

NIVDIREC®
(nivolumabe)

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.
Solução Injetável
10 mg/mL

Bula para o Profissional de Saúde



APRESENTAÇÕES

NIVDIREC® (nivolumabe) é apresentado na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 10 mg/mL. É apresentado em frascos de 4 mL (40 mg) e 10 mL (100 mg) de uso único.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS (vide INDICAÇÕES)

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 10 mg de nivolumabe e os seguintes excipientes: manitol, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80, ácido pentético, hidróxido de sódio (para ajuste do pH), ácido clorídrico (para ajuste do pH) e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- **Melanoma Avançado (Irressecável ou Metastático)**

NIVDIREC® (nivolumabe) é indicado em monoterapia ou em combinação com ipilimumabe para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático).¹

- **Tratamento Adjuvante de Melanoma**

NIVDIREC® (nivolumabe) é indicado para o tratamento adjuvante de adultos com melanoma com envolvimento de linfonodos ou doença metastática completamente ressecada.¹

NIVDIREC® (nivolumabe) é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes adultos e **pediátricos (12 anos de idade ou mais)** com melanoma, estágio IIB e IIC, que foram submetidos à ressecção cirúrgica completa.¹

- **Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP)**

NIVDIREC® (nivolumabe) em combinação com quimioterapia dupla à base de platina é indicado para o tratamento neoadjuvante de pacientes adultos com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) ressecável (tumores ≥ 4 cm ou nódulo positivo).²

NIVDIREC® (nivolumabe) em combinação com quimioterapia dupla à base de platina como tratamento neoadjuvante, seguido de NIVDIREC® (nivolumabe) em monoterapia como tratamento adjuvante após ressecção cirúrgica é indicado para o tratamento de pacientes adultos com CPCNP ressecável (tumores ≥ 4 cm ou nódulo positivo), e sem mutações EGFR ou rearranjos de ALK conhecidos.²

NIVDIREC® (nivolumabe) em combinação com ipilimumabe e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina é indicado para o tratamento de primeira linha de CPCNP metastático em adultos cujos tumores não têm mutação EGFR sensibilizante ou translocação de ALK.²

NIVDIREC® (nivolumabe) é indicado para o tratamento de CPCNP localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina. Pacientes com mutação EGFR ou ALK devem ter progredido após tratamento com anti-EGFR e anti-ALK antes de receber NIVDIREC®.²

- **Carcinoma de Células Renais Avançado (CCR)**

NIVDIREC® (nivolumabe) é indicado para o tratamento de carcinoma de células renais (CCR) avançado após terapia antiangiogênica prévia.³

NIVDIREC® (nivolumabe) em combinação com ipilimumabe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com CCR avançado ou metastático que possuem risco intermediário ou alto (desfavorável).³

NIVDIREC® (nivolumabe) em combinação com cabozantinibe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com CCR avançado.³

- **Linfoma de Hodgkin Clássico (LHc)**

NIVDIREC® (nivolumabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com Linfoma de Hodgkin clássico (LHc) em recidiva ou refratário após transplante autólogo de células-tronco (TACT) seguido de tratamento com brentuximabe vedotina.⁴

- **Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço (CCECP)**

NIVDIREC® (nivolumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) recorrente ou metastático, com progressão da doença durante ou após terapia à base de platina.⁵

- **Carcinoma Urotelial (CU)**

NIVDIREC® (nivolumabe), em combinação com quimioterapia à base de cisplatina, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma urotelial irresssecável ou metastático.⁶

NIVDIREC® (nivolumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial (CU) localmente avançado irresssecável ou metastático após terapia prévia à base de platina.⁶

NIVDIREC® (nivolumabe) é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes com carcinoma urotelial músculo-invasivo (CUMI) que apresentam alto risco de recorrência após serem submetidos à ressecção radical do tumor.⁶

- **Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (CCEE)**

NIVDIREC® (nivolumabe) é indicado para o tratamento de carcinoma de células escamosas do esôfago (CCEE) irresssecável avançado ou metastático após quimioterapia prévia à base de fluoropirimidina e platina.⁷

NIVDIREC® (nivolumabe), em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com CCEE irresssecável avançado, recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 $\geq 1\%$.⁷

NIVDIREC® (nivolumabe), em combinação com ipilimumabe, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com CCEE irresssecável avançado, recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 $\geq 1\%$.⁷

- **Tratamento adjuvante de Câncer Esofágico ou de Câncer da Junção Gastroesofágica, completamente ressecados (CE, CJEG)**

NIVDIREC® (nivolumabe) é indicado para o tratamento adjuvante do câncer esofágico (CE) ou câncer da junção gastroesofágica (CJEG), completamente ressecados, em pacientes que apresentem doença patológica residual após tratamento com quimiorradioterapia (QRT) neoadjuvante.^{7,10}

- **Carcinoma Hepatocelular (CHC)**

NIVDIREC® (nivolumabe), em combinação com ipilimumabe, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) irresssecável ou avançado.⁸

NIVDIREC® (nivolumabe), em combinação com ipilimumabe, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) que foram tratados anteriormente com sorafenibe e que não são elegíveis ao tratamento com regorafenibe ou ramucirumabe.⁸

- **Mesotelioma Pleural Maligno (MPM)**

NIVDIREC® (nivolumabe) em combinação com ipilimumabe é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com mesotelioma pleural maligno (MPM) irresssecável.⁹

- **Câncer Gástrico, Câncer da Junção Gastroesofágica e Adenocarcinoma Esofágico (CG, CJEG, ACE)**

NIVDIREC® (nivolumabe), em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer gástrico (CG), câncer da junção gastroesofágica (CJEG) e adenocarcinoma esofágico (ACE), avançado ou metastático.¹⁰

- **Câncer colorretal (CRC)**

NIVDIREC® (nivolumabe), em combinação com ipilimumabe, é indicado para o tratamento de pacientes adultos e **pediátricos com 12 anos ou mais** com câncer colorretal (CRC) irresssecável ou metastático com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência no reparo de DNA (dMMR).¹¹

¹CID C43 - Melanoma maligno da pele; ²CID C34 - Neoplasia maligna dos brônquios e do pulmão; ³CID C64 - Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal; ⁴CID C81 - Linfoma de Hodgkin; ⁵CID C76 - Neoplasia maligna da cabeça, face e pescoço; ⁶CID C67 - Neoplasia maligna da bexiga; ⁷CID C15 - Neoplasia maligna de esôfago; ⁸CID C22 - Carcinoma Hepatocelular; ⁹CID C45 - Mesotelioma pleural maligno; ¹⁰CID C16 – Neoplasia maligna do estômago, ¹¹CID C18 - Neoplasia maligna do cólon

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os principais resultados de eficácia por indicação terapêutica e estudo clínico conduzido estão listados a seguir.

Os resultados de eficácia completos, com a descrição dos estudos, critérios de inclusão e exclusão, gráficos e tabelas podem ser encontrados diretamente no bulário eletrônico da ANVISA (<https://consultas.anvisa.gov.br>), ou no sítio eletrônico da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.: <https://www.bms.com/br/our-medicines.html#nivdirec>.

Adicionalmente, os dados podem ser solicitados diretamente à equipe de Informações Médicas através do *e-mail*: informacoes-medicas.brz@bms.com ou pelo telefone: 0800-727-6160.

Principais resultados de eficácia e ensaios clínicos por indicação terapêutica

- **Indicação:** Melanoma Irressecável ou Metastático (monoterapia), Primeira Linha

Código do Estudo: CA209-066

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, randomizado, duplo-cego de BMS-936558 (nivolumabe) versus dacarbazina em pacientes com Melanoma irresssecável ou metastático previamente não-tratados (NCT01721772)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SG. Resultado: RR=0,42 IC de 99,79%. Mediana: não alcançada versus 10,8 meses (IC de 95%). Principais desfechos secundários: SLP, TRO.

- **Indicação:** Melanoma Irressecável ou Metastático (monoterapia), Segunda Linha

Código do Estudo: CA209-037

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, randomizado, aberto de BMS-936558 (nivolumabe) versus escolha do investigador em Melanoma avançado (irressecável ou metastático) em pacientes que progrediram após terapia com Anti-CTLA-4 (NCT01721746)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfechos co-primários: TRO e SG. Resultado TRO: 31,7% versus 10,6% (IC de 95%). Principais desfechos secundários: DdR e Tempo até a Resposta.

- **Indicação:** Melanoma Irressecável ou Metastático (combinação), Primeira Linha

Código do Estudo: CA209-067

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, randomizado, duplo-cego de nivolumabe monoterapia ou nivolumabe combinado com ipilimumabe versus ipilimumabe monoterapia em pacientes com Melanoma irressecável ou metastático previamente não-tratados (NCT01844505)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfechos co-primários: SLP e SG. Resultado SLP: RR=0,42 (IC de 95%). Mediana: 11,50 meses versus 2,89 meses. Resultado SG: RR=0,55 (IC de 98%). Mediana: não alcançada versus 19,98 meses. Principais desfechos secundários: TRO e DdR.

Código do Estudo: CA209-069

Nome do Estudo: Estudo Fase 2, randomizado, duplo-cego de nivolumabe combinado com ipilimumabe versus ipilimumabe monoterapia em pacientes com Melanoma irressecável ou metastático previamente não-tratados (NCT01927419)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: TRO em pacientes BRAF selvagem. Resultado: 61% versus 11% (IC de 95%). Principais desfechos secundários: SLP em pacientes com BRAF selvagem, TRO e SLP em pacientes com BRAF mutado. Resultado SLP BRAF selvagem: RR=0,40 (IC de 95%). Mediana: não alcançada versus 4,4 meses. Desfecho exploratório: SG. Resultado SG BRAF selvagem: RR=0,62 (IC de 95%). Mediana: não alcançada versus 32,9 meses.

- **Indicação:** Melanoma Ressecado (monoterapia), Terapia Adjuvante

Código do Estudo: CA209-238

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, Randomizado, duplo-cego de imunoterapia adjuvante com nivolumabe versus ipilimumabe após ressecção completa de Melanoma estádios IIIB/C ou IV com alto risco de recorrência

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SLR. Resultado: RR=0,65 (IC de 97,56%).

Código do Estudo: CA209-76K

Nome do Estudo: Estudo de Fase 3, Randomizado, Duplo-cego de Imunoterapia Adjuvante com Nivolumabe versus Placebo após Ressecção Completa de Melanoma Estádio IIB/C (NCT04099251)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SLR. Resultado: RR = 0,42 (IC de 95%)

- **Indicação:** Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas não metastático e ressecável (combinação com quimioterapia), Terapia Neoadjuvante

Código do Estudo: CA209-816

Nome do Estudo: Estudo de Fase 3, randomizado, aberto, de nivolumabe em combinação com quimioterapia à base de platina vs. quimioterapia à base de platina em pacientes com CPCNP em tratamento neoadjuvante (NCT02998528)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfechos primários (SLE e RPc): Resultado SLE: HR = 0,63 (IC de 97,38%). Mediana: 31,6 meses versus 20,8 (IC de 95%). Resultados RPc: Respostas= 24.0% versus 2.2% (95% CI); Diferença de RPc= 21.6 (99% CI); RPc=13.9 (99% CI)

- **Indicação:** Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas não metastático e ressecável (combinação com quimioterapia, seguido de nivolumabe como monoterapia após ressecção cirúrgica), tratamento perioperatório

Código do Estudo: CA209-77T

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, duplo-cego, randomizado, de quimioterapia neoadjuvante em combinação com nivolumabe versus quimioterapia neoadjuvante em combinação com placebo, seguida de remoção cirúrgica e tratamento adjuvante com nivolumabe ou placebo para participantes com câncer de pulmão de células não pequenas ressecável em estágio II-IIIB (NCT04025879)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SLE pela BICR. Resultado: HR = 0,58 (IC de 95%). Mediana: não alcançada vs 18,4 meses (IC de 95%). Principais desfechos secundários: SG, RPc, e RPM.

- **Indicação:** Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas avançado ou metastático (combinação com ipilimumabe e 2 ciclos de quimioterapia), Primeira Linha

Código do Estudo: CA209-9LA

Nome do Estudo: Estudo de Fase 3, randomizado, aberto, de nivolumabe em combinação com ipilimumabe e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina vs. quimioterapia à base de platina para tratamento de CPCNP avançado ou metastático de primeira linha (NCT03215706)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SG Resultado: RR = 0,69 (IC de 96,71%). Mediana: 14,1 meses versus 10,7 (IC de 95%)

- **Indicação:** Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas não escamoso avançado ou metastático (monoterapia), Segunda Linha

Código do Estudo: CA209-057

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, aberto de nivolumabe vs. docetaxel em Câncer De Pulmão De Células Não Pequenas não escamoso avançado ou metastático previamente tratado (NCT01673867)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SG. Resultado: RR=0,73 (IC de 95,92%). Mediana: 12,19 meses versus 9,36 meses (IC de 95%). Principais desfechos secundários: SLP (não atingido) e TRO. Resultado TRO: 19,2% versus 12,4% (IC de 95%).

- **Indicação:** Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas escamoso avançado ou metastático (monoterapia), Segunda Linha

Código do Estudo: CA209-017

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, randomizado, aberto de nivolumabe vs. docetaxel em Câncer De Pulmão De Células Não Pequenas escamoso avançado ou metastático previamente tratado (NCT01642004)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SG. Resultado: RR=0,59 (IC de 96,85%). Mediana: 9,2 meses versus 6,0 meses (IC de 95%). Principais desfechos secundários: SLP e TRO. Resultado TRO: 20,0% versus 8,8% (IC de 95%).

- **Indicação:** Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas escamoso avançado ou metastático (monoterapia), Terceira Linha e Linhas Subsequentes

Código do Estudo: CA209-063

Nome do Estudo: Estudo Fase 2, braço único de nivolumabe em pacientes Com Câncer De Pulmão De Células Não Pequenas escamoso avançado ou metastático que receberam dois ou mais regimes de tratamento prévios (NCT01721759)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: TRO. Resultado: 14,5%. Principais desfechos secundários: DdR e Tempo para a Resposta. Desfechos exploratórios: SLP e SG. Resultado SLP: 1,87 meses (IC de 95%). Resultado SG: 8,21 meses (IC de 95%).

- **Indicação:** Carcinoma de Células Renais Avançado (monoterapia), Segunda Linha

Código do Estudo: CA209-025

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, randomizado, aberto de nivolumabe versus everolimo em pacientes com Carcinoma De Células Renais claras avançado ou metastático previamente tratados com terapia antiangiogênica (NCT01668784)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SG. Resultado: Mediana: 25,0 meses versus 19,6 meses, RR=0,73 (p=0,0018). Principais desfechos secundários: TRO, SLP. Resultado TRO: 25,1% versus 5,4% (p<0,0001). Resultado SLP: 4,6 meses versus 4,4 meses (p=0,1135).

- **Indicação:** Carcinoma de Células Renais Avançado ou Metastático, Primeira Linha

Código do Estudo: CA209-214 - Risco alto ou intermediário (em combinação com ipilimumabe)

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, randomizado, aberto de nivolumabe combinado com ipilimumabe versus sunitinibe monoterapia em pacientes com Carcinoma De Células Renais avançado ou metastático previamente não-tratados (NCT02231749)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfechos co-primários: SG, TRO e SLP. Resultado SG: Mediana: não alcançada versus 27,0, RR=0,63 (p<0,0001). Resultado TRO: 41,6% versus 26,5% (p<0,0001). Resultado SLP: 11,6 meses versus 8,4 meses, RR=0,82 (p=0,03, não significativa pelo limiar pré-estabelecido).

Código do Estudo: CA209-9ER (em combinação com cabozantinibe)

Nome do Estudo: Estudo de Fase 3, randomizado, aberto de nivolumabe combinado com cabozantinibe versus sunitinibe em participantes com Carcinoma De Células Renais avançado ou metastático sem tratamento anterior (NCT03141177)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SLP. Resultado: 16,59 meses versus 8,31 meses, HR (IC de 95%) = 0,51 % (0,41-0,64) (valor p < 0,0001). Principais desfechos secundários: SG e TRO

- **Indicação:** Linfoma de Hodgkin Clássico (monoterapia), Terceira Linha

Código do Estudo: CA209-205

Nome do Estudo: Estudo Fase 2, não-comparativo, de múltiplos-coortes, braço único, aberto de nivolumabe (BMS-936558) em pacientes com Linfoma de Hodgkin clássico (NCT02181738)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: TRO. Resultado: 68% (IC de 95%). Principais desfechos secundários: Duração de Resposta Objetiva (DRO), taxa e duração de Remissão Completa (RC) e Remissão Parcial (RP). Outras medidas de eficácia avaliadas: SLP e SG.

Código do Estudo: CA209-039

Nome do Estudo: Estudo Fase 1/2 de múltiplos-coortes de nivolumabe monoterapia e regimes de combinação com nivolumabe em malignidades hematológicas recidivadas/ refratárias (NCT01592370)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: TRO. Resultado: 60% (IC de 95%). Principais desfechos secundários: DRO, taxa e duração de RC e RP. Outras medidas de eficácia avaliadas: SLP e SG.

- **Indicação:** Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço Recorrente ou Metastático (monoterapia), Segunda Linha

Código do Estudo: CA209-141

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, randomizado, aberto de nivolumabe versus escolha do investigador em Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço recorrente ou metastático refratário à platina (NCT02105636)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SG. Resultado: RR=0,71 (IC de 95%). Mediana: 7,72 meses versus 5,06 meses. Principais desfechos secundários: SLP (não atingido) e TRO. Resultado TRO: 13,3% versus 5,8% (IC de 95%).

- **Indicação:** Carcinoma Urotelial Irressecável ou Metastático (em combinação com quimioterapia à base de cisplatina), Primeira Linha

Código do Estudo: CA209-901 (Braço C e D)

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, aberto, randomizado de nivolumabe combinado com quimioterapia à base de cisplatina *versus* quimioterapia de tratamento padrão em participantes com Carcinoma Urotelial previamente não tratados, irressecável ou metastático (NCT03036098)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SG. Resultados: Mediana (IC de 95%: de 21,7 meses (18,6, 26,4) versus 18,9 meses (14,7, 22,4). SLP. Resultados: Mediana (IC de 95%: de 7,92 meses (7,62, 9,49) *versus* 7,56 meses (6,05, 7,75), HR (CI de 95%) = 0,72 (0,59, 0,88) (valor de p = 0,0012).

- **Indicação:** Carcinoma Urotelial Localmente Avançado Irressecável ou Metastático (monoterapia), Segunda Linha

Código do Estudo: CA209-275

Nome do Estudo: Estudo Fase 2, braço único de nivolumabe (BMS-936558) em pacientes com Carcinoma Urotelial irressecável ou metastático que progrediram ou recorreram após tratamento à base de platina (NCT02387996)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: TRO. Resultado: 20% (IC de 95%: 15,4; 25,3). Principais desfechos secundários: SG e SLP. Resultado SG: Mediana: 8,6 meses (IC de 95%: 76,1; 11,3). Resultado SLP: Mediana 2,0 meses (IC de 95%: 1,9; 2,6)

Código do Estudo: CA209-032

Nome do Estudo: Estudo Fase 1/2, aberto de nivolumabe monoterapia ou nivolumabe combinado com ipilimumabe em pacientes com Tumor Urotelial metastático (NCT01928394)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: TRO. Resultado: 24,4% (IC de 95%). Principal desfecho secundário: SG. Resultado: Mediana: 9,7 meses (IC de 95%).

- **Indicação:** Carcinoma Urotelial Músculo-Invasivo (monoterapia), Terapia Adjuvante

Código do Estudo: CA209-274

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de terapia adjuvante com nivolumabe versus placebo em pacientes adultos que foram submetidos à ressecção radical de Carcinoma Urotelial Músculo-Invasivo com origem na bexiga ou trato urinário superior (pelve renal ou ureter) e apresentavam alto risco de recorrência (NCT02632409)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário (nivolumabe vs placebo): SLD (todos os sujeitos) Resultado: Mediana: 20.76 meses. IC de 95% (16,49-27,63) meses. Principais desfechos secundários em todo os sujeitos: SG (não atingido) e sobrevida livre de recorrência do trato não urotelial (NUTRFS). Resultado: Mediana: 22.93 meses. IC 95% (19,15-33,41) meses.

- **Indicação:** Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (em combinação com ipilimumabe ou com fluorouracil e cisplatina), Primeira Linha

Código do Estudo: CA209-648

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, multicêntrico, randomizado, ativamente controlado, aberto, de nivolumabe em combinação com ipilimumabe ou com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina versus quimioterapia isolada, em pacientes com Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (CCEE) irresssecável, recorrente ou metastático, não tratado previamente (NCT03143153)

Desfechos e Resultados Resumidos: Nivolumabe em combinação com quimioterapia (fluorouracil e cisplatina): Desfecho primário: SG (PD-L1 $\geq$ 1%): HR = 0,54 (99,5% IC: 0,37, 0,80); Mediana (meses): 15,44 vs. 9,07 (IC de 95%). SLP (PD-L1 $\geq$ 1%): HR = 0,65 (98,5% IC: 0,46, 0,92); Mediana (meses): 6,93 vs. 4,44 (IC de 95%). Desfecho secundário principal: SG (todos os randomizados): HR = 0,74 (IC de 99,1%: 0,58, 0,96). Mediana (meses): 13,21 vs. 10,71 (IC de 95%).

Nivolumabe em combinação com ipilimumabe: Desfecho primário: SG (PD-L1 $\geq$ 1%): HR = 0,64 (98,6% IC: 0,46, 0,90); Mediana (meses): 13,70 vs. 9,07 (IC de 95%). SLP (PD-L1 $\geq$ 1%): HR = 1,02 (98,5% IC: 0,73, 1,43). Mediana (meses): 4,04 vs. 4,44 (IC de 95%). Principal desfecho secundário: SG (todos os randomizados): HR = 0,78 (98,2% IC: 0,62, 0,98). Mediana (meses): 12,75 vs. 10,71 (IC de 95%).

- **Indicação:** Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (monoterapia), Segunda Linha

Código do Estudo: CA209-473

Nome do Estudo: Estudo Fase 3, multicêntrico, randomizado (1:1), com braço comparador, aberto, em pacientes com Carcinoma Esofágico Espinocelular irressecável avançado, recorrente ou metastático, refratário ou intolerante a pelo menos uma terapia prévia a base de platina e fluoropirimidina (NCT02569242)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SG. Resultado SG: 10,9% (IC de 95%). Principais desfechos secundários: SLP, TRO e DRO.

- **Indicação:** Tratamento Adjuvante de Câncer Esofágico e/ou de Câncer da Junção Gastroesofágica, completamente ressecados, após quimiorradioterapia

Código do Estudo: CA209-577

Nome do Estudo: Estudo de Fase 3, randomizado, duplo cego, multicêntrico, de nivolumabe adjuvante ou placebo em indivíduos com Câncer Esofágico ou da Junção Gastroesofágica, ressecados após quimiorradioterapia (NCT02743494)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SLD. Resultado: Mediana: 22,41 meses (IC 95%; 16,62, 34,00).

- **Indicação:** Carcinoma Hepatocelular (em combinação com ipilimumabe), Primeira Linha

Código do Estudo: CA209-9DW

Nome do Estudo: Estudo de Fase 3, aberto, randomizado, controlado, multicêntrico de nivolumabe em combinação com ipilimumabe comparado com sorafenibe ou lenvatinibe no tratamento de primeira linha de pacientes com Carcinoma Hepatocelular Avançado (NCT04039607).

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SG. Resultado: RR = 0,79 (IC de 95%). Mediana: 23,7 meses vs. 20,6 meses (IC de 95%). Principal desfecho secundário: TRO. Resultado: 36,1% vs. 13,2% (IC de 95%).

- **Indicação:** Carcinoma Hepatocelular (em combinação com ipilimumabe), Segunda Linha

Código do Estudo: CA209-040 - (Coorte 4)

Nome do Estudo: Estudo de Fase 1/2, de escalonamento da dose, aberto, não comparativo de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe em indivíduos com Carcinoma Hepatocelular Avançado com ou sem hepatite viral crônica (NCT01658878)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: TRO. Resultado: 32,0% (IC de 95%: 19,5, 46,7). Principal desfecho secundário: SG. Resultado: Mediana: 22,8 meses (IC de 95%: 9,43, NA).

- **Indicação:** Mesotelioma Pleural Maligno Irressecável (combinação), Primeira Linha

Código do Estudo: CA209-743

Nome do Estudo: Estudo de Fase 3, randomizado, aberto, de nivolumabe em combinação com ipilimumabe versus pemetrexede com cisplatina ou carboplatina como terapia de primeira linha em Mesotelioma Pleural Maligno irressecável (NCT02899299)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário: SG. Resultado: RR = 0,74 (0,60; 0,91) (IC de 96,6%); SG mediana = 18,1 vs. 14,1 meses (IC de 95%).

- **Indicação:** Câncer Gástrico, Câncer da Junção Gastroesofágica e Adenocarcinoma Esofágico

Código do Estudo: CA209-649

Nome do Estudo: Estudo randomizado, multicêntrico, aberto, de Fase 3 de nivolumabe mais ipilimumabe ou nivolumabe em combinação com oxaliplatina mais fluoropirimidina versus oxaliplatina mais fluoropirimidina em indivíduos com Câncer Gástrico ou Câncer da Junção Gastroesofágica, avançado ou metastático, previamente não tratado (NCT02872116)

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário (nivolumabe + quimioterapia vs quimioterapia): SG (PD-L1 CPS $\geq$ 5) Resultado: Mediana: 14,39 meses (IC de 95%) SLP (PD-L1 CPS $\geq$ 5) Resultado: 7,69 meses (IC de 95%). Principais desfechos secundários: SG (todos os sujeitos randomizados). Resultado: Mediana: 13,83 meses (IC de 95%) SG (PD-L1 CPS $\geq$ 1). Resultado: Mediana: 13,96 meses (IC de 95%).

