



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2150-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 30 de Noviembre de 2018

Referencia: 1-47-1110-315-18-2

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-315-18-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L. solicita la autorización de nuevos rótulos, prospectos e información y para el paciente y nueva indicación terapéutica para la especialidad medicinal denominada OPDIVO/ NIVOLUMAB, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN, autorizado por el certificado N° 57.870.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que de fojas 1282 a 1289 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por lo Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L. los nuevos rótulos, prospectos

e información para el paciente y nueva indicación terapéutica presentados para la especialidad medicinal denominada OPDIVO/ NIVOLUMAB, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN, autorizado por el certificado N° 57.870.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones que figura como documento IF-2018-54409749-APN-DECBR#ANMAT; el que deberá ser anexado al certificado de autorización correspondiente.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de Rótulos que consta en el Anexo IF2018-54409769-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptese el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF-2018-54409761-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Acéptese el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-54409758-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-395-18-9

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.11.30 11:25:20 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.30 11:25:22 -0300

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

la modificación de los datos característicos correspondientes al Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.870 de acuerdo con los datos que figuran en tabla al pie, del producto:

Nombre comercial: OPDIVO.

Nombre Genérico/s: NIVOLUMAB

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN.

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Nueva Indicación terapéutica	<p>- Melanoma irresecable o metastásico</p> <p>OPDIVO como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (wild- type).</p> <p>OPDIVO como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo</p>	<p>- Melanoma irresecable o metastásico</p> <p>OPDIVO como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (wild- type).</p> <p>OPDIVO como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación BRAF V600.</p> <p>OPDIVO, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o</p>

IF-2018-54409749-APN-DECBR#ANMAT

	<p>para la mutación BRAF V600.</p> <p>OPDIVO, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico.</p> <p>- Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC)</p> <p>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.</p> <p>- Carcinoma de células renales (RCC)</p> <p>OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales</p>	<p>metastásico.</p> <p>- Tratamiento adyuvante del melanoma</p> <p>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.</p> <p>- Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC)</p> <p>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.</p> <p>- Carcinoma de células renales avanzado (RCC)</p> <p>OPDIVO, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (RCC) avanzado que han recibido terapia antiangiogénica previa.</p>
--	--	--

IF-2018-54409749-APN-DECBR#ANMAT

	<p>(RCC) que han recibido terapia antiangiogénica previa.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linfoma de Hodgkin clásico (cHL) <p>OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes 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 post-trasplante.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN) <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma urotelial <p>OPDIVO está indicado para el tratamiento de</p>	<p>OPDIVO, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (RCC) avanzado con riesgo intermedio o alto que no ha sido tratado previamente.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linfoma de Hodgkin clásico (cHL) <p>OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes 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 post-trasplante.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN) <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma urotelial <p>OPDIVO está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tienen progresión de la
--	---	--

IF-2018-54409749-APN-DECBR#ANMAT

	<p>pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<p>enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino,</p> <ul style="list-style-type: none"> - tienen progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses del tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino.
--	---	---

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Expediente N° 1-47-1110-315-18-2



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-54409749-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 26 de Octubre de 2018

Referencia: ANEXO 1110-315-18-2

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.26 06:46:23 -03'00'

Patricia Ines Aprea

Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.26 06:46:23 -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
Farmacéutica
Directora Técnica
12153

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
RAULA S.C. EGITO
Bonderada
#12153
#12153



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

TE 2018-544097-69-APN-DEC-16-17
Bristol Myers Squibb Argentina S.A.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
Página 2 de 6

PAULA... Apoderada...
Bristol Myers Squibb Argentina S.A. R.L.
A.N.M.A.T.



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.:

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.
Adriana Pugliese Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
12153

Adriana Pugliese Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
12153
A.N.M.A.T.
S.C.E.S.T.O.



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

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
S.C. EGUITO
17-2018-54409769-APN-DEC-RR-ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-54409769-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 26 de Octubre de 2018

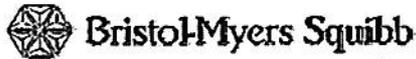
Referencia: ROTULOS 1110-315-18-2

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2016.10.26 06:46:56 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.26 06:46:57 -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.



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 carcinoma de células renales (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 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 post-trasplante.

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.

POSOLÓGIA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada para melanoma irreseccable o metastásico

Agente único

La dosis recomendada de OPDIVO como agente único es:

- 240 mg cada 2 semanas, o
- 480 mg cada 4 semanas



administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Con ipilimumab

La dosis recomendada de OPDIVO es de 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos, seguido de ipilimumab 3 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 90 minutos, el mismo día, cada 3 semanas por un máximo de 4 dosis o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. Luego de completar 4 dosis de la combinación, administrar OPDIVO como monoterapia, ya sea:

- 240 mg cada 2 semanas, o
- 480 mg cada 4 semanas

administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Remítase al Prospecto de Prescripción de ipilimumab para obtener información adicional antes de iniciar tratamiento.

Dosis recomendada para el tratamiento adyuvante del melanoma

La dosis recomendada de OPDIVO es:

- 240 mg cada 2 semanas, o
- 480 mg cada 4 semanas

administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos hasta la recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable durante hasta 1 año.

Dosis recomendada para NSCLC

La dosis recomendada de OPDIVO es:

- 240 mg cada 2 semanas, o
- 480 mg cada 4 semanas

administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Dosis recomendada para RCC

La dosis recomendada de OPDIVO como monoterapia es:

- 240 mg cada 2 semanas, o
- 480 mg cada 4 semanas

administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.



Con ipilimumab

La dosis recomendada de OPDIVO en combinación con ipilimumab es OPDIVO 3 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos, seguido de ipilimumab 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos, el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. Luego de completar 4 dosis de la combinación, administrar OPDIVO como monoterapia, ya sea:

- 240 mg cada 2 semanas, o
- 480 mg cada 4 semanas

administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Remítase al Prospecto de Prescripción de ipilimumab antes de iniciar tratamiento.

Dosis recomendada para cHL

La dosis recomendada de OPDIVO es:

- 240 mg cada 2 semanas, o
- 480 mg cada 4 semanas

administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Dosis recomendada para SCCHN

La dosis recomendada de OPDIVO es:

- 240 mg cada 2 semanas, o
- 480 mg cada 4 semanas

administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Dosis recomendada para carcinoma urotelial

La dosis recomendada de OPDIVO es:

- 240 mg cada 2 semanas, o
- 480 mg cada 4 semanas

administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Modificaciones De La Dosis Recomendada

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



debe suspender ipilimumab. Véase el Prospecto 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 a la infusión leves o moderadas. Discontinuar OPDIVO en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales.



Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para OPDIVO

Reacción adversa	Severidad*	Modificación de la dosis
Colitis	Diarrea o colitis de Grado 2	Suspender la dosis ^a
	Diarrea o colitis de Grado 3	Suspender la dosis ^a cuando se administra como monoterapia
		Discontinuar permanentemente cuando se administra con ipilimumab
	Diarrea o colitis de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Neumonitis	Neumonitis de Grado 2	Suspender la dosis ^a
	Neumonitis de Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Hepatitis	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) más de 3 y hasta 5 veces el límite superior del rango normal (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
Hipofisitis	Hipofisitis de Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^a
	Hipofisitis de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Insuficiencia adrenal	Insuficiencia adrenal de Grado 2	Suspender la dosis ^a
	Insuficiencia adrenal de Grado 3 o 4	Discontinuar permanentemente
Diabetes mellitus tipo I	Hiper glucemia de Grado 3	Suspender la dosis ^a
	Hiper glucemia de Grado 4	Discontinuar permanentemente
Nefritis y disfunción renal	Creatinina sérica más de 1,5 y hasta 6 veces el 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



Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para OPDIVO

Otras	Otras reacciones adversas de Grado 3	
	Primera ocurrencia	Suspender la dosis ^a
	Recurrencia de las mismas reacciones adversas de Grado 3	Discontinuar permanentemente
	Reacción adversa potencialmente mortal o de Grado 4	Discontinuar permanentemente
	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.

PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

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

Preparación

- Retirar el volumen requerido de OPDIVO y transferirlo a una bolsa para infusión intravenosa.
- Diluir OPDIVO con cloruro de sodio al 0,9% para uso inyectable USP, o con dextrosa al 5% para uso inyectable USP, para preparar una infusión con una concentración final de 1 mg/mL a 10 mg/mL. El volumen total de infusión no debe exceder los 160 mL.
- Mezclar la solución diluida invirtiendo el envase suavemente. No agitar.
- Descartar los viales parcialmente usados o los viales vacíos de OPDIVO.

Almacenamiento de la infusión

El producto no contiene conservantes.

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

- a temperatura ambiente (no mayor a 30°C) durante no más de 4 horas desde el momento de la preparación. Esto incluye el almacenamiento a temperatura ambiente (no mayor a 30°C) de la infusión en el recipiente IV y el tiempo para la administración de la infusión, o



- en condiciones de refrigeración a 2°C-8°C durante no más de 24 horas desde el momento en que se prepara la infusión.

No congelar.

Administración

Administrar la infusión durante 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).

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

Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.

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

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.

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

OPDIVO (NIVOLUMAB) | Proyecto de Prospecto | BLA 125554/S-35-40/44-45/48-52/55-56/61-62/64-66/58- Abr 2018

Bristol Myers Squibb Argentina S.A.
Adriana Pugliese Galvo
Farmacéutica
Directora Técnica
MN: 12153
Bristol Myers Squibb Argentina S.A.
PAULA S.C. EGITTO
Apoderada



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

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente 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

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 4,4% (24/547) de los pacientes. 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). La neumonitis mediada por la respuesta inmune provocó la discontinuación permanente o la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en 2,0% y el 1,6% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 4 días a 3,2 meses). Aproximadamente el 8% de los pacientes requirió la adición de infliximab a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en el 79% de los pacientes sin recurrencia de la neumonitis después del reinicio de OPDIVO con ipilimumab.

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

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente 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

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 10% (52/547) de los pacientes. 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). La colitis mediada por la respuesta inmune provocó la discontinuación



permanente o la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 3,5% y el 4,2% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 83% de los pacientes con colitis 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 requirió la adición de infliximab a las altas dosis de corticosteroides. Se produjo la resolución completa en el 89% de los pacientes. Dos pacientes tuvieron recurrencia de la colitis después del reinicio de 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 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). Suspender OPDIVO en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente OPDIVO en casos severos (Grado 3) o con riesgo de muerte (Grado 4).

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

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; 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%



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

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo hipofisitis en el 4,6% (25/547) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: 1,3 meses a 7,3 meses). La hipofisitis provocó la discontinuación permanente o la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,3% y el 2,6% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 72% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 60% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 10 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

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y 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

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo insuficiencia adrenal en el 7% (41/547) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,4 meses (rango: 2,0 meses a 22,3 meses). La insuficiencia adrenal provocó la discontinuación permanente o la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,3% y el 2,0% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 93% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 18% 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 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.

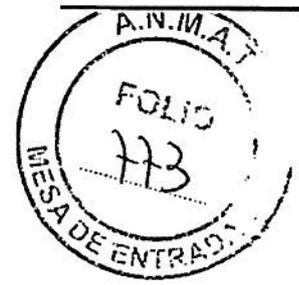
Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron OPDIVO como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses). Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el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

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; 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 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

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (119/547) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,2 meses (rango: 1 día a 21,4 meses). Aproximadamente el 76% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 31% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 12% (66/547) de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,4 meses (rango: 6 días a 14,2 meses). Aproximadamente el 14% de los pacientes con hipertiroidismo recibió metimazol, y el 3% recibió carbimazol. Se produjo la resolución en el 85% de los pacientes.

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).

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; 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

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo diabetes en el 2,7% (15/547) de los pacientes; 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.

OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; 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

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 4,6% (25/547) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). La nefritis y la disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 1,1% y 2,7% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 76% de los pacientes recibieron altas dosis de



corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 15 días (rango: 1 día a 5,9 meses). Se produjo la resolución completa en el 64% de los pacientes. Un paciente tuvo recurrencia de nefritis o disfunción renal luego del reinicio de 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).

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

En pacientes que recibieron OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; 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

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 16,6% (91/547) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 20,9 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o la suspensión de OPDIVO con ipilimumab en el 0,5% y el 2,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 19% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 25 días (rango: 1 día a 23,1 meses). Se produjo la resolución completa en el 64% de los pacientes. Aproximadamente el 3,6% de los pacientes que reanudaron OPDIVO e ipilimumab después de la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

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.

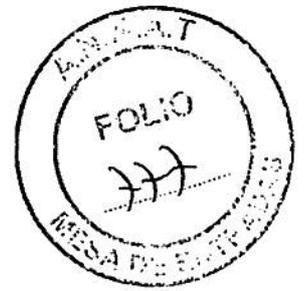
OPDIVO con ipilimumab

OPDIVO 1 mg/kg con ipilimumab 3 mg/kg

Se produjo encefalitis en un paciente (0,2%) 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%) que recibió OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas luego de aproximadamente 4 meses de exposición.



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 I 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 menos del 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 a la Infusión

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

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 estudio 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

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

OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg

En pacientes que recibieron OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 5,1% (28/547) de los pacientes.

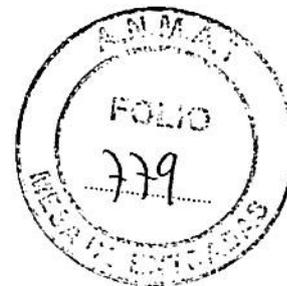
Complicaciones Del HSCT Alogénico Tras Opdivo

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron HSCT alogénico tras recibir OPDIVO. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039 que fueron sometidos a HSCT alogénico tras discontinuar OPDIVO (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del HSCT fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de OPDIVO (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del HSCT alogénico después de recibir OPDIVO. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) severa o refractaria. Se reportó GVHD aguda de Grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó GVHD hiperaguda –definida como GVHD ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre– en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de Grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de Grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (VOD) hepática en un paciente, quien recibió HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por GVHD y falla multi-orgánica.

Otros casos de VOD hepática tras el HSCT alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de PD-1 antes del trasplante. También se han reportado casos de GVHD hiperaguda fatal.

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 temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como GVHD hiperaguda, GVHD aguda severa (Grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, VOD hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.



Toxicidad Embriofetal

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

REACCIONES ADVERSAS

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

- Neumonitis mediada por la respuesta inmune
- Colitis mediada por la respuesta inmune
- Hepatitis mediada por la respuesta inmune
- Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune
- Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune
- Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune
- Encefalitis mediada por la respuesta inmune
- Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune
- Reacciones a la infusión
- Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO

EXPERIENCIA EN ESTUDIOS CLÍNICOS

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

Los datos en la sección de Advertencias y Precauciones reflejan la exposición a OPDIVO, como monoterapia, para reacciones adversas clínicamente significativas en 1994 pacientes enrolados en los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-017, CHECKMATE-057, CHECKMATE-066, CHECKMATE-025, CHECKMATE-067, CHECKMATE-205, CHECKMATE-039, o en un ensayo de rama única en NSCLC (n=117) en donde se administró OPDIVO como monoterapia. Además, las reacciones adversas clínicamente significativas de OPDIVO administrado con ipilimumab fueron evaluadas en 407 pacientes con melanoma enrolados en el CHECKMATE-067 (n=313) o en un estudio randomizado de Fase 2 (n=94), en donde se administró OPDIVO con ipilimumab, complementadas por reportes de reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune en ensayos clínicos en curso. Se evaluaron reacciones adversas clínicamente significativas de OPDIVO 3 mg/kg administrado con ipilimumab 1 mg/kg en 547



pacientes con carcinoma de células renales avanzado enrolados en el estudio CHECKMATE-214.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a OPDIVO como monoterapia en los ensayos CHECKMATE-037, CHECKMATE-066 y CHECKMATE-067, y a OPDIVO con ipilimumab en el CHECKMATE-067, los cuales son ensayos randomizados, con control activo, realizados en pacientes con melanoma irresecable o metastásico. También se describen a continuación los datos de OPDIVO como monoterapia de los ensayos CHECKMATE-238, un ensayo randomizado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma completamente resecado en Estadío IIIB/C y IV, CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057, que son ensayos randomizados realizados en pacientes con NSCLC metastásico, del CHECKMATE-025, que es un ensayo randomizado en pacientes con RCC avanzado, el CHECKMATE-214, un estudio randomizado de OPDIVO 3 mg/kg con ipilimumab 1 mg/kg en pacientes con RCC avanzado no tratados anteriormente, CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, que son ensayos abiertos, de múltiples cohortes, en pacientes con cHL, del CHECKMATE-141, un ensayo randomizado en pacientes con SCCHN recurrente o metastásico, y el CHECKMATE-275, que es un ensayo de rama única en pacientes con carcinoma urotelial.

Melanoma irresecable o metastásico

Melanoma metastásico previamente tratado

La seguridad de OPDIVO como monoterapia fue evaluada en el CHECKMATE-037, un estudio randomizado, abierto, en el cual 370 pacientes con melanoma irresecable o metastásico recibieron 3 mg/kg de OPDIVO por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=268) o quimioterapia a elección del investigador (n=102), ya sea dacarbazina 1000 mg/m² cada 3 semanas o la combinación de carboplatino AUC 6 cada 3 semanas más paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas. La mediana de la duración de la exposición fue de 5,3 meses (rango: 1 día a 13,8+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y fue de 2 meses (rango: 1 día a 9,6+ meses) en pacientes tratados con quimioterapia. En este ensayo en curso, el 24% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 6 meses, y el 3% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 1 año.

En el CHECKMATE-037, los pacientes tenían progresión documentada de la enfermedad luego del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó pacientes con enfermedad autoinmune, reacciones adversas previas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3 relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento, pacientes con una afección que requería tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras, resultado positivo en la prueba de hepatitis B o C, y antecedentes de VIH.

Las características de la población del ensayo 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,

PAULA S. GARCIA
A.M.M.A.T.
ApoDERADA



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 LDH en condición basal (51% vs. 38%).

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

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes tratados con OPDIVO en el CHECKMATE-037. La reacción adversa más común (reportada en al menos el 20% de los pacientes) fue erupción.



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

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

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

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

Otras reacciones adversas clínicamente importantes ocurridas en menos del 10% de los pacientes tratados con OPDIVO en el CHECKMATE-037 fueron las siguientes:

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



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

Anormalidad de laboratorio	Porcentaje de pacientes con un empeoramiento en los análisis de laboratorio desde la condición basal ^a			
	OPDIVO		Quimioterapia	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Aumento de AST	28	2,4	12	1,0
Aumento de fosfatasa alcalina	22	2,4	13	1,1
Hiponatremia	25	5	18	1,1
Aumento de ALT	16	1,6	5	0
Hiperpotasemia	15	2,0	6	0

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

Melanoma metastásico no tratado previamente

CHECKMATE-066

La seguridad de OPDIVO también fue evaluada en el CHECKMATE-066, un ensayo randomizado, doble ciego, con control activo, en el cual 411 pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF V600 (wild-type), no tratados previamente, recibieron 3 mg/kg de OPDIVO por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=206) o dacarbazina 1000 mg/m² cada 3 semanas (n=205). La mediana de la duración de la exposición fue de 6,5 meses (rango: 1 día a 16,6 meses) en pacientes tratados con OPDIVO. En este ensayo, el 47% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 6 meses, y el 12% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 1 año.

El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune y a pacientes que requerían tratamiento sistémico crónico con corticosteroides (>10 mg diarios de equivalente de prednisona) u otras medicaciones inmunosupresoras.

Las características de la población de 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%).

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

25
 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L. - 2018-54409761-APN-DECLARACION
 Adriana P. Pugnano Calvo
 Farmacéutica
 Director Técnico
 MN: 12153
 PAULA S. Apoderada



reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Se produjeron reacciones adversas de Grado 3 y 4 en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en al menos 2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron aumento de gamma-glutamilttransferasa (3,9%) y diarrea (3,4%).

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

Tabla 4: Reacciones adversas 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
	Porcentaje (%) de pacientes			
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fatiga	49	1,9	39	3,4
Edema ^a	12	1,5	4,9	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^b	32	2,9	25	2,4
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^c	28	1,5	12	0
Prurito	23	0,5	12	0
Eritema	10	0	2,9	0
Vitiligo	11	0	0,5	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.

26
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Directora Técnica
MN: 12153

IF-2018-54409761-APN-DECBR-ANMAT
PAULA S. EGITTO
Apostada



Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en menos del 10% de los pacientes tratados con OPDIVO en el CHECKMATE-066 fueron las siguientes:

- *Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica*

Tabla 5: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal 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	Porcentaje de pacientes con empeoramiento de los análisis de laboratorio desde la condición basal ^a			
	OPDIVO		Dacarbazina	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Aumento de ALT	25	3,0	19	0,5
Aumento de AST	24	3,6	19	0,5
Aumento de fosfatasa alcalina	21	2,6	14	1,6
Aumento de bilirrubina	13	3,1	6	0

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

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%) 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 6 sintetiza la incidencia de reacciones adversas que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes de cualquiera de las ramas que contenían OPDIVO en el CHECKMATE-067.

Tabla 6: 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)

Reacción adversa	Porcentaje (%) de pacientes					
	OPDIVO más ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración						
Fatiga ^a	59	6	53	1,9	50	3,9
Pirexia	37	1,6	14	0	17	0,6
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo						
Erupción ^b	53	5	40	1,6	42	3,9
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	52	11	31	3,8	46	8
Náuseas	40	3,5	28	0,6	29	1,9



Tabla 6: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes de la rama de OPDIVO más ipilimumab o la rama de OPDIVO con mayor incidencia que en la rama de ipilimumab (diferencia entre ramas de $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (CHECKMATE-067)

Reacción adversa	Porcentaje (%) de pacientes					
	OPDIVO más ipilimumab (n=313)		OPDIVO (n=313)		Ipilimumab (n=311)	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Vómitos	28	3,5	17	1,0	16	1,6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea	20	2,2	12	1,3	13	0,6

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

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

^b Erupción es un término compuesto que incluye erupción pustular, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, dermatitis 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



Tabla 7: 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 el que 905 pacientes con melanoma en Estadio IIIB/C o Estadio IV completamente resecao recibieron 3 mg/kg de OPDIVO por infusión intravenosa cada 2 semanas (n=452) o 10 mg/kg de ipilimumab (n=453) 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. 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 más de 6 meses.

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. Las reacciones adversas de Grado 3 y 4 más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los

30
Bristol Myers Squibb Argentina S.A.
Adriana Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153

APROBADO
A.M.M.A.T.
FOLIO 788
MESA DE ENTRADAS



pacientes tratados con OPDIVO fueron diarrea y aumento de lipasa y amilasa. Se produjeron reacciones adversas serias en el 18% de los pacientes tratados con OPDIVO.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes tratados con OPDIVO) 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%).

La Tabla 8 resume las reacciones adversas que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes tratados con OPDIVO en el estudio CHECKMATE-238.

Tabla 8: 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
Porcentaje (%) de pacientes				
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fatiga ^a	57	0,9	55	2,4
Trastornos 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
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^c	35	1,1	47	5,3
Prurito	28	0	37	1,1
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^d	22	0	15	0,2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^e	32	0,4	27	0,4
Artralgia	19	0,4	13	0,4
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	23	0,4	31	2,0
Mareos ^f	11	0	8	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva	19	0	19	0
Disnea/disnea de esfuerzo	10	0,4	10	0,2
Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo ^g	12	0,2	7,5	0,4

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.



