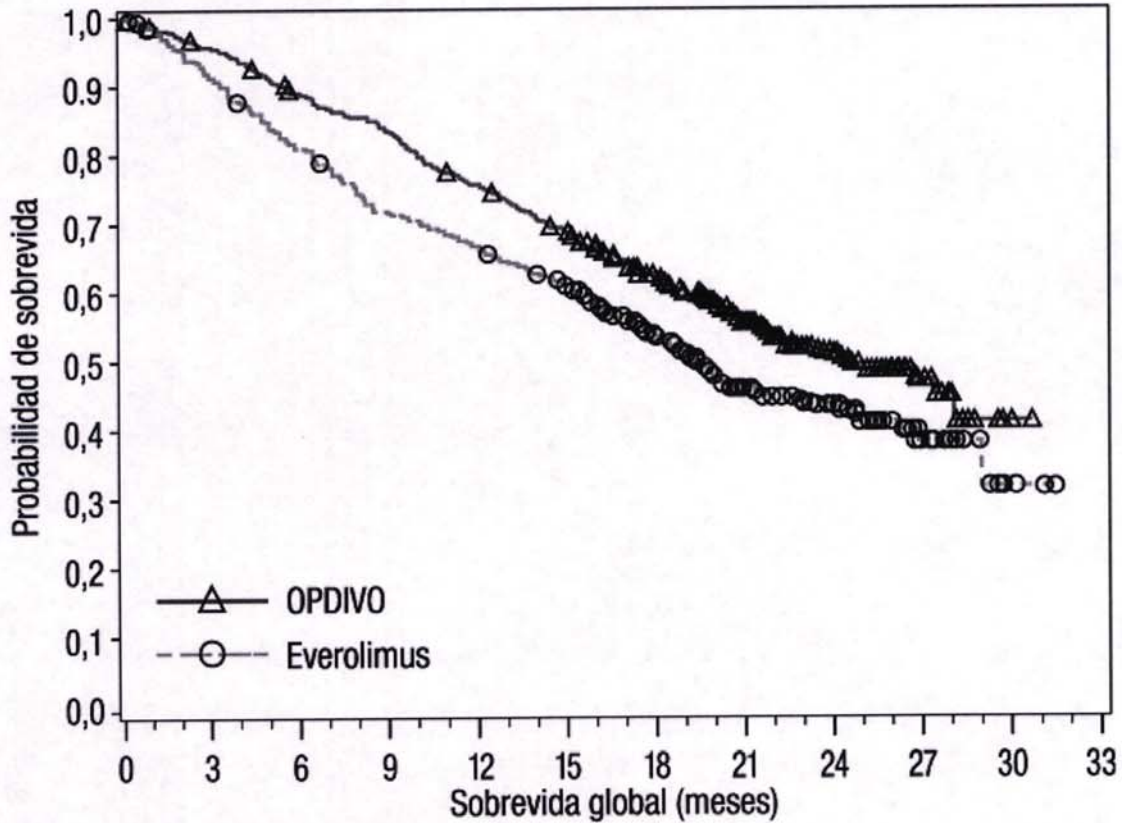
^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^c El valor p se compara con 0,148 del valor alfa asignado para este análisis preliminar.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.A.
 PAULA S.C. EGUIRO
 Apoderada



Figura 11: Sobrevida Global - CHECKMATE-025



Número en riesgo

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

Carcinoma de Células Renales No Tratado Previamente

El CHECKMATE-214 fue un ensayo randomizado (1:1), abierto, realizado en pacientes con RCC avanzado no tratado previamente. Los pacientes fueron incluidos independientemente de su estado de PD-L1. El CHECKMATE-214 excluyó a pacientes con cualquier antecedente o cuadro concurrente de metástasis cerebral, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requieran inmunosupresión sistémica. Los pacientes fueron estratificados por el puntaje de pronóstico del International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) y por región.

Bristol-Myers Squibb Argentina S.A.
 PAULA S. CALVO
 Apodadora

La eficacia se evaluó en pacientes con riesgo intermedio/alto con al menos 1 o más de los 6 factores de pronóstico de riesgo según los criterios del IMDC (menos de un año desde el momento del diagnóstico inicial de carcinoma de células renales hasta la randomización, estado funcional de Karnofsky <80%, hemoglobina menor que el límite inferior del rango normal, calcio corregido >10 mg/dL, recuento de plaquetas mayor que el límite superior del rango normal y recuento absoluto de neutrófilos mayor que el límite superior del rango normal).

Los pacientes fueron randomizados para recibir OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis seguido por OPDIVO 3 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas (n=425), o sunitinib 50 mg por vía oral diariamente durante las primeras 4 semanas de un ciclo de 6 semanas (n=422). El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: mediana de la edad fue de 61 años (rango: 21 a 85), con un 38% ≥65 años de edad y un 8% ≥75 años de edad. La mayoría de los pacientes eran hombres (73%) y blancos (87%), y el 26% y 74% de los pacientes tenían un valor KPS basal del 70% al 80% y del 90% al 100%, respectivamente.

Las principales medidas de resultados de eficacia fueron OS, PFS (evaluadas por un comité independiente de revisión radiográfica [IRRC]) y ORR confirmada (evaluada por IRRC) en pacientes con riesgo intermedio/alto. En esta población, el estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS y la ORR en pacientes randomizados a OPDIVO más ipilimumab en comparación con sunitinib (Tabla 30 y Figura 12). Se observó un beneficio de OS independientemente del nivel de expresión de PD-L1. El ensayo no demostró una mejoría estadísticamente significativa en la PFS. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 30 y la Figura 12.