- **Indicação:** Câncer colorretal

Código do Estudo: CA209-8HW

Nome do Estudo: Estudo aberto de nivolumabe em combinação com ipilimumabe versus quimioterapia ou nivolumabe em pacientes com CRC MSI-H ou dMMR virgens de tratamento no cenário metastático (NCT04008030).

Desfechos e Resultados Resumidos: Desfecho primário (nivolumabe + ipilimumabe vs quimioterapia): SLP avaliada por BICR. Resultado: Mediana: não atingido (38,4, NE) vs 5,8 (4,4; 7,8) meses (IC de 95%), respectivamente. Desfechos adicionais: TRO por BICR, SG e DdR. Desfecho primário (nivolumabe + ipilimumabe vs nivolumabe): SLP por BICR Resultado: Mediana: NA (53,8, NE) vs 39,3 (22,1, NE) (IC de 95%). Desfecho adicional: TRO Resultado: 71% vs. 58% IC de 95%).

Código do estudo: CA209-142

Nome do estudo: Estudo aberto de nivolumabe em combinação com ipilimumabe em pacientes com CRC MSI-H ou dMMR que receberam quimioterapia combinada prévia à base de fluoropirimidina (NCT02060188)

Desfechos e Resultados resumidos: Desfechos: TRO por BICR Resultado: 60% (50, 69%) vs. 56% (45, 67%) (IC de 95%) e DdR Resultados: 77% vs. 74%.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Nivolumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano (HuMAb) que se liga ao receptor de morte programada 1 (PD-1) e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2. O receptor de PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T, que demonstra estar envolvido no controle das respostas imunológicas das células T. A ligação do PD-1 com os ligantes PD-L1 e PD-L2, que são expressos nas células apresentadoras de antígenos e são expressos por

tumores ou outras células no microambiente tumoral, resulta na inibição da proliferação das células T e da secreção de citocinas. O nivolumabe potencializa as respostas das células T, incluindo respostas antitumorais, por meio do bloqueio da ligação de PD-1 aos ligantes PD-L1 e PD-L2. Em modelos de camundongos singênicos, o bloqueio da atividade de PD-1 resultou na redução do tamanho do tumor. A combinação de nivolumabe (anti-PD-1) e ipilimumabe (anti-CTLA-4) mediou resultados de inibição por meio da melhora da função das células T, o que foi maior do que os efeitos de qualquer um dos anticorpos isoladamente, e resultou na melhoria da resposta antitumoral no melanoma metastático. Em modelos de camundongos singênicos, o duplo bloqueio da atividade de PD-1 e CTLA-4 resultou em atividade antitumoral sinérgica.

As informações sobre a imunogenicidade de nivolumabe e propriedades farmacocinéticas (incluindo a descrição dos efeitos do comprometimento renal e hepático sobre a depuração de nivolumabe) podem ser encontradas diretamente no bulário eletrônico da ANVISA (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>), ou no sítio eletrônico da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.: <https://www.bms.com/br/our-medicines.html#nivdirec>.

Adicionalmente, os dados podem ser solicitados diretamente à equipe de Informações Médicas através do *e-mail*: informacoes-medicas.brz@bms.com ou pelo telefone: 0800-727-6160.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando nivolumabe é administrado em combinação, deve-se verificar a informação em bula dos outros agentes para terapia combinada antes do início do tratamento.

Nivolumabe e ipilimumabe estão associados com reações adversas imunorrelacionadas (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Nos estudos clínicos, reações adversas imunorrelacionadas ocorreram em maior frequência quando nivolumabe foi administrado em combinação com ipilimumabe comparado com nivolumabe em monoterapia. A maioria das reações adversas imunorrelacionadas melhoraram ou foram resolvidas com uma gestão adequada, incluindo a administração de corticosteroides e modificação no tratamento. Foram notificados eventos adversos cardíacos e pulmonares incluindo embolismo pulmonar com a terapêutica de associação. Os pacientes devem ser monitorados continuamente para reações adversas cardíacas e pulmonares, assim como para sinais clínicos, sintomas, e alterações laboratoriais indicativas de distúrbios de eletrólitos e desidratação prévia e periódica durante o tratamento. Nivolumabe em associação com ipilimumabe deve ser descontinuado em situações potencialmente fatais ou em situações de reações adversas cardíacas e pulmonares graves recorrentes (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Os pacientes devem ser monitorados continuamente (pelo menos até 5 meses depois da última dose), pois uma reação adversa com nivolumabe ou com nivolumabe em associação com ipilimumabe pode ocorrer em qualquer altura durante ou após descontinuação do tratamento.

O nivolumabe está associado a reações adversas relacionadas ao aumento da atividade imunológica (reações adversas imunorelacionadas) (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Quando há a suspeita de uma reação adversa relacionada ao sistema imunológico, etiologia alternativa deve ser descartada e deve-se considerar o uso de terapia imunossupressora.

Os pacientes devem ser monitorados continuamente uma vez que uma reação adversa com nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe pode ocorrer a qualquer momento durante ou após a descontinuação da terapia de nivolumabe. Se imunossupressão com corticosteroides for utilizada para tratar uma reação adversa, uma redução gradual da imunossupressão de pelo menos 1 mês de duração deve ser iniciada quando observada melhora da reação adversa. A redução rápida da imunossupressão pode levar ao agravamento ou recorrência da reação adversa. Terapia imunossupressora não-corticosteroide deve ser adicionada caso haja agravamento ou não haja melhora apesar do uso de corticosteroides. Nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe não deve ser reiniciado enquanto o paciente receber doses imunossupressoras de corticosteroides ou outra terapia imunossupressora. Antibióticos profiláticos devem ser utilizados para prevenir infecções oportunistas em pacientes que recebem terapia imunossupressora.

Aumento da mortalidade em pacientes com mieloma múltiplo [indicação não aprovada] quando um anticorpo anti PD-1 é adicionado a um análogo da talidomida e dexametasona

Em estudos clínicos randomizados com pacientes com mieloma múltiplo, a adição de um anticorpo anti PD-1, incluindo nivolumabe, a um análogo da talidomida mais dexametasona, uso para o qual nenhum anticorpo anti PD-1 é indicado, resultou em aumento da mortalidade. O tratamento de pacientes com mieloma múltiplo com um anticorpo anti PD-1 em combinação com análogo da talidomida mais dexametasona não é recomendado fora de ensaios clínicos controlados.

A descrição detalhada referente às advertências e precauções relativas às reações adversas imunorelacionadas listadas abaixo, incluindo maiores informações sobre a suspensão temporária ou permanente do produto e o manejo das reações adversas, pode ser encontrada diretamente no bulário eletrônico da ANVISA (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>), ou no sítio eletrônico da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.: <https://www.bms.com/br/our-medicines.html#nivdirec>.

Adicionalmente, os dados podem ser solicitados diretamente à equipe de Informações Médicas através do *e-mail*: informacoes-medicas.brz@bms.com ou pelo telefone: 0800-727-6160.

Pneumonite imunorelacionada

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de pneumonite, como alterações radiográficas (p. ex.: opacidades em vidro fosco focal, infiltrados irregulares), dispneia e hipóxia. Infecções e etiologias relacionadas à doença devem ser descartadas. Há níveis de gravidade das reações adversas que resultam na suspensão temporária ou descontinuação do uso de nivolumabe em monoterapia ou em combinação.

Colite imunorelacionada

Os pacientes devem ser monitorados quanto à diarreia e sintomas adicionais de colite, como dor abdominal e muco ou sangue nas fezes. Infecções e etiologias relacionadas à doença devem ser descartadas. A infecção/ reativação do citomegalovírus (CMV) tem sido relatada em pacientes com colite imunorrelacionada refratária a corticosteroide. A investigação de infecções intestinais (incluindo CMV, outras etiologias virais, culturas, *Clostridium difficile*, óvulos e parasitas) deve ser realizada mediante presença de diarreia ou colite para excluir etiologias infecciosas ou outras etiologias. Há níveis de gravidade das reações adversas que resultam na suspensão temporária ou descontinuação do uso de nivolumabe em monoterapia ou em combinação.

Hepatite imunorrelacionada

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de hepatite, como elevações de transaminase e de bilirrubina total. Infecções e etiologias relacionadas à doença devem ser descartadas. Há níveis de gravidade das reações adversas que resultam na suspensão temporária ou descontinuação do uso de nivolumabe em monoterapia ou em combinação.

Nefrite ou disfunção renal imunorrelacionada

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de nefrite e disfunção renal. A maioria dos pacientes apresentou aumento assintomático da creatinina sérica. Etiologias relacionadas à doença devem ser descartadas. Há níveis de gravidade das reações adversas que resultam na suspensão temporária ou descontinuação do uso de nivolumabe em monoterapia ou em combinação.

Endocrinopatias imunorrelacionadas

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de endocrinopatias e mudanças na função tireoideana. Os pacientes podem apresentar fadiga, cefaleia, alterações do estado mental, dor abdominal, hábitos intestinais anormais e hipotensão ou sintomas inespecíficos que podem se assemelhar a outras causas, como metástases cerebrais ou doença subjacente. A menos que uma etiologia alternativa tenha sido identificada, sinais ou sintomas de endocrinopatias devem ser considerados imunorrelacionados. Há níveis de gravidade das reações adversas que resultam na suspensão temporária ou descontinuação do uso de nivolumabe em monoterapia ou em combinação.

Reações adversas cutâneas imunorrelacionadas

Foram observados casos raros de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (TEN), alguns com desfecho fatal. Se aparecerem sinais e sintomas de SJS ou TEN, nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso e o paciente encaminhado para uma unidade especializada para avaliação e tratamento. Se o paciente tiver SJS ou TEN confirmada, é recomendada a descontinuação permanente de nivolumabe em monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe. Há níveis de gravidade das reações adversas que resultam na suspensão temporária ou descontinuação do uso de nivolumabe em monoterapia ou em combinação.

Outras reações adversas imunorrelacionadas

Outras reações adversas imunorrelacionadas clinicamente significativas foram observadas. Durante os estudos clínicos de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe, investigando diferentes doses e tipos de tumores, as seguintes reações adversas imunorrelacionadas foram relatadas em menos de 1% dos pacientes: pancreatite, uveíte, desmielinização, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo abducente e facial), síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis (incluindo exacerbação), síndrome de sobreposição de miocardite-miosite-miastenia gravis, síndrome miastênica, meningite asséptica, encefalite, gastrite, sarcoidose, duodenite, miosite, miocardite e rabdomiólise. Casos de Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada foram reportados durante o uso após aprovação de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS – Experiência Pós-comercialização**). Casos graves ou fatais foram reportados para algumas dessas reações adversas.

Para reações adversas imunorrelacionadas suspeitas, uma avaliação adequada deve ser realizada a fim de confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso e administração de corticosteroides deve ser realizada. Após melhora, o nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide. O nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser permanentemente descontinuado por qualquer reação adversa imunorrelacionada grave que apresente recorrência e ameaça à vida.

Casos de miotoxicidade (miosite, miocardite e rabdomiólise), alguns com desfechos fatais, foram reportados com nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe. Alguns casos de miocardite podem ser assintomáticos, então o diagnóstico de miocardite requer um alto índice de suspeita. Portanto, pacientes com sintomas cardíacos ou cardiopulmonares devem ser submetidos a uma pronta investigação diagnóstica para avaliar a miocardite com monitoramento rigoroso. A troponina é um marcador sensível, mas não diagnóstico, de miocardite. Se houver suspeita de miocardite, o início de uma alta dose de esteróides (prednisona 1 a 2 mg/kg/dia ou metilprednisolona 1 a 2 mg/kg/dia) deverá ser imediato, bem como uma consulta cardiológica com investigação diagnóstica incluindo eletrocardiograma, troponina e ecocardiograma. Testes adicionais podem ser necessários, conforme orientados pelo cardiologista, e podem incluir imagens por ressonância magnética cardíaca. Uma vez estabelecido o diagnóstico, nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso. Para miocardite de grau 3, o tratamento de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser permanentemente descontinuado (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Rejeição de transplante de órgãos sólidos foi relatada no uso pós-comercialização em pacientes tratados com inibidores de PD-1/PD-L1. O tratamento com nivolumabe pode aumentar o risco de rejeição em receptores de transplante de órgãos sólidos. Considere o benefício do tratamento com nivolumabe versus o risco da possibilidade de rejeição de órgãos nesses pacientes.

O aparecimento rápido e grave de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH), em alguns casos com desfecho fatal, foram relatados no cenário de pós-comercialização em pacientes que

receberam transplante autólogo de células-tronco (TACT) prévio e posteriormente receberam inibidores de PD-1/PD-L1 (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS – Experiência Pós-comercialização**). Casos de Síndrome de Sobreposição de Miocardite-Miosite-Miastenia Gravis (que se apresenta como uma sobreposição de duas ou todas as três condições), alguns com desfecho fatal, foram relatados com nivolumabe e nivolumabe em combinação com ipilimumabe. O reconhecimento precoce e o manejo agressivo são essenciais para tratar a morbidade e o risco de mortalidade associados.

Complicações de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) após tratamento com inibidores de PD-1/PD-L1

Os inibidores de PD-1/PD-L1, incluindo o nivolumabe, administrados previamente ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), podem estar associados a um risco aumentado de complicações relacionadas ao transplante, incluindo DECH. Casos fatais foram relatados em estudos clínicos. Os pacientes devem ser monitorados de perto para evidências precoces de complicações relacionadas ao transplante.

Reações infusionais

Reações infusionais graves foram relatadas em estudos clínicos de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe. No caso de uma reação infusional grave ou que ameace a vida, a infusão de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuada e terapia clínica apropriada deve ser administrada. Os pacientes com reação infusional leve ou moderada podem receber nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe com monitoramento cuidadoso e uso de pré-medicação de acordo com os guias de tratamento locais para profilaxia de reações infusionais.

Populações especiais

Em todos os estudos registrados de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe, ou nivolumabe em combinação com quimioterapia, pacientes com doença autoimune, metástases cerebrais ativas (ou metástases leptomeningeais), *status* de capacidade funcional pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≥ 2 ou *status* de performance de Karnofsky (KPS) $< 70\%$, e recebendo imunossupressores sistêmicos antes da entrada no estudo foram excluídos. Populações especiais excluídas dos estudos clínicos de nivolumabe por tipo de tumor são listadas abaixo: (vide

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

- *Melanoma*: pacientes com melanoma ocular/uveal.
- *Terapia adjuvante de melanoma ressecado*: Pacientes com doença autoimune prévia e qualquer condição necessitando de tratamento sistêmico com corticosteroides (≥ 10 mg de prednisona ao dia ou equivalente) ou outras medicações imunossupressoras, bem como pacientes com terapia prévia para melanoma exceto por cirurgia, radioterapia adjuvante após ressecção neurocirúrgica para lesões do sistema nervoso central e interferon adjuvante anterior concluído ≥ 6 meses antes da randomização foram excluídos do estudo principal em melanoma adjuvante. Na ausência de dados,

nivolumabe deve ser usado com cuidado nessas populações após consideração cuidadosa do benefício/risco potencial de forma individual.

- *MPM*: pacientes com mesotelioma primitivo peritoneal, pericárdico, testicular ou da túnica vaginal, ou doença pulmonar intersticial.

- *CCR (nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe)*: pacientes com qualquer histórico clínico de metástases cerebrais ou metástases cerebrais concomitantes, doença autoimunológica ativa, ou condições médicas que requerem imunossupressão sistêmica foram excluídos de estudos clínicos de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe (vide **6. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). Na ausência de dados clínicos de nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser usado com cautela nessas populações após consideração cuidadosa do possível risco/benefício de forma individual.

- *CCR (nivolumabe em combinação com cabozantinibe)*: pacientes com quaisquer metástases cerebrais ativas, doença autoimunológica ativa, ou condições médicas que requerem imunossupressão sistêmica foram excluídos dos estudos clínicos de nivolumabe em combinação com cabozantinibe (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). Na ausência de dados clínicos de nivolumabe em combinação com cabozantinibe deve ser usado com cautela nessas populações após consideração cuidadosa do possível risco/benefício de forma individual.

Quando nivolumabe é administrado com cabozantinibe, maiores ocorrências no aumento na ALT e AST de Graus 3 e 4 foram relatadas em pacientes com CCR avançado (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**). Enzimas hepáticas devem ser monitoradas antes do início do tratamento e periodicamente durante o tratamento. As diretrizes de tratamento médico para ambos os medicamentos devem ser seguidas (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e a bula do produto de cabozantinibe).

- *LHc*: pacientes com doença pulmonar intersticial sintomática.

- *CCECP*: pacientes com capacidade funcional basal ≥ 2 ; pacientes com carcinoma de nasofaringe ou glândula salivar como sítio primário do tumor; e metástases cerebrais não tratadas.

- *Tratamento adjuvante de CUMI*: pacientes com status de capacidade funcional basal ECOG de base ≥ 2 (exceto pacientes com status de capacidade funcional basal ECOG de 2 que não receberam quimioterapia neoadjuvante baseada em cisplatina e são considerados inelegíveis para quimioterapia adjuvante de cisplatina); evidência de doença após a cirurgia.

- *CU*: pacientes com metástases cerebrais ou leptomeníngeas.

- *CCEE (tratamento em primeira linha)*: pacientes com alto risco de sangramento ou fístula devido à aparente invasão tumoral a órgãos adjacentes ao tumor esofágico, metástase cerebral sintomática, doença autoimune ativa, uso de corticosteroides sistêmicos ou imunossupressores.

- *CCEE (tratamento em segunda linha)*: pacientes com invasão tumoral aparente em órgãos localizados adjacentes à doença esofágica (por exemplo: a aorta ou trato respiratório).

- *CG, CJEG, ACE*: pacientes com câncer positivo para receptor 2 do fator de crescimento epidermal humano (HER 2) conhecido; pacientes com capacidade funcional basal ≥ 2 ou com metástases não tratadas no sistema nervoso central.

- *Tratamento adjuvante de CE ou CJEG, completamente ressecados*: pacientes que não receberam quimiorradioterapia (QRT) concomitante previamente à cirurgia; pacientes sem evidência de doença patológica residual ou que possuem doença estágio IV ressecável.

- *Carcinoma hepatocelular (CHC) irresssecável (tratamento em primeira linha)*: pacientes que apresentavam pontuação de desempenho ECOG basal ≥ 2 antes do transplante hepático, doença hepática Child-Pugh C, histórico de metástases cerebrais concomitantes, histórico de encefalopatia hepática (dentro de 12 meses da randomização), ascite clinicamente significativa, infecção por HIV ou coinfeção ativa com HBV e HCV ou HBV e HDV doença autoimune ativa ou condições médicas que requerem imunossupressão sistêmica foram excluídos do estudo clínico em CHC. Os dados disponíveis em pacientes com CHC com Child-Pugh B são limitados. Na ausência de dados, nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser utilizado com cautela nessas populações após cuidadosa avaliação do potencial risco/benefício numa base individual.

Em CHC, um número maior de mortes dentro de 6 meses foi observado no tratamento com nivolumabe em combinação com ipilimumabe em comparação com lenvatinibe ou sorafenibe. Um risco aumentado de morte pode estar associado a características prognósticas desfavoráveis. Esse risco deve ser considerado antes de iniciar o tratamento de nivolumabe em combinação com ipilimumabe em pacientes com características prognósticas desfavoráveis.

- *CHC previamente tratado*: Pontuação de Child-Pugh diferente de A na triagem; coinfeção ativa com HBV/HCV ou HBV/HDV.

- *Tratamento neoadjuvante de CPCNP ressecável*: pacientes que receberam tratamento anticâncer prévio para doença ressecável, pacientes com mutações sensibilizantes de EGFR ou translocações de ALK.

- *Tratamento perioperatório de CPCNP ressecável (tratamento neoadjuvante e adjuvante)*: pacientes que receberam tratamento anticâncer prévio para doença ressecável, pacientes com mutações sensibilizantes EGFR ou rearranjos de ALK conhecidos, e pacientes com neuropatia periférica de grau 2 ou superior.

- *CPCNP em primeira linha*: os pacientes com doença autoimune ativa, doença pulmonar intersticial sintomática, condições médicas que requeiram imunossupressão sistêmica, metástases cerebrais ativas (não tratadas), que receberam tratamento sistêmico prévio para doença avançada, ou com mutações sensibilizantes EGFR ou translocações ALK foram excluídos do estudo principal do tratamento do CPCNP em primeira linha (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Os dados disponíveis em pacientes idosos (≥ 75 anos) são limitados. Nestes pacientes, nivolumabe em associação com ipilimumabe e 2 ciclos de quimioterapia devem ser utilizados com precaução, depois de uma avaliação cuidadosa do benefício/risco potencial numa base individual.

- *CPCNP após quimioterapia prévia*: os pacientes com estado funcional inicial ≥ 2 , metástases cerebrais ativas, ou com doença autoimune, doença pulmonar intersticial sintomática, e pacientes que tenham recebido imunossupressores sistêmicos antes de entrarem no estudo, foram excluídos dos ensaios clínicos principais do CPCNP (vide **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**). Na ausência de dados para pacientes com doença autoimune, doença pulmonar intersticial sintomática, metástases cerebrais ativas e pacientes que tenham recebido imunossupressores sistêmicos antes de entrarem no estudo, nivolumabe deve ser utilizado com precaução nestas populações, depois de uma avaliação criteriosa do potencial benefício/risco numa base individual.

Carcinogênese, mutagênese e prejuízo à fertilidade

Nenhum estudo foi realizado para avaliar o potencial de nivolumabe para carcinogenicidade ou genotoxicidade. Estudos de fertilidade não foram realizados com nivolumabe. Em doses repetidas de 1 mês e 3 meses em estudos de toxicologia em macacos, não houveram efeitos notáveis nos órgãos reprodutores masculinos e femininos, entretanto, a maioria dos animais não era sexualmente maduro.

Gravidez

Não há dados sobre o uso de nivolumabe em gestantes. Não foram realizados estudos sobre desenvolvimento e reprodução com nivolumabe. Estudos em animais demonstraram que a inibição da via PD-L1/PD-1 em modelos de gravidez murina pode levar à rejeição imunorrelacionada do feto em desenvolvimento e resultar em morte fetal. Esses resultados indicam um risco potencial, com base em seu mecanismo de ação, que a administração de nivolumabe durante a gravidez pode causar danos ao feto, incluindo taxas aumentadas de aborto ou natimorto. Sabe-se que a IgG4 humana atravessa a barreira placentária e que nivolumabe é uma IgG4; portanto, o nivolumabe possui o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Nivolumabe não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam contracepção eficaz, salvo se o benefício clínico superar o possível risco. Mulheres devem ser aconselhadas a usar métodos contraceptivos por no mínimo 5 meses após a última dose de nivolumabe.

Categoria de Risco na Gravidez: C. Esse medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

Não se sabe se o nivolumabe é secretado no leite humano. Uma vez que muitos medicamentos, inclusive anticorpos, podem ser secretados no leite humano, não pode ser excluído um risco aos recém-nascidos e bebês. Deve ser tomada uma decisão sobre descontinuar a amamentação ou a terapia com nivolumabe, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Com base em suas propriedades farmacodinâmicas, é improvável que nivolumabe afete a capacidade de dirigir e operar máquinas. Em razão do potencial de reações adversas, como fadiga (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**), os pacientes devem ser orientados a ter cautela ao dirigir ou operar máquinas até que estejam certos de que nivolumabe não os afeta de forma adversa.

Este medicamento contém 11,84 mg de sódio/frasco-ampola de 4 mL ou 27,05 mg de sódio/frasco-ampola de 10 mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O nivolumabe é um anticorpo monoclonal humano; assim sendo, não foram conduzidos estudos de interação farmacocinética. Uma vez que anticorpos monoclonais não são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) ou outras enzimas metabolizadoras de medicamentos, não é antecipado que a inibição ou indução dessas enzimas por produtos medicinais co-administrados afete a farmacocinética de nivolumabe.

Outras formas de interação - Imunossupressão sistêmica

O uso na linha basal de corticosteroides sistêmicos e outros imunossupressores, antes do início de nivolumabe, deve ser evitado em razão de sua possível interferência com a atividade farmacodinâmica. Entretanto, corticosteroides sistêmicos e outros imunossupressores podem ser usados após iniciar nivolumabe para tratar as reações adversas imunorrelacionadas. O uso de imunossupressores sistêmicos após o início do tratamento com nivolumabe não parece comprometer a eficácia de nivolumabe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

NIVDIREC® (nivolumabe) deve ser armazenado em geladeira (2°C e 8°C). Não congelar. Não agitar. Manter na embalagem original até o final do uso para proteger da luz. Uma vez aberto, o medicamento deve ser preparado para infusão imediatamente.

Após preparo da infusão: A administração da infusão de NIVDIREC® deve ser concluída dentro de 24 horas da sua preparação. Caso não seja utilizada imediatamente, a solução pode ser armazenada em geladeira (2°C e 8°C) por não mais que 24 horas e protegida da luz.

Validade: 36 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, proteger da luz e armazenar em geladeira (2°C a 8°C) por não mais que 24 horas.

Propriedades organolépticas e físicas: NIVDIREC® é um líquido límpido a opalescente, incolor a amarelo pálido que pode conter algumas partículas leves.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por médicos experientes no tratamento de câncer.