- ^a Incluye astenia.
- ^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y sensibilidad abdominal.
- ^c Incluye dermatitis también 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 infección del tracto respiratorio superior, incluida infección viral del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, rinitis, faringitis y nasofaringitis.
- ^e Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor espinal y dolor en extremidades.
- ^f Incluye mareo postural y vértigo.
- ^g Incluye hipotiroidismo secundario e hipotiroidismo autoinmune.

Tabla 9: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO (CHECKMATE-238)

Anormalidad de laboratorio	Porcentaje de pacientes con empeoramiento de análisis de laboratorio desde la condición basal ^a			
	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 en el NSCLC metastásico 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. Los pacientes



recibieron 3 mg/kg de OPDIVO por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas o docetaxel administrado por vía intravenosa a razón de 75 mg/m² 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 más de 6 meses, y el 20% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 1 año.

El CHECKMATE-017 y el CHECKMATE-057 excluyeron a pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica o enfermedad pulmonar intersticial sintomática.

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%).

OPDIVO fue discontinuado en el 11% de los pacientes, y fue demorado en el 28% de los pacientes por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas serias en el 46% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos 2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, pirexia, derrame pleural, neumonitis y falla respiratoria. 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.

En ambos ensayos, las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos 20% de los pacientes) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disnea y disminución del apetito.

La Tabla 10 sintetiza las reacciones adversas seleccionadas que se produjeron con mayor frecuencia en al menos el 10% de los pacientes tratados con OPDIVO.



Tabla 10: 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
	Porcentaje (%) de pacientes			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	31	0,7	24	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	28	1,4	23	1,5
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Prurito	10	0,2	2,0	0

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes observadas en pacientes tratados con 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% de Grado 1-4, 5% de Grado 3-4), dolor musculoesquelético (33%), derrame pleural (4,5%), embolia pulmonar (3,3%).

Tabla 11: Anormalidades de laboratorio de empeoramiento respecto del nivel basal que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO para todos los grados de NCI CTCAE y con una mayor incidencia que con docetaxel (diferencia entre ramas $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (CHECKMATE-017 y CHECKMATE-057)

Anormalidad de laboratorio	Porcentaje de pacientes con un empeoramiento en los análisis de laboratorio desde la condición basal*			
	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); TSH: grupo de OPDIVO n=314 y grupo de docetaxel n=297.
- ^b No calificado según NCI CTCAE v4.

Carcinoma de células renales

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 3 mg/kg de OPDIVO cada 2 semanas (n=406) o everolimus 10 mg/kg diariamente (n=397). La mediana de la duración del tratamiento fue de 5,5 meses (rango: 1 día a 29,6+ meses) en pacientes tratados con OPDIVO y de 3,7 meses (rango: 6 días a 25,7+ meses) en pacientes tratados con everolimus.

La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 16% de los pacientes tratados con OPDIVO y en el 19% de los pacientes tratados con everolimus. El 44% de los pacientes que recibieron OPDIVO tuvieron una demora en la administración de la dosis por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas serias en el 47% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron lesión renal aguda, derrame pleural, neumonía, diarrea e hipercalcemia.

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

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes) fueron fatiga, tos, náuseas, erupción, disnea, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda y artralgia. La Tabla 12 sintetiza las reacciones adversas que se produjeron en más del 15% de los pacientes tratados con OPDIVO.

Tabla 12: Reacciones adversas de Grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron OPDIVO (CHECKMATE-025)

	OPDIVO (n=406)		Everolimus (n=397)	
	Porcentaje (%) de pacientes			
	Grados 1-4	Grados 3-4	Grados 1-4	Grados 3-4
Reacción adversa	98	56	96	62
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fatiga ^a	56	6	57	7
Pirexia	17	0,7	20	0,8
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva	34	0	38	0,5
Disnea/ disnea de esfuerzo	27	3,0	31	2,0



Tabla 12: Reacciones adversas de Grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron OPDIVO (CHECKMATE-025)

Infección respiratoria superior ^b	18	0	11	0
Trastornos 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
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^d	28	1,5	36	1,0
Prurito/ prurito generalizado	19	0	14	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	23	1,2	30	1,5
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	20	1,0	14	0,5
Dolor de espalda	21	3,4	16	2,8

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

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

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

^c Incluye colitis, enterocolitis y gastroenteritis.

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

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en el 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 nervioso:* cefalea/ migraña, neuropatía periférica
- *Investigaciones:* descenso de peso
- *Trastornos dérmicos:* Eritrodisestesia palmo-plantar

Las anomalías de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con la condición basal en $\geq 30\%$ de los pacientes incluyen aumento de creatinina, linfopenia, anemia, aumento de AST, aumento de fosfatasa alcalina, hiponatremia, nivel elevado de triglicéridos e hiperpotasemia. La Tabla 13 sintetiza las anomalías de laboratorio que se produjeron en más del 15% de los pacientes tratados con OPDIVO.



Tabla 13: Valores de laboratorio de Grado 1-4 de empeoramiento respecto del nivel basal en > 15% de los pacientes tratados con OPDIVO (CHECKMATE-025)

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

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

Carcinoma de células renales no tratado previamente

La seguridad de OPDIVO 3 mg/kg, administrado con ipilimumab 1 mg/kg, se evaluó en el CHECKMATE-214, un estudio randomizado, abierto, en el cual 1082 pacientes con RCC avanzado no tratado previamente recibieron OPDIVO 3 mg/kg en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis, seguidas de OPDIVO como monoterapia en la dosis de 3 mg/kg (n=547) cada 2 semanas o sunitinib administrado por vía oral a razón de 50 mg por día durante 4 semanas y 2 semanas de descanso, cada ciclo (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 más 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 más ipilimumab estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 6 meses, y el 38% de los pacientes estuvieron expuestos al tratamiento durante más de 1 año.



La terapia del estudio fue discontinuada por reacciones adversas en el 31% de los pacientes tratados con OPDIVO más ipilimumab y en el 21% de los pacientes tratados con sunitinib. El 54% de los pacientes que recibieron OPDIVO más ipilimumab y el 43% de los pacientes que recibieron sunitinib tuvieron un retraso del fármaco por una reacción adversa. En el grupo de sunitinib, el 53% de los pacientes requirió una reducción de la dosis; no se permitieron reducciones de dosis en el grupo de tratamiento con OPDIVO más ipilimumab. Se produjeron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes que recibieron OPDIVO más ipilimumab y en el 43% de los pacientes que recibieron sunitinib. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos 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 al menos el 20% de los pacientes tratados con OPDIVO más ipilimumab) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito. La Tabla 14 resume las reacciones adversas que ocurrieron en más del 15% de los pacientes tratados con OPDIVO más ipilimumab.

Tabla 14: Reacciones adversas de Grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron OPDIVO más ipilimumab (CHECKMATE-214)

Reacción adversa	OPDIVO más ipilimumab (n=547)		Sunitinib (n=535)	
	Porcentaje (%) de Pacientes			
	Grados 1-4	Grados 3-4	Grados 1-4	Grados 3-4
Reacción adversa	99	65	99	76
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración				
Fatiga ^a	58	8	69	13
Pirexia	25	0,7	17	0,6
Edema ^b	16	0,5	17	0,6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos/tos productiva	28	0,2	25	0,4
Disnea/disnea de esfuerzo	20	2,4	21	2,1
Trastornos 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
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^c	39	3,7	25	1,1
Prurito/prurito generalizado	33	0,5	11	0



Tabla 14: Reacciones adversas de Grado 1-4 en >15% de los pacientes que recibieron OPDIVO más ipilimumab (CHECKMATE-214)

Trastornos endocrinos				
Hipotiroidismo	18	0,4	27	0,2
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	19	0,9	23	0,9
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Disminución del apetito	21	1,8	29	0,9
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	37	4,0	40	2,6
Artralgia	23	1,3	16	0

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.

Las anomalías de laboratorio más comunes que empeoraron en comparación con el valor basal en $\geq 30\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO más ipilimumab incluyen aumento de lipasa, anemia, aumento de creatinina, aumento de ALT, aumento de AST, hiponatremia, aumento de amilasa y linfopenia. La Tabla 15 resume las anomalías de laboratorio que ocurrieron en más del 15% de los pacientes tratados con OPDIVO más ipilimumab.



Tabla 15: Valores de laboratorio de Grado 1-4 que empeoraron desde el valor basal en >15% de los pacientes tratados con OPDIVO más ipilimumab (CHECKMATE-214)

Anormalidad de laboratorio	Porcentaje de pacientes con análisis de laboratorio que empeoraron desde el valor basal ^a			
	OPDIVO más ipilimumab		Sunitinib	
	Grados 1-4	Grados 3-4	Grados 1-4	Grados 3-4
Hematología				
Anemia	43	3,0	64	9
Linfopenia	36	5	63	14
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

^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 inferior o igual al LSN en condición basal, una menor proporción de pacientes experimentó una elevación de TSH emergente del tratamiento mayor que el 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 3 mg/kg de OPDIVO por infusión intravenosa cada 2 semanas fue evaluada en 266 pacientes adultos con cHL (243 pacientes en el CHECKMATE-205 y 23 pacientes en el CHECKMATE-039). El tratamiento pudo continuar hasta la progresión de la enfermedad, el máximo beneficio clínico o una toxicidad inaceptable.

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

OPDIVO fue discontinuado debido a reacciones adversas en el 7% de los pacientes. Se produjo una demora de la dosis por una reacción adversa en el 34% de los pacientes. Se produjeron reacciones adversas serias en el 26% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 1% de los pacientes fueron neumonía, reacciones relacionadas con la infusión, pirexia, colitis o diarrea, derrame pleural, neumonitis, y erupción cutánea. 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.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20%) entre todos los pacientes fueron infección del tracto respiratorio superior, fatiga, tos, diarrea, pirexia, dolor musculoesquelético, erupción cutánea, náuseas y prurito. La Tabla 16 sintetiza las reacciones adversas, excluyendo los términos de laboratorio, que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes de la población de seguridad.

Tabla 16: Reacciones adversas no de laboratorio que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes con cHL (CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039)

Reacción adversa ^a	OPDIVO cHL Población de seguridad (n=266)	
	Porcentaje (%)	
	Todos los grados	Grados 3-4
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		
Fatiga ^b	39	1,9
Pirexia	29	<1
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea ^c	33	1,5
Náuseas	20	0
Vómitos	19	<1
Dolor abdominal ^d	16	<1



Reacción adversa ^a	OPDIVO cHL Población de seguridad (n=266)	
	Porcentaje (%)	
	Todos los grados	Grados 3-4
Estreñimiento	14	0,4
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^c	44	0,8
Neumonía/bronconeumonía ^f	13	3,8
Congestión nasal	11	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos/tos productiva	36	0
Disnea/disnea de esfuerzo	15	1,5
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Erupción ^g	24	1,5
Prurito	20	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético ^h	26	1,1
Artralgia	16	<1
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo / tiroiditis	12	0
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	17	<1
Neuropatía periférica ⁱ	12	<1
Lesiones, intoxicación y complicaciones de los procedimientos		
Reacción relacionada con la infusión	14	<1

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 astenia.

^c Incluye colitis.

^d Incluye malestar abdominal y dolor abdominal superior.

^e Incluye nasofaringitis, faringitis, rinitis y sinusitis.

^f Incluye neumonía bacteriana, neumonía micoplásmica y neumonía por *pneumocystis jirovecii*.

^g Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, y erupción descrita como macular, papular, máculopapular, prurítica, exfoliativa o acneiforme.