Tabla 30: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-214

	Riesgo Intermedio/Alto	
	OPDIVO Más Ipilimumab (n=425)	Sunitinib (n=422)
Sobrevida Global		
Muertes (%)	140 (32,9)	188 (44,5)
Mediana de supervivencia (meses)	NE	25,9
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC del 99,8%) ^a	0,63 (0,44; 0,89)	
Valor p ^{b,c}	<0,0001	
Tasa de Respuesta Objetiva Confirmada (IC del 95%)	41,6% (36,9; 46,5)	26,5% (22,4; 31,0)
Valor p ^{d,e}	<0,0001	
Respuesta completa (CR)	40 (9,4)	5 (1,2)

Tabla 30: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-214

	Riesgo Intermedio/Alto	
	OPDIVO Más Ipilimumab (n=425)	Sunitinib (n=422)
Respuesta parcial (PR)	137 (32,2)	107 (25,4)
Mediana de la duración de la respuesta en meses (IC del 95%)	NE (21,8; NE)	18,2 (14,8; NE)
Sobrevida Libre de Progresión		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	228 (53,6)	228 (54,0)
Mediana (meses)	11,6	8,4
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC del 99,1%) ^a	0,82 (0,64; 1,05)	
Valor p ^b	NS ^f	

^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 un valor alfa de 0,002 a fin de alcanzar significación estadística.

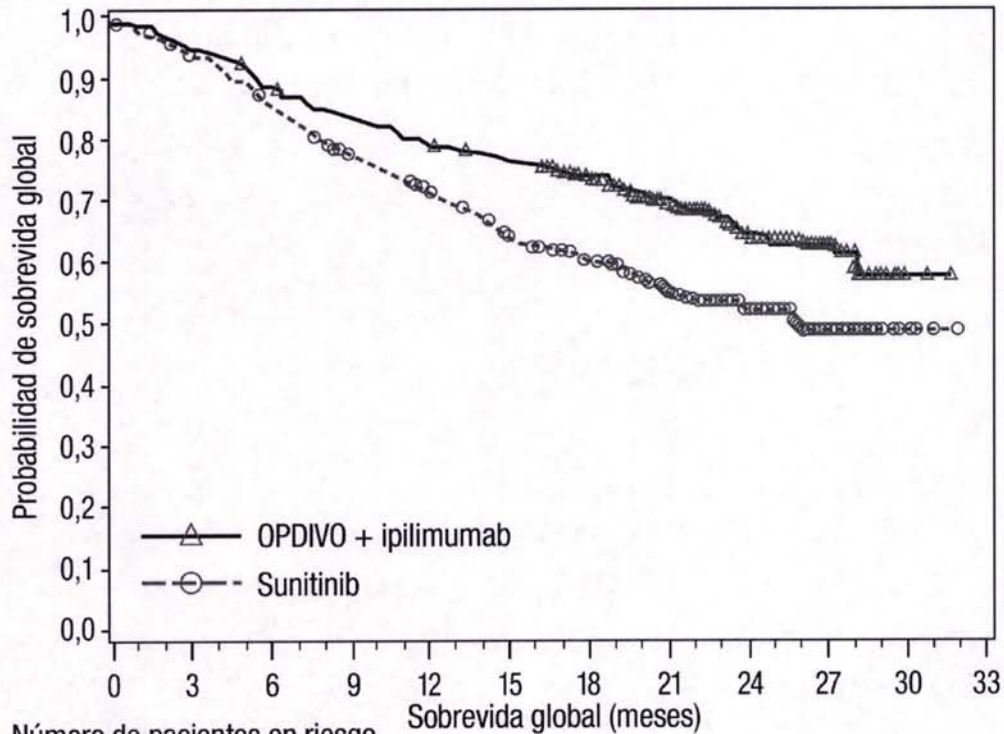
^d Basado en la prueba de DerSimonian-Laird estratificada.

^e El valor p se compara con un valor alfa de 0,001 a fin de alcanzar significación estadística.

^f No significativo a un nivel alfa de 0,009.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 PAULA S. C. GIGITTO
 Apodada

Figura 12: Sobrevida Global (Población con Riesgo Intermedio/Alto) - CHECKMATE-214



Número de pacientes en riesgo		Sobrevida global (meses)											
OPDIVO + ipilimumab		425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
Sunitinib		422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

El CHECKMATE-214 también randomizó a 249 pacientes con riesgo favorable según los criterios del IMDC para recibir OPDIVO más ipilimumab (n=125) o sunitinib (n=124). Estos pacientes no fueron evaluados como parte de la población del análisis de eficacia. La OS en pacientes con riesgo favorable que recibieron OPDIVO más ipilimumab comparado con sunitinib tiene una cociente de riesgo (hazard ratio) de 1,45 (IC del 95%: 0,75; 2,81). No se ha establecido la eficacia de OPDIVO más ipilimumab en el carcinoma de células renales no tratado previamente con riesgo favorable.