Posologia

Tabela 1: Dosagens recomendadas de NIVDIREC® como monoterapia

Indicação	Dosagem recomendada de NIVDIREC®	Duração da terapia
Melanoma metastático ou irresssecável	240 mg a cada 2 semanas* OU 480 mg a cada 4 semanas*	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável
Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas localmente avançado ou metastático		
Carcinoma de Células Renais avançado		
Linfoma de Hodgkin clássico		
Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço		
Carcinoma Urotelial localmente avançado ou metastático		
Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago		Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 1 ano
Tratamento adjuvante de Melanoma		
Tratamento adjuvante de Carcinoma Urotelial Músculo-Invasivo		Após completar 16 semanas de tratamento, administrar 480 mg a cada 4 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, por até 1 ano de duração total do tratamento
Tratamento adjuvante de Câncer Esofágico ou de Câncer da Junção Gastroesofágica, completamente ressecados		
Tratamento adjuvante de melanoma (pacientes adultos e	240 mg a cada 2 semanas*	

pediátricos com 12 anos ou mais e pesando ≥ 50 kg)	OU 480 mg a cada 4 semanas*	Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 1 ano
Tratamento adjuvante de melanoma (pacientes adultos e pediátricos com 12 anos ou mais e pesando < 50 kg)	3 mg/kg a cada 2 semanas* OU 6 mg/kg a cada 4 semanas*	

* Infusão intravenosa por 30 minutos.

Tabela 2: Dosagens recomendadas de NIVDIREC® em combinação com outros agentes (ipilimumabe/ quimioterapia/ ipilimumabe e quimioterapia)

Indicação	Dosagem recomendada de NIVDIREC®	Duração da terapia
Melanoma metastático ou irresssecável	1 mg/kg* seguida por ipilimumabe 3 mg/kg* no mesmo dia a cada 3 semanas	Em combinação com ipilimumabe por 4 doses
	240 mg a cada 2 semanas* A primeira dose como agente único deve ser administrada 3 semanas após a última dose da combinação de nivolumabe com ipilimumabe OU 480 mg a cada 4 semanas* A primeira dose como agente único deve ser administrada 6 semanas após a última dose da combinação de nivolumabe com ipilimumabe	Após completar a fase de combinação, administrar como agente único até progressão da doença ou toxicidade inaceitável
Carcinoma de Células Renais avançado	3 mg/kg* seguida por ipilimumabe 1 mg/kg* no mesmo dia a cada 3 semanas	Em combinação com ipilimumabe por 4 doses
	240 mg a cada 2 semanas* OU 480 mg a cada 4 semanas*	Após completar a fase de combinação, administrar como agente único até

	A primeira dose como agente único deve ser administrada 3 semanas após a última dose da combinação de nivolumabe com ipilimumabe	progressão da doença ou toxicidade inaceitável
Carcinoma Hepatocelular (CHC)	1 mg/kg a cada 3 semanas* com ipilimumabe 3 mg/kg* no mesmo dia	Em combinação com ipilimumabe por no máximo 4 doses
	240 mg a cada 2 semanas* OU 480 mg a cada 4 semanas* CHC irressecável (primeira linha): A primeira dose como agente único deve ser administrada 3 semanas após a última dose da combinação de nivolumabe com ipilimumabe.	Após a conclusão de no máximo 4 doses da terapia de combinação, administrar na forma de agente único até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 2 anos em pacientes sem progressão da doença
Mesotelioma Pleural Maligno	360 mg a cada 3 semanas* com ipilimumabe 1 mg/kg a cada 6 semanas*	Em combinação com ipilimumabe até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 2 anos em pacientes sem progressão da doença
Câncer Gástrico, Câncer da Junção Gastroesofágica e Adenocarcinoma Esofágico	240 mg a cada 2 semanas* com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina a cada 2 semanas OU 360 mg a cada 3 semanas* com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina a cada 3 semanas	Até progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou por até 2 anos
Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago	240 mg a cada 2 semanas* OU 480 mg a cada 4 semanas*	NIVDIREC®: até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou por até 2 anos

(tratamento em primeira linha com NIVDIREC® em combinação com quimioterapia)	Administrar NIVDIREC® em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina	em pacientes sem progressão da doença. Quimioterapia: até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (tratamento em primeira linha com NIVDIREC® em combinação com ipilimumabe)	3mg/kg a cada 2 semanas* OU 360mg a cada 3 semanas* Administrar NIVDIREC® em combinação com ipilimumabe 1mg/kg a cada 6 semanas*	Em combinação com ipilimumabe até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou por até 2 anos em pacientes sem progressão da doença.
Tratamento neoadjuvante de Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas não metastático e ressecável	360 mg a cada 3 semanas* com quimioterapia dupla à base de platina no mesmo dia a cada 3 semanas	Em combinação com quimioterapia dupla à base de platina por 3 ciclos
Tratamento neoadjuvante e adjuvante de Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas ressecável	Neoadjuvância: 360 mg a cada 3 semanas* com quimioterapia dupla à base de platina no mesmo dia a cada 3 semanas	Tratamento neoadjuvante de NIVDIREC® em combinação com quimioterapia dupla à base de platina por 4 ciclos, seguido de tratamento adjuvante de NIVDIREC® em monoterapia após cirurgia, até a progressão da doença, recorrência ou toxicidade inaceitável, por até 13 ciclos (1 ano).
	Adjuvância: 480 mg a cada 4 semanas*	
Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas metastático	360 mg a cada 3 semanas* com ipilimumabe 1 mg/kg a cada 6 semanas* e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina administrada a cada 3 semanas**	Em combinação com ipilimumabe até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 2 anos em pacientes sem progressão da doença **o tratamento com quimioterapia baseada em

		platina é descontinuado após 2 ciclos
Carcinoma Urotelial irressecável ou metastático (tratamento em primeira linha em combinação com quimioterapia)	360 mg a cada 3 semanas* em combinação com quimioterapia à base de cisplatina administrada no mesmo dia a cada 3 semanas	Em combinação com quimioterapia à base de cisplatina por até 6 ciclos.
	240 mg a cada 2 semanas* ou 480 mg a cada 4 semanas	Após completar até 6 ciclos da combinação de terapia, administrar como agente único até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 2 anos desde a primeira dose em pacientes sem a progressão da doença.
Câncer Colorretal (CRC) irressecável ou metastático com alta instabilidade de microsatélites (MSI-H) ou deficiência no reparo de DNA (dMMR)	Pacientes adultos e pediátricos (com 12 anos ou mais e ≥ 50 kg): 240 mg com ipilimumabe 1 mg/kg a cada 3 semanas*	Em combinação com ipilimumabe por no máximo 4 doses. Após completar as 4 doses de terapia em combinação, administrar como agente único.
	Pacientes pediátricos com 12 anos ou mais e pesando < 50 kg: 3mg/kg com ipilimumabe 1 mg/kg a cada 3 semanas*	Após completar a fase de combinação, administrar como agente único até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 2 anos.
	Pacientes adultos e pediátricos (com 12 anos ou mais e ≥ 50 kg): 240 mg a cada 2 semanas* ou 480 mg a cada 4 semanas*	
	Pacientes pediátricos com 12 anos ou mais e pesando < 50 kg: 3mg/kg a cada 2 semanas* ou 6mg/kg a cada 4 semanas*	

* Infusão intravenosa por 30 minutos.

Foram observadas respostas atípicas (isto é, um aumento transitório inicial no tamanho do tumor ou pequenas novas lesões nos primeiros meses, seguido por diminuição do tamanho do tumor). É recomendado continuar o tratamento com nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe para pacientes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão da doença até que a progressão da doença seja confirmada.

Tabela 3: Dosagens Recomendadas de NIVDIREC® em combinação com cabozantinibe

Indicação	Dosagem recomendada de NIVDIREC®	Duração da terapia
Carcinoma de Células Renais avançado	240 mg a cada 2 semanas* em combinação com 40 mg de cabozantinibe administrados por via oral 1 (uma) vez ao dia OU 480 mg a cada 4 semanas* em combinação com 40 mg de cabozantinibe administrados por via oral 1 (uma) vez ao dia	Em combinação com cabozantinibe, NIVDIREC® deve ser continuado até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou até 24 meses em pacientes sem progressão da doença.
		Cabozantinibe (40 mg uma vez ao dia) deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR na bula de cabozantinibe

*Infusão intravenosa por 30 minutos

Modificações do Tratamento

O escalonamento ou a redução da dose não são recomendados para NIVDIREC® como monoterapia ou em combinação com outros agentes terapêuticos. O atraso ou a descontinuação da dose poderão ser exigidos com base na segurança e tolerabilidade individuais. As orientações para descontinuação permanente ou suspensão das doses estão descritas na Tabela 4. As orientações detalhadas para o tratamento de reações adversas imuno-relacionadas estão descritas na seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**. Quando nivolumabe for administrado em combinação, consulte a bula do produto do outro agente da terapia combinada em relação à dosagem.

Tabela 4: Recomendações de modificações do tratamento para NIVDIREC® ou NIVDIREC® em combinação com ipilimumabe

Reação adversa imuno-relacionada	Gravidade	Modificações do Tratamento
----------------------------------	-----------	----------------------------

Tabela 4: Recomendações de modificações do tratamento para NIVDIREC® ou NIVDIREC® em combinação com ipilimumabe

Pneumonite imunorrelacionada	Pneumonite Grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos, as anormalidades radiográficas melhorem, e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
	Pneumonite Grau 3 ou 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Colite imunorrelacionada	Diarreia ou colite Grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído.
	Diarreia ou colite Grau 3 Nivolumabe monoterapia	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
	Nivolumabe + ipilimumabe	Descontinuar o tratamento permanentemente.
	Diarreia ou colite Grau 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Hepatite imunorrelacionada	<i>Pacientes com</i>	
	<i>AST/ALT/bilirrubina basais normais</i>	Suspender a(s) dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha
OBSERVAÇÃO: para pacientes com CCR tratados com NIVDIREC® em combinação com cabozantinibe elevações nas enzimas hepáticas, consulte as diretrizes de dosagem após essa tabela.	Elevações Grau 2 em aminotransferases (AST e/ou ALT) ou bilirrubina total	em basal e o tratamento com corticosteroides, se necessário, seja concluído.
	Elevações de AST, ALT ou bilirrubina total Grau 3 ou 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
	Pacientes com CHC com	
	AST/ALT dentro dos limites normais basais e no tratamento aumenta para > 3 basal e $\leq 10 \times \text{LSN}$ ou	Suspender a(s) dose(s) até que os valores laboratoriais retornem aos valores da linha de tratamento e o tratamento com corticosteroides seja concluído.

Tabela 4: Recomendações de modificações do tratamento para NIVDIREC® ou NIVDIREC® em combinação com ipilimumabe

	• AST/ALT > 1 e $\leq 3 \times$ LSN na linha de base e no tratamento aumenta para > 5 $\leq 10 \times$ LSN ou • AST/ALT > 3 e $\leq 5 \times$ LSN na linha de base e no tratamento aumenta para > 8 e $\leq 10 \times$ LSN	
	AST/ALT aumentada durante o tratamento para > 10 $\times$ LSN	Descontinuar o tratamento (independentemente da permanência da linha de base) ou elevação de bilirrubina total > 3 $\times$ LSN
Nefrite e disfunção renal imunorrelacionadas	Elevação de creatinina Grau 2 ou 3	Suspender a(s) dose(s) até que os valores de creatinina retornem aos valores da linha basal e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
	Elevação de creatinina Grau 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Endocrinopatias imunorrelacionadas	Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hipofisite sintomáticos Grau 2 ou 3	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas sejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides (se necessário para os sintomas de inflamação aguda) seja concluído.
	Insuficiência adrenal Grau 2	O tratamento deve ser mantido na presença de terapia de reposição hormonal, contanto que nenhum sintoma esteja presente.
	Diabetes Grau 3	
	Hipotireoidismo Grau 4	Descontinuar o tratamento permanentemente.
	Hipertireoidismo Grau 4	
	Hipofisite Grau 4	
	Insuficiência adrenal Grau 3 ou 4	
	Diabetes Grau 4	

Tabela 4: Recomendações de modificações do tratamento para NIVDIREC® ou NIVDIREC® em combinação com ipilimumabe

Erupção cutânea imunorrelacionada	Erupção cutânea Grau 3	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
	Suspeita de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou necrólise epidérmica tóxica (TEN)	Suspender a(s) dose(s).
	Erupção cutânea Grau 4 SJS/TEN confirmada	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Miocardite imunorrelacionada	Miocardite Grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos e o tratamento com corticosteroides seja concluído. Re-tratamento pode ser considerado após recuperação.
	Miocardite Grau 3	Descontinuar o tratamento permanentemente.
Outras reações adversas imunorrelacionadas	Grau 3 (primeira ocorrência)	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas estejam resolvidos ou melhorados e o tratamento com corticosteroides seja concluído.
	Grau 4 ou Grau 3 recorrente; Grau 2 ou 3 persistente apesar da modificação do tratamento; impossibilidade de reduzir a dose de corticosteroide para 10 mg ao dia de prednisona ou equivalente	Descontinuar o tratamento permanentemente.

Observação: Os graus de toxicidade estão de acordo com os Critérios de Terminologia Comum de Eventos Adversos do Instituto Nacional de Câncer versão 4.0 (NCI-CTCAE v4). ^a Para a administração de nivolumabe em monoterapia após o tratamento de combinação, descontinuar permanentemente o tratamento em caso de diarreia ou colite de Grau 3. ^b A recomendação para o uso de terapia de reposição hormonal encontra-se na seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Nivolumabe ou nivolumabe em combinação com outros agentes terapêuticos devem ser permanentemente descontinuado para:

- Reações adversas de Grau 4 e reações adversas recorrentes de Grau 3.

- Reações adversas persistentes de Grau 2 ou 3 independentemente do manejo.

Quando nivolumabe é administrado em combinação com ipilimumabe, se um dos agentes for suspenso, o outro agente deve ser suspenso também.

NIVDIREC® em combinação com cabozantinibe em CCR

Para pacientes com CCR tratados com NIVDIREC® em combinação com cabozantinibe, vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR (Tabela 4: Modificações recomendadas da dose de cabozantinibe para reações adversas) referente às modificações do tratamento na Bula do cabozantinibe.

Para elevações nas enzimas hepáticas, em pacientes com CCR sendo tratados com NIVDIREC® em combinação com cabozantinibe:

- Se ALT ou AST > 3 vezes do limite superior normal (LSN) mas ≤ 10 vezes o LSN sem bilirrubina total concomitante ≥ 2 vezes o LSN, tanto NIVDIREC® quanto cabozantinibe devem ser suspensos até que essas reações adversas se recuperem para Graus 0-1. A terapia com corticosteroide pode ser considerada. A reintrodução com um único medicamento ou a reintrodução com ambos os medicamentos após a recuperação pode ser considerada. Se realizar a reintrodução com cabozantinibe, consulte a bula de cabozantinibe.
- Se ALT ou AST > 10 vezes o limite superior normal (LSN) ou > 3 vezes o LSN com bilirrubina total concomitante ≥ 2 vezes o LSN, tanto NIVDIREC® quanto cabozantinibe devem ser descontinuados permanentemente e a terapia com corticosteroide pode ser considerada.

Populações especiais

População Pediátrica

A segurança e a eficácia de nivolumabe em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas, exceto em pacientes pediátricos de 12 anos de idade ou mais com melanoma e em combinação com ipilimumabe no tratamento de câncer colorretal.

Idosos

Nenhuma diferença geral na segurança ou eficácia foi relatada entre pacientes idosos (≥ 65 anos) e mais jovens (< 65 anos). Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos (≥ 65 anos).

Os dados relativos em pacientes idosos (≥ 75 anos) com CCECP, melanoma adjuvante e CPCNP, e em pacientes com LHc (≥ 65 anos), são limitados para que se possam tirar conclusões acerca desta população. Os dados em pacientes idosos (≥ 75 anos) com MPM e CHC mostraram uma taxa superior de reações adversas graves e de taxa de descontinuação devido a reações adversas (MPM: 68% e 35% e CHC: 67% e 35%, respectivamente) em relação a todos os indivíduos que receberam nivolumabe em associação com ipilimumabe (MPM: 54% e 28% e CHC: 53% e 27%, respectivamente). Os dados de pacientes com CRC MSI-H ou dMMR mostraram uma maior incidência de reações adversas de Grau 3 ou 4 (55%) em pacientes com ≥ 65 anos que receberam nivolumabe + ipilimumabe, em comparação com aqueles com < 65 anos que receberam a mesma combinação (42%). Também foi observada uma maior incidência de reações adversas de Grau 3

ou 4 (55%) em pacientes com ≥ 65 anos ou mais tratados com a combinação nivolumabe + ipilimumabe, em comparação com pacientes da mesma faixa etária que receberam nivolumabe como agente único (41%). A incidência de reações adversas de Grau 3 ou 4 foi semelhante entre pacientes com 65 anos ou mais (41%) e aqueles com menos de 65 anos (45%) que receberam nivolumabe como agente único. Pacientes com 65 anos ou mais que receberam nivolumabe com ipilimumabe descontinuaram o tratamento devido a reações adversas em uma taxa maior (23%) em comparação com pacientes da mesma faixa etária que receberam apenas nivolumabe (15%).

Comprometimento renal

A segurança e a eficácia de nivolumabe não foram estudadas em pacientes com comprometimento renal grave. Com base nos resultados de farmacocinética da população, não é exigido nenhum ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado (vide 3.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Populações Especiais).

Comprometimento hepático

A segurança e a eficácia de nivolumabe não foram estudadas em pacientes com comprometimento hepático grave. Com base nos resultados de farmacocinética da população, não é exigido nenhum ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado (vide 3.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Populações Especiais). Os dados de pacientes com comprometimento hepático grave são muito limitados para chegar a conclusões nestas populações. NIVDIREC® (nivolumabe) deve ser administrado com cautela em pacientes com comprometimento hepático grave (bilirrubina total $> 3 \times$ LSN e qualquer AST).

Método de administração

NIVDIREC® (nivolumabe) é somente para uso intravenoso. Deve ser administrado como uma infusão intravenosa ao longo de um período de 30 minutos. A infusão deve ser administrada por meio de um filtro estéril, não pirogênico, de baixa ligação proteica e em linha, com um tamanho de poro de 0,2 – 1,2 μm .

NIVDIREC® (nivolumabe) não deve ser administrado como uma administração intravenosa rápida ou por bolus.

A dose total necessária de NIVDIREC® (nivolumabe) pode ser infundida diretamente como uma solução de 10 mg/mL ou pode ser diluída até 1 mg/mL com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose 50 mg/mL (5%).

Quando administrado em associação com ipilimumabe e quimioterapia, NIVDIREC® deve ser administrado primeiro, seguido por ipilimumabe e depois pela quimioterapia, no mesmo dia. Utilizar bolsas de perfusão e filtros em separado para cada perfusão.

Preparo e Administração

Cálculo da dose

Mais de um frasco de NIVDIREC® concentrado poderá ser necessário para gerar a dose total para o paciente.

- Quando NIVDIREC® é administrado em monoterapia, a dose prescrita para o paciente é 240 mg ou 480 mg administrados independentemente do peso corporal.
- Quando NIVDIREC® é administrado em combinação com ipilimumabe para melanoma, CCR ou CHC, as 4 doses iniciais para o paciente são dadas em mg/kg. A dose total em mg = o peso do paciente em kg × a dose prescrita em mg/kg.
- Quando NIVDIREC® é administrado em combinação com ipilimumabe para MPM, a dose prescrita para o paciente é de 360 mg administrados independentemente do peso corporal.
- O volume de NIVDIREC® concentrado para preparar a dose (mL) = a dose total em mg dividida por 10 (a concentração de NIVDIREC® é 10 mg/mL).

Preparo da infusão

A preparação deve ser realizada por profissionais treinados de acordo com os procedimentos de boas práticas especialmente com relação à assepsia.

NIVDIREC® (nivolumabe) pode ser usado para administração intravenosa:

- Sem diluição, após transferência para um recipiente de infusão usando uma seringa estéril apropriada.
- Após diluição:
 - No caso de dose fixa (240 mg ou 480 mg): NIVDIREC® concentrado pode ser diluído contanto que o volume de infusão total não exceda 160 mL.
 - No caso de dose com base no peso (fase combinação): a concentração final da infusão deve estar entre 1 e 10 mg/mL.
- Para pacientes com peso corporal inferior a 40 kg, o volume total de infusão não deve exceder 4 mL/kg de peso corporal.
- O NIVDIREC® concentrado pode ser diluído com:
 - Solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%); ou
 - Solução injetável de glicose 50 mg/mL (5%).

ETAPA 1

- Inspeção o NIVDIREC® concentrado quanto a materiais particulados ou descoloração. Não agite o frasco. O NIVDIREC® concentrado é um líquido límpido a opalescente, incolor a amarelo-pálido. Descarte o frasco se a solução estiver turva, descolorida, ou contenha material particulado além de algumas partículas translúcidas a esbranquiçadas.
- Retire o volume necessário de NIVDIREC® concentrado usando uma seringa estéril apropriada.

ETAPA 2

- Transfira o NIVDIREC® concentrado para um frasco de vidro estéril vazio ou uma bolsa intravenosa (PVC ou poliolefina).

- Se aplicável, dilua com o volume necessário de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose 50 mg/mL (5%). Para facilitar o preparo, o concentrado pode também ser transferido diretamente para uma bolsa preenchida contendo o volume adequado de solução cloreto de sódio para injeção de 9 mg/mL (0,9%) ou 50 mg/mL (5%) de solução de glicose para injeção.
- Misture cuidadosamente a infusão por rotação manual. Não agite.

Administração

A infusão de NIVDIREC® (nivolumabe) não deve ser administrada como injeção rápida ou por bolus. Administre a infusão de NIVDIREC® (nivolumabe) por via intravenosa durante um período de 30 minutos. Utilize um equipo de infusão e um filtro em linha estéril, não pirogênico de baixa ligação proteica (tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm).

A infusão de NIVDIREC® (nivolumabe) não deve ser administrada ao mesmo tempo e no mesmo acesso venoso que outros agentes. Utilize um acesso venoso separado para a infusão.

A infusão de NIVDIREC® (nivolumabe) é compatível com:

- Recipientes de PVC
- Recipientes de poliolefina
- Frascos de vidro
- Equipo de infusão de PVC
- Filtros em linha com membranas de polietersulfona com tamanho de poros de 0,2 a 1,2 µm.

Após a administração da dose de nivolumabe, lave o equipo com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou solução injetável de glicose 50 mg/mL (5%).

Quando administrado em combinação com ipilimumabe ou com ipilimumabe e quimioterapia, nivolumabe deve ser fornecido primeiro, seguido do ipilimumabe e então quimioterapia no mesmo dia. Devem ser usadas bolsas de infusão separadas e filtros para cada infusão.

Quando administrado em combinação com quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina, nivolumabe deve ser fornecido primeiro, seguido de quimioterapia contendo fluoropirimidina e platina no mesmo dia. Devem ser usadas bolsas de infusão separadas e filtros para cada infusão.

Descarte

Não armazene qualquer porção não utilizada da solução injetável para reutilização. Qualquer resíduo de medicamento ou material residual não utilizado deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O nivolumabe ou o nivolumabe combinação com ipilimumabe ou outros agentes terapêuticos está associado a reações adversas resultantes de atividade imunológica elevada ou excessiva. A maioria delas, incluindo reações graves, foi resolvida após o início da terapia clínica apropriada ou da retirada de nivolumabe (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

As reações são apresentadas por classe de sistema orgânico e por frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); desconhecido (não é possível estimar a frequência com dados disponíveis de pós-comercialização). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Nivolumabe em monoterapia

As reações adversas relatadas no conjunto de dados agrupado para pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia (n=5018) estão apresentados a seguir.

Reações adversas com nivolumabe em monoterapia:

Infecções e infestações: Muito comum: infecção do trato respiratório superior; Comum: pneumonia^a, bronquite

Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluindo cistos e pólipos): Rara: linfadenite histiocítica necrosante (linfadenite de Kikuchi)

Distúrbios do sistema linfático e do sangue: Incomum: eosinofilia

Distúrbios do sistema imunológico: Comum: reação relacionada à infusão, hipersensibilidade (incluindo reação anafilática); Incomum: sarcoidose

Distúrbios endócrinos: Comum: hipotireoidismo, hipertireoidismo; Incomum: insuficiência adrenal^b, hipopituitarismo, hipofisite, diabetes mellitus, cetoacidose diabética, tireoidite

Distúrbios de metabolismo e de nutrição: Muito comum: diminuição do apetite; Comum: desidratação; Incomum: acidose metabólica

Distúrbios do sistema nervoso: Muito comum: cefaleia; Comum: neuropatia periférica, tontura; Incomum: polineuropatia, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo abducente e facial); Rara: síndrome de Guillain-Barré, desmielinização, síndrome miastênica, encefalite^{a,c}

Distúrbios oculares: Comum: visão embaçada, olho seco; Incomum: uveíte

Distúrbios cardíacos: Comum: taquicardia; Incomum: arritmia (incluindo arritmia ventricular), fibrilação atrial, distúrbios de pericárdio^d, miocardite^{a,e}

Distúrbios vasculares: Comum: hipertensão; Incomum: vasculite

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: Muito comum: dispneia^a, tosse; Comum: pneumonite^a, derrame pleural; Incomum: infiltração pulmonar

Distúrbios gastrointestinais: Muito comum: diarreia, náusea, constipação, dor abdominal, vômito; Comum: colite^a, estomatite, boca seca; Incomum: pancreatite, gastrite; Rara: úlcera duodenal

Distúrbios hepatobiliares: Incomum: hepatite; Rara: colestase

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: Muito comum: erupção cutânea^f, prurido; Comum: vitiligo, pele seca, eritema, alopecia; Incomum: eritema multiforme, psoríase, rosácea, urticária; Rara: necrólise epidérmica tóxica^{a,e}, Síndrome de Stevens-Johnson^a

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: Muito comum: dor musculoesquelética^g, artralgia; Comum: artrite; Incomum: polimialgia reumática, miosite (incluindo polimiosite)^a; Rara: miopatia, rabdomiólise^{a,e}, síndrome de Sjogren

Distúrbios renais e urinários: Comum: insuficiência renal (incluindo dano renal agudo)^a. Rara: nefrite túbulo-intersticial

Distúrbios gerais e condições do local de administração: Muito comum: fadiga, pirexia; Comum: dor, dor torácica, edema (incluindo edema periférico)

Investigações: Comum: redução de peso

^a Casos fatais foram reportados em estudos clínicos completos ou em andamento. ^b Inclui insuficiência adrenal, insuficiência adrenocortical aguda e insuficiência adrenocortical secundária. ^c Inclui encefalite e encefalite límbica. ^d Distúrbios pericárdicos é um termo composto que inclui pericardite, derrame pericárdico, tamponamento cardíaco e síndrome de Dressler. ^e Relatado também em estudos fora do conjunto de dados agrupados. A frequência é fundamentada na exposição em todo o programa. ^f Erupção cutânea é um termo composto, que inclui erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção prurítica, erupção folicular, erupção macular, erupção morbiliforme, erupção papular, erupção pustular, erupção papuloescamosa, erupção vesicular, erupção generalizada, erupção esfoliativa, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa, dermatite psoriforme, erupção medicamentosa e penfigoide. ^g Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor nos ossos, dor torácica musculoesquelética, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades, dor vertebral.