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

ⁱ Incluye hiperestesia, hipocnesia, 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 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: En los ensayos CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039, se reportó neuropatía periférica emergente del tratamiento en el 14% (31/266) de todos los pacientes que recibieron OPDIVO. Veintiocho pacientes (11%) tuvieron neuropatía periférica de nuevo inicio, y 3 de 40 pacientes tuvieron empeoramiento de la neuropatía desde la condición basal. Estas reacciones adversas fueron de Grado 1 o 2, excepto por 1 evento de Grado 3 (<1%). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 50 días (rango: 1 a 309 días).

Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO:

La Tabla 17 sintetiza las anomalías de laboratorio que se desarrollaron o que empeoraron en al menos el 10% de los pacientes con cHL. Los eventos de laboratorio emergentes del tratamiento más frecuentes (reportados en al menos el 20%) incluyeron citopenias, anomalías de la función hepática y elevación de lipasa. Otros hallazgos comunes (reportados en al menos el 10%) incluyeron elevación de creatinina, anomalías electrolíticas y elevación de amilasa.



Tabla 17: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal en $\geq 10\%$ de los pacientes con cHL tratados con OPDIVO (CHECKMATE-205 y CHECKMATE-039)

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO cHL	
	Población de seguridad ^a (n=266)	
	Porcentaje (%) ^b	
	Todos los grados	Grados 3-4
Hematología		
Leucopenia	38	4,5
Neutropenia	37	5
Trombocitopenia	37	3,0
Linfopenia	32	1,1
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
Hipomagnesemia	14	<1
Hiperpotasemia	15	1,5
Aumento de amilasa	13	1,5
Aumento de bilirrubina	11	1,5

^a El número de pacientes evaluables para la población de seguridad oscila de 203 a 266.

^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 recurrente o metastásico

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. Los pacientes recibieron 3 mg/kg de OPDIVO (n=236) durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas, o un agente a elección del investigador:

- cetuximab (n=13), dosis de carga IV de 400 mg/m² seguida por 250 mg/m² semanalmente, o



- metotrexato (n=46) de 40 a 60 mg/m² semanalmente por vía IV, o
- docetaxel (n=52) de 30 a 40 mg/m² semanalmente por vía IV.

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 más de 6 meses y el 2,5% de los pacientes recibieron OPDIVO durante más de 1 año.

El CHECKMATE-141 excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune activa, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, o carcinoma recurrente o metastásico de nasofaringe, carcinoma de células escamosas de histología primaria desconocida, de glándulas salivales o de histologías no escamosas (por ejemplo, melanoma de mucosa).

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.

OPDIVO fue discontinuado en el 14% de los pacientes y fue demorado en el 24% de los pacientes por una reacción adversa. Se produjeron reacciones adversas serias en el 49% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes que recibieron OPDIVO fueron neumonía, disnea, insuficiencia respiratoria, infección de las vías respiratorias y septicemia. 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 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 estudio 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 recibieron OPDIVO 3 mg/kg 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 tuvieron una demora en la administración del fármaco 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. OPDIVO fue discontinuado por reacciones adversas en el 17% de los pacientes. Se produjeron reacciones adversas serias en el 54% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en al menos el 2% de los pacientes fueron infección del tracto urinario, septicemia, diarrea, obstrucción del intestino delgado y deterioro del estado físico general.

Veinticinco pacientes (9%) recibieron una dosis oral de prednisona equivalente a ≥ 40 mg diarios por una reacción adversa mediada por la respuesta inmune.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas y disminución del apetito.

La Tabla 18 sintetiza las reacciones adversas que se produjeron en más del 10% de los pacientes.

Tabla 18: Reacciones adversas ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes (CHECKMATE-275)

Reacción adversa	OPDIVO Carcinoma Urotelial	
	Porcentaje (%) de pacientes	
	Todos los grados	Grados 3-4
Reacción adversa	99	51
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		
Astenia/fatiga/malestar	46	7
Pirexia/fiebre asociada con el tumor	17	0,4
Edema/edema periférico/inflamación periférica	13	0,4
Infecciones e infestaciones		
Tracto urinario Infección/eschericia/ infección fúngica del tracto urinario	17	7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos/tos productiva	18	0
Disnea/disnea por esfuerzo	14	3,3
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	22	0,7
Diarrea	17	2,6
Estreñimiento	16	0,4
Dolor abdominal ^a	13	1,5
Vómitos	12	1,9
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ^b	16	1,5
Prurito	12	0



Experiencia posterior a la comercialización del producto

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

Trastornos oculares: síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)

Inmunogenicidad

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

De 2085 pacientes que fueron tratados con OPDIVO como monoterapia 3 mg/kg cada 2 semanas y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, 233 pacientes (11,2%) dieron positivo para anticuerpos anti-nivolumab emergentes del tratamiento mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL), y 15 pacientes (0,7%) tuvieron anticuerpos neutralizantes contra nivolumab. No hubo evidencia de una alteración en el perfil de farmacocinética ni un aumento de la incidencia de reacciones a la infusión con desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

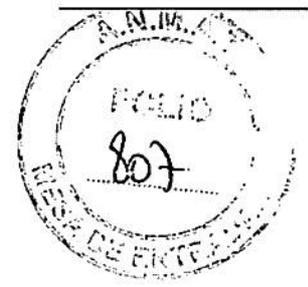
De los pacientes que fueron tratados con OPDIVO e ipilimumab y que fueron evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-nivolumab, la incidencia de anticuerpos anti-nivolumab fue del 26,0% con nivolumab 3 mg/kg seguido de ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, y del 37,8% con nivolumab 1 mg/kg seguido de ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. La incidencia de anticuerpos neutralizantes contra nivolumab fue del 0,5% con nivolumab 3 mg/kg seguido de ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas, y del 4,6% con nivolumab 1 mg/kg seguido de ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas. De los pacientes evaluables en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-ipilimumab, la incidencia de anticuerpos anti-ipilimumab varió de 6,3% a 8,4%, y los anticuerpos neutralizantes contra ipilimumab variaron de 0% a 0,3%.

En general, no hubo evidencia de una mayor incidencia de reacciones a la infusión o efectos sobre la eficacia con el desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab.

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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



USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del riesgo

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

Se desconoce el riesgo de referencia de defectos graves del nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada; sin embargo, el riesgo de referencia en la población general de EE.UU. de defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

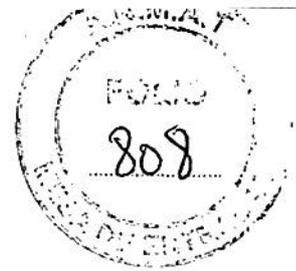
Datos en animales

Una función central de la vía PD-1/PD-L1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg de nivolumab (sobre la base del AUC). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones PD-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

MUJERES EN PERÍODO DE LACTANCIA

Resumen del riesgo

Se desconoce si OPDIVO está presente en la leche humana. Dado que muchos fármacos, incluidos los anticuerpos, se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones



adversas serias en los lactantes a raíz de OPDIVO, se debe advertir a las mujeres que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con OPDIVO.

HOMBRES Y MUJERES EN EDAD FÉRTIL

Anticoncepción

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

USO PEDIÁTRICO

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

USO GERIÁTRICO

De los 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, y CHECKMATE-141 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 nivolumab 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.



INSUFICIENCIA RENAL

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

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Sobre la base de un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve o moderado. OPDIVO no ha sido estudiado en pacientes con deterioro hepático severo.

DESCRIPCIÓN

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la interacción entre PD-1 y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2. Nivolumab es una inmunoglobulina IgG4 kappa, cuya masa molecular se calcula en 146 kDa. 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 inyectable para infusión intravenosa se presenta en viales para dosis única. Cada mililitro de solución de OPDIVO contiene nivolumab 10 mg, manitol (30 mg), ácido pentético (0,008 mg), polisorbato 80 (0,2 mg), cloruro de sodio (2,92 mg), citrato de sodio dihidrato (5,88 mg) y agua para uso inyectable, USP. Puede contener ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH a 6.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

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

OPDIVO como monoterapia: La farmacocinética de nivolumab como monoterapia fue estudiada en pacientes dentro de un rango de dosis de 0,1 a 20 mg/kg administrados en forma de dosis única o de dosis múltiples de OPDIVO como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 o 3 semanas. La depuración de nivolumab disminuye en el tiempo, con una reducción máxima media (% de coeficiente de variación [CV%]) respecto de los valores basales de 24,5% (47,6%), que resulta en un aclaramiento en estado estacionario (CL_{ss}) por media geométrica (CV%) de 8,2 ml/h (53,9%) en pacientes con tumores metastásicos; la disminución del CL_{ss} 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. El volumen de distribución por media geométrica en estado estacionario (V_{ss}) (CV%) es de 6,8 L (27,3%), y la vida media de eliminación por media geométrica (t_{1/2}) es de 25 días (77,5%). Las concentraciones de nivolumab en estado estacionario se alcanzaron a las 12 semanas cuando el fármaco se administró a razón de 3 mg/kg cada 2 semanas, y la acumulación sistémica fue de 3,7 veces. La exposición a nivolumab aumenta de manera proporcional a la dosis dentro del rango de dosis de 0,1 a 10 mg/kg administrados cada 2 semanas. La exposición a nivolumab prevista luego de una infusión de 30 minutos es comparable con la observada con una infusión de 60 minutos.

OPDIVO con ipilimumab: 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. 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 y la depuración de ipilimumab no se modificó en presencia de anticuerpos anti-ipilimumab.

Poblaciones específicas: El análisis de PK poblacional sugirió que los siguientes factores no tenían un efecto clínicamente importante sobre la depuración de nivolumab: edad (29 a 87 años), peso (35 a 160 kg), género, raza, LDH basal, expresión de PD-L1, tipo de tumor sólido, tamaño del tumor, deterioro renal y deterioro hepático leve.

Deterioro renal: El efecto del deterioro renal sobre la depuración de nivolumab fue evaluado por un análisis de PK poblacional en pacientes con deterioro renal leve (eGFR 60 a 89 mL/min/1,73 m²; n=313), moderado (eGFR 30 a 59 mL/min/1,73 m²; n=140) o severo (eGFR 15 a 29 mL/min/1,73 m²; n=3). No se observaron diferencias clínicamente importantes en la depuración de nivolumab entre pacientes con deterioro renal y pacientes con función renal normal.



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

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, disfunción de la fertilidad

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

Toxicología y/o farmacología en animales

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Melanoma 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 3 mg/kg de OPDIVO por infusión 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 cada 3 semanas más paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas. Los pacientes debían tener progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos para la mutación BRAF V600, un inhibidor de BRAF. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune, afecciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica, melanoma ocular, metástasis cerebral activa, o antecedentes de reacciones adversas de Grado 4 relacionadas con ipilimumab (excepto por endocrinopatías) o reacciones adversas de Grado 3



relacionadas con ipilimumab que no se habían resuelto o que estaban inadecuadamente controladas dentro de las 12 semanas de iniciado el evento. Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales 9 semanas después de la randomización, luego cada 6 semanas durante el primer año, y cada 12 semanas de allí en más.

La eficacia se evaluó en un análisis preliminar planeado de rama única, no comparativo, de los primeros 120 pacientes que recibieron OPDIVO en el 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, 33 pacientes (87%) tenían respuestas en curso con duraciones que oscilaban entre 2,6+ y 10+ meses, que incluyeron a 13 pacientes con respuestas en curso de 6 meses o más.