Linfoma de Hodgkin Clásico

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. REGITTO
Apoderada

El CHECKMATE-205 fue un ensayo de rama única, diseño abierto, multicéntrico y múltiples cohortes realizado en cHL. El CHECKMATE-039 fue un ensayo de diseño abierto, multicéntrico, de escalación de dosis, que incluyó cHL. Ambos estudios incluyeron pacientes independientemente de su estado PD-L1 tumoral, y excluyeron pacientes con un estado funcional ECOG de 2 o más, enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar intersticial sintomática, transaminasas hepáticas en un nivel de más de 3 veces el LSN, clearance de creatinina <40 mL/min, HSCT alogénico previo, o irradiación de tórax dentro de las 24 semanas previas. Asimismo, ambos estudios requirieron una capacidad de difusión ajustada de los pulmones para monóxido de carbono (DLCO) de más del 60% en pacientes con toxicidad pulmonar previa.

Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable. Un ciclo consistió en una dosis. No se permitió la reducción de dosis.

La eficacia fue evaluada por ORR, según la determinación de un IRRC. Las mediciones de resultados adicionales incluyeron la duración de la respuesta (DOR).

La eficacia fue evaluada en 95 pacientes en los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 combinados, quienes presentaron fracaso de HSCT autólogo y brentuximab vedotina post-trasplante. La mediana de la edad fue de 37 años (rango: 18 a 72). La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (64%) y raza blanca (87%). Los pacientes habían recibido una mediana de 5 regímenes sistémicos previos (rango: 2 a 15). Recibieron una mediana de 27 dosis de OPDIVO (rango: 3 a 48), con una mediana de la duración de la terapia de 14 meses (rango: 1 a 23 meses).

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 31.

Tabla 31: Eficacia en cHL Luego del HSCT Autólogo y Brentuximab Vedotina Post-Trasplante

	CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 (n=95)
Tasa de Respuesta Global, n (%) ^a (IC 95%)	63 (66%) (56; 76)
Tasa de remisión completa (IC 95%)	6 (6%) (2; 13)
Tasa de remisión parcial (IC 95%)	57 (60%) (49; 70)
Duración de la Respuesta (meses)	
Mediana ^b (IC 95%)	13,1 (9,5; NE)
Rango ^c	0+; 23,1+
Tiempo Hasta la Respuesta (meses)	
Mediana	2,0
Rango	0,7; 11,1

^a Según los criterios revisados de 2007 del Grupo de Trabajo Internacional.

^b Estimación por Kaplan-Meier. Entre los respondedores, la mediana del seguimiento para la DOR, medida desde la fecha de la primera respuesta, fue de 9,9 meses.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. CRESPO
Apostada

^c Un signo “+” indica un valor censurado.

La eficacia también se evaluó en 258 pacientes en los estudios CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 combinados, quienes habían presentado cHL recidivante o progresivo luego del HSCT autólogo. El análisis incluyó al grupo descrito antes. La mediana de la edad fue de 34 años (rango: 18 a 72). La mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (59%) y de raza blanca (86%). Los pacientes tenían una mediana de 4 regímenes sistémicos previos (rango: 2 a 15), el 85% tenía 3 o más regímenes sistémicos previos, y el 76% había recibido brentuximab vedotina anteriormente. De los 195 pacientes tratados con brentuximab vedotina antes, el 17% la recibió sólo antes del HSCT autólogo, el 78% la recibió sólo después del HSCT, y el 5% la recibió antes y después del HSCT. Los pacientes recibieron una mediana de 21 dosis de OPDIVO (rango: 1 a 48), con una mediana de duración de la terapia de 10 meses (rango: 0 a 23 meses). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 32.

Tabla 32: Eficacia en cHL Luego del HSCT Autólogo

	CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 (n=258)
Tasa de Respuesta Global, n (%) (IC del 95%)	179 (69%) (63; 75)
Tasa de remisión completa (IC del 95%)	37 (14%) (10; 19)
Tasa de remisión parcial (IC del 95%)	142 (55%) (49; 61)
Duración de la Respuesta (meses)	
Mediana ^{a,b} (IC del 95%)	NE (12,0, NE)
Rango	0+; 23,1+
Tiempo Hasta la Respuesta (meses)	
Mediana	2,0
Rango	0,7; 11,1

^a Estimación por Kaplan-Meier. Entre los respondedores, la mediana del seguimiento para la DOR, medida desde la fecha de la primera respuesta, fue de 6,7 meses.

^b La mediana estimada de la duración de PR fue de 13,1 meses (IC del 95%, 9,5; NE). La mediana de la duración de CR no se alcanzó.

Carcinoma Metastásico o Recurrente de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

El CHECKMATE-141 fue un ensayo randomizado (2:1), con control activo, abierto, que enroló pacientes con SCCHN metastásico o recurrente que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses después de recibir una terapia previa basada en platino administrada en el entorno adyuvante, neoadyuvante, primario (irreseccable localmente avanzado)

PAULA S.C. EGITO
Apoderada

o metastásico. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión, carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe, carcinoma de células escamosas de histología primaria desconocida, de glándulas salivales o de histologías no escamosas (por ejemplo, melanoma de mucosa), o con metástasis cerebral no tratada. Los pacientes con metástasis cerebral tratada eran elegibles si presentaban una condición neurológica estable. Los pacientes fueron randomizados para recibir OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas, o un agente a elección del investigador:

- cetuximab en una dosis inicial de 400 mg/m² por vía intravenosa, seguida por 250 mg/m² semanalmente, o
- metotrexato de 40 a 60 mg/m² por vía intravenosa semanalmente, o
- docetaxel de 30 a 40 mg/m² por vía intravenosa semanalmente.