O perfil de segurança global de nivolumabe 3 mg/kg em pacientes com carcinoma hepatocelular previamente tratados com sorafenibe (n=145) foi consistente com o perfil estabelecido em diferentes tipos de tumores para monoterapia com nivolumabe, com exceção de uma incidência maior de níveis de transaminases e bilirrubina elevados (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS – Anormalidades Laboratoriais**).

O perfil de segurança geral do nivolumabe 3 mg/kg em pacientes com carcinoma urotelial avançado ou metastático (n=343) foi consistente com o perfil estabelecido para nivolumabe em monoterapia para os diferentes tipos de tumores.

O perfil de segurança global de nivolumabe a 3 mg/kg para o tratamento de melanoma adjuvante (n=452) foi consistente com o estabelecido em diferentes tipos de tumores para monoterapia com nivolumabe.

Nivolumabe em combinação com ipilimumabe

Resumo tabulado das reações adversas

As reações adversas relatadas no conjunto de dados agrupado para pacientes tratados com nivolumabe em combinação com ipilimumabe (n=448 para melanoma; n=547 para CCR; n=49 para CHC previamente tratado; n=332 para CHC irressecável e n=622 para MPM e CCEE, n=119 para CRC metastático a partir da segunda linha de tratamento e n=200 para CRC metastático em primeira linha) são apresentadas na Tabela 5 e na lista a seguir.

Tabela 5: Reações Adversas com nivolumabe em combinação com ipilimumabe (melanoma, CCR, CHC e CRC)

	Nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em melanoma*	Nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR**	Nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC* previamente tratado*	Nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC irresssecável	Nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CRC previamente tratado**	Nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CRC em primeira linha
Infecções e infestações						
Muito comum						infecção do trato respiratório superior
Comum	pneumonia, infecção do trato respiratório superior	pneumonia, infecção do trato respiratório superior				pneumonia, bronquite
Incomum	bronquite	bronquite, meningite asséptica			Infecção viral do trato respiratório superior	
Distúrbios do sistema linfático e do sangue						
Comum	eosinofilia		eosinofilia			eosinofilia
Incomum		eosinofilia				
Distúrbios do sistema imunológico						
Comum	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	reação relacionada à infusão		sarcoidose	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade
Incomum	sarcoidose				hipersensibilidade	
Distúrbios endócrinos						
Muito comum	hipotireoidismo	hipotireoidismo, hipertireoidismo	Hipotireoidismo, insuficiência adrenal	hipertireoidismo, hipotireoidismo	hipotireoidismo, hipertireoidismo	Hipotireoidismo, insuficiência adrenal
Comum	insuficiência adrenal, hipopituitarismo, hipofisite, hipertireoidismo, tireoidite	insuficiência adrenal, hipofisite, tireoidite, diabetes mellitus	Hipertireoidismo, hipopituitarismo, tireoidite	hiperglicemia, insuficiência adrenal,	insuficiência adrenal, tireoidite, hipofisite, distúrbio autoimune da tireoide, hipopituitarismo	Hipertireoidismo, hipofisite, diabetes mellitus, tireoidite,
Incomum	cetoacidose diabética, diabetes mellitus	cetoacidose diabética, hipopituitarismo			insuficiência adrenocortical secundária	hipopituitarismo
Distúrbios de metabolismo e de nutrição						
Muito comum	diminuição do apetite	diminuição de apetite	diminuição de apetite	diminuição de apetite		diminuição de apetite, hiperglicemia
Comum	desidratação	desidratação			diminuição de apetite, desidratação	
Incomum		acidose metabólica				
Distúrbios hepatobiliares						
Comum	hepatite	hepatite	hepatite		hepatite	hepatite
Distúrbios do sistema nervoso						
Muito comum	cefaleia					cefaleia

Comum	neuropatia periférica, tontura	cefaleia, neuropatia periférica, tontura	tontura, cefaleia, neuropatia autoimune (incluindo paralisia facial e do nervo abducente)		cefaleia, neuropatia periférica, tontura	Tontura, neuropatia periférica, polineuropatia
Incomum	síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia, neurite, paralisia do nervo peroneal, neuropatia autoimune (incluindo facial e paralisia do nervo abducente), encefalite	polineuropatia, neuropatia autoimune (incluindo paresia do nervo facial e do nervo abducente), miastenia grave			Encefalite, parestesia	encefalite imunomediada, miastenia gravis
Distúrbios oculares						
Comum	visão turva, uveíte	visão turva				
Incomum		uveíte			visão turva	
Distúrbios cardíacos						
Comum	taquicardia	taquicardia				
Incomum	arritmia (incluindo arritmia ventricular) ^a , fibrilação atrial, miocardite ^{a,c}	arritmia (incluindo arritmia ventricular), miocardite				miocardite ^a
Distúrbios vasculares						
Comum	hipertensão	hipertensão	hipertensão			
Incomum					hipertensão	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Muito comum	dispneia			tosse		Tosse, dispneia
Comum	pneumonite ^a , embolia pulmonar ^a , tosse	pneumonite, dispneia, derrame pleural, tosse	pneumonite, tosse, dispneia, derrame pleural	pneumonite ^a	pneumonite, dispneia	pneumonite ^a
Incomum	derrame pleural				tosse	
Distúrbios gastrintestinais						
Muito comum	colite ^a , diarreia, vômito, náusea, dor abdominal	diarreia, vômito, náusea	diarreia, náusea	diarreia, dor abdominal, náusea	diarreia, náusea	diarreia, náusea, vômito, constipação, dor abdominal
Comum	estomatite, pancreatite, constipação, boca seca	colite, estomatite, pancreatite, dor abdominal, constipação, boca seca	boca seca, estomatite, colite, vômito, constipação	colite, pancreatite	Dor abdominal, boca seca, dispepsia, colite, constipação, estomatite, vômito	boca seca, estomatite, colite, dispepsia
Incomum	perfuração intestinal ^a , gastrite, duodenite	gastrite			pancreatite	gastrite, pancreatite
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo						
Muito comum	erupção cutânea ^b , prurido	erupção cutânea ^b , prurido	erupção cutânea ^b , prurido	erupção cutânea ^b , prurido	erupção cutânea ^b , prurido	Prurido, erupção cutânea ^b
Comum	vítiligo, pele seca, eritema, alopecia, urticária	pele seca, eritema, urticária	pele seca, urticária, eritema		Pele seca, alopecia, eritema	Pele seca, eritema, alopecia
Incomum	psoríase	síndrome de Stevens-Johnson, vítiligo, eritema multiforme,			psoríase	

		alopecia, psoríase				
Rara	necrólise epidérmica tóxica ^{a,c} Síndrome de Stevens- Johnson ^c					
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Muito comum	artralgia	dor musculoesquelét ica ^d , artralgia				Artralgia, dor musculoesquel ética ^c
Comum	dor musculoesquel ética ^d	artrite, espasmos musculares, fraqueza muscular	dor musculoesqueléti ca ^d , artralgia, miopatia	dor musculoesquelét ica ^d , artralgia	dor musculoesquelét ica ^d , artralgia, rigidez articular	artrite, miosite, fraqueza muscular
Incomum	espondiloartro patia, Síndrome de Sjogren, artrite, miopatia, miosite (incluindo polimiosite) ^{a,c} , rabdomiólise ^{a,c}	polimialgia reumática, miosite (incluindo polimiosite), rabdomiólise			artrite, miosite necrosante	polimialgia reumática, espasmos musculares
Distúrbios renais e urinários						
Comum	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda) ^a	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda)			lesão renal aguda	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda)
Incomum	nefrite túbulo- intersticial	nefrite túbulo- intersticial				
Distúrbios gerais e condições do local de administração						
Muito comum	fadiga, pirexia	fadiga, pirexia	fadiga, mal-estar	fadiga, pirexia, edema	fadiga, pirexia	fadiga, pirexia, edema (incluindo edema periférico)
Comum	edema (incluindo edema periférico), dor	edema (incluindo edema periférico), dor, dor torácica, calafrios	doença semelhante à gripe, pirexia		doença semelhante à gripe, calafrios, edema facial, edema, dor	Dor, dor torácica, calafrios
Incomum	dor torácica				dor torácica	
Investigações						
Comum	redução de peso	redução de peso	redução de peso		redução de peso	redução de peso

* nivolumabe em combinação com ipilimumabe nas 4 primeiras doses, seguidos por nivolumabe em monoterapia em melanoma e CHC. ** nivolumabe em combinação com ipilimumabe nas 4 primeiras doses, seguidos por nivolumabe em monoterapia em CCR e CRC. ^a Casos fatais foram relatados em estudos clínicos concluídos ou em andamento. ^b Erupção cutânea é um termo composto, que inclui erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção prurítica, erupção folicular, erupção macular, erupção morbiliforme, erupção papular, erupção pustular, erupção papuloescamosa, erupção vesicular, erupção generalizada, erupção esfoliativa, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa, dermatite psoriasiforme, erupção medicamentosa e penfigoide. ^c Relatado também em estudos fora do conjunto de dados agrupados. A frequência é fundamentada na exposição em todo o programa. ^d Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor nos ossos, dor torácica musculoesquelética, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades e dor vertebral.

Reações adversas com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg (MPM e CCEE):

Infecções e infestações: Muito comum: pneumonia; Comum: infecção do trato respiratório superior

Distúrbios do sistema imunológico: Comum: reação relacionada à infusão, hipersensibilidade

Distúrbios endócrinos: Muito comum: hipotireoidismo; Comum: hipertireoidismo, insuficiência adrenal, hipofisite, hipopituitarismo, diabetes mellitus, tireoidite

Distúrbios de metabolismo e de nutrição: Muito comum: diminuição do apetite

Distúrbios hepatobiliares: Comum: hepatite

Distúrbios do sistema nervoso: Incomum: encefalite

Distúrbios oculares: Incomum: uveíte

Distúrbios cardíacos: Incomum: miocardite

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: Comum: pneumonite^a

Distúrbios gastrintestinais: Muito comum: diarreia, náusea, constipação; Comum: colite, pancreatite

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: Muito comum: erupção cutânea^b, prurido

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: Muito comum: dor musculoesquelética^c, Comum: artrite; Incomum: miosite

Distúrbios renais e urinários: Comum: insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda)

Distúrbios gerais e condições do local de administração: Muito comum: fadiga, pirexia

^a Casos fatais foram relatados em estudos clínicos concluídos ou em andamento. ^b Erupção cutânea é um termo composto, que inclui erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção prurítica, erupção folicular, erupção macular, erupção morbiliforme, erupção papular, erupção pustular, erupção papuloescamosa, erupção vesicular, erupção generalizada, erupção esfoliativa, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa, dermatite psoriasiforme, erupção medicamentosa e penfigoide. ^c Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor nos ossos, dor torácica musculoesquelética, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades e dor vertebral.

Nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia

CPCNP

Resumo de reações adversas

As reações adversas relatadas no conjunto de dados para pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina (n=358) são apresentadas a seguir.

Reações adversas com nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia*:

Infecções e infestações: Comum: conjuntivite, pneumonia, infecção do trato respiratório

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: Comum: neutropenia febril; Incomum: eosinofilia

Distúrbios do sistema imunológico: Comum: reação relacionada à infusão, hipersensibilidade

Distúrbios endócrinos: Muito comum: hipotireoidismo; Comum: hipertireoidismo, insuficiência adrenal, hipofisite, tireoidite; Incomum: hipopituitarismo, hipoparatiroidismo

Distúrbios metabólicos e da nutrição: Muito comum: diminuição do apetite; Comum: desidratação, hipoalbuminemia, hipofosfatemia

Distúrbios do sistema nervoso: Comum: neuropatia periférica, tontura; Incomum: polineuropatia, neuropatia autoimune (incluindo paresia facial e do nervo abducente), encefalite

Distúrbios oculares: Comum: olho seco; Incomum: visão turva, episclerite

Distúrbios cardíacos: Incomum: taquicardia, fibrilação atrial, bradicardia

Distúrbios vasculares: Incomum: hipertensão

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: Comum: pneumonite, dispneia, tosse; Incomum: derrame pleural

Distúrbios gastrointestinais: Muito comum: náusea, diarreia, vômito; Comum: constipação, estomatite, dor abdominal, colite, boca seca, pancreatite

Distúrbios hepatobiliares: Comum: hepatite

Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo: Muito comum: erupção cutânea^a, prurido; Comum: alopecia, pele seca, eritema, urticária; Incomum: psoríase, síndrome de Stevens-Johnson, vitiligo

Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo: Comum: dor musculoesquelética^b, artralgia, artrite; Incomum: fraqueza muscular, espasmos musculares, polimialgia reumática

Distúrbios renais e urinários: Comum: insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda); Incomum: nefrite

Distúrbios gerais e condições do local de administração: Muito comum: fadiga; Comum: pirexia, edema (incluindo edema periférico); Incomum: calafrios, dor torácica

Investigações: Comum: aumento do hormônio tireoestimulante; Incomum: aumento de gama-glutamyltransferase

* Nivolumabe a cada 3 semanas em combinação com ipilimumabe a cada 6 semanas e quimioterapia à base de platina a cada 2 ciclos, então seguidos por nivolumabe a cada 3 semanas em combinação com ipilimumabe a cada 6 semanas no CPCNP. ^a Erupção cutânea é um termo composto que inclui erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção pruriginosa, erupção macular, erupção morbiliforme, erupção papular, erupção generalizada, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa e erupção medicamentosa. ^b Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor óssea, dor musculoesquelética torácica, mialgia, dor cervical, dor em extremidade e dor vertebral.

Nivolumabe em combinação com quimioterapia

Resumo tabulado das reações adversas

As reações adversas relatadas no conjunto de dados para pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia dupla à base de platina em CPCNP ressecável em tratamento neoadjuvante (n=176), nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia dupla à base de platina, seguido por nivolumabe 480 mg após cirurgia em CPCNP ressecável (n = 228), e nivolumabe 240 mg ou 360 mg em combinação com quimioterapia em CG, CJEG e ACE (n = 782),

assim como as reações relatadas para pacientes tratados com nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas em combinação com quimioterapia em primeira linha de CCEE (n=310) e pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia no tratamento de CU (n=304), são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6: Reações adversas com nivolumabe em combinação com quimioterapia

	Nivolumabe em combinação com quimioterapia a no tratamento neoadjuvante do CPCNP ressecável	Nivolumabe em combinação com quimioterapia dupla à base de platina, seguido por nivolumabe após cirurgia em CPCNP ressecável	Nivolumabe em combinação com quimioterapia em CG, CJEG e ACE	Nivolumabe em combinação com quimioterapia para tratamento em 1L de CCEE	Nivolumabe em combinação com quimioterapia à base de cisplatina no tratamento de primeira linha de CU
Infecções e infestações					
Muito comum			infecção do trato respiratório superior	pneumonia	
Comum	infecção do trato respiratório superior, pneumonia	infecção do trato respiratório superior, pneumonia	pneumonia	infecção do trato respiratório superior	infecção do trato respiratório superior, pneumonia
Distúrbios do sistema linfático e do sangue					
Comum	neutropenia febril	neutropenia febril	neutropenia febril, eosinofilia	neutropenia febril	neutropenia febril
Incomum				eosinofilia	eosinofilia
Distúrbios do sistema imunológico					
Comum	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade	reação relacionada à infusão, hipersensibilidade
Distúrbios endócrinos					
Muito Comum		hipotireoidismo			hipotireoidismo
Comum	hipertireoidismo, hipotireoidismo	hipertireoidismo, insuficiência adrenal,	hipotireoidismo, hipertireoidismo	hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência	hipertireoidismo, diabetes mellitus

	o, diabetes mellitus, tireoidite	diabetes mellitus		adrenal, diabetes mellitus	
Incomum		hipopituitarismo	hipopituitarismo, insuficiência adrenal, hipofisite, diabetes mellitus	hipopituitarismo	insuficiência adrenal, hipopituitarismo, hipofisite, tireoidite
Distúrbios de metabolismo e de nutrição					
Muito comum	diminuição do apetite	diminuição do apetite	diminuição do apetite	diminuição do apetite	diminuição do apetite
Comum	hipoalbuminemia, hipofosfatemia	hipoalbuminemia, hipofosfatemia		hipoalbuminemia, hipofosfatemia	hipoalbuminemia
Distúrbios do sistema nervoso					
Muito comum	neuropatia periférica	neuropatia periférica	neuropatia periférica, cefaleia	neuropatia periférica	neuropatia periférica, cefaleia
Comum	cefaleia, tontura	cefaleia, tontura, parestesia	parestesia, tontura	cefaleia, tontura	tontura, parestesia
Incomum	parestesia	Síndrome de Guillain-Barré	Síndrome de Guillain-Barré	parestesia	
Distúrbios oculares					
Comum			olho seco, visão turva	olho seco, visão turva	olho seco
Incomum	olho seco	olho seco, visão turva	uveíte	uveíte	visão turva
Distúrbios cardíacos					
Comum	fibrilação atrial		taquicardia		fibrilação atrial, taquicardia
Incomum		miocardite	miocardite	taquicardia	
Distúrbios vasculares					
Comum	hipertensão, vasculite, trombose	hipertensão	trombose, hipertensão	trombose, hipertensão	hipertensão, trombose, vasculite,
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais					

Muito comum		tosse, dispneia	tosse	tosse	
Comum	pneumonite, dispneia, tosse	pneumonite ^a	pneumonite ^a , dispneia	pneumonite, dispneia	tosse, dispneia, pneumonite
Distúrbios gastrintestinais					
Muito comum	náusea, constipação, vômito	constipação, náusea, diarreia, vômito	diarreia, estomatite, vômito, náusea, dor abdominal, constipação	náusea, constipação, estomatite, diarreia, vômito	náusea, constipação, vômito, diarreia, dor abdominal
Comum	diarreia, dor abdominal, estomatite, boca seca	dor abdominal, estomatite, colite	colite, boca seca	colite	estomatite, boca seca
Incomum		boca seca	pancreatite		colite, pancreatite
Distúrbios hepatobiliares					
Incomum			hepatite		hepatite
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo					
Muito comum	erupção cutânea ^b , alopecia	erupção cutânea ^b , alopecia, prurido	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupção cutânea ^b	erupção cutânea ^b , prurido, alopecia	erupção cutânea ^b , prurido
Comum	prurido, eritema	pele seca	prurido, hiperpigmentação da pele, alopecia, pele seca, eritema	pele seca, eritema	alopecia, pele seca, eritema
Incomum	pele seca	eritema		síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, hiperpigmentação da pele	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo					
Muito comum		dor musculoesquelética ^c , artralgia	dor musculoesquelética ^c	dor musculoesquelética ^c	dor musculoesquelética ^c , artralgia

Comum	dor musculoesque lética ^c , artralgia, fraqueza muscular	fraqueza muscular	artralgia, fraqueza muscular	artralgia	fraqueza muscular
Incomum				fraqueza muscular	
Distúrbios renais e urinários					
Muito comum					insuficiência renal
Comum	insuficiência renal	insuficiência renal	insuficiência renal	insuficiência renal	
Incomum		nefrite	nefrite		nefrite
Distúrbios gerais e condições do local de administração					
Muito comum	fadiga, mal- estar	fadiga, pirexia	fadiga, pirexia, edema (incluindo edema periférico)	fadiga, pirexia, edema (incluindo edema periférico)	fadiga, edema (incluindo edema periférico), pirexia
Comum	edema, pirexia	edema			
Investigações					
Muito comum			aumento da lipase, aumento da fosfatase alcalina, aumento da amilase		aumento da amilase
Comum					aumento da lipase, aumento da fosfatase alcalina
Incomum	aumento da fosfatase alcalina	lipase aumentada			

^a Casos fatais foram reportados em estudos clínicos concluídos ou em andamento. ^b Erupção cutânea é um termo composto que inclui erupção maculopapular, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea morbiliforme, erupção cutânea papular, erupção cutânea generalizada, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa, erupção cutânea esfoliativa, erupção cutânea nodular e erupção cutânea vesicular. ^c Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor nos ossos, dor musculoesquelética no peito, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades, dor espinhal e desconforto musculoesquelético.

Nivolumabe em combinação com cabozantinibe

Quando nivolumabe for administrado em combinação com cabozantinibe, consulte as informações na bula de cabozantinibe antes do início do tratamento. Para informações adicionais sobre o perfil de segurança de cabozantinibe em monoterapia, consulte as Informações na bula de cabozantinibe.

Resumo de reações adversas

Reações adversas relatadas no conjunto de dados para pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em combinação com cabozantinibe 40 mg (n = 320) são apresentados a seguir.

Reações adversas com nivolumabe em combinação com cabozantinibe:

Infecções e infestações: Muito comum: infecção do trato respiratório superior; Comum: pneumonia

Distúrbios do sangue e sistema linfático: Comum: eosinofilia

Distúrbios do sistema imunológico: Comum: hipersensibilidade (incluindo reação anafilática);

Incomum: reação de hipersensibilidade relacionada à infusão

Distúrbios endócrinos: Muito comum: hipotireoidismo, hipertireoidismo; Comum: insuficiência adrenal; Incomum: hipofisite, tireoidite

Distúrbios do metabolismo e nutrição: Muito comum: diminuição do apetite; Comum: desidratação

Distúrbios do sistema nervoso: Muito comum: disgeusia, cefaleia, tontura; Comum: neuropatia periférica; Incomum: encefalite autoimune, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miastênica

Distúrbios do ouvido e labirinto: Comum: tinido

Distúrbios oculares: Comum: olho seco, visão turva; Incomum: uveíte

Distúrbios cardíacos: Comum: fibrilação atrial, taquicardia; Incomum: miocardite

Distúrbios vasculares: Muito comum: hipertensão; Comum: trombose^a

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: Muito comum: dispneia, tosse, disfonia; Comum: pneumonite, embolia pulmonar, derrame pleural, epistaxe

Distúrbios gastrointestinais: Muito comum: diarreia, vômito, náusea, constipação, estomatite, dor abdominal, dispepsia; Comum: colite, gastrite, dor oral, boca seca, hemorroidas; Incomum: pancreatite, perfuração no intestino delgado^b, glossodínia

Distúrbios hepatobiliares: Comum: hepatite

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: Muito comum: síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupção cutânea^c, prurido; Comum: pele seca, alopecia, eritema, alteração na cor do cabelo; Incomum: psoríase, urticária

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: Muito comum: dor musculoesquelética^d, artralgia, espasmo muscular; Comum: artrite; Incomum: miopatia, osteonecrose da mandíbula, fístula

Distúrbios renais e urinários: Muito comum: proteinúria; Comum: insuficiência renal, lesão renal aguda; Incomum: nefrite

Distúrbios gerais e condições no local da administração: Muito comum: fadiga, pirexia, edema; Comum: dor, dor torácica

Investigações: Muito comum: redução de peso

^a Trombose é um termo composto que inclui trombose da veia porta, trombose da veia pulmonar, trombose pulmonar, trombose aórtica, trombose arterial, trombose venosa profunda, trombose da veia pélvica, trombose da veia cava, trombose venosa, trombose venosa no membro. ^b Casos fatais foram relatados. ^c Erupção cutânea é um termo composto que inclui dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bolhosa, erupção cutânea esfoliativa, erupção eritematosa, erupção cutânea folicular, erupção macular, erupção maculopapular, erupção papular, erupção morbiliforme, erupção cutânea pruriginosa e erupção cutânea erupção. ^d Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor óssea, dor torácica musculoesquelética, desconforto musculoesquelético, mialgia, dor no pescoço, dor nas extremidades, dor na coluna.

Anormalidades Laboratoriais

Foi observado piora nos testes laboratoriais em relação à linha basal com nivolumabe em monoterapia e nivolumabe em combinação com ipilimumabe ou outros agentes terapêuticos, conforme descrito a seguir: Anemia; Trombocitopenia; Leucopenia; Linfopenia; Neutropenia; Fosfatase alcalina elevada; AST elevada; ALT elevada; Bilirrubina total elevada; Creatinina elevada; Amilase total elevada; Lipase total elevada; Hipercalcemia; Hipocalcemia; Hipercalcemia; Hipocalemia; Hipermagnesemia; Hipomagnesemia; Hipernatremia; Hiponatremia; Hiperglicemia; Hipoglicemia.