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

Melanoma metastásico no tratado previamente

CHECKMATE-066

El CHECKMATE-066 fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, randomizado (1:1), realizado en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico sin mutación BRAF V600 (wild-type). Los pacientes fueron randomizados para recibir OPDIVO 3 mg/kg por infusión intravenosa cada 2 semanas o dacarbazina 1000 mg/m² por infusión intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable. La randomización se estratificó por estado PD-L1 (mayor o igual al 5% de tinción en membrana de células tumorales por inmunohistoquímica, versus menor al 5% o resultado indeterminado) y estadio M (M0/M1a/M1b versus M1c). Los criterios de elegibilidad clave incluyeron melanoma cutáneo, de mucosa o acral irreseccable o metastásico histológicamente confirmado; ausencia de terapia previa para la enfermedad metastásica; finalización de la terapia adyuvante o neoadyuvante previa al menos 6 semanas antes de la randomización; estado funcional ECOG 0 o 1; ausencia de enfermedad autoinmune; y ausencia de metástasis cerebrales o leptomeníngeas activas. El ensayo excluyó a pacientes con melanoma ocular. Las evaluaciones tumorales se realizaron 9 semanas después de la randomización, luego cada 6 semanas durante el primer año y después cada 12 semanas de allí en adelante.



El principal criterio de valoración de la eficacia fue la sobrevida global (OS, por sus siglas en inglés). Las mediciones adicionales de resultados incluyeron la sobrevida 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.

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

El 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. La Tabla 20 y la Figura 1 sintetizan los resultados de eficacia.

Tabla 20: Resultados de eficacia - CHECKMATE-066

	OPDIVO (n=210)	Dacarbazina (n=208)
Sobrevida global		
Muertes (%)	50 (24)	96 (46)
Mediana, meses (IC 95%)	No alcanzada	10,8 (9,3; 12,1)
Tasa de Riesgo Relativo (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)
Tasa de Riesgo Relativo (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%

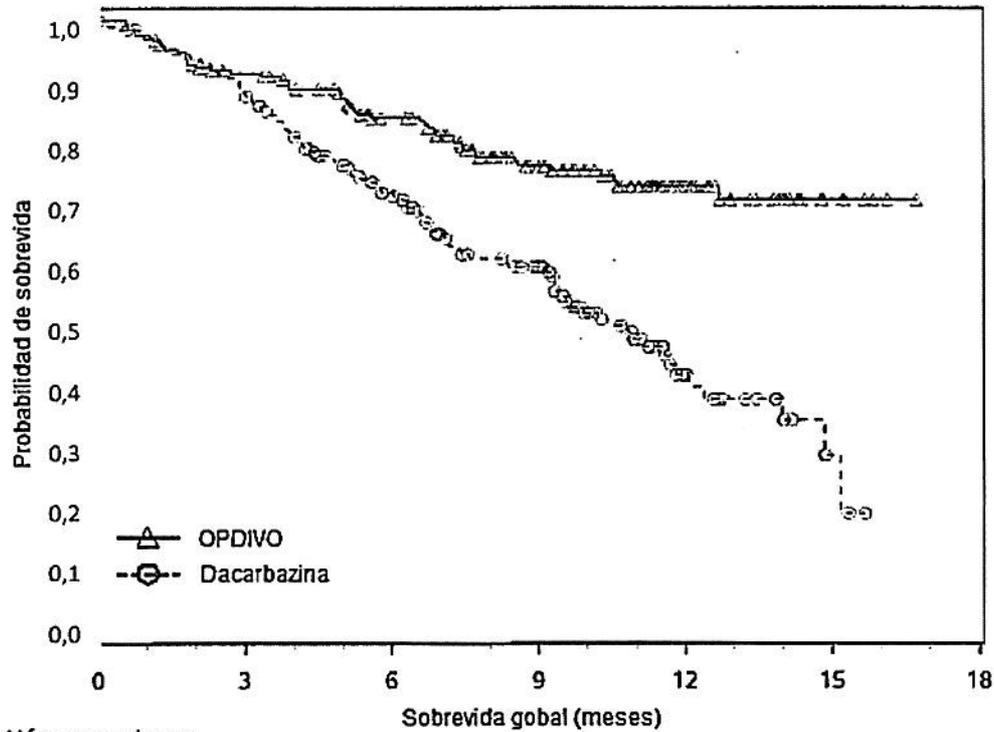
^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^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.



Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de 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

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

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
- 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 21 y la Figura 2.



Tabla 21: Resultados de eficacia en el CHECKMATE-067

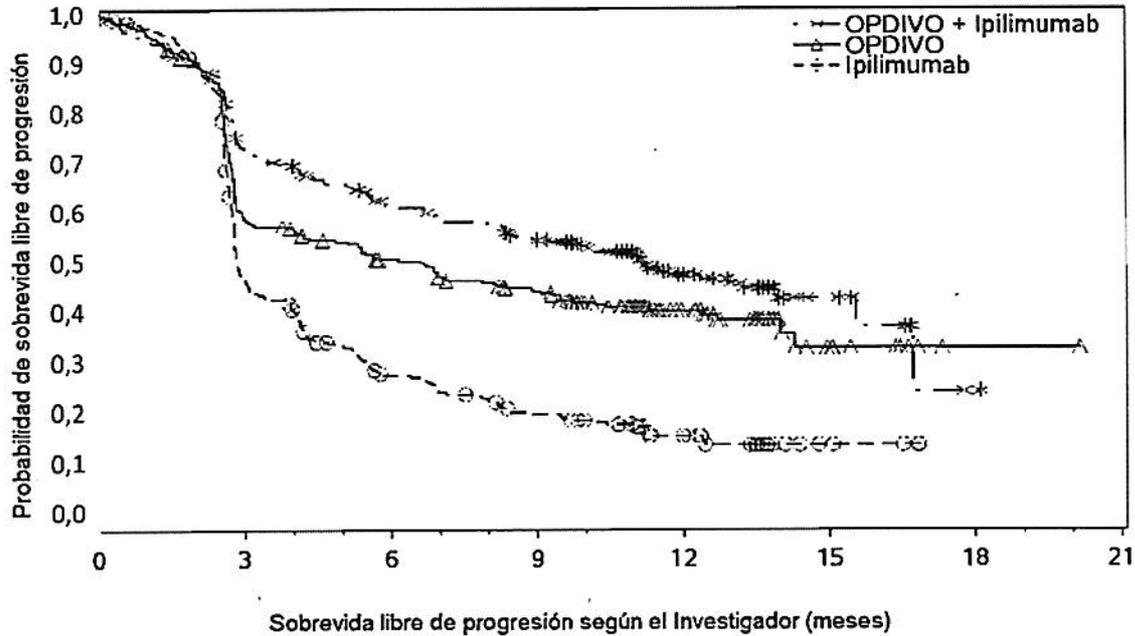
	OPDIVO más ipilimumab (n=314)	OPDIVO (n=316)	Ipilimumab (n=315)
Sobrevida libre de progresión			
Progresión de la enfermedad o muerte	151	174	234
Mediana en meses (IC 95%)	11,5 (8,9, 16,7)	6,9 (4,3, 9,5)	2,9 (2,8, 3,4)
Tasa de Riesgo Relativo ^a (vs. ipilimumab)	0,42	0,57	
(IC 95%)	(0,34, 0,51)	(0,47, 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.

58
 Bristol Myers Squibb Argentina S.A.
 Adriana P. Pugliese
 Farmaceutica
 Director Técnico
 MN: 12153
 2018-54409761-APN-DEC-2018
 PAULA S.C. EGIPMAT
 Appoderada



Figura 2: Sobrevida libre de progresión: Melanoma irresecable o metastásico - CHECKMATE-067

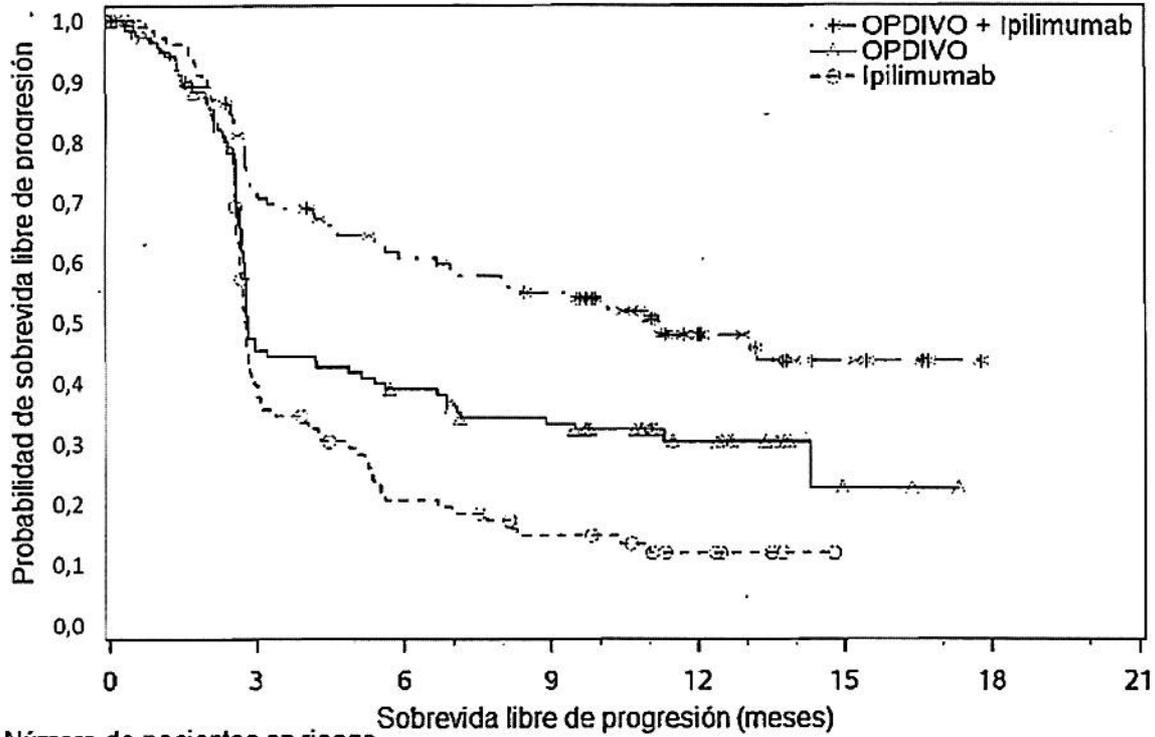


Número de pacientes en riesgo							
OPDIVO + Ipilimumab							
314	219	173	151	65	11	1	0
OPDIVO							
316	177	147	124	50	9	1	0
Ipilimumab							
315	137	77	54	24	4	0	0

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.