La randomización se estratificó por tratamiento previo con cetuximab (sí/no). Las primeras evaluaciones tumorales se llevaron a cabo 9 semanas después de la randomización y continuaron cada 6 semanas de allí en adelante. La principal medición de resultados de eficacia fue la OS. Las mediciones adicionales de los resultados de eficacia fueron la PFS y la ORR.

Un total de 361 pacientes fueron randomizados: 240 pacientes para recibir OPDIVO y 121 pacientes para recibir el agente a elección del investigador (el 45% recibieron docetaxel, el 43% recibieron metotrexato y el 12% recibieron cetuximab). Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: mediana de la edad fue de 60 años (rango: 28 a 83), con un 31% ≥65 años de edad; 83% eran blancos, 12% eran asiáticos y 4% eran negros; y 83% de sexo masculino. El estado funcional ECOG en condición basal fue 0 (20%) o 1 (78%); el 76% eran exfumadores o fumadores actuales, el 90% tenían enfermedad en Estadio IV; el 45% de los pacientes recibieron sólo una línea de terapia sistémica previa, mientras que el 55% restante recibió dos o más líneas de terapia sistémica previa; el 25% tenía tumores HPV p16 positivos, el 24% tenía tumores HPV p16 negativos, y el 51% tenía estado desconocido.

El ensayo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS para pacientes randomizados a OPDIVO en comparación con el agente a elección del investigador en un análisis preliminar especificado previamente (78% del número previsto de eventos para el análisis final). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas ramas para la PFS (HR=0,89; IC 95%: 0,70; 1,13) o la ORR (13,3% [IC 95%: 9,3; 18,3] versus 5,8% [IC 95%: 2,4; 11,6] para nivolumab y el agente a elección del investigador, respectivamente). Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 33 y la Figura 13.

PAULA S. CECILIO
Aprobada

Tabla 33: Sobrevida Global - CHECKMATE-141

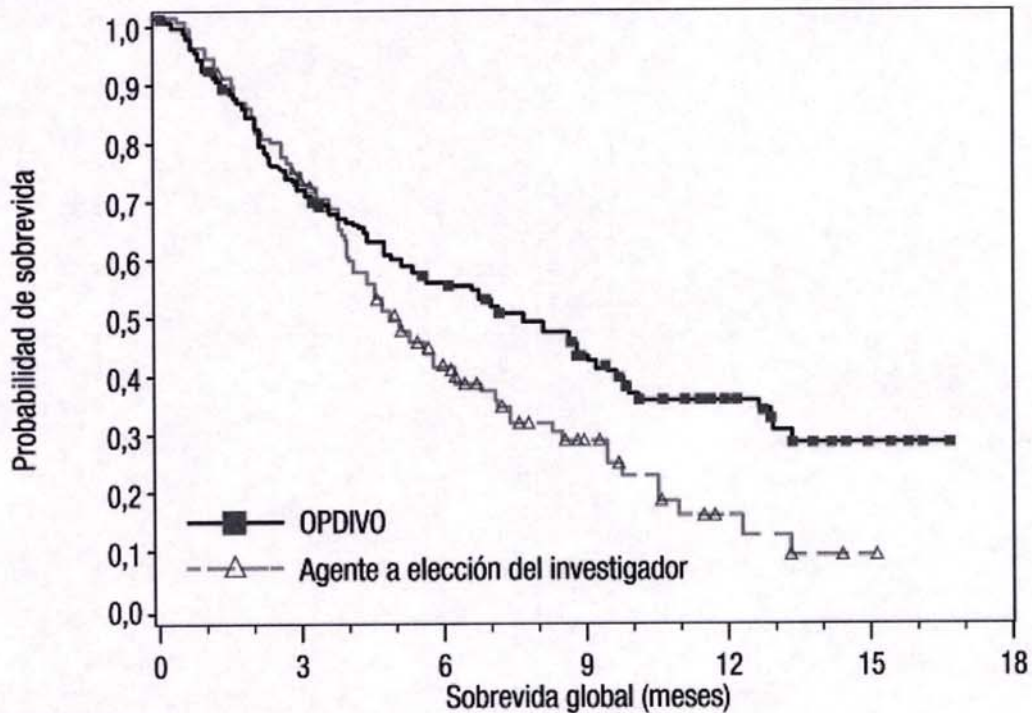
	OPDIVO (n=240)	Agente a Elección del Investigador (n=121)
Sobrevida Global		
Muertes (%)	133 (55%)	85 (70%)
Mediana (meses) (IC 95%)	7,5 (5,5; 9,1)	5,1 (4,0; 6,0)
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC 95%) ^a	0,70 (0,53; 0,92)	
Valor p ^{b,c}	0,0101	

^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^c El valor p se compara con 0,0227 del alfa asignado para este análisis preliminar.