A descrição detalhada das anormalidades laboratoriais, das reações adversas selecionadas (incluindo reações adversas imunorrelacionadas, reações à infusão e população pediátrica) e do resumo do perfil de segurança para nivolumabe em monoterapia e em combinação com ipilimumabe ou com outros agentes terapêuticos pode ser encontrada diretamente no bulário eletrônico da ANVISA (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>), ou no sítio eletrônico da Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.: <https://www.bms.com/br/our-medicines.html#nivdirec>.

Adicionalmente, os dados podem ser solicitados diretamente à equipe de Informações Médicas através do e-mail: informacoes-medicas.brz@bms.com ou pelo telefone: 0800-727-6160.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSAGEM

Nenhum caso de superdosagem foi relatado em estudos clínicos. Em caso de superdosagem, os pacientes devem ser atentamente monitorados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas, e tratamento sintomático apropriado deve ser instituído imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0180.0418

Produzido por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company - Manati, Porto Rico – EUA ou Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Ravensburg – Alemanha

Embalado por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company - Manati, Porto Rico – EUA

Importado e Registrado por: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA. - São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07

VENDA SOB PRESCRIÇÃO. USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 04/11/2025.



NIVDIREC_VPS_v02_OPv69

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA.
DAR-BR-WI-002 TMP 002 | Histórico de alteração para a bula
NIVDIREC

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data do expediente	No. do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10-set-26	-	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula	16-mai-25	0664604/25-2	10489 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Medicamento - CLONE	13-out-25	NA	VP/VPS	40mg/4mL 100mg/10mL

NIVDIREC®
(nivolumabe)

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.
Solução Injetável
10 mg/mL

**Informações adicionais da Bula para o Profissional
de Saúde**
(disponível apenas eletronicamente)



Nivdirec[®]
(nivolumabe)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Este documento contém informações adicionais referentes às seções “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”, “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”, “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “9. REAÇÕES ADVERSAS” presentes na bula do medicamento para o profissional de saúde.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

MELANOMA AVANÇADO

Estudo de Fase 3 em pacientes sem tratamento anterior (CA209-066)

A segurança e a eficácia de 3 mg/kg de nivolumabe para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático) foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado e duplo-cego (CA209-066). O estudo incluiu pacientes virgens de tratamento (de 18 anos ou mais) com melanoma estágio III ou IV com mutação BRAF tipo selvagem confirmado e status de capacidade funcional pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1. Os pacientes que receberam terapia adjuvante anterior não foram excluídos. Os pacientes com doença autoimune ativa, melanoma ocular, metástases ativas no cérebro ou leptomeningeas foram excluídos do estudo.

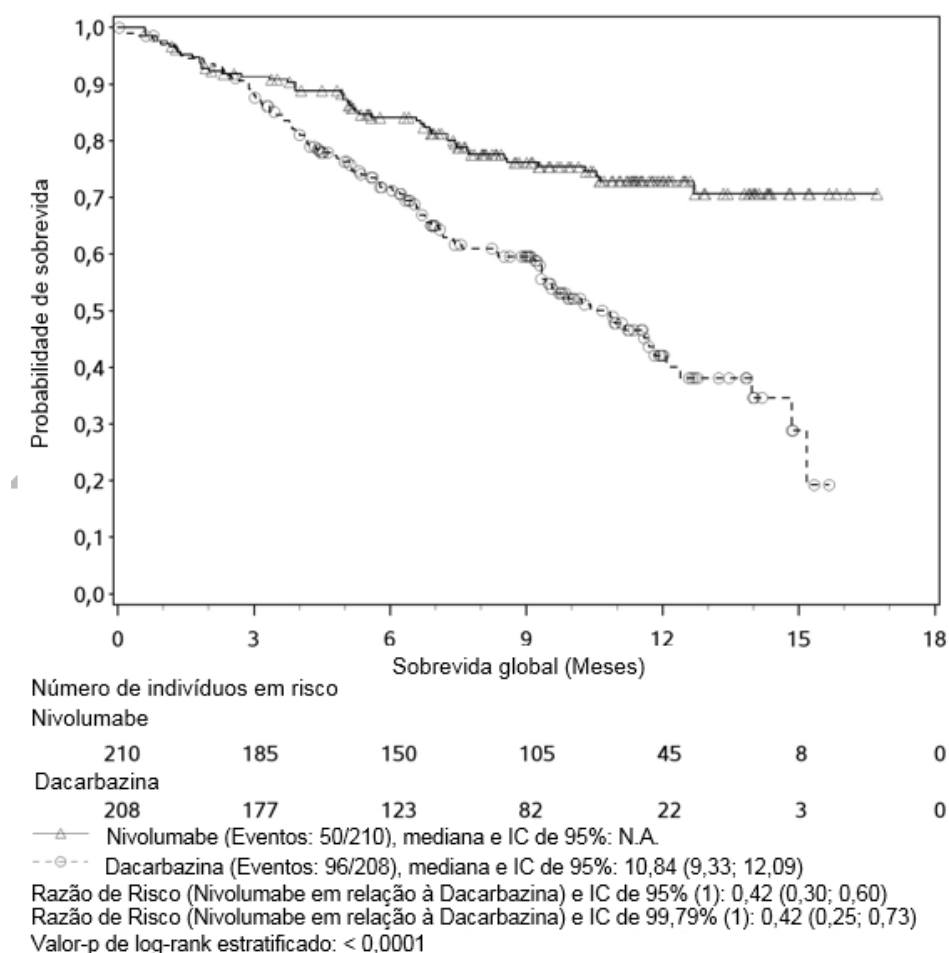
Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber 3 mg/kg de nivolumabe a cada 2 semanas administrado por via intravenosa durante 60 minutos ou 1000 mg/m² de dacarbazina a cada 3 semanas. A randomização foi estratificada por *status* de PD-L1 e estágio M (M0/M1a/M1b *versus* M1c). O tratamento foi mantido enquanto fosse observado benefício clínico ou até que o tratamento não fosse mais tolerado. O tratamento após a progressão da doença era permitido para pacientes que apresentavam benefício clínico e que não apresentavam efeitos adversos substanciais com o medicamento em estudo, conforme determinado pelo investigador. Avaliações tumorais, de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), versão 1.1, foram conduzidas 9 semanas após a randomização e continuaram a cada 6

semanas durante o primeiro ano e a partir de então a cada 12 semanas. O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida global (SG). Os principais desfechos secundários de eficácia foram a sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta objetiva (TRO) avaliadas pelo investigador.

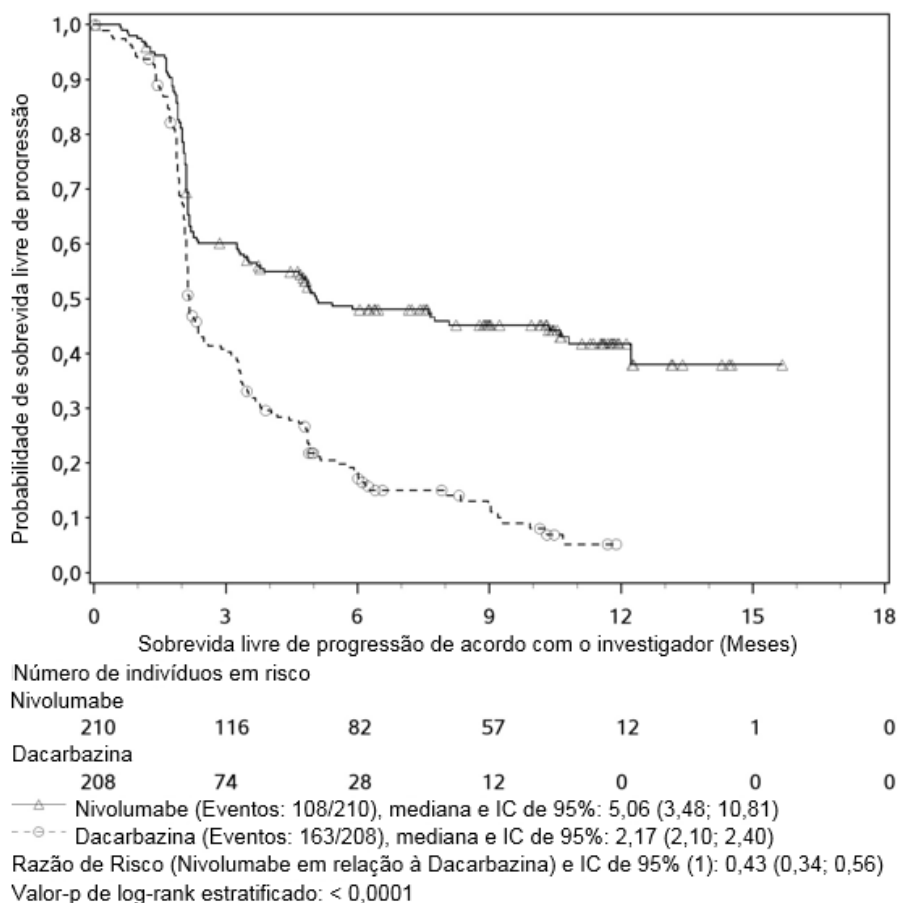
No total, 418 pacientes foram randomizados para nivolumabe (n=210) ou dacarbazina (n=208). As características basais foram equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana foi de 65 anos (variação: 18 - 87), 59% eram homens e 99% eram caucasianos. A maioria dos pacientes apresentou uma pontuação de capacidade funcional pelo ECOG de 0 (64%) ou 1 (34%). Sessenta e um por cento dos pacientes apresentaram doença em estágio M1c ao entrar no estudo. Setenta e quatro por cento dos pacientes tinham melanoma cutâneo, e 11% apresentaram melanoma em mucosa; 35% dos pacientes apresentaram melanoma PD-L1 positivo ($\geq 5\%$ de expressão na membrana celular do tumor). Quatro por cento dos pacientes tinham uma história clínica de metástases cerebrais, e 37% dos pacientes apresentaram um nível basal de lactato desidrogenase (LDH) maior que o limite superior normal (LSN) ao entrar no estudo.

Nivolumabe demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global (SG) em relação à dacarbazina em pacientes virgens de tratamento com melanoma avançado (irressecável ou metastático) com mutação BRAF tipo selvagem [Razão de Risco (RR)=0,42; Intervalo de Confiança (IC) de 99,79%: 0,25; 0,73; valor-p < 0,0001]. A sobrevida global mediana não foi alcançada para nivolumabe e foi de 10,8 meses (IC de 95%: 9,33; 12,09) para dacarbazina. As taxas de sobrevida global estimadas aos 12 meses foram de 73% (IC de 95%: 65,5; 78,9) e de 42% (IC de 95%: 33,0; 50,9), respectivamente.

O benefício de SG observado foi demonstrado de forma consistente nos subgrupos de pacientes, incluindo capacidade funcional pelo ECOG na linha basal, estágio M, história clínica de metástases cerebrais e nível de LDH na linha basal. O benefício de sobrevivência foi observado independentemente da expressão de PD-L1 ser acima ou abaixo de uma expressão de PD-L1 na membrana tumoral de 5% ou 10%. As curvas de Kaplan-Meier para SG são apresentadas na Figura 1.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida Global no CA209-066

Nivolumabe também demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação com a dacarbazina (RR=0,43 [IC de 95%: 0,34; 0,56]; valor-p < 0,0001). A SLP mediana foi de 5,1 meses (IC de 95%: 3,48; 10,81) para o tratamento com nivolumabe e de 2,2 meses (IC de 95%: 2,10; 2,40) para dacarbazina. As taxas de SLP estimadas aos 6 meses foram de 48% (IC de 95%: 40,8; 54,9) e de 18% (IC de 95%: 13,1; 24,6), respectivamente. A taxa de SLP estimada aos 12 meses foi de 42% (IC de 95%: 34,0; 49,3) para nivolumabe. As curvas de Kaplan-Meier para SLP são apresentadas na Figura 2.

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão (SLP) no CA209-066

A taxa de resposta objetiva (TRO) avaliada pelo investigador com o uso dos critérios RECIST v1.1 foi significativamente maior no grupo de nivolumabe do que no grupo de dacarbazina (Razão de Probabilidades: 4,06 [IC de 95%: 2,52; 6,54]; valor-p < 0,0001). Taxas de resposta, tempo até a resposta e duração da resposta são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Melhor resposta global, tempo e duração da resposta - CA209-066

	Nivolumabe (n=210)		Dacarbazina (n=208)	
Resposta objetiva n (%)	84	(40,0%)	29	(13,9%)
(IC de 95%)	(33,3; 47,0)		(9,5; 19,4)	
Razão de Probabilidades	4,06 (2,52; 6,54)			
(IC de 95%)				
Valor-p	< 0,0001			
Resposta Completa (RC)	16	(7,6%)	2	(1,0%)
Resposta Parcial (RP)	68	(32,4%)	27	(13,0%)
Doença Estável (DE)	35	(16,7%)	46	(22,1%)
Duração Mediana da Resposta				
(variação)	Não atingida	(0* - 12,5*)	6,0 meses	(1,1 - 10,0*)
Tempo mediano até a resposta				
(variação)	2,1 meses	(1,2 - 7,6)	2,1 meses	(1,8 - 3,6)

“+” indica observação censurada.

No momento da análise, 82% (69/84) dos pacientes tratados com nivolumabe e 31% (9/29) dos pacientes tratados com dacarbazina apresentaram respostas em andamento, o que incluía 46 e 4 pacientes, respectivamente, com resposta em andamento de 6 meses ou mais.

Caso o investigador determinasse que o paciente apresentava benefício clínico suficiente em andamento e que ele estava tolerando a terapia, o tratamento poderia ser mantido, assim 54 pacientes tratados com nivolumabe tiveram o tratamento mantido depois de uma avaliação inicial pelo investigador da progressão da doença pelo RECIST. Doze desses pacientes (22,2%) tiveram reduções de lesões-alvo (> 30% em comparação à linha basal).

Estudo de Fase 3 em pacientes com tratamento anterior (CA209-037)

A segurança e a eficácia de 3 mg/kg de nivolumabe para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático) foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado e aberto (CA209-037). O estudo incluía pacientes adultos que apresentaram progressão durante ou após ipilimumabe e, em caso de mutação BRAF V600 positiva também tivesse apresentado progressão durante ou após tratamento com inibidor de quinase BRAF. Foram excluídos do estudo os pacientes com doença autoimune ativa, melanoma ocular ou uma história clínica conhecida de reações adversas relacionadas ao ipilimumabe de alto grau (Grau 4, de acordo com os *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE] v4.0), exceto para casos resolvidos de náusea, fadiga, reações infusionais ou endocrinopatias.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber 3 mg/kg de nivolumabe a cada 2 semanas administrado por via intravenosa durante 60 minutos ou quimioterapia. A quimioterapia consistia na escolha do investigador de dacarbazina (1000 mg/m² a cada 3 semanas) ou carboplatina (AUC 6 a cada 3 semanas) e paclitaxel (175 mg/m² a cada 3 semanas). A randomização foi estratificada por *status* de BRAF e PD-L1 e por melhor resposta antes de ipilimumabe. Avaliações tumorais foram conduzidas 9 semanas após a randomização e continuaram a cada 6 semanas durante o primeiro ano e a partir de então a cada 12 semanas.

Os desfechos co-primários de eficácia foram taxa de resposta objetiva (TRO) confirmada, conforme mensurado pelo comitê independente de revisão de radiologia (IRRC) utilizando RECIST 1.1, e comparação de sobrevida global (SG) de nivolumabe à quimioterapia. Desfechos adicionais incluíam a duração e momento da resposta.

No total, 405 pacientes foram randomizados para receber nivolumabe (n=272) ou quimioterapia (n=133). A idade mediana foi de 60 anos de idade (variação: 23 - 88). Sessenta e quatro por cento dos pacientes eram homens e 98% eram brancos. O *status* de capacidade funcional pelo ECOG foi de 0 para 61% dos pacientes e 1 para 39% dos pacientes. A maioria dos pacientes (75%) apresentava doença em estágio M1c ao entrar no estudo. Setenta e três por cento dos pacientes tinham melanoma cutâneo e 10% tinham melanoma em mucosa. O número de regimes sistêmicos recebidos anteriormente foi de 1 para 27% dos pacientes, 2 para 51% dos pacientes e > 2 para 21% dos pacientes. Vinte e dois por cento dos pacientes eram positivos para mutação BRAF e 50% dos pacientes eram positivos para PD-L1. Sessenta e quatro por cento dos pacientes não apresentaram benefício clínico anterior (RC/RP ou DE) com ipilimumabe. As características basais eram equilibradas entre os grupos, exceto pelas proporções de pacientes que apresentaram história clínica de metástases cerebrais (19% e 13% no grupo de nivolumabe e no grupo de quimioterapia, respectivamente) e pacientes com LDH maior que o LSN na linha basal (51% e 35%, respectivamente).

No momento desta análise final de TRO, foram analisados os resultados de 120 pacientes tratados com nivolumabe e 47 pacientes tratados com quimioterapia, os quais apresentaram um mínimo de 6 meses de acompanhamento. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Melhor resposta global, tempo e duração da resposta - CA209-037

	Nivolumabe (n=120)		Quimioterapia (n=47)	
Resposta Objetiva Confirmada (IRRC)	38	(31,7%)	5	(10,6%)
(IC de 95%) n (%)	(23,5; 40,8)		(3,5; 23,1)	
Resposta Completa (RC)	4	(3,3%)	0	
Resposta Parcial (RP)	34	(28,3%)	5	(10,6%)
Doença Estável (DE)	28	(23,3%)	16	(34,0%)
Duração Mediana da Resposta				
(variação)	Não Atingido		3,6 meses	(Não disponível)
Tempo mediano até a resposta				
(variação)	2,1 meses	(1,6 - 7,4)	3,5 meses	(2,1 - 6,1)

Dos 38 pacientes tratados com nivolumabe com uma resposta confirmada, 33 ainda apresentavam resposta no momento da análise.

Foram observadas respostas objetivas à nivolumabe em pacientes com melanoma PD-L1 positivo e negativo, e em pacientes com ou sem mutação BRAF positiva. Dos pacientes que receberam nivolumabe, a TRO no subgrupo mutante de BRAF foi de 23% (IC de 95%: 9,0; 43,6), e 34% (IC de 95%: 24,6; 44,5) em pacientes cujos tumores eram BRAF tipo selvagem. Respostas objetivas ao nivolumabe foram observadas independentemente da expressão de PD-L1 ser acima ou abaixo de uma expressão de PD-L1 na membrana tumoral de 5% ou 10%.

Em 37 (31%) pacientes tratados com nivolumabe, o tratamento foi mantido depois de uma avaliação inicial pelo investigador da progressão da doença pelo RECIST, caso o investigador determinasse que o paciente apresentava benefício clínico suficiente em andamento e que ele estava tolerando a terapia. Dez desses pacientes (27%) tiveram reduções de lesões-alvo (> 30% em comparação à linha basal).

Estudo de escalonamento da dose de Fase 1 (CA209-003)

A segurança e a tolerabilidade de nivolumabe foram investigadas em um estudo de escalonamento de dose, aberto, de fase 1 em diversos tipos de tumor, incluindo melanoma maligno. Dos 306 pacientes anteriormente tratados incluídos no estudo, 107 tinham melanoma e receberam nivolumabe a uma dose de 0,1 mg/kg; 0,3 mg/kg; 1 mg/kg; 3 mg/kg ou 10 mg/kg por um máximo de 2 anos.

Nesta população de pacientes, a resposta objetiva foi relatada em 33 pacientes (31%) com uma duração mediana de resposta de 22,9 meses (IC de 95%: 17,0; não atingida). A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi de 3,7 meses (IC de 95%: 1,9; 9,3). A sobrevida global (SG) mediana foi de 17,3 meses (IC de 95%: 12,5; 36,7) e as taxas de SG estimadas foram de 63% (IC de 95%: 53; 71) em 1 ano, 48% (IC de 95%: 38; 57) em 2 anos e 41% (IC de 95%: 31; 51) em 3 anos.

Dados adicionais - Eficácia e Segurança em melanoma BRAF selvagem e mutação-positivo

A eficácia e segurança do nivolumabe em melanoma metastático BRAF selvagem e BRAF mutação-positivo foram avaliados retrospectivamente em 440 pacientes agrupados de 4 estudos clínicos (MDX1106-03, CA209-038, CA209-004 e CA209-037) e prospectivamente em um estudo fase 3 (CA209-067) em 316 pacientes com melanoma irresssecável ou metastático não tratado previamente. Os resultados dessas análises sugerem que o nivolumabe tem eficácia e segurança similar independente do status de mutação do BRAF.

Estudo de Fase 3 randomizado de nivolumabe em combinação com ipilimumabe ou nivolumabe como monoterapia vs. ipilimumabe (CA209-067)⁸

A segurança e a eficácia de nivolumabe em combinação com ipilimumabe e nivolumabe monoterapia para o tratamento de melanoma avançado (irresssecável ou metastático) foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado e duplo-cego (CA209-067). O estudo incluiu pacientes adultos (18 anos ou mais) com melanoma irresssecável em estágio III ou estágio IV confirmado, independentemente da expressão de PD-L1. Os pacientes deveriam apresentar capacidade funcional pelo ECOG de 0 ou 1. Pacientes que não tinham recebido terapia anti-neoplásica sistêmica anterior para melanoma irresssecável ou metastático foram incluídos. Terapia adjuvante ou neoadjuvante anterior foi permitida se tivesse sido concluída pelo menos 6 semanas antes da randomização. Os pacientes com doença autoimune ativa, melanoma ocular/uveal ou metástases cerebrais ou leptomeníngeas ativas foram excluídos do estudo.

No total, 945 pacientes foram randomizados para receber nivolumabe em combinação com ipilimumabe (n=314), nivolumabe como monoterapia (n=316), ou ipilimumabe como monoterapia (n=315). Os pacientes no braço de combinação receberam 1 mg/kg de nivolumabe ao longo de 60 minutos e 3 mg/kg de ipilimumabe administrados por via intravenosa a cada 3 semanas durante as primeiras 4 doses, seguidos por 3 mg/kg de nivolumabe como monoterapia a cada 2 semanas. Os pacientes no braço de monoterapia de nivolumabe receberam 3 mg/kg de nivolumabe a cada 2 semanas e placebo correspondente a ipilimumabe por via intravenosa a cada 3 semanas por 4 ciclos. Os pacientes no braço comparador receberam 3 mg/kg de ipilimumabe e placebo correspondente a nivolumabe por via intravenosa a cada 3 semanas por 4 doses, seguidos por

placebo a cada 2 semanas. A randomização foi estratificada pela expressão de PD-L1 ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ de expressão da membrana celular do tumor), status de BRAF e estágio metastático (M) de acordo com o sistema de estadiamento do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). O tratamento continuou até quando se observasse benefício clínico ou até que o tratamento não fosse mais tolerado. Avaliações tumorais foram conduzidas 12 semanas após a randomização, e então a cada 6 semanas durante o primeiro ano, e a cada 12 semanas posteriormente. Os desfechos co-primários foram a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG). A taxa de resposta objetiva (TRO) e a duração da resposta também foram avaliadas. Este estudo avaliou o papel preditivo da expressão de PD-L1 como biomarcador para os desfechos co-primários. A eficácia de nivolumabe em combinação com ipilimumabe e de nivolumabe em monoterapia foram comparadas com a de ipilimumabe. Além disso, as diferenças entre os dois grupos que contêm nivolumabe foram avaliadas descritivamente, e não incluídas nos testes formais de hipótese.

Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HRQoL) foi avaliada pelo QLQ-C30 da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* [Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer] (EORTC).

As características basais foram equilibradas entre os três grupos de tratamento. A idade mediana era de 61 anos (variação: 18 - 90), 65% dos pacientes eram homens e 97% eram caucasianos. A capacidade funcional pelo ECOG foi de 0 (73%) ou 1 (27%). A maioria dos pacientes apresentava doença em estágio IV do AJCC (93%); 58% apresentavam doença M1c no momento da entrada no estudo. Vinte e dois por cento dos pacientes receberam terapia adjuvante anterior. Trinta e dois por cento dos pacientes apresentavam avaliação positiva para a mutação BRAF; 26,5% dos pacientes apresentavam expressão de PD-L1 na membrana celular tumoral $\geq 5\%$. Quatro por cento dos pacientes apresentavam história clínica de metástases cerebrais e 36% dos pacientes apresentavam um nível de LDH basal maior que o LSN (limite superior normal) no momento de entrada no estudo.

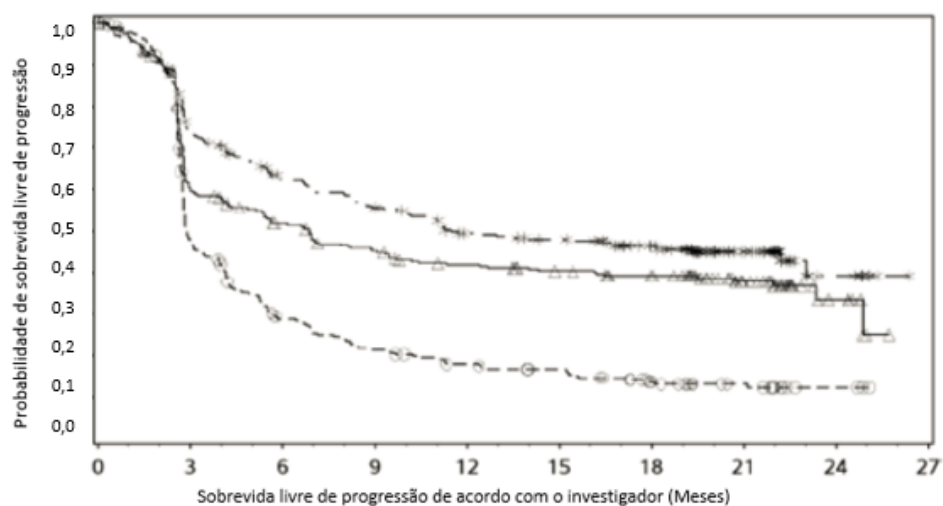
Ambos os braços contendo nivolumabe demonstraram ganho de SLP significativo, benefício de SG e maior TRO comparados com ipilimumabe monoterapia. Resultados de eficácia para todos os pacientes randomizados são mostrados na Tabela 3, Figura 3 e Figura 4.