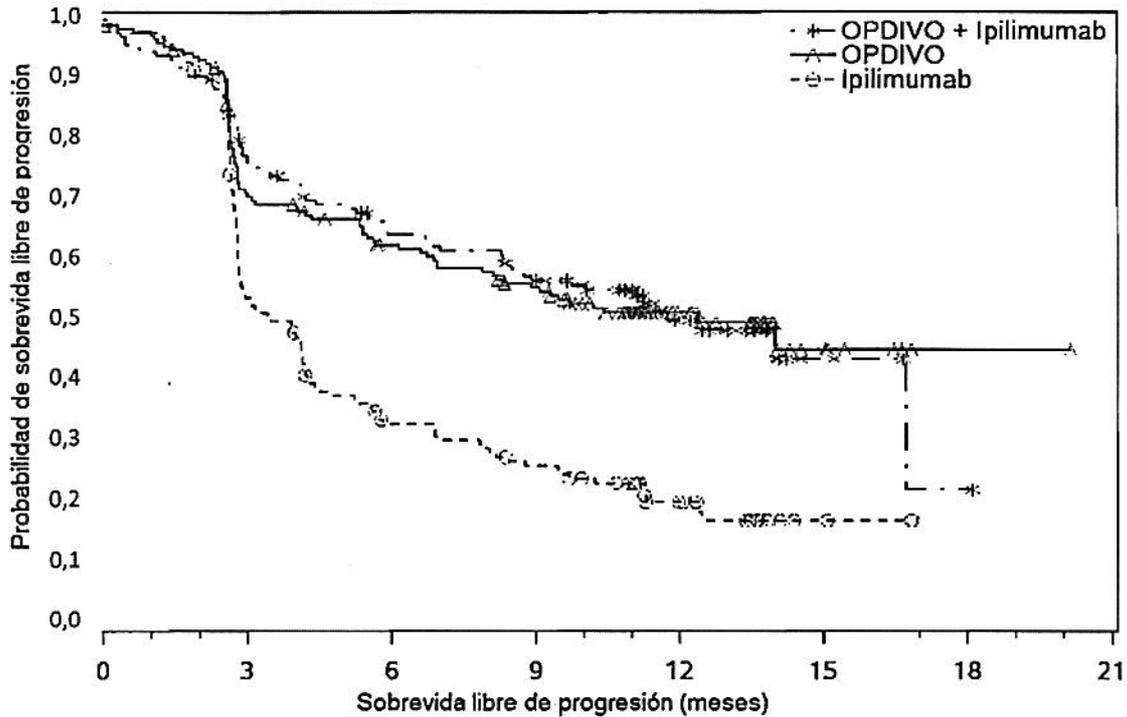


Figura 3: Sobrevida libre de progresión por expresión de PD-L1 (<1%) - CHECKMATE-067



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

Figura 4: Sobrevida libre de progresión por expresión de PD-L1 (≥1%) - CHECKMATE-067

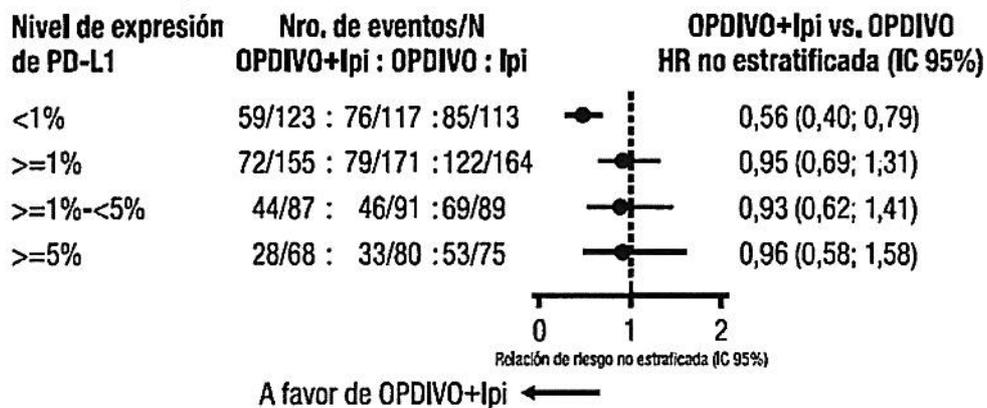


Número de pacientes en riesgo		Sobrevida libre de progresión (meses)						
OPDIVO + Ipilimumab								
155	113	91	78	32	4	1	0	
OPDIVO								
171	115	97	83	34	7	1	0	
Ipilimumab								
164	83	47	36	16	3	0	0	

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.



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, que enroló pacientes con melanoma completamente reseccionado en Estadío IIIB/C o Estadío IV. Los pacientes fueron randomizados (1:1) para recibir 3 mg/kg de OPDIVO durante 60 minutos por infusión intravenosa cada 2 semanas o ipilimumab administrado como infusión intravenosa a razón de 10 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis y luego cada 12 semanas comenzando en la Semana 24 durante hasta 1 año. 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 *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Estadío IIIB/C versus Estadío IV M1a-M1b versus Estadío IV M1c). La principal medición de resultado de eficacia fue la supervivencia 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.

En el CHECKMATE-238, un total de 906 pacientes fueron randomizados: 453 a OPDIVO y 453 a ipilimumab. La mediana de la 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 Estadío AJCC IIIB (34%), Estadío IIIC (47%), Estadío 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 presentan en la Tabla 22 y la Figura 6.

Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana P. Pugliarello Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 1215

IF 2018-54409761-APN-DEC 2018
PAULA S.C. ARGENTINA
Apodada



Tabla 22: Resultados de eficacia en el estudio CHECKMATE-238

Sobrevida libre de recurrencia	OPDIVO N=453	Ipilimumab 10 mg/kg N=453
Número de eventos, n (%)	154 (34,0%)	206 (45,5%)
Mediana (meses) (IC del 95%)	NR ^a	NR ^a (16,56; NR ^a)
Tasa de Riesgo Relativo ^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.

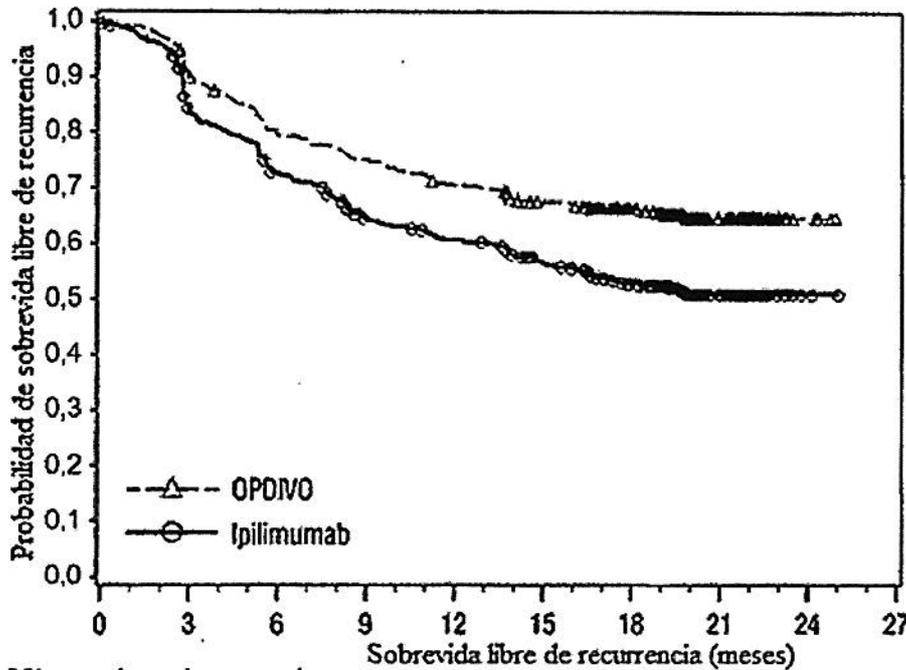
^c Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

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

Bristol Myers Squibb Argentina S.A.
 Adriana P. Pugliese Galvo
 Farmacéutica
 Director Técnico
 MN: 12153
 PAULA S.C.
 Apoderada
 ANMAT
 4409761-APN-DEC 2019



Figura 6: Sobrevida libre de recurrencia -CHECKMATE-238



Número de pacientes en riesgo

	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	453	364	314	269	252	225	184	56	2	0

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC)

Tratamiento de segunda línea del NSCLC escamoso metastásico

El CHECKMATE-017 fue un estudio randomizado (1:1), abierto, que enroló a 272 pacientes con NSCLC escamoso metastásico que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia dual previo basado en platino. Los pacientes recibieron 3 mg/kg de OPDIVO (n=135) por infusión intravenosa cada 2 semanas o docetaxel (n=137) administrado por vía intravenosa a razón de 75 mg/m² cada 3 semanas. 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 estudio 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 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

OPDIVO (NIVOLUMAB) | Proyecto de Prospecto | BLA 125554/S-35-10 Argentina S.R.L. | 12/55-56/61-62/64-66/58- Abr2018

65
 Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
 Adriana C. Euguerrío
 Farmacéutica
 Director Técnico
 MN: 12153
 2018-54409761-APN-DEC-2018
 PAULA S. C. B. MAT
 Apoderada



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

En el CHECKMATE-017, la mediana de la edad fue de 63 años (rango: 39 a 85), con un 44% de ≥ 65 años de edad y un 11% de ≥ 75 años de edad. La mayoría de los pacientes era de raza blanca (93%) y sexo masculino (76%); 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) (Tabla 23 y Figura 7).



Tabla 23: Resultados de eficacia en el 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)
Tasa de Riesgo Relativo (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
Tasa de Riesgo Relativo (IC 95%) ^a	0,62 (0,47; 0,81)	
Valor p ^b	0,0004	

^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

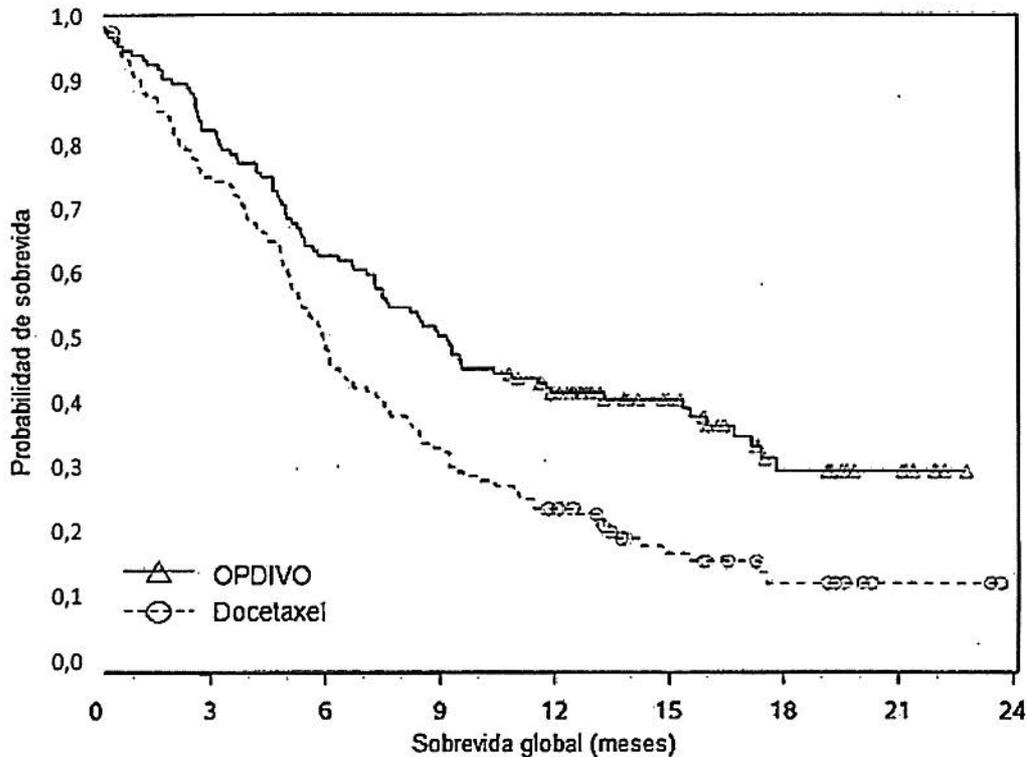
^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^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.



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 del estudio, el 17% (47/272) de los pacientes tuvieron resultados no cuantificables. Entre los 225 pacientes con resultados cuantificables, el 47% (106/225) tuvieron NSCLC de células escamosas PD-L1 negativo, definido como <1% de células tumorales que expresaban PD-L1, y el 53% (119/225) tuvieron NSCLC de células escamosas PD-L1 positivo, definido como ≥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 NSCLC PD-L1 positivo.

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 3 mg/kg de OPDIVO (n=292) por infusión intravenosa cada 2 semanas o docetaxel (n=290) administrado por vía intravenosa a razón de 75 mg/m² cada 3 semanas. La randomización fue estratificada por terapia de mantenimiento previa (sí versus no) y número de terapias previas (1 versus 2). El ensayo excluyó a pacientes con enfermedad autoinmune, afecciones médicas que requirieran inmunosupresión sistémica, enfermedad pulmonar intersticial sintomática o metástasis cerebral no tratada. Los pacientes con metástasis cerebral tratada fueron elegibles si eran neurológicamente estables. Las primeras evaluaciones tumorales se llevaron a cabo 9 semanas después de la randomización y continuaron cada 6 semanas de allí en adelante. La principal medición del resultado de eficacia fue la sobrevida global (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.