Figura 13: Sobrevida Global - CHECKMATE-141



	Número en riesgo						
	0	3	6	9	12	15	18
OPDIVO	240	167	109	52	24	7	0
Agente a elección del investigador	121	87	42	17	5	1	0

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

Las muestras tumorales de archivo fueron evaluadas retrospectivamente en cuanto a la expresión de PD-L1 usando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. En toda la población de estudio, el 28% (101/361) de los pacientes tuvieron resultados no cuantificables. Entre los 260 pacientes con resultados cuantificables, el 43% (111/260) tuvieron SCCHN PD-L1 negativo, definido como <1% de células tumorales que expresaban PD-L1, y el 57% (149/260) tuvieron SCCHN PD-L1 positivo, definido como $\geq 1\%$ de células tumorales que expresaban PD-L1. En análisis exploratorios preespecificados por subgrupos, la cociente de riesgo (hazard ratio) para la sobrevida fue de 0,89 (IC 95%: 0,54; 1,45), con medianas de sobrevida de 5,7 y 5,8 meses para las ramas de nivolumab y quimioterapia, respectivamente, en el subgrupo PD-L1 negativo. La HR para la sobrevida fue de 0,55 (IC 95%: 0,36; 0,83), con medianas de sobrevida de 8,7 y 4,6 meses para las ramas de nivolumab y quimioterapia, respectivamente, en el subgrupo de SCCHN PD-L1 positivo.

Carcinoma Urotelial

El CHECKMATE-275 fue un ensayo de rama única realizado en 270 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que tuvieron progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino o que tuvieron progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento con un régimen de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante basada en platino fueron. Se excluyó a pacientes con metástasis cerebral o leptomenígea activa, enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica y estado funcional ECOG >1. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas hasta la aparición de una toxicidad inaceptable o progresión radiográfica o clínica. Se llevaron a cabo evaluaciones de la respuesta tumoral cada 8 semanas durante las primeras 48 semanas y luego cada 12 semanas de allí en adelante. Las principales mediciones de resultados de eficacia incluyeron ORR confirmada según evaluó un IRRC usando los RECIST v1,1 y DOR.

La mediana de la edad fue de 66 años (rango de 38 a 90), el 78% eran varones, y el 86% eran de raza blanca. El 27% tenía carcinoma urotelial distinto de vejiga, y el 84% tenía metástasis visceral. El 34% de los pacientes tenían progresión de la enfermedad luego de una terapia neoadyuvante o adyuvante previa que contenía platino. El 29% de los pacientes habían recibido ≥ 2 regímenes sistémicos previos en el entorno metastásico. El 36% de los pacientes recibieron cisplatino previo solamente, el 23% recibieron carboplatino previo solamente, y el 7% fueron tratados con cisplatino y carboplatino en el entorno metastásico. El 46% de los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 1. El 18% de los pacientes tenían un nivel de hemoglobina <10 g/dL, y el 28% de los pacientes tenían metástasis hepática en condición basal. Los pacientes fueron incluidos independientemente de su estado de PD-L1.

Las muestras tumorales fueron evaluadas prospectivamente usando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx en un laboratorio central, y los resultados se usaron para definir subgrupos para los análisis preespecificados. De los 270 pacientes, el 46% se definieron como con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (definida como $\geq 1\%$ de células tumorales que expresan PD-L1). El restante 54% de los

PAULA S. CEGOTTO
Apoderada

pacientes fueron clasificados como con expresión de PD-L1 <1% (definida como <1% de células tumorales que expresan PD-L1). La ORR confirmada en todos los pacientes y los dos subgrupos de PD-L1 se muestran en la Tabla 34. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1,9 meses (rango: 1,6 a 7,2). En 77 pacientes que recibieron terapia sistémica previa solamente en el entorno neoadyuvante o adyuvante, la ORR fue del 23,4% (IC del 95%: 14,5%; 34,4%).

Bristol-Myers Squibb Argentina S.A.
PAULA S.C. ESTE...
Apoderada

IF-2019-60795131-APN-DGA#ANMAT

Tabla 34: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-275

	Todos los Pacientes N=270	PD-L1 < 1% N=146	PD-L1 ≥ 1% N=124
Tasa de Respuesta Global Confirmada, n (%) (IC del 95%)	53 (19,6%) (15,1, 24,9)	22 (15,1%) (9,7, 21,9)	31 (25,0%) (17,7, 33,6)
Tasa de respuesta completa	7 (2,6%)	1 (0,7%)	6 (4,8%)
Tasa de respuesta parcial	46 (17,0%)	21 (14,4%)	25 (20,2%)
Mediana de la Duración de la Respuesta^a (meses) (rango)	10,3 (1,9+, 12,0+)	7,6 (3,7, 12,0+)	NE (1,9+, 12,0+)

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

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

El CHECKMATE-142 fue un ensayo multicéntrico, no randomizado, de múltiples cohortes paralelas y diseño abierto, realizado en pacientes con CRC metastásico (mCRC) con dMMR o MSI-H localmente determinado que tuvieron progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento previo con quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino o irinotecán. Los criterios de elegibilidad clave fueron al menos una línea previa de tratamiento para la enfermedad metastásica, estado funcional ECOG 0 ó 1, y ausencia de lo siguiente: metástasis cerebrales activas, enfermedad autoinmune activa o afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica.

Los pacientes enrolados en la cohorte de OPDIVO e ipilimumab para el MSI-H mCRC recibieron OPDIVO 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguido por OPDIVO como agente único en una dosis de 3 mg/kg como infusión intravenosa cada 2 semanas. El tratamiento en ambas cohortes continuó hasta la aparición de una toxicidad inaceptable o progresión radiográfica.

Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante las primeras 24 semanas y cada 12 semanas de allí en adelante. Las mediciones de resultados de eficacia incluyeron ORR y la DOR, evaluadas por un IRRC usando los RECIST v1,1.