Os resultados observados de SLP, SG e TRO para nivolumabe em combinação com ipilimumabe e nivolumabe monoterapia foram consistentemente demonstrados através de subgrupos de pacientes incluindo o status de ECOG, status de BRAF, estágio M, idade, história de metástases cerebrais e nível de LDH basal.

Tabela 3: Resposta objetiva (CA209-067)

	Nivolumabe + ipilimumabe (n=314)	Nivolumabe (n=316)	Ipilimumabe (n=315)
Resposta objetiva	185 (59%)	141 (45%)	60 (19%)
(IC de 95%)	(53,3; 64,4)	(39,1; 50,3)	(14,9; 23,8)
Razão de probabilidades (vs. ipilimumabe)	6,50	3,54	
(IC de 95%)	(3,81; 11,08)	(2,10; 5,95)	
Resposta completa (RC)	54 (17%)	47 (15%)	14 (4%)
Resposta parcial (RP)	131 (42%)	94 (30%)	46 (15%)
Doença estável (DE)	36 (12%)	31 (10%)	67 (21%)
Duração da resposta			
Mediana (variação), em meses	Não alcançado (0 ⁺ - 33,3 ⁺)	31,1 meses (0 ⁺ - 32,3 ⁺)	18,2 meses (0 ⁺ - 31,5 ⁺)
Proporção > 12 meses de duração	64%	70%	53%
Proporção > 24 meses de duração	50%	49%	32%
TRO (IC de 95%) por tumor expressão PD-L1			
< 5%	56% (49,2; 63,0) n=210	42% (35,5; 49,3) n=208	18% (12,8; 23,8) n=202
≥ 5%	74% (61,4; 83,5) n=68	59% (47,2; 69,6) n=80	21% (12,7; 32,3) n=75
< 1%	55% (45,2; 63,5) n=123	35% (26,5; 44,4) n=117	19% (11,9; 27,0) n=113
≥ 1%	65% (57,1; 72,6) n=155	55% (47,2; 62,6) n=171	19% (13,2; 25,7) n=164

“+” indica observação censurada.

Figura 3: Sobrevida livre de progressão (CA209-067)

Número de indivíduos em risco

Nivolumabe + ipilimumabe

314 219 174 156 133 126 103 48 8 0

Nivolumabe

316 177 148 127 114 104 94 46 8 0

Ipilimumabe

315 137 78 58 46 40 25 15 3 0

---*--- Nivolumabe+ipilimumabe (eventos: 161/314), mediana e IC de 95%: 11,50 (8,90; 22,18).

Taxa de PFS aos 12 meses e IC de 95%: 49% (44; 55)

---△--- Nivolumabe (eventos: 183/316), mediana e IC de 95%: 6,87 (4,34; 9,46).

Taxa de PFS aos 12 meses e IC de 95%: 42% (36; 47)

---○--- Ipilimumabe (eventos: 245/315), mediana e IC de 95%: 2,89 (2,79; 3,42).

Taxa de PFS aos 12 meses e IC de 95%: 18% (14; 23)

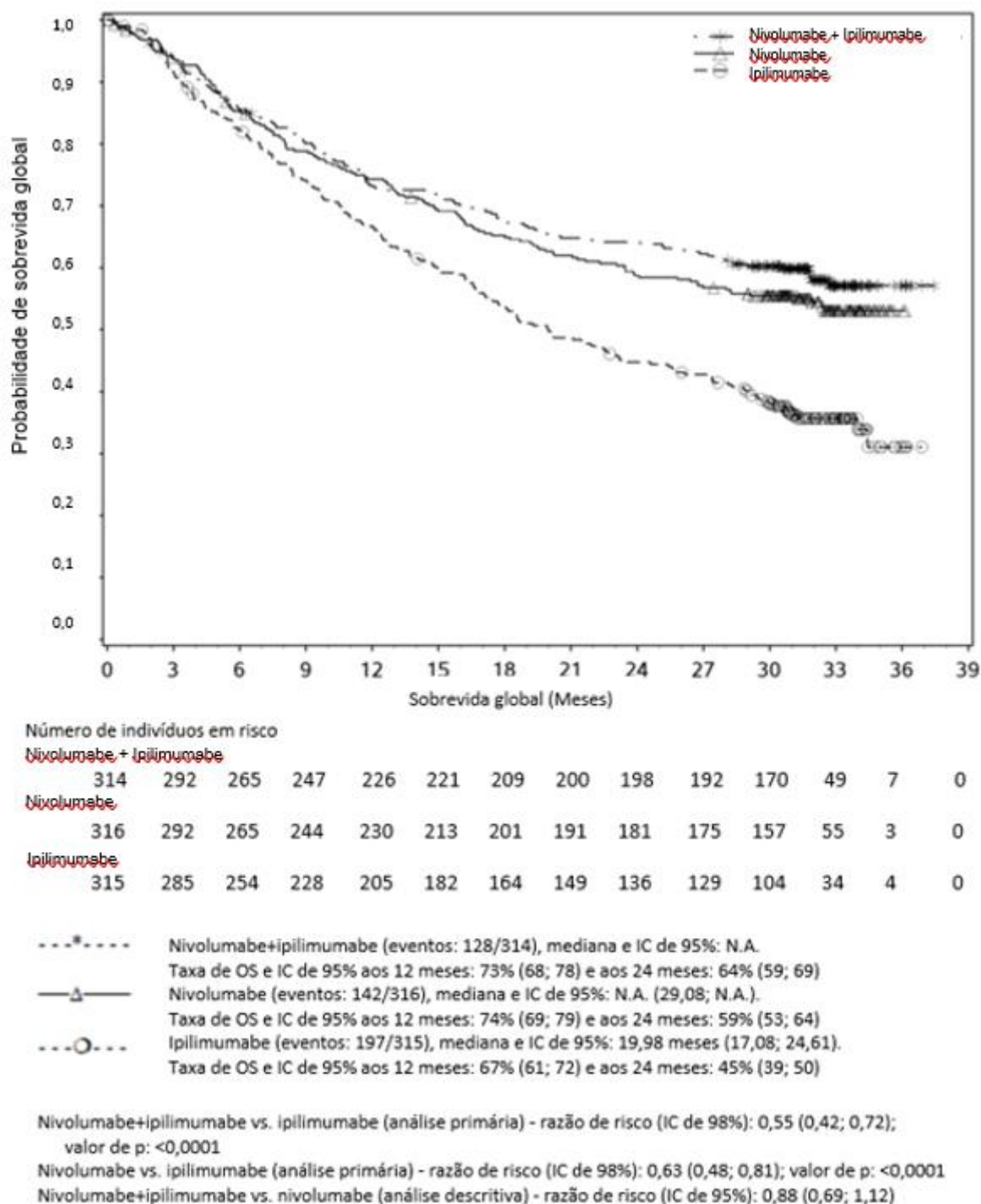
Nivolumabe+ipilimumabe vs. ipilimumabe (análise primária) - razão de risco (IC de 99,5%): 0,42 (0,32; 0,56);

valor de p: <0,0001

Nivolumabe vs. ipilimumabe (análise primária) - razão de risco (IC de 99,5%): 0,55 (0,42; 0,73); valor de p: <0,0001

Nivolumabe+ipilimumabe vs. nivolumabe (análise descritiva) - razão de risco (IC de 95%): 0,76 (0,62; 0,95)

Figura 4: Sobrevida global (CA209-067)



A qualidade de vida mensurada pelo EORTC QLQ-C30 Status de Saúde permaneceu estável em todos os grupos de tratamento, sem alteração significativa na linha basal alcançando a diferença mínima importante para o paciente (ex., alteração média ≥ 10 pontos) em qualquer ponto de tempo para qualquer um dos três braços de tratamento.

Entre 131 pacientes que descontinuaram nivolumabe em combinação com ipilimumabe devido a reação adversa, após 28 meses de acompanhamento, a SLP mediana correspondeu a 21,9 meses (IC de 95%: 11,1; NE), e a TRO correspondeu a 71% (93/131) com 20% (26/131) obtendo uma resposta completa e a mediana de SG não foi alcançada. A qualidade de vida (QoL) retornou aos níveis basais logo após a descontinuação devido à toxicidade.

Eficácia por status de BRAF: após 18 meses de acompanhamento, pacientes positivos para mutação BRAF (V600) e com BRAF tipo selvagem randomizados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe apresentaram uma SLP mediana de 15,5 meses (IC de 95%: 8,0; NA) e 11,3 meses (IC de 95%: 8,3; 22,2), ao passo que aqueles randomizados para o braço de nivolumabe monoterapia tiveram uma PFS mediana de 5,6 meses (IC de 95%: 2,8; 9,3) e 7,1 meses (IC de 95%: 4,9; 14,3), respectivamente. Os resultados de eficácia para o status BRAF são apresentados na Tabela 4 para SG e Tabela 5 para TRO.

Tabela 4: SG por status de mutação BRAF (V600) (CA209-067)

Positivo para mutação BRAF (V600)				BRAF do tipo selvagem		
Tratamento	Mediana SG (IC de 95%)	RR vs. ipilimumabe (IC de 95%)	RR vs. monoterapia (IC de 95%)	Mediana SG (IC de 95%)	RR vs. ipilimumabe (IC de 95%)	RR vs. monoterapia (IC de 95%)
nivolumabe + ipilimumabe	Não alcançado	0,43 (0,28; 0,66)	0,71 (0,45; 1,13)	Não alcançado (27,6; NE)	0,62 (0,48; 0,80)	0,97 (0,74; 1,28)
nivolumabe	Não alcançado (26,4; NE)	0,60 (0,40; 0,89)	—	Não alcançado (25,8; NE)	0,64 (0,49; 0,83)	—
ipilimumabe	24,6 meses (17,9; 31,0)	—	—	18,5 meses (14,8; 23,0)	—	—

Acompanhamento mínimo de 28 meses.

NE = não estimado.

Tabela 5: Resposta objetiva por status de mutação BRAF (V600) (CA209-067)^a

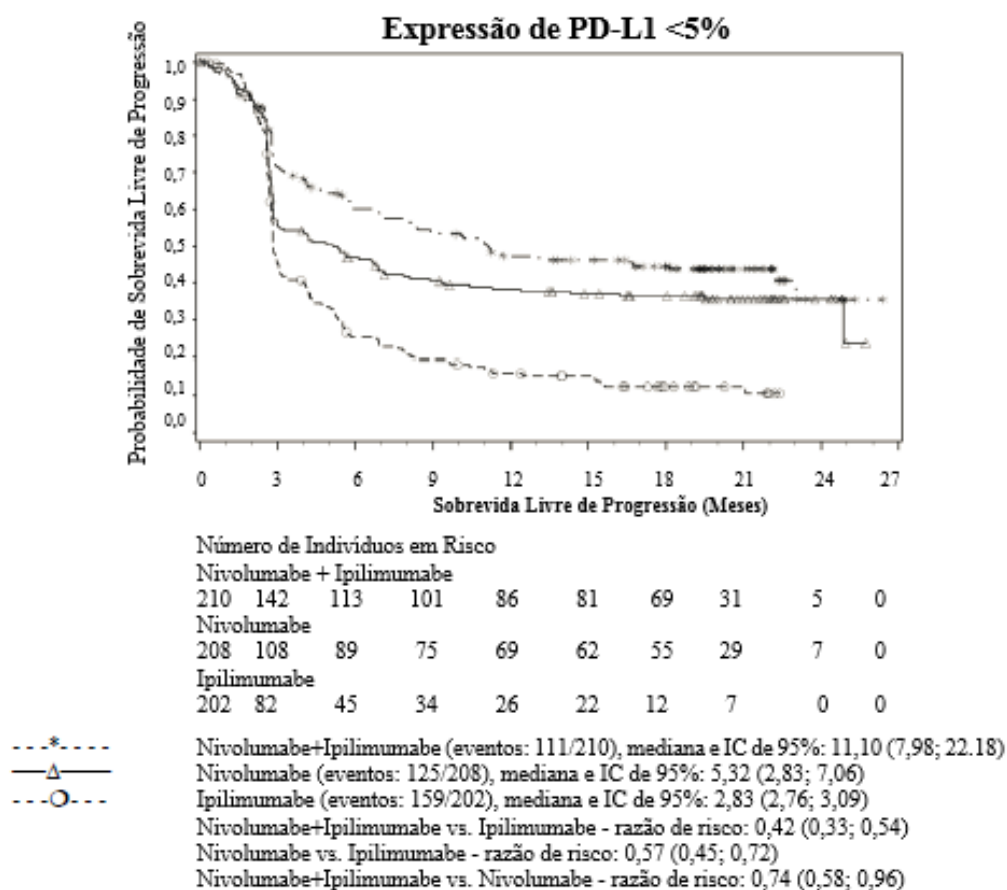
Positivo para mutação BRAF (V600)			BRAF tipo selvagem	
Tratamento	Número de respostas/pacientes	TRO% (IC de 95%)	Número de respostas/pacientes	TRO% (IC de 95%)
nivolumabe + ipilimumabe	69/102	68 (58; 77)	116/212	55 (48; 62)
nivolumabe	36/98	37 (27; 47)	105/218	48 (41; 55)
ipilimumabe	23/100	23 (15; 33)	37/215	17 (12; 23)

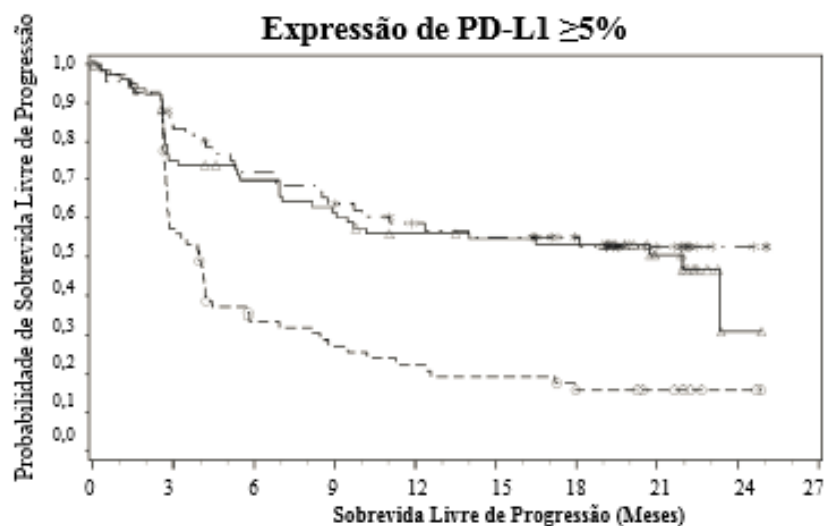
^a Acompanhamento mínimo de 28 meses.

Eficácia por expressão tumoral de PD-L1: amostras de tecido tumoral foram coletadas sistematicamente antes da randomização a fim de conduzir análises de eficácia planejadas de acordo com a expressão de PD-L1. A expressão de PD-L1 tumoral quantificável foi medida em 89% (278/314) dos pacientes randomizados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe, 91% (288/316) dos pacientes randomizados para nivolumabe em monoterapia e 88% (277/315) dos pacientes randomizados para ipilimumabe monoterapia. Entre pacientes com expressão quantificável de PD-L1 tumoral, a distribuição de pacientes foi equilibrada entre os três grupos de tratamento em cada um dos níveis predefinidos de expressão de PD-L1 tumoral $\geq 1\%$ (56% no braço de nivolumabe em combinação com ipilimumabe, 59% no braço de nivolumabe em monoterapia e 59% no braço de ipilimumabe) e $\geq 5\%$ (24%, 28% e 27%, respectivamente). A expressão de PD-L1 tumoral foi determinada usando o ensaio pharmDx™ IHC 28-8 para PD-L1.

Em pacientes com expressão de PD-L1 tumoral baixa ou ausente (com base no nível de expressão predefinido $< 5\%$ e $< 1\%$), nivolumabe em combinação com ipilimumabe e nivolumabe em monoterapia demonstraram ganhos significativos para SLP e SG em comparação com ipilimumabe monoterapia. Nivolumabe em combinação com ipilimumabe demonstrou ganho maior para SLP e SG do que a nivolumabe em monoterapia. Em pacientes com expressão de PD-L1 tumoral $\geq 5\%$ e $> 1\%$, também se observou um ganho significativo para SLP e SG em relação à ipilimumabe para ambos os braços contendo nivolumabe. O aumento na SLP e SG foi semelhante entre nivolumabe em combinação com ipilimumabe e nivolumabe em monoterapia. Os resultados por nível de expressão PD-L1 são demonstrados na Figura 5 para SLP e Figura 6 para SG.

Figura 5: Sobrevida livre de progressão de acordo com a expressão de PD-L1 tumoral (CA209-067)





Número de Indivíduos em Risco

Nivolumabe + Ipilimumabe

68 53 44 39 33 31 22 13 3 0

Nivolumabe

80 57 51 45 39 37 36 16 1 0

Ipilimumabe

75 40 21 17 14 12 8 6 2 0

---*---
 ---△---
 ---○---

Nivolumabe+Ipilimumabe (eventos: 29/68), mediana e IC de 95%: N.A. (9,72; N.A.)

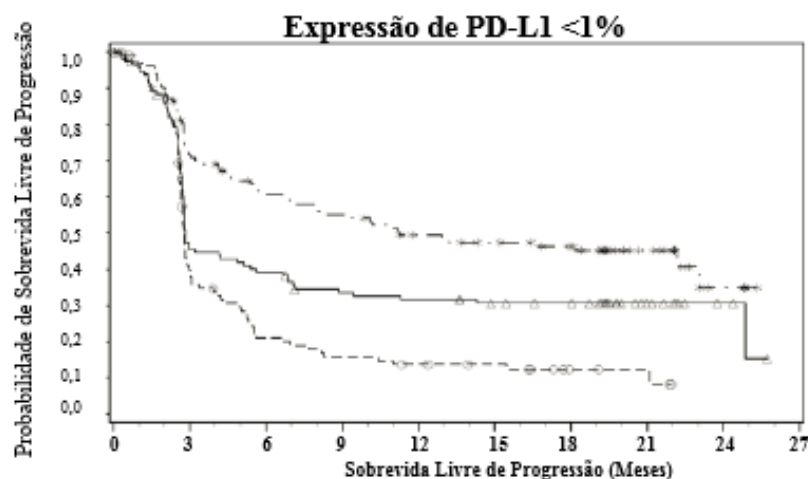
Nivolumabe (eventos: 38/80), mediana e IC de 95%: 21,95 (8,90; N.A.)

Ipilimumabe (eventos: 57/75), mediana e IC de 95%: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco: 0,35 (0,22; 0,55)

Nivolumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco: 0,41 (0,27; 0,62)

Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Nivolumabe - razão de risco: 0,87 (0,54; 1,41)



Número de Indivíduos em Risco

Nivolumabe + Ipilimumabe

123	82	65	59	50	46	41	18	4	0
-----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumabe

117	50	43	62	33	29	27	11	3	0
-----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumabe

113	39	20	15	12	10	4	3	0	0
-----	----	----	----	----	----	---	---	---	---

---*---
—Δ—
---○---

Nivolumabe+Ipilimumabe (eventos: 63/123), mediana e IC de 95%: 11,24 (6,93; 23,03)

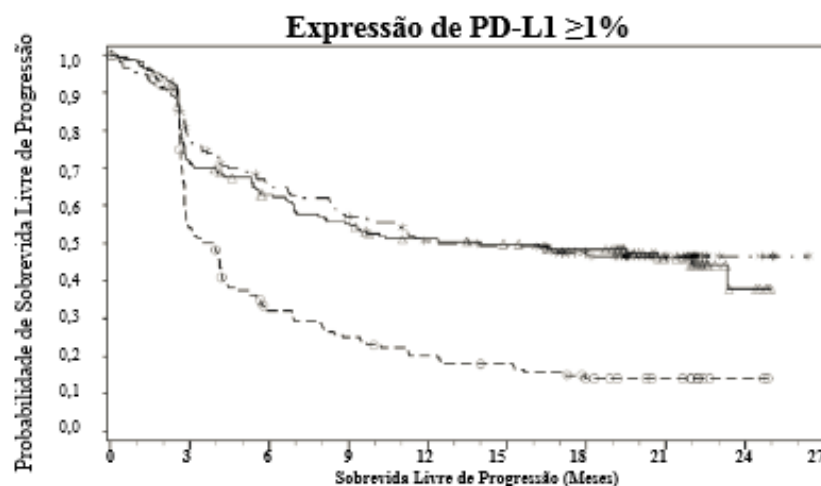
Nivolumabe (eventos: 77/117), mediana e IC de 95%: 2,83 (2,76; 5,13)

Ipilimumabe (eventos: 87/113), mediana e IC de 95%: 2,79 (2,66; 2,96)

Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco: 0,39 (0,28; 0,54)

Nivolumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco: 0,65 (0,48; 0,88)

Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Nivolumabe - razão de risco: 0,60 (0,43; 0,84)



Número de Indivíduos em Risco

Nivolumabe + Ipilimumabe

155	113	92	81	69	66	50	26	4	0
-----	-----	----	----	----	----	----	----	---	---

Nivolumabe

171	115	97	85	75	70	64	34	5	0
-----	-----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumabe

164	83	46	36	28	24	16	10	2	0
-----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

---*---
—Δ—
---○---

Nivolumabe+Ipilimumabe (eventos: 77/155), mediana e IC de 95%: 12,35 (8,74; N.A.)

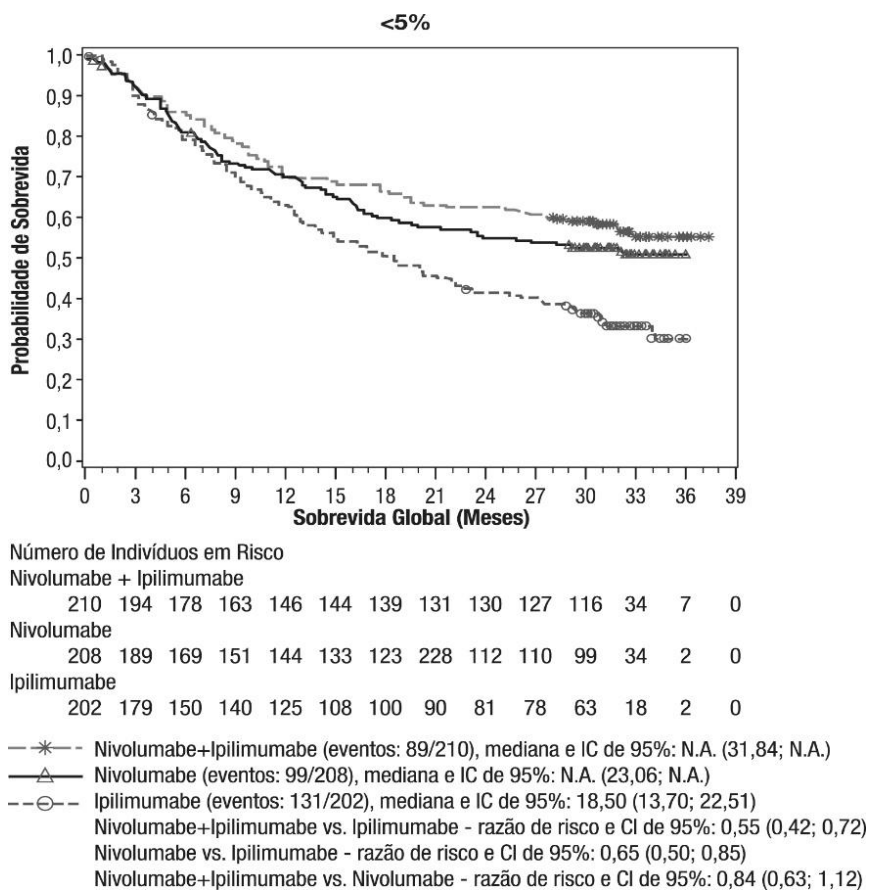
Nivolumabe (eventos: 86/171), mediana e IC de 95%: 14,00 (7,03; N.A.)