En el CHECKMATE-057, la mediana de la edad fue de 62 años (rango: 21 a 85), con el 42% de los pacientes ≥ 65 años y el 7% de los pacientes ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (92%) y sexo masculino (55%); la mayoría de los pacientes fueron enrolados en Europa (46%), seguida por EE.UU./Canadá (37%) y el resto del mundo (17%). El estado funcional ECOG basal fue 0 (31%) o 1 (69%), el 79% eran ex-fumadores o fumadores actuales, el 3,6% tenía NSCLC con redistribución de ALK, el 14% tenía NSCLC con mutación EGFR, y el 12% tenía metástasis cerebral previamente tratada. La terapia previa incluyó un régimen dual basado en platino (100%), y el 40% recibió terapia de mantenimiento como parte del régimen de primera línea. Los subtipos histológicos incluyeron adenocarcinoma (93%), de células grandes (2,4%) y broncoalveolar (0,9%).

El 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) (Tabla 24 y Figura 8).



Tabla 24: Resultados de eficacia en el 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)
Tasa de Riesgo Relativo (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
Tasa de Riesgo Relativo (IC 95%) ^a	0,92 (0,77; 1,11)	
Valor p ^b	0,39	

^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

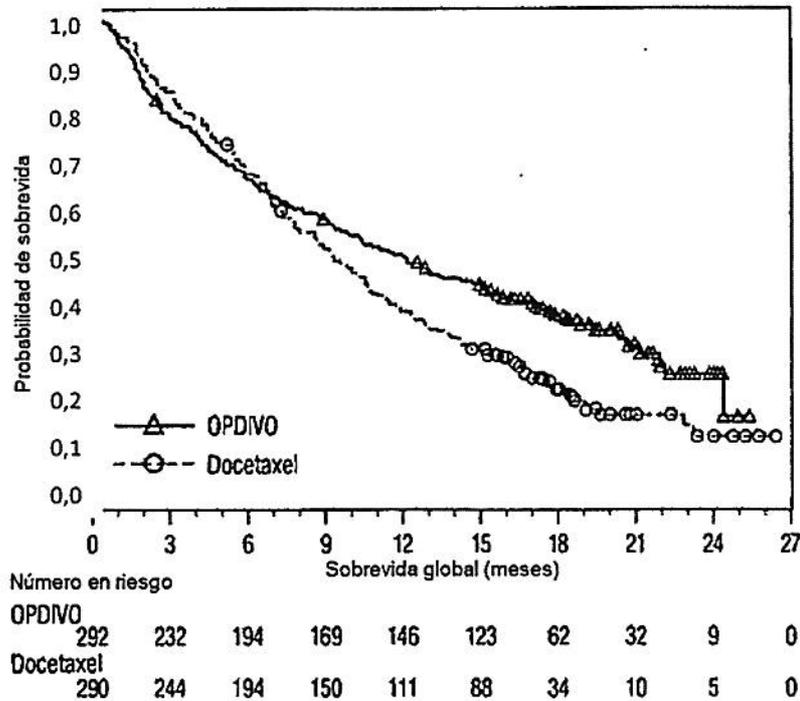
^b Basado en una prueba de rango logarítmico estratificada.

^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.

PAULA S. BRONMAT
 Apoderada

Figura 8: Sobrevida global - CHECKMATE-057



Las muestras tumorales de archivo fueron evaluadas en cuanto a la expresión de PD-L1 tras completar el ensayo. En toda la población de estudio, el 22% (127/582) de los pacientes tuvieron resultados no cuantificables. De los 455 pacientes restantes, la proporción de pacientes en subgrupos determinados retrospectivamente sobre la base del análisis de PD-L1 usando el ensayo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx fueron: 46% (209/455) PD-L1 negativos, definidos como <1% de células tumorales que expresan PD-L1, y 54% (246/455) con expresión de PD-L1, definidos como $\geq 1\%$ de células tumorales que expresan PD-L1. Entre los 246 pacientes con tumores que expresan PD-L1, el 26% (65/246) tenía $\geq 1\%$, pero <5% de células tumorales con tinción positiva, el 7% (16/246) tenía $\geq 5\%$ pero <10% de células tumorales con tinción positiva, y el 67% (165/246) tenía un porcentaje mayor o igual al 10% de células tumorales con tinción positiva. La Figura 9 resume los resultados de análisis preespecificados de la supervivencia en subgrupos determinados por el porcentaje de células tumorales que expresan PD-L1. La Figura 10 resume los resultados de análisis preespecificados de la supervivencia libre de progresión en subgrupos determinados por el porcentaje de células tumorales que expresan PD-L1.



Figura 9: Diagrama de bosque: OS basada en la expresión de PD-L1 CHECKMATE-057

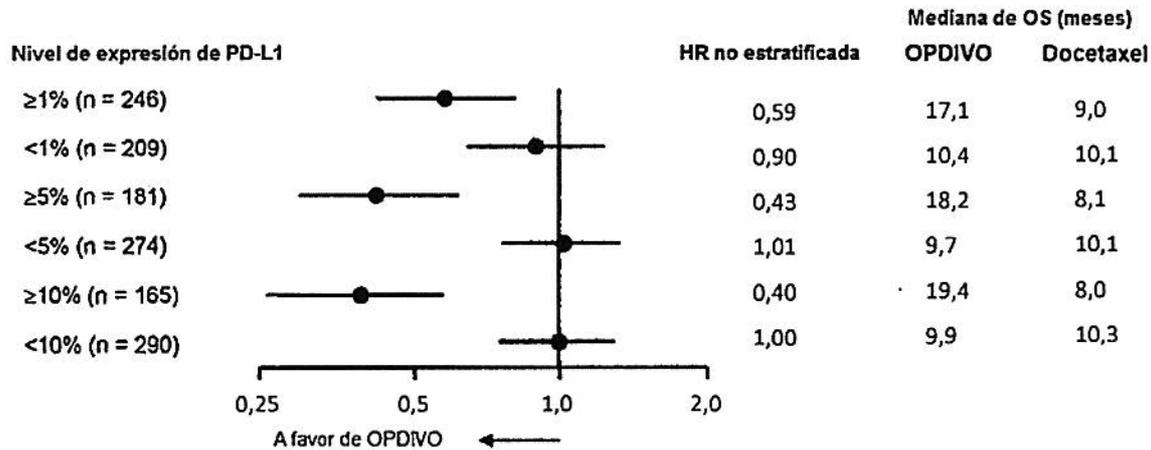
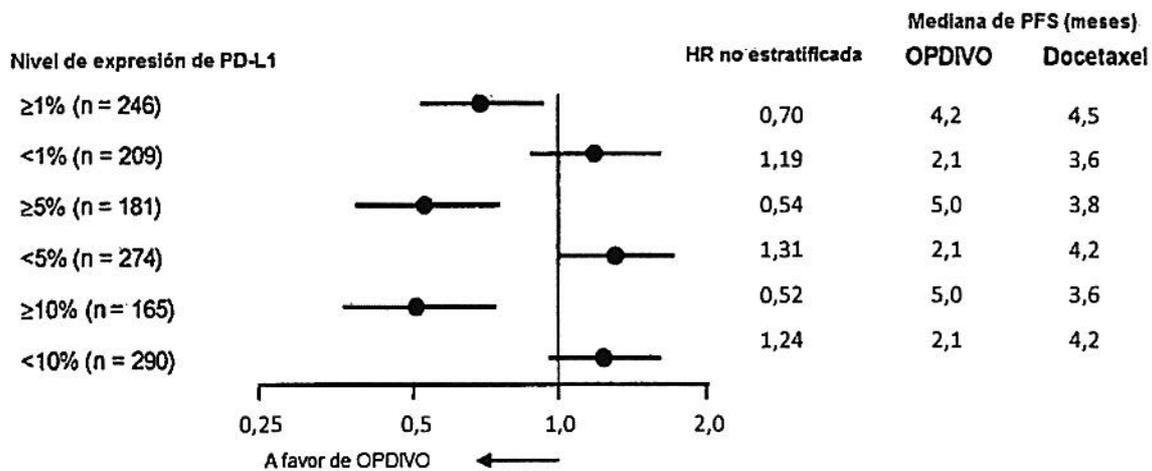


Figura 10: Diagrama de bosque: PFS basada en la expresión de PD-L1 CHECKMATE-057



Carcinoma de células renales avanzado

Carcinoma de células renales tratado previamente

El CHECKMATE-025 fue un estudio randomizado (1:1), de diseño abierto, en pacientes con RCC avanzado que experimentaron progresión de la enfermedad durante o después de uno o dos regímenes de terapia anti-angiogénica previa. Los pacientes debían tener un puntaje de rendimiento de Karnofsky (KPS) ≥70%, y fueron incluidos independientemente de su estado PD-L1. El CHECKMATE-025 excluyó a pacientes con cualquier antecedente o cuadro concurrente de metástasis cerebral, tratamiento previo con un inhibidor de mTOR, enfermedad autoinmune



activa o afección médica que requiriera inmunosupresión sistémica. Los pacientes fueron estratificados por región, grupo de riesgo según el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) y número de terapias anti-angiogénicas previas.

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

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

El principal criterio de valoración de la eficacia fue la sobrevida global (OS). 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) (Tabla 25 y Figura 11). El beneficio de la OS se observó independientemente del nivel de expresión de PD-L1.

Otros criterios de valoración incluyen las tasas de respuesta global confirmada, que también se presentan en la Tabla 25.

Tabla 25: 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)
Tasa de Riesgo Relativo (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)

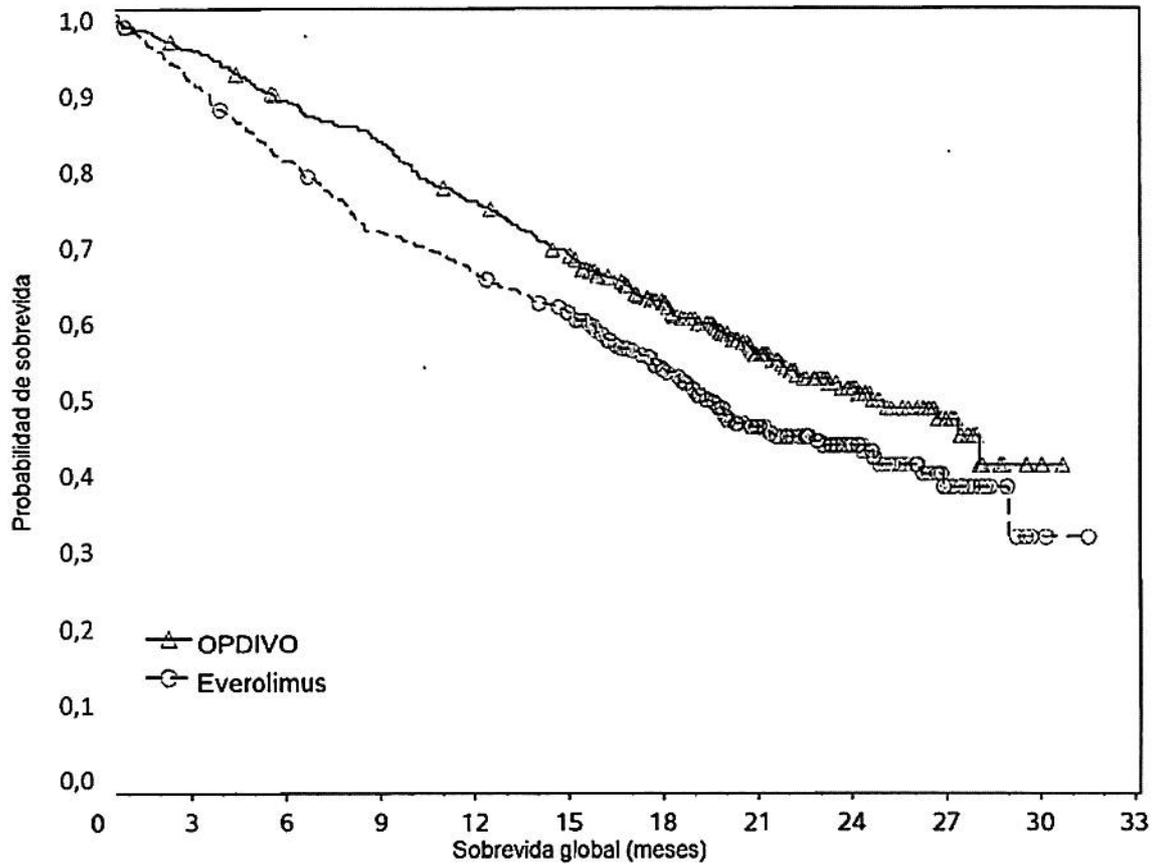
^a Basado en un modelo de riesgos proporcionales estratificado.