Se enroló un total de 74 pacientes en la cohorte de mCRC MSI-H con OPDIVO como monoterapia. La mediana de la edad fue de 53 años (rango: 26 a 79), con un 23% de pacientes ≥65 años de edad y un 5% de pacientes ≥75 años de edad; 59% eran de sexo masculino y 88% de raza blanca. El estado funcional ECOG basal fue 0 (43%), 1 (55%) ó 3 (1,4%), y el 36% reportó tener síndrome de Lynch. En los 74 pacientes, el 72% recibió tratamiento previo con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán; el 7%, 30%, 28%, 19% y 16% recibieron 0, 1, 2, 3 ó ≥4 líneas previas de terapia para la enfermedad metastásica, respectivamente, y el 42% de los pacientes habían recibido un anticuerpo anti-EGFR.

Se enroló un total de 119 pacientes en la cohorte de mCRC MSI-H con OPDIVO más ipilimumab. La mediana de la edad fue de 58 años (rango: 21 a 88), con un 32% de pacientes ≥65 años de edad

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. CECILIO
Apoderada

y un 9% de pacientes ≥ 75 años de edad; 59% eran de sexo masculino y 92% de raza blanca. El estado funcional ECOG basal fue 0 (45%) y 1 (55%), y el 29% reportó tener síndrome de Lynch. En los 119 pacientes, el 69% recibió tratamiento previo con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán; el 10%, 40%, 24% y 15% recibieron 1, 2, 3 ó ≥ 4 líneas previas de terapia para la enfermedad metastásica, respectivamente, y el 29% de los pacientes habían recibido un anticuerpo anti-EGFR.

Los resultados de eficacia para cada una de estas cohortes de rama única se muestran en la Tabla 35.

Tabla 35: Resultados de Eficacia – CHECKMATE-142

	Cohorte de OPDIVO MSI-H/dMMR		Cohorte de OPDIVO + Ipilimumab MSI-H/dMMR	
	Todos los Pacientes (n=74)	Tratamiento Previo (Fluoropirimidina, Oxaliplatino e Irinotecán) (n=53)	Todos los Pacientes (n=119)	Tratamiento Previo (Fluoropirimidina, Oxaliplatino e Irinotecán) (n=82)
Tasa de Respuesta Global Según IRRC; n (%)	24 (32%)	15 (28%)	58 (49%)	38 (46%)
(IC del 95%) ^a	(22, 44)	(17, 42)	(39, 58)	(35, 58)
Respuesta completa (%)	2 (2,7%)	1 (1,9%)	5 (4,2%)	3 (3,7%)
Respuesta parcial (%)	22 (30%)	14 (26%)	53 (45%)	35 (43%)
Duración de la Respuesta				
Proporción con ≥ 6 meses de duración de la respuesta	63%	67%	83%	89%
Proporción con $\geq 12^b$ meses de duración de la respuesta	38%	40%	19%	21%

^a Estimado usando el método de Clopper-Pearson.

^b En la cohorte de monoterapia, el 55% de los 20 pacientes con respuestas en curso fueron seguidos durante < 12 meses desde la fecha del inicio de la respuesta. En la cohorte de combinación, el 78% de los 51 pacientes con respuestas en curso fueron seguidos durante < 12 meses desde la fecha del inicio de la respuesta.

Carcinoma Hepatocellular

La eficacia de OPDIVO fue evaluada en un subgrupo de 154 pacientes del CHECKMATE-040, un ensayo abierto multicéntrico realizado en pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) que progresaron durante el tratamiento con sorafenib o eran intolerantes a dicho fármaco. Los criterios de elegibilidad adicionales incluyeron la confirmación histológica de HCC y clase Child-Pugh A. El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, metástasis cerebral, antecedentes de encefalopatía hepática, ascitis clínicamente significativa, infección por VIH, o coinfección activa con el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) o VHB.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. COCCATO
Apostada

y el virus de la hepatitis D (VHD); sin embargo, los pacientes con sólo VHB o VHC activo eran elegibles. Los pacientes recibieron OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas. Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas durante 48 semanas y cada 12 semanas de allí en adelante. La principal medida de resultados de eficacia fue la tasa de respuesta global confirmada, evaluada por BICR utilizando los criterios RECIST v1,1 y RECIST modificados (mRECIST) para el HCC. También se evaluó la duración de la respuesta.

Las características de la población de ensayo fueron las siguientes: la mediana de la edad fue de 63 años (rango: 19 a 81), el 77% fueron de sexo masculino, y el 46% de raza blanca. En toda la población, el 31% tenía infección activa por el VHB, el 21% tenía infección activa por el VHC, y el 49% no tenía evidencia de infección activa por VHB o VHC. La etiología del HCC fue enfermedad hepática alcohólica en el 18% y enfermedad hepática no alcohólica en el 6,5% de los pacientes. El estado funcional ECOG basal fue 0 (65%) ó 1 (35%). La clase y el puntaje Child-Pugh fue A5 para el 68%, A6 para el 31% y B7 para el 1% de los pacientes. El 71% de los pacientes presentaban diseminación extrahepática, el 29% presentaban invasión macrovascular y el 37% tenían niveles de fetoproteína alfa (AFP) ≥ 400 $\mu\text{g/L}$. Los antecedentes de tratamiento previo incluyeron resección quirúrgica (66%), radioterapia (24%) o tratamiento locorregional (58%). Todos los pacientes habían recibido sorafenib previamente, de los cuales 36 (23%) presentaban intolerancia a sorafenib; el 19% de los pacientes habían recibido 2 terapias sistémicas anteriores o más.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 36.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S.C. SOTTO
Apoderada