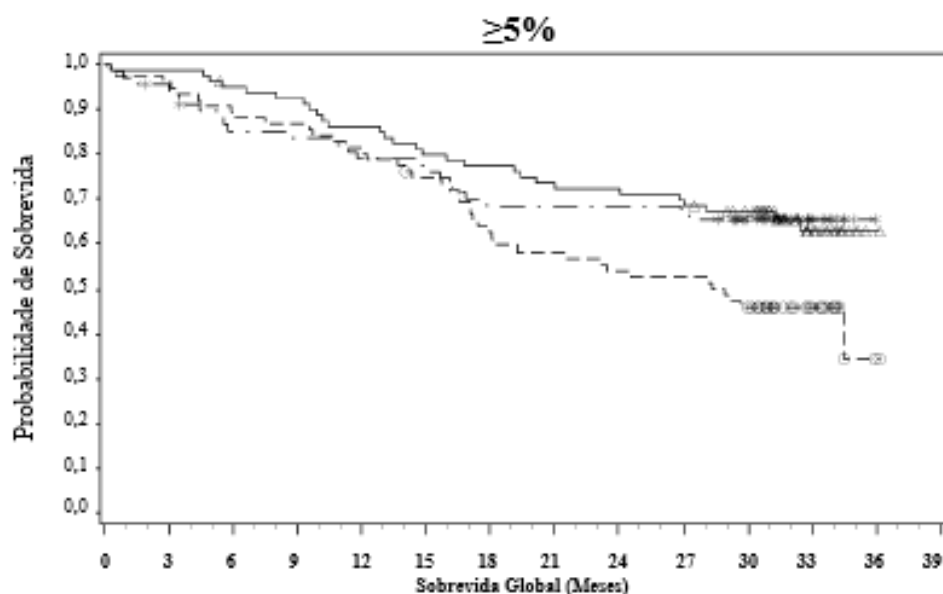
Ipilimumabe (eventos: 129/164), mediana e IC de 95%: 3,91 (2,83; 4,17)

Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco: 0,42 (0,31; 0,55)

Nivolumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco: 0,44 (0,34; 0,58)

Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Nivolumabe - razão de risco: 0,94 (0,69; 1,28)

Figura 6: Sobrevida global de acordo com a expressão de PD-L1 tumoral (CA209-067)



Número de Indivíduos em Risco

Nivolumabe + Ipilimumabe

68 63 56 55 52 50 45 45 45 44 35 11 0 0

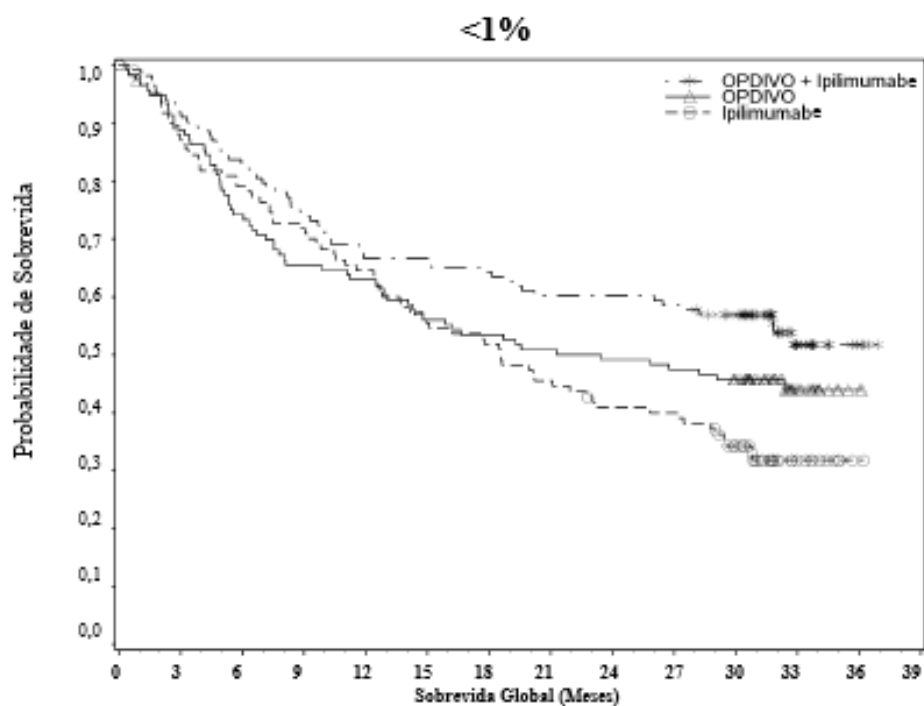
Nivolumabe

80 79 75 73 68 63 61 58 57 54 49 18 1 0

Ipilimumabe

75 72 67 65 61 55 46 43 40 39 33 13 1 0

- - - Nivolumabe+Ipilimumabe (eventos: 23/68), mediana e IC de 95%: N.A.
- Nivolumabe (eventos: 28/80), mediana e IC de 95%: N.A.
- · - Ipilimumabe (eventos: 41/75), mediana e IC de 95%: 28,88 (18,10; N.A.)
- Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco e CI de 95%: 0,60 (0,36; 1,00)
- Nivolumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco e CI de 95%: 0,57 (0,35; 0,92)
- Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Nivolumabe - razão de risco e CI de 95%: 1,05 (0,61; 1,83)



Número de Indivíduos em Risco

Nivolumabe + Ipilimumabe

123	113	102	91	82	82	79	74	74	72	66	18	4	0
-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

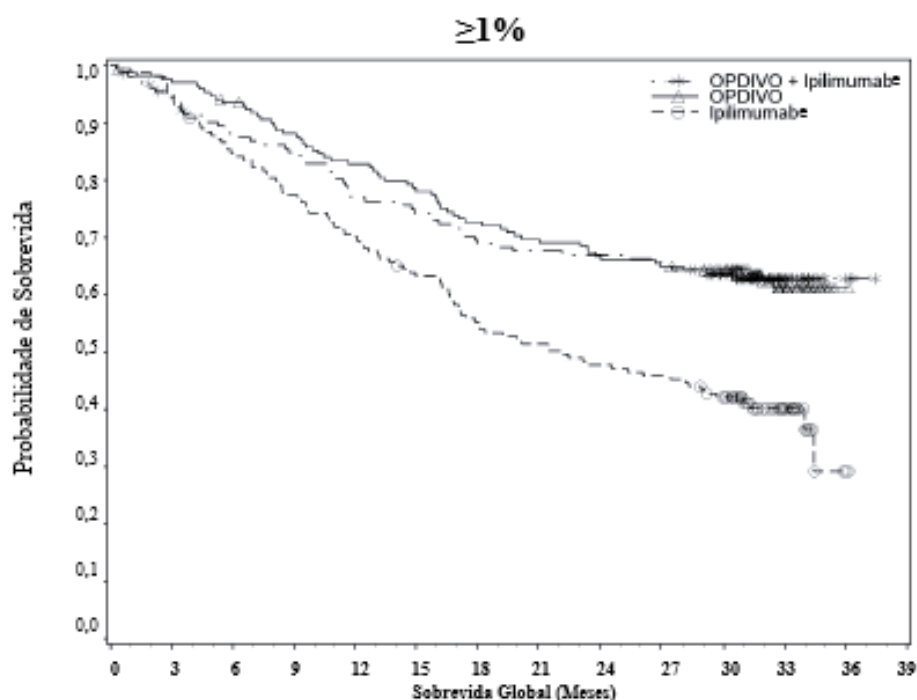
Nivolumabe

117	103	86	76	73	65	62	59	57	55	50	16	2	0
-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

Ipilimumabe

113	96	87	79	71	61	57	50	44	43	32	10	1	0
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---

- + - Nivolumabe+Ipilimumabe (eventos: 56/123), mediana e IC de 95%: N.A. (26,45; N.A.)
- x - Nivolumabe (eventos: 64/117), mediana e IC de 95%: 23,46 (13,01; N.A.)
- o - Ipilimumabe (eventos: 74/113), mediana e IC de 95%: 18,56 (13,67; 23,20)
- + - Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco e CI de 95%: 0,60 (0,42; 0,84)
- x - Nivolumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco e CI de 95%: 0,80 (0,57; 1,12)
- o - Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Nivolumabe - razão de risco e CI de 95%: 0,74 (0,52; 1,06)



Número de Indivíduos em Risco

Nivolumabe + Ipilimumabe

155 144 132 127 116 112 105 102 101 99 85 27 3 0

Nivolumabe

171 165 158 148 139 131 122 117 112 109 98 36 1 0

Ipilimumabe

164 155 138 126 115 102 89 83 77 74 64 21 2 0

- + - Nivolumabe+Ipilimumabe (eventos: 56/155), mediana e IC de 95%: N.A.
- x - Nivolumabe (eventos: 63/171), mediana e IC de 95%: N.A.
- o - Ipilimumabe (eventos: 98/164), mediana e IC de 95%: 22,11 (17,08; 29,67)
- + - Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco e CI de 95%: 0,53 (0,38; 0,74)
- x - Nivolumabe vs. Ipilimumabe - razão de risco e CI de 95%: 0,52 (0,38; 0,71)
- o - Nivolumabe+Ipilimumabe vs. Nivolumabe - razão de risco e CI de 95%: 1,03 (0,72; 1,48)

Um limite claro de expressão de PD-L1 não pode ser estabelecido com confiança quando considerados os desfechos relevantes de resposta tumoral, SLP e SG.

Em comparação com a população geral do estudo, não foram observadas diferenças significativas na segurança com base no status de BRAF ou níveis de expressão de PD-L1 tumoral de 1% ou 5%.

Estudo de Fase 2 randomizado de nivolumabe em combinação com ipilimumabe vs. ipilimumabe (CA209-069)¹³

A segurança e eficácia de nivolumabe em combinação com ipilimumabe, em comparação com ipilimumabe monoterapia, para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático) foram avaliadas em um estudo de fase 2, randomizado e duplo-cego (CA209-069). Os principais critérios de elegibilidade foram semelhantes àqueles no CA209-067. Os pacientes foram incluídos independentemente da expressão de PD-L1. Os pacientes no braço de combinação receberam nivolumabe a 1 mg/kg e ipilimumabe a 3 mg/kg por via intravenosa a cada 3 semanas para as primeiras 4 doses, seguido por nivolumabe a 3 mg/kg como um agente isolado a cada 2 semanas. Os pacientes no braço comparador receberam ipilimumabe a 3 mg/kg monoterapia e placebo correspondente a nivolumabe por via intravenosa a cada 3 semanas por 4 doses, seguido por placebo a cada 2 semanas. O desfecho primário de eficácia foi TRO determinada pelo investigador em pacientes com melanoma irressecável ou metastático com BRAF tipo selvagem usando RECIST 1.1. A magnitude da redução do tumor e a duração da resposta também foram avaliadas. Desfechos adicionais foram SLP em pacientes com melanoma BRAF tipo selvagem, TRO e SLP em pacientes com melanoma positivo para mutação BRAF e Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HRQoL) conforme avaliada pelo QLQ-C30 da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* [Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer] (EORTC). A SG também foi avaliada como um desfecho exploratório.

Um total de 142 pacientes foram randomizados: 95 para nivolumabe em combinação com ipilimumabe e 47 para ipilimumabe. As características basais da população do estudo foram geralmente equilibradas entre os grupos de tratamento, exceto com relação à história clínica de metástases cerebrais (4% no braço de nivolumabe em combinação com ipilimumabe e ausente no braço de ipilimumabe), melanoma acral/da mucosa (8% e 21%, respectivamente) e melanoma cutâneo (84% e 62%, respectivamente). Setenta e sete por cento dos pacientes foi de BRAF tipo selvagem e 23% dos pacientes apresentou status positivo para mutação BRAF.

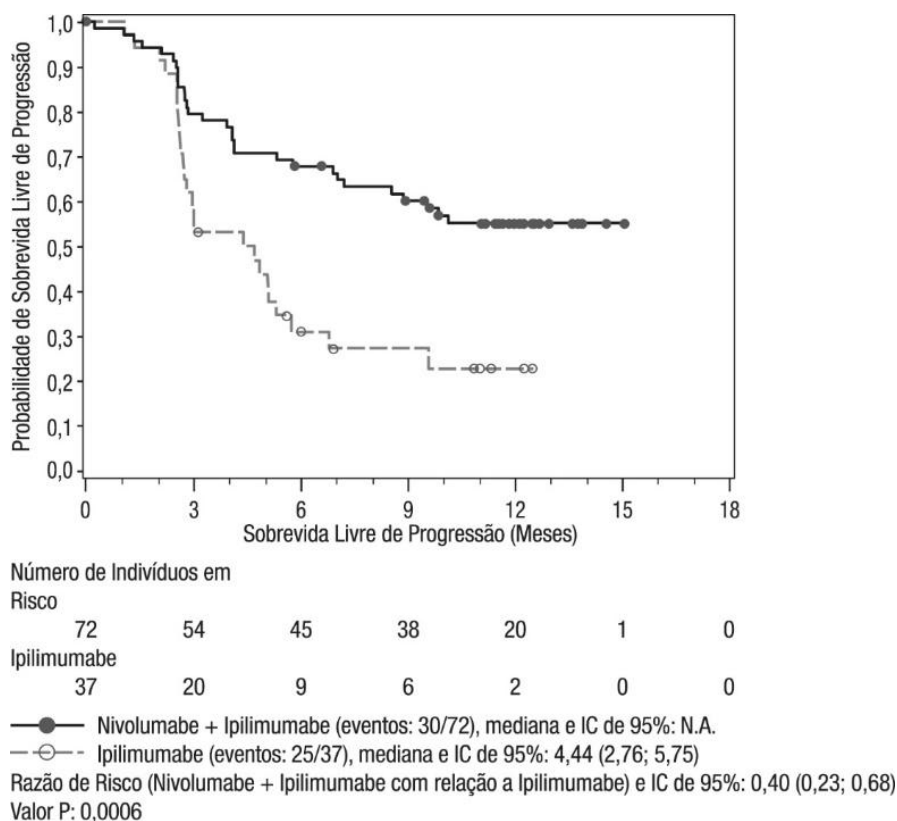
Os resultados de eficácia para BRAF tipo selvagem são apresentados na Tabela 6 e na Figura 7.

Tabela 6: Resultados de eficácia para BRAF tipo selvagem (CA209-069)

Desfecho	Nivolumabe + ipilimumabe (n=72)	Ipilimumabe (n=37)
Taxa de resposta objetiva n (%) (IC de 95%)	44 (61%) (48,9; 72,4)	4 (11%) (3,0; 25,4)
Razão de probabilidade (IC de 95%)	12,96 (3,91; 54,49)	
Valor-p	< 0,0001	
Resposta completa (RC)	16 (22%)	0
Resposta parcial (RP)	28 (39%)	4 (11%)
Doença estável (DE)	9 (13%)	13 (35%)
Duração de resposta (meses)		
Mediana (variação)	Não alcançada (0,0 ⁺ - 12,1 ⁺)	Não alcançada (6,9 - 9,8 ⁺)
Sobrevida Livre de Progressão ^a		
Eventos (%)	30 (42%)	25 (68%)
Razão de Risco (IC de 95%)	0,40 (0,23; 0,68)	
Valor-p	0,0006	
Mediana (IC de 95%)	Não alcançada	4,4 meses (2,8; 5,8)
Taxa (IC de 95%)		
Em 6 meses	68% (55; 77)	31% (16; 47)
Em 12 meses	55% (42; 66)	22% (9; 39)
SG ^b		
Eventos (%)	28 (38%)	20 (54%)
Razão de Risco (IC de 95%)	0,62 (0,35; 1,10)	
Mediana (IC de 95%)	Não alcançada (29,3; NE)	32,9 meses (10,3; NE)
Taxa (IC de 95%)		
em 12 meses	78% (66; 86)	62% (44; 75)
em 24 meses	68% (56; 78)	53% (36; 68)
em 36 meses	61% (49; 71)	44% (28; 60)

^a Acompanhamento mínimo de 11 meses.; ^b Acompanhamento mínimo de 36 meses; NE = não estimado. “+” indica observação censurada.

Figura 7: Sobrevida Livre de Progressão para Melanoma Irressecável ou Metastático BRAF Tipo Selvagem Sem Tratamento Anterior (CA209-069)



Entre os 44 pacientes com BRAF do tipo selvagem randomizados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe que apresentaram uma resposta objetiva, 38 (86%) apresentaram suas respostas durante os 3 primeiros meses e 36 (82%) apresentavam respostas em andamento no momento da análise. Os pacientes randomizados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe apresentaram uma redução mediana no volume tumoral de 68%, ao passo que pacientes tratados com ipilimumabe monoterapia apresentaram um aumento mediano de 5%.

Entre os 38 pacientes com melanoma BRAF tipo selvagem que descontinuaram nivolumabe em combinação com ipilimumabe devido a uma reação adversa, a TRO confirmada correspondeu a 71% (27/38) com 26% (10/38) obtendo uma resposta completa. O resultado de TRO foi demonstrado consistentemente entre os subgrupos de pacientes (estágio M, estágio do AJCC, idade, sexo, raça, ECOG basal, história clínica de metástase cerebral e LDH basal).

Os resultados para pacientes positivos para mutação BRAF foram consistentes com as análises primárias em pacientes com BRAF tipo selvagem. Entre os 23 pacientes positivos para mutação BRAF randomizados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe, TRO foi de 52% (IC de 95%: 30,6; 73,2); 5 respostas completas e 7 respostas parciais. A SLP mediana correspondeu a 8,5 meses (IC de 95%: 2,79; NE) em pacientes randomizados para nivolumabe em combinação

com ipilimumabe e 2,7 meses (IC de 95%: 0,99; 5,42) em pacientes randomizados para ipilimumabe monoterapia (RR 0,38; IC de 95%: 0,15; 1,00).

As respostas foram observadas entre os níveis de expressão de PD-L1 na membrana tumoral.

TERAPIA ADJUVANTE DE MELANOMA RESSECADO

*Estudo randomizado de fase 3 de nivolumabe vs. placebo (CA209-76K)*²⁹

A segurança e eficácia de nivolumabe 480 mg em monoterapia para o tratamento de pacientes com melanoma completamente ressecado foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego (CA209-76K). O estudo incluiu pacientes com pontuação de capacidade funcional ECOG de 0 ou 1, com melanoma Estadio IIB ou IIC histologicamente confirmado pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) [Comitê Americano Conjunto sobre Câncer], 8ª edição, completamente ressecado cirurgicamente. A inclusão no estudo exigiu completa ressecção do melanoma primário com margens negativas e uma biópsia negativa de linfonodo sentinela dentro de 12 semanas antes da randomização. Os pacientes foram incluídos independentemente do status PD-L1 de seu tumor. O estudo excluiu pacientes com melanoma ocular/uveal ou da mucosa, doença autoimune ativa, com qualquer condição necessitando tratamento sistêmico com corticosteroides (≥ 10 mg de prednisona ao dia ou equivalente) ou outras medicações imunossupressoras, bem como pacientes com terapia prévia para melanoma, exceto cirurgia.

Um total de 790 pacientes foram randomizados (2:1) para receber nivolumabe (n = 526) administrado intravenosamente durante 30 minutos a 480 mg a cada 4 semanas ou placebo (n = 264) por até 1 ano ou até recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. A randomização foi estratificada por estadio T do AJCC 8ª edição (T3b vs. T4a vs. T4b). As avaliações do tumor foram conduzidas a cada 26 meses durante 1-3 anos e a cada 52 semanas do 3º ao 5º ano. O desfecho primário foi Sobrevida Livre de Recorrência (SLR). A SLR, avaliada pelo Investigador, foi definida como o tempo entre a data de randomização e a data da primeira recorrência (metástase local, regional ou distante), novo melanoma primário ou óbito devido a qualquer causa, o que ocorresse primeiro.

As características basais foram equilibradas entre os dois grupos de modo geral. A idade mediana foi de 62 anos (intervalo: 19-92), 61% eram homens e 98% eram brancos. A pontuação da capacidade funcional ECOG basal foi 0 (94%) ou 1 (6%). 60% tinham estadio IIB e 40% tinham estadio IIC.

Na análise interina primária pré-especificada (acompanhamento mínimo de 7,8 meses no braço de nivolumabe), foi demonstrada uma melhora estatisticamente significativa na SLR com nivolumabe

em comparação ao placebo com Razão de Risco (RR) de 0,42 (IC de 95%: 0,30; 0,59; $p < 0,0001$). Os resultados das análises de SLR são resumidos na Tabela 7 e Figura 8.

Tabela 7: Resultados de Eficácia (CA209-76K)

	Nivolumabe (n = 526)	Placebo (n = 264)
Sobrevida Livre de Recorrência		
Eventos	66 (12,5%)	69 (26,1%)
Razão de risco ^a		0,42
IC de 95%		(0,30; 0,59)
Valor-p ^b		$p < 0,0001$
Mediana (IC de 95%), meses	NA (28,52; NA)	NA (21,62; NA)
Taxa (IC de 95%) em 12 meses ^c	89,0 (85,6; 91,6)	79,4 (73,5; 84,1)

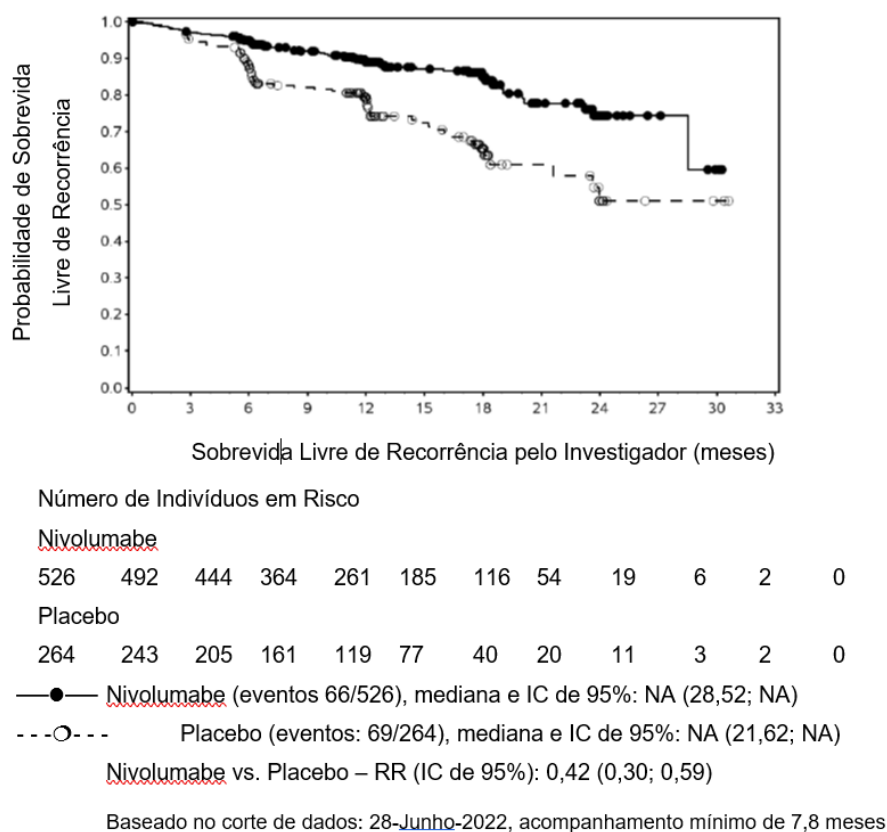
NA = Não Atingida

^a Baseado no modelo Cox de riscos proporcionais estratificado.

^b Baseado no teste log-rank estratificado por estadio T do AJCC 8ª edição.

^c Baseado em estimativas de Kaplan-Meier.

O benefício na SLR foi consistente nos subgrupos, incluindo estadio da doença, categoria T e idade.

Figura 8: Sobrevida Livre de Recorrência (CA209-76K)

A qualidade de vida (QoL) com nivolumabe permaneceu estável e próxima dos valores basais durante o tratamento. Pacientes no tratamento com nivolumabe reportaram incômodo semelhante de efeitos colaterais aos pacientes que receberam placebo, conforme avaliada por escalas válidas e confiáveis como o QLQ-C30 da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) [Organização Europeia para a Pesquisa e Tratamento do Câncer], o índice de utilidade EQ-5D-5L e escala analógica visual (VAS), e o FACIT-GP5.

Estudo fase 3 randomizado de nivolumabe vs. ipilimumabe 10 mg/kg (CA209-238)¹⁷

A segurança e eficácia de nivolumabe a 3 mg/kg como agente único para o tratamento de pacientes com melanoma completamente ressecado foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego (CA209-238). O protocolo permitiu a inclusão de pacientes (15 anos ou mais) com melanoma Estágio IIIB/C ou Estágio IV histologicamente confirmado pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) [Comitê Americano Conjunto sobre Câncer] completamente ressecado cirurgicamente, com uma pontuação de capacidade funcional ECOG de 0 ou 1. Os pacientes foram incluídos independentemente do status PD-L1 de seu tumor. Pacientes com doença autoimune prévia e com qualquer condição necessitando de tratamento sistêmico com corticosteroides (≥ 10 mg de prednisona ao dia ou equivalente) ou outras medicações

imunossupressoras, bem como pacientes com terapia prévia para melanoma, exceto por cirurgia, radioterapia adjuvante após ressecção neurocirúrgica para lesões do sistema nervoso central e interferon adjuvante anterior concluído ≥ 6 meses antes da randomização foram excluídos do estudo.

Foi randomizado um total de 906 pacientes para receber nivolumabe a 3 mg/kg (n=453) administrado a cada 2 semanas ou ipilimumabe 10 mg/kg (n=453) administrado a cada 3 semanas para 4 doses, e então a cada 12 semanas começando na semana 24 por até 1 ano. A randomização foi estratificada por expressão de PD-L1 do tumor ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ /indeterminado) e estágio da doença de acordo com o sistema de estadiamento AJCC. As avaliações do tumor foram conduzidas a cada 12 semanas pelos primeiros 2 anos, e então a cada 6 meses a partir daí. A principal medida de resultado de eficácia foi a sobrevida livre de recorrência (SLR). A SLR, avaliada pelo investigador, foi definida como o tempo entre a data de randomização e a data da primeira recorrência (metástase local, regional ou distante), novo melanoma primário ou óbito devido a qualquer causa, o que ocorresse primeiro.

As características basais geralmente estavam equilibradas entre os grupos. A idade mediana foi 55 anos (intervalo: 18 - 86), 58% eram homens e 95% eram brancos. A pontuação da capacidade funcional ECOG basal foi 0 (90%) ou 1 (10%). A maioria dos pacientes apresentava doença AJCC Estágio III (81%) e 19% Estágio IV. Quarenta e dois por cento dos pacientes era positivo para a mutação BRAF V600, 45% eram BRAF tipo selvagem; e para 13% o status BRAF era desconhecido. Nos pacientes com expressão tumoral do PD-L1 quantificável, a distribuição foi equilibrada entre os grupos de tratamento. A expressão tumoral do PD-L1 foi determinada usando o ensaio PD-L1 IHC 28-8 pharmDx™.