^b Basado en una prueba de rango logaritmico estratificada.

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



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 estudio 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.

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 de más de 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 más ipilimumab 1 mg/kg (n=425) administrados por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 dosis, seguidas de monoterapia con OPDIVO 3 mg/kg cada dos semanas, o para recibir sunitinib (n=422) administrado por vía oral a razón de 50 mg por día durante 4 semanas, seguido de 2 semanas de descanso, cada ciclo. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

La 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 (evaluada por 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 26 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 del CHECKMATE-214 se presentan en la Tabla 26.

Tabla 26: 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 sobrevida (meses)	NE	25,9
Relación de riesgo (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)
Respuesta parcial (PR)	137 (32,2)	107 (25,4)
Mediana de la duración de la respuesta en meses (IC	NE (21,8; NE)	18,2 (14,8; NE)

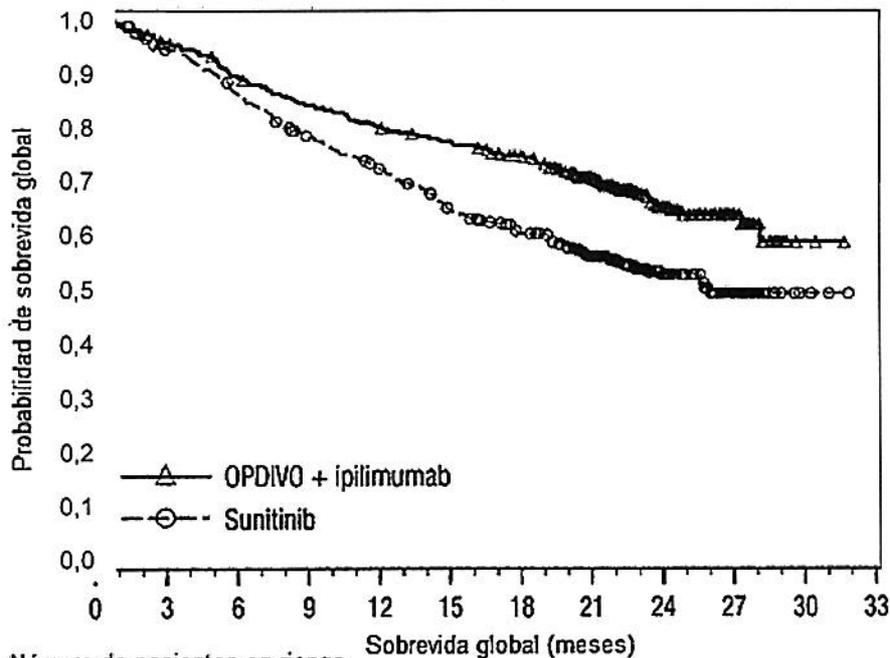


Tabla 26: Resultados de eficacia - CHECKMATE-214

	Riesgo intermedio/alto	
	OPDIVO más ipilimumab (n=425)	Sunitinib (n=422)
del 95%)		
Sobrevida libre de progresión		
Progresión de la enfermedad o muerte (%)	228 (53,6)	228 (54,0)
Mediana (meses)	11,6	8,4
Relación de riesgo (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.

Figura 12: Supervivencia global (población con riesgo intermedio/alto) - CHECKMATE-214



Número de pacientes en riesgo		Supervivencia global (meses)											
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
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 relación de riesgo 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.

El CHECKMATE-205 fue un estudio de rama única, diseño abierto, multicéntrico y múltiples cohortes realizado en cHL. El CHECKMATE-039 fue un estudio 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 inferior a 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 3 mg/kg de OPDIVO durante 60 minutos 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 la tasa de respuesta global (ORR), según la determinación de un comité independiente de revisión radiográfica (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 se muestran en la Tabla 27.



Tabla 27: 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.

^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 se muestran en la Tabla 28.



Tabla 28: 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%) Rango	NE (12,0, NE) 0+; 23,1+
Tiempo hasta la respuesta (meses) Mediana Rango	2,0 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 (SCCHN)

El CHECKMATE-141 fue un estudio 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) 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 3 mg/kg de OPDIVO por infusión intravenosa cada 2 semanas, o un agente a elección del investigador:

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

79
Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L.
Adriana E. González Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN: 12153
IF-2018-54409761-APN-DEC 2018
PAULA BROGNI MAT
Apodada



En el CHECKMATE-141, 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). La 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). Los resultados de sobrevida se muestran en la Tabla 29 y la Figura 13. 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).

Tabla 29: Sobrevida global en el CHECKMATE-141

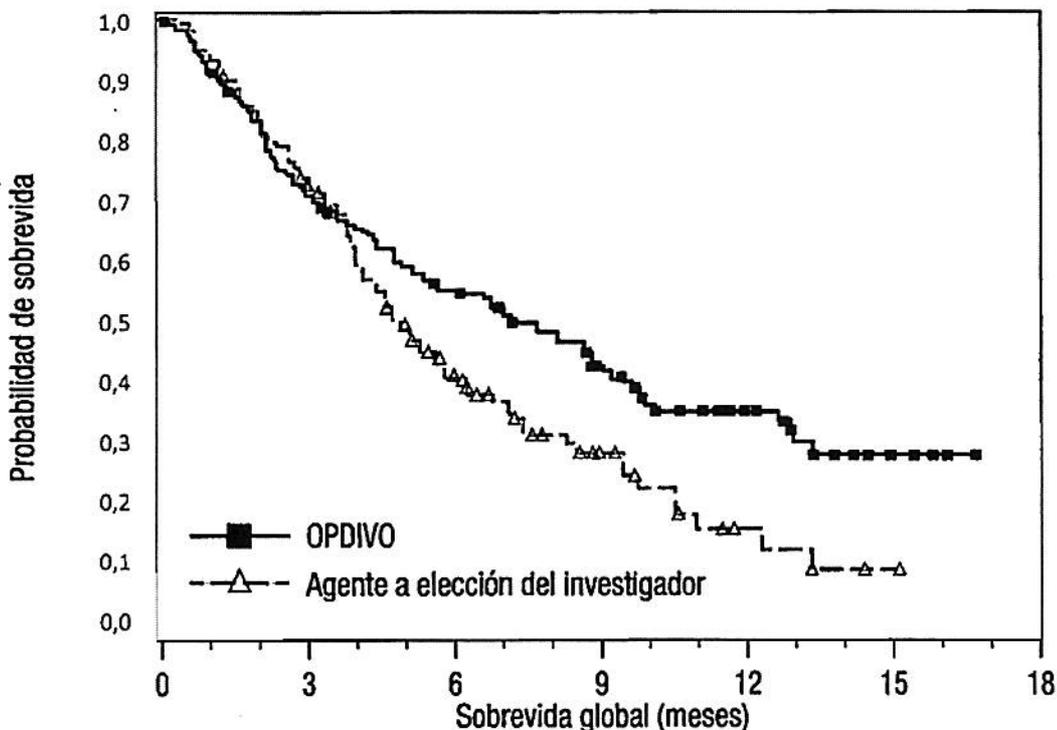
	OPDIVO (n=240)	Agente a elección del investigador (n=121)
Sobrevida global		
Muertes (%)	133 (55%)	85 (70%)
Mediana (meses) (IC 95%)	7,5 (5,5; 9,1)	5,1 (4,0; 6,0)
Tasa de Riesgo Relativo (IC 95%) ^a	0,70 (0,53; 0,92)	
Valor p ^{b,c}	0,0101	

^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

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 tasa de riesgo relativo para la supervivencia fue de 0,89 (IC 95%: 0,54; 1,45), con medianas de supervivencia 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 supervivencia fue de 0,55 (IC 95%: 0,36; 0,83), con medianas de supervivencia 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

En el CHECKMATE-275, 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 tratados con OPDIVO. 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 3 mg/kg de OPDIVO 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 la tasa de respuesta global (ORR) confirmada según evaluó un comité independiente de revisión radiográfica (IRRC) usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1,1) y la duración de la respuesta (DOR).

La mediana de la edad fue de 66 años (rango de 38 a 90), el 78% eran varones, y el 86% de los pacientes 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 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 sintetizan en la Tabla 30. 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%).



Tabla 30: Resultados de eficacia en el 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.

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 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 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 a la infusión

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

Complicaciones del HSCT alogénico tras OPDIVO

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

Mujeres en edad fértil

- Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el potencial riesgo para el feto y que deben informar a su médico en caso de embarazo o sospecha de embarazo. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con OPDIVO y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de OPDIVO.

Lactancia

- Advertir a las mujeres que no deben amamantar mientras toman OPDIVO.

SOBREDOSIS

No se cuenta con información sobre la sobredosis de OPDIVO.

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

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.

OPDIVO (NIVOLUMAB) | Proyecto de Prospecto | BLA 125554/S-35-40/44-45/48-52/55-56/61-62/64-66/58- Abr 26 18

84

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

0918-54409761-APN-DECER-ANMAT
PAULA
Apostolado

Página 84 de 85



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

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

Abril 2018

Brietta Myers Squibb Argentina S.A.
Adriana P. Pulgarín Calvo
Farmacéutica
Director Técnico
MN 12153

PAULA S.C. ESTADONMAT
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-54409761-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 26 de Octubre de 2018

Referencia: PROSPECTO 1110-315-18-2

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 85 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.26 06:46:45 -03'00'

Patricia Ines Aprea

Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.26 06:46:46 -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)

OPDIVO (NIVOLUMAB) | Proyecto de Información al Paciente | 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. Pugarello Calvo
Farmacéutica
Directora Técnica
MN: 12153

Página 1 de 8

Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
PAULO REGITTO
APC



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

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



- 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 luego de su trasplante de células madre.
- **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.

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

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

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

- tiene problemas del sistema inmunológico, tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o lupus
- ha tenido un trasplante de órgano
- tiene problemas pulmonares o respiratorios
- tiene problemas hepáticos
- tiene alguna otra afección médica
- está embarazada o planea quedar embarazada. OPDIVO puede dañar a su bebé por nacer:
 - las mujeres que puedan quedar embarazadas deben usar un método efectivo de control natal durante el tratamiento y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de OPDIVO. Consulte a su médico sobre los métodos anticonceptivos que puede usar durante este período.
 - informe a su médico inmediatamente si queda embarazada durante el tratamiento con OPDIVO.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si OPDIVO pasa a la leche materna. No amamante durante su tratamiento con OPDIVO.

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



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

¿Cómo recibirá 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) luego del tratamiento con OPDIVO.

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
- tos
- disnea (sensación de falta de aire)
- constipación
- disminución del apetito
- dolor de espalda
- infección de vías respiratorias superiores
- fiebre
- debilidad
- dolor de cabeza
- dolor de estómago

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



¿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.

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

1367491A2

Abril 2018



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-54409758-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 26 de Octubre de 2018

Referencia: INF. PACIENTE 1110-315-18-2

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.26 06:46:34 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.26 06:46:35 -03'00'