Tabla 36: Resultados de Eficacia - CHECKMATE-040

	OPDIVO (n=154)
Tasa de Respuesta Global^a, n (%), RECIST v1,1	22 (14,3%)
(IC del 95%) ^b	(9,2; 20,8)
Respuesta completa	3 (1,9%)
Respuesta parcial	19 (12,3%)
Duración de la Respuesta, RECIST v1,1	(n=22)
Rango (meses)	(3,2; 38,2+)
% con duración ≥6 meses	91%
% con duración ≥12 meses	55%
Tasa de Respuesta Global, n (%), mRECIST	28 (18,2%)
(IC del 95%) ^b	(12,4; 25,2)
Respuesta completa	5 (3,2%)
Respuesta parcial	23 (14,9%)

^a Tasa de respuesta global confirmada por BICR.

^b El intervalo de confianza se basa en el método de Clopper y Pearson.

PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

OPDIVO® (nivolumab) Inyectable se presenta de la siguiente forma:

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

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

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea el Prospecto de Información al paciente incluido en el estuche.

Reacciones Adversas Mediadas por la Respuesta Inmune

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

- Neumonitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico por cualquier cuadro nuevo o empeoramiento de tos, dolor de pecho o falta de aliento.
- Colitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de diarrea o dolor abdominal severo.
- Hepatitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de ictericia, náuseas o vómitos severos, dolor en el cuadrante derecho del abdomen, letargo, o formación fácil de hematomas o hemorragias.
- Endocrinopatías: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de signos o síntomas de hipofisitis, insuficiencia adrenal, hipotiroidismo, hipertiroidismo y diabetes mellitus.
- Nefritis y disfunción renal: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de signos o síntomas de nefritis, que incluyen disminución de la producción de orina, sangre en la orina, hinchazón de tobillos, pérdida del apetito, y cualquier otro síntoma de disfunción renal.
- Reacciones adversas dérmicas: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de erupción.
- Encefalitis: Indicar a los pacientes que deben comunicarse de inmediato con su médico en caso de signos o síntomas neurológicos de encefalitis.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

- Advertir a los pacientes sobre el potencial riesgo de reacciones relacionadas con la infusión.

Complicaciones del HSCT Alogénico

- Advertir a los pacientes sobre el potencial riesgo de complicaciones post-trasplante.

Toxicidad Embrio-Fetal

- Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el potencial riesgo para el feto y que deben informar a su médico en caso de embarazo o sospecha de embarazo.
- 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.

Lactancia

- Advertir a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con OPDIVO y por 5 meses luego de la última dosis

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

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULA S. C. ZIGITTO
Apostolada

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.870

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

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.

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

Mayo 2019

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

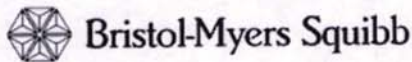
Número:

Referencia: EX-2019-03781476- BRISTOL - Prospectos - Certificado N57870

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 106 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.04 15:26:27 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.04 15:26:32 -03'00'



Proyecto 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 ciertos tipos de cáncer al trabajar junto con su sistema inmunológico. OPDIVO puede hacer que su sistema inmunológico ataque órganos y tejidos normales en cualquier área 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)

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

OPDIVO (NIVOLUMAB) | Proyecto de Información al Paciente | BLA 125554/S-034/041/063/069/070/072/073 -

May2019

1

IF-2019-60795131-APN-DGA#ANMAT

Adriana P. Pugliese Calvo

Farmacéutica

Director Técnico

MN: 12153

- 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
- disminución de la energía

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
- estreñimiento
- 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:

- dolor de cabeza
- fiebre
- cansancio o debilidad
- confusión
- problemas de la memoria
- somnolencia
- ilusiones ópticas o auditivas (alucinaciones)

OPDIVO (NIVOLUMAB) | Proyecto de Información al Paciente | BLA 125554/S-034/041/063/069/070/072/073 -
May2019

2

IF-2019-60795131-APN-DGA#ANMAT

Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico

Página 134 de 160 | N: 12153

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

- 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
- dolor de pecho

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 archivada usado para tratar:

- **personas con 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, **o**
 - para ayudar a evitar que el melanoma vuelva luego de que éste y los ganglios linfáticos que ayudan a contener el cáncer han sido extirpados por cirugía.
- **personas con 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 ésta no funcionó o ya no está funcionando.
- **personas con cáncer de riñón (carcinoma de células renales).**
 - OPDIVO se puede usar como monoterapia cuando su cáncer se ha extendido o ha crecido luego del tratamiento con otros medicamentos contra el cáncer.
 - OPDIVO se puede usar en combinación con ipilimumab en determinadas personas cuando su cáncer se ha extendido.
- **adultos con un tipo de cáncer denominado linfoma de Hodgkin clásico. OPDIVO puede ser usado si:**
 - su cáncer se ha vuelto a manifestar o se ha extendido luego de un tipo de trasplante de células madre que utiliza sus propias células madre (autólogo), **y**
 - usted usó el medicamento brentuximab vedotina antes o después de su trasplante de células madre, **o**

OPDIVO (NIVOLUMAB) | Proyecto de Información al Paciente | BLA 125554/S-034/041/063/069/070/072/073 - May2019

3

IF-2019-60795131-APN-DGA#ANMAT

Adriana P. Puigliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

Página 136 de 160

- usted recibió al menos 3 tipos de tratamiento, incluido un trasplante de células madre, en el que se utilizan sus propias células madre (autólogo).
- **personas con cáncer de cabeza y cuello (carcinoma de células escamosas).**
OPDIVO se puede utilizar cuando su cáncer de cabeza y cuello:
 - ha vuelto a aparecer o se ha diseminado, **y**
 - usted ha probado una quimioterapia que contiene platino y no funcionó o ya no está funcionando.
- **personas con cáncer de vejiga (carcinoma urotelial).**
OPDIVO se puede utilizar cuando su cáncer de vejiga:
 - se ha diseminado o ha crecido, **y**
 - usted ha probado una quimioterapia que contiene platino y no funcionó o ya no está funcionando.
- **adultos y niños de 12 años de edad o más con un tipo de cáncer de colon o recto (cáncer colorrectal).**
- **OPDIVO puede usarse solo o en combinación con ipilimumab cuando su cáncer de colon o recto**
 - se ha diseminado a otras partes del cuerpo (metástasis),
 - presenta inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o déficit de los genes de reparación del ADN (dMMR), **y**
 - usted ha probado un tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, y no funcionó o ya no está funcionando.
- **personas con cáncer de hígado (carcinoma hepatocelular)**
 - OPDIVO debería ser usado luego de que usted ha recibido tratamiento con sorafenib.

Se desconoce si OPDIVO es seguro y efectivo cuando se utiliza solo:

- en niños de menos de 12 años de edad con cáncer colorrectal metastásico con MSI-H o dMMR, **o**
- en niños de menos de 18 años de edad para el tratamiento de cualquier otro tipo de cáncer.

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

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

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

OPDIVO (NIVOLUMAB) | Proyecto de Información al Paciente | BLA 125554/S-034/041/063/069/070/072/073 -
 May2019

4

IF-2019-60795131-APN-DGA#ANMAT

Adriana P. Pugliarelli Carvo
 Farmacéutica
 Director Técnico
 MN: 12153

- o 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.
- o 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 30 minutos.
- OPDIVO generalmente se administra cada 2 semanas o cada 4 semanas, según la dosis que usted esté recibiendo.
- 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, OPDIVO se administrará solo cada 2 semanas o cada 4 semanas, según la dosis que usted esté recibiendo.
- Su médico decidirá el tratamiento adecuado para usted.
- Su médico le realizará análisis de sangre para detectar efectos secundarios.
- Si usted falta a alguna cita, llame a su médico lo antes posible para reprogramarla.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de OPDIVO?

OPDIVO puede causar efectos adversos serios que incluyen:

Véase "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre OPDIVO?"

Reacciones graves a la infusión. Infórmele inmediatamente a su médico o enfermera si usted tiene estos síntomas durante la infusión de OPDIVO:

- escalofríos o temblores
- picazón o erupción
- enrojecimiento
- dificultad para respirar
- mareos
- fiebre
- sensación de desmayo

Complicaciones de trasplante de células madres que utiliza un donante de células madres (trasplante alogénico). Estas complicaciones pueden ser severas e incluso producir la muerte. Su médico deberá monitorear si usted presenta signos de estas complicaciones si usted ha tenido un trasplante alogénico de células madres.

Los efectos secundarios más comunes de OPDIVO cuando se utiliza como monoterapia incluyen:

- sensación de cansancio
- erupción
- dolor en músculos, huesos y articulaciones
- picazón de piel
- diarrea
- náuseas
- debilidad
- tos
- sensación de falta de aire
- constipación
- disminución del apetito
- dolor de espalda
- infección de vías respiratorias superiores
- fiebre
- dolor de cabeza
- dolor de estómago

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

- sensación de cansancio
- erupción
- diarrea
- náuseas
- fiebre
- dolor en músculos, huesos y articulaciones
- picazón
- dolor de estómago
- vómitos
- tos
- disminución del apetito
- sensación de falta de aire

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

OPDIVO (NIVOLUMAB) | Proyecto de Información al Paciente | BLA 125554/S-034/041/063/069/070/072/073 -
May2019

6

IF-2019-60795131-APN-DGA#ANMAT
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

Página 142 de 160

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 entre 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 Prospecto 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.

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.

¿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.

OPDIVO® es una marca registrada de Bristol-Myers Squibb Company.

CONSULTE A SU MÉDICO

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57870

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.

OPDIVO (NIVOLUMAB) | Proyecto de Información al Paciente | BLA 125554/S-034/041/063/069/070/072/073 - May2019

7

IF-2019-60795131-APN-DGA-ANMAT
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Directora Técnica
MN: 12153

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

1367491A3

Mayo 2019

OPDIVO (NIVOLUMAB) | Proyecto de Información al Paciente | BLA 125554/S-034/041/063/069/070/072/073 -
May2019

8

IF-2019-60795131-APN-DGA#ANMAT

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Auriana P. Pugnaireño Carvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

Página 146 de 160

u/s/ FAULA S. GIGITTO
Apt. 1000



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-03781476- BRISTOL - Inf pacientes - Certificado N57870

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.04 15:29:04 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.04 15:29:05 -03'00'