O acompanhamento mínimo foi de aproximadamente 18 meses. A SG não estava madura no momento da análise. Os resultados de SLR são apresentados na Tabela 8 e na Figura 9 (toda a população randomizada).

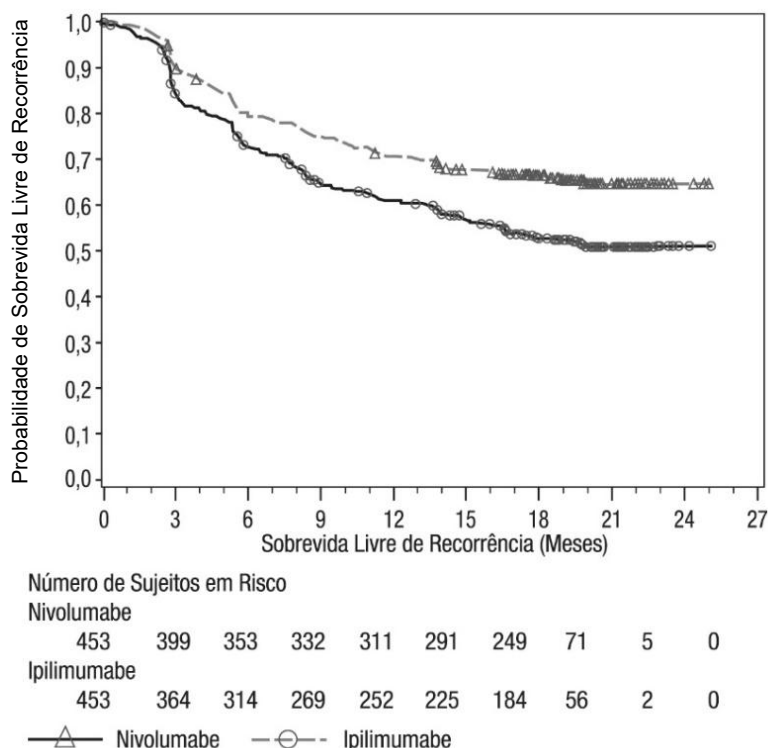
Tabela 8: Resultados de eficácia (CA209-238)

	Nivolumabe (n=453)	Ipilimumabe a 10 mg/kg (n=453)
Sobrevida livre de recorrência		
Eventos	154 (34,0%)	206 (45,5%)
Razão de risco ^a		0,65
IC de 97,56%		(0,51; 0,83)
Valor-p ^b		p < 0,0001
Mediana (IC de 95%), meses	Não Atingida	Não Atingida (16,56; NR)

Taxa (IC de 95%) em 12 meses	70,5 (66,1; 74,5)	60,8 (56,0; 65,2)
Taxa (IC de 95%) em 18 meses	66,4 (61,8; 70,6)	52,7 (47,8; 57,4)

^a Derivado de um modelo de riscos proporcionais estratificado.; ^b O Valor-p é derivado de um teste log-rank estratificado por expressão tumoral do PD-L1 e estágio da doença; o nível de significância limiar de eficácia de O'Brien-Fleming correspondente é de 0,0244.

Figura 9: Sobrevida livre de recorrência (CA209-238)



O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SLR para pacientes randomizados para o braço nivolumabe em comparação ao braço ipilimumabe a 10 mg/kg. O benefício na SLR foi demonstrado consistentemente entre os subgrupos, incluindo a expressão tumoral de PD-L1, status BRAF e estágio da doença.

A qualidade de vida (QoL) com nivolumabe permaneceu estável e próxima dos valores basais durante o tratamento, avaliada por escalas válidas e confiáveis como o QLQ-C30 da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) [Organização Europeia para a Pesquisa e Tratamento do Câncer] e o índice de utilidade EQ-5D e escala analógica visual (VAS).

CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS (CPCNP)

Estudo de Fase 3 em pacientes tratados anteriormente com CPCNP não escamoso avançado ou metastático (CA209-057)

A segurança e a eficácia de 3 mg/kg de nivolumabe como agente único para o tratamento de CPCNP não escamoso avançado ou metastático foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado e aberto (CA209-057). O estudo incluiu pacientes (18 anos ou mais) que apresentaram progressão da doença durante ou após um regime anterior de quimioterapia dupla à base de platina, que pode ter incluído terapia de manutenção e que apresentou um status de capacidade funcional pelo ECOG de 0 ou 1. Uma linha adicional de terapia com inibidor da tirosina quinase era permitida para pacientes com mutação conhecida do EGFR ou translocação conhecida do ALK. Os pacientes foram incluídos independentemente do seu status de PD-L1. O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ativa, doença pulmonar intersticial sintomática ou metástases cerebrais não tratadas. Pacientes com metástases cerebrais tratadas eram elegíveis caso retornassem neurologicamente à linha basal, no mínimo, 2 semanas antes da inclusão, e sem corticosteroides, em uma dose estável ou decrescente de < 10 mg diários de prednisona ou equivalente.

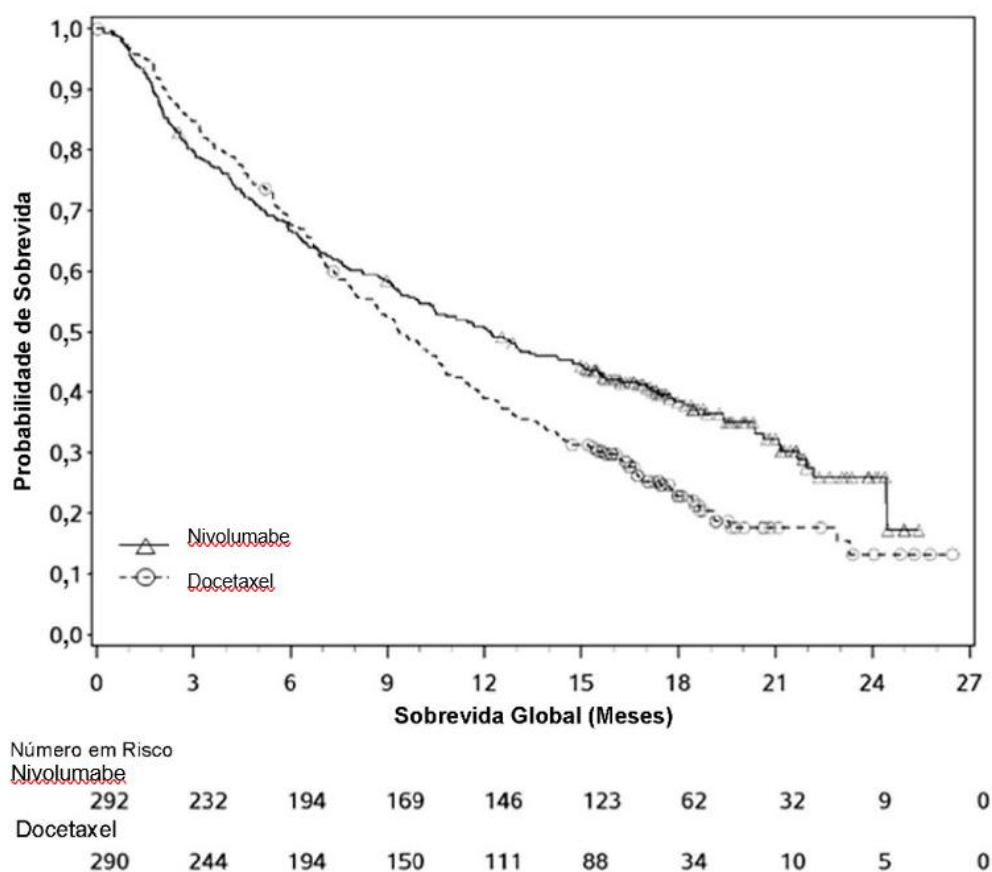
Um total de 582 pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber 3 mg/kg nivolumabe a cada 2 semanas (n=292) administrado por via intravenosa durante 60 minutos ou docetaxel 75 mg/m² a cada 3 semanas (n=290). O tratamento era mantido enquanto fosse observado benefício clínico ou até que o tratamento não fosse mais tolerado. As primeiras avaliações tumorais foram conduzidas 9 semanas após a randomização e mantidas a cada 6 semanas a partir de então. O desfecho primário do estudo foi sobrevida global (SG). Os principais desfechos secundários de eficácia foram a sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta objetiva (TRO) avaliadas pelo investigador. O estudo avaliou se a expressão do PD-L1 era um biomarcador preditivo de eficácia. Além disso, a melhora dos sintomas e o estado de saúde geral foram avaliados com o uso do índice da carga média dos sintomas na Escala de Sintomas do Câncer de Pulmão (LCSS) e a Escala Análoga Visual do questionário de qualidade de vida EQ-5D (EQ-VAS), respectivamente.

As características basais foram, em geral, equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana era de 62 anos (variação: 21 - 85) com 34% ≥ 65 anos de idade e 7% ≥ 75 anos de idade. A maioria dos pacientes era caucasiana (92%) e do sexo masculino (55%). Trinta e nove por cento apresentaram doença progressiva relatada como a melhor resposta ao seu regime anterior mais recente e 62,5% receberam nivolumabe dentro de 3 meses após concluir seu regime anterior mais recente. O status de capacidade funcional na linha basal pelo *Eastern Cooperative Oncology Group*

(ECOG) foi de 0 (31%) ou 1 (69%). Setenta e nove por cento dos pacientes eram fumantes/ex-fumantes.

As curvas de Kaplan-Meier para a sobrevida global são apresentadas na Figura 10.

Figura 10: Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida Global (SG) - CA209-057



O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global dos pacientes randomizados para nivolumabe em comparação com docetaxel na análise interina predefinida, quando 413 eventos foram observados (93% do número planejado de eventos para a análise final). Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9: Resultados de Eficácia - CA209-057

	Nivolumabe (n=292)	Docetaxel (n=290)
Análise interina predefinida		
Sobrevida global		
Evento (%)	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Razão de risco ^a		0,73
(IC de 95,92%)		(0,59; 0,89)
Valor-p ^b		0,0015
Mediana (IC de 95%)	12,19 meses (9,66; 14,98)	9,36 meses (8,05; 10,68)
Taxa (IC de 95%) em 12 meses	50,5% (44,6; 56,1)	39,0% (33,3; 44,6)
Resposta objetiva confirmada		
	56 (19,2%)	36 (12,4%)
(IC de 95%)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Razão de probabilidades (IC de 95%)		1,68 (1,07; 2,64)
Valor-p		0,0246
Resposta completa (RC)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Resposta parcial (RP)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Doença estável (DE)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
Duração mediana da resposta		
Meses (variação)	17,15 (1,8; 22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ ; 15,2 ⁺)
Tempo mediano até a resposta		
Meses (variação)	2,10 (1,2; 8,6)	2,61 (1,4; 6,3)
Sobrevida livre de progressão		
Eventos	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Razão de risco		0,92
(IC de 95%)		(0,77; 1,11)
Valor-p		0,3932
Mediana (IC de 95%)	2,33 meses (2,17; 3,32)	4,21 meses (3,45; 4,86)
Taxa (IC de 95%) em 12 meses	18,5% (14,1; 23,4)	8,1% (5,1; 12,0)

^a Derivada de um modelo de riscos proporcionais estratificado.; ^b O Valor-p é derivado de um teste de log-rank estratificado por terapia de manutenção e linha de terapias prévias; o nível de significância correspondente do limite de eficácia de O'Brien-Fleming é de 0,0408; "+" denota uma observação censurada.

No momento desta análise, 29/56 (52%) dos pacientes com nivolumabe e 5/36 (14%) dos pacientes com docetaxel com uma resposta confirmada apresentavam respostas em andamento (até a última avaliação tumoral antes da censura), com durações que variaram de 7,4⁺ a 22,6⁺ meses para os pacientes com nivolumabe e de 1,2⁺ a 15,2⁺ meses para os pacientes com docetaxel.

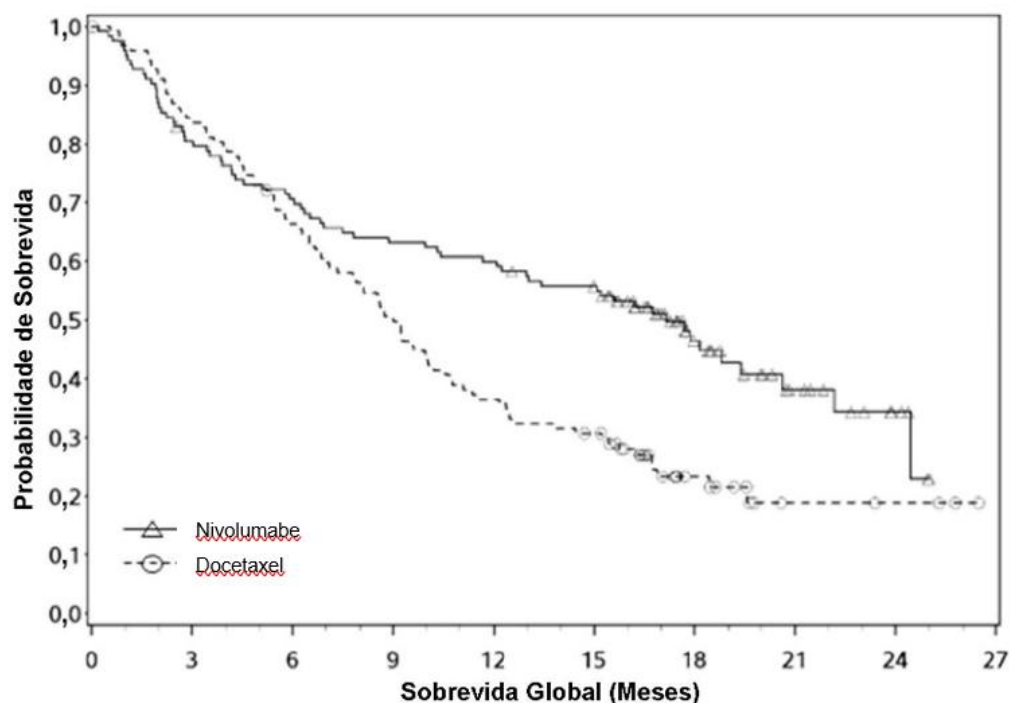
Amostras de tecido tumoral pré-estudo foram coletadas de maneira sistemática antes da randomização, a fim de realizar análises pré-planejadas de eficácia de acordo com a expressão de

PD-L1 tumoral. A expressão quantificável do PD-L1 foi medida em 79% dos pacientes no grupo do nivolumabe e em 77% dos pacientes no grupo do docetaxel. Os níveis de expressão do PD-L1 tumoral foram equilibrados entre os dois grupos de tratamento (nivolumabe vs. docetaxel) em cada um dos níveis de expressão predefinidos do PD-L1 de $\geq 1\%$ (53% vs. 55%), $\geq 5\%$ (41% vs. 38%) ou $\geq 10\%$ (37% vs. 35%). A expressão do PD-L1 tumoral foi determinada utilizando-se o ensaio pharmDx™ IHC 28-8 para PD-L1.

Os pacientes com expressão do PD-L1 tumoral por todos os níveis predefinidos de expressão no grupo do nivolumabe demonstraram maior probabilidade de melhora na sobrevida em comparação com o docetaxel, enquanto a sobrevida foi semelhante ao docetaxel em pacientes com baixo ou sem nenhuma expressão do PD-L1 tumoral. Para câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso avançado ou metastático, pacientes com tumores que superexpressam PD-L1 demonstraram melhor benefício clínico.

Os resultados são apresentados a seguir na Figura 11, Figura 12 e Figura 13.

Figura 11: Sobrevida Global: Pacientes com Expressão do PD-L1 $\geq 1\%$ - CA209-057



Número em Risco									
Nivolumabe									
123	98	86	77	73	65	27	13	5	0
Docetaxel									
123	102	80	61	44	36	13	4	3	0

Figura 12: Sobrevida Global: Pacientes com Expressão do PD-L1 < 1% - CA209-057

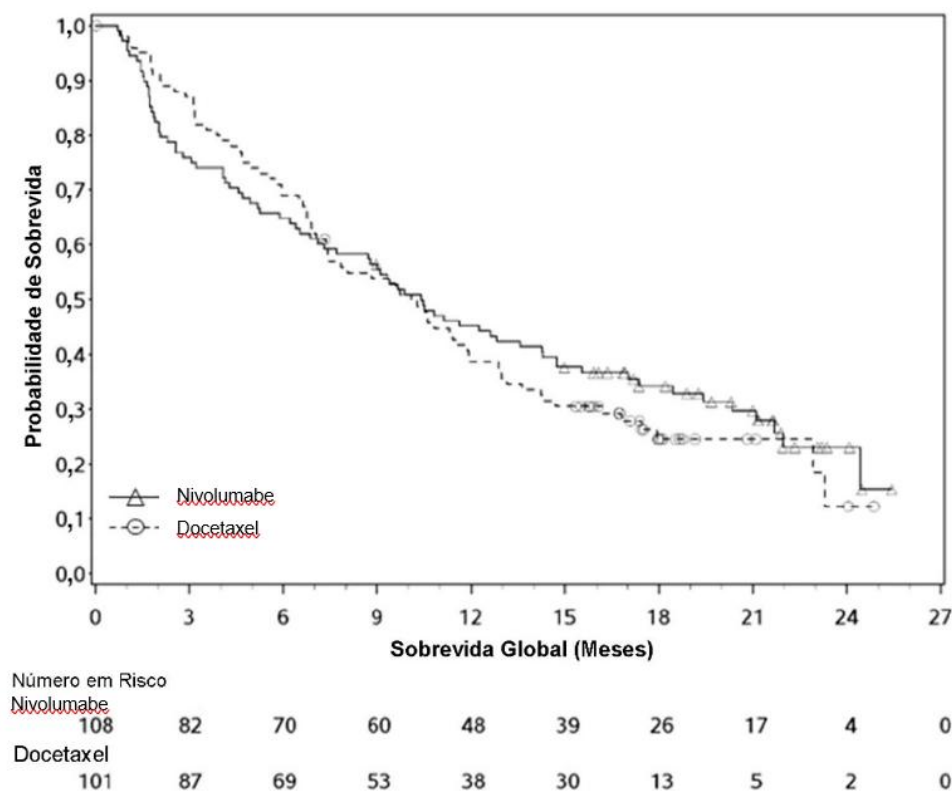
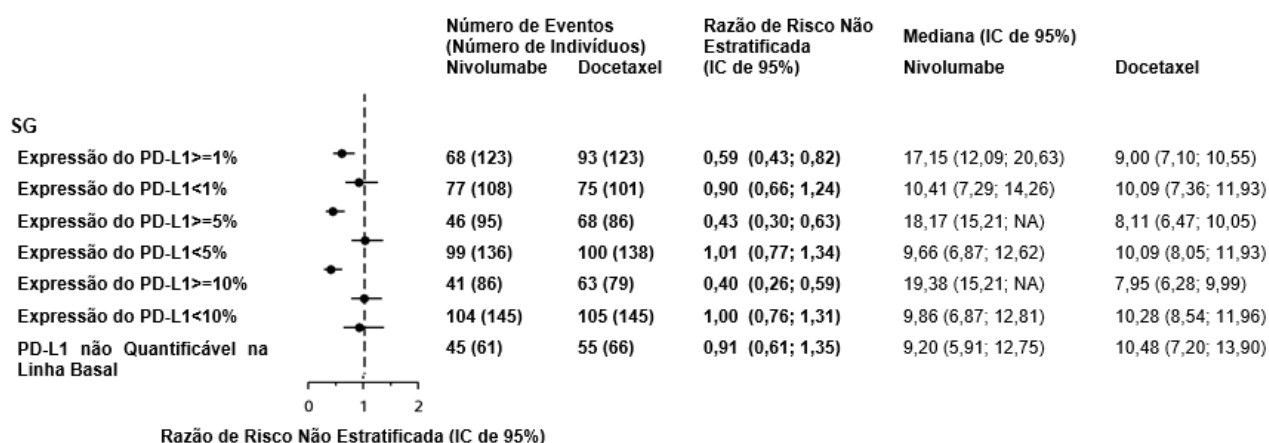


Figura 13: Gráfico de Meta-Análise para a SG com base na Expressão do PD-L1 - CA209-057



A taxa de melhora dos sintomas relacionados à doença, conforme medida por LCSS, foi semelhante entre o grupo de nivolumabe (17,8%) e o grupo de docetaxel (19,7%). A EQ-VAS média aumentou ao longo do tempo para os dois grupos de tratamento, indicando melhor condição geral da saúde para os pacientes que permaneciam em tratamento.

Em comparação com a população geral do estudo, nenhuma diferença significativa foi observada na segurança com base nos níveis de expressão do PD-L1 de 1% ou 5%.

Estudo de Fase 3 em pacientes com tratamento anterior com CPCNP escamoso avançado ou metastático (CA209-017)

A segurança e a eficácia de 3 mg/kg de nivolumabe para o tratamento de CPCNP escamoso avançado ou metastático foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado e aberto (CA209-017). O estudo incluiu pacientes (18 anos ou mais) que apresentaram progressão da doença durante ou após um regime anterior de quimioterapia dupla à base de platina e um status de capacidade funcional pelo ECOG de 0 ou 1. Os pacientes foram incluídos independentemente do seu *status* de PD-L1. O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ativa, doença pulmonar intersticial sintomática ou metástases cerebrais não tratadas. Pacientes com metástases cerebrais tratadas eram elegíveis caso retornassem neurologicamente à linha basal, no mínimo, 2 semanas antes da inclusão, e sem corticosteroides ou em uma dose estável ou decrescente de < 10 mg diários de prednisona ou equivalente.

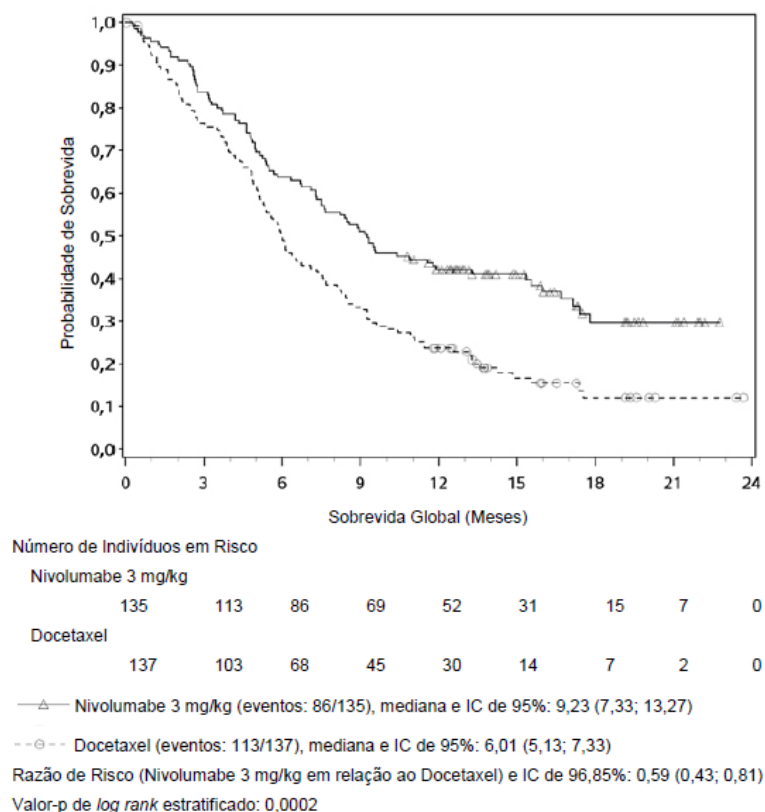
Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber 3 mg/kg de nivolumabe a cada 2 semanas administrado por via intravenosa durante 60 minutos ou docetaxel 75 mg/m² a cada 3 semanas. O tratamento era mantido enquanto fosse observado benefício clínico ou até que o tratamento não fosse mais tolerado. As primeiras avaliações tumorais foram conduzidas 9 semanas após a randomização e mantidas a cada 6 semanas a partir de então. O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida global (SG). Os principais desfechos secundários de eficácia foram a sobrevida livre de progressão (SLP) e a taxa de resposta objetiva (TRO) avaliadas pelo investigador. Além disso, a melhora dos sintomas e o estado de saúde geral foram avaliados com o uso do índice da carga média dos sintomas na Escala de Sintomas do Câncer de Pulmão (LCSS) e a Escala Análoga Visual do questionário de qualidade de vida EQ-5D (EQ-VAS), respectivamente. Na análise interina pré-especificada conduzida por um comitê independente de monitoramento de dados, foi concluído que o estudo alcançou seu desfecho primário, com nivolumabe demonstrando sobrevida global (SG) superior em relação ao docetaxel ($p=0,0002$, teste de log-rank estratificado). Com base nas recomendações do comitê, o estudo foi declarado como tendo atingido o seu desfecho primário de SG.

No total, 272 pacientes foram randomizados para nivolumabe ($n=135$) ou docetaxel ($n=137$). As características basais foram, em geral, equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana era de 63 anos (variação: 39 - 85) com 44% $\geq$ 65 anos de idade e 11% $\geq$ 75 anos de idade. A maioria dos pacientes era caucasiana (93%) e do sexo masculino (76%). Trinta e um por cento apresentaram

doença progressiva relatada como a melhor resposta ao seu regime anterior mais recente e 45% receberam nivolumabe dentro de 3 meses após concluir seu regime anterior mais recente. O status de capacidade funcional na linha basal pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) foi de 0 (24%) ou 1 (76%).

Nivolumabe demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global (SG) em comparação ao docetaxel, com uma razão de risco de 0,59 (IC de 96,85%: 0,43; 0,81; $p=0,0002$). A SG mediana correspondeu a 9,2 meses (IC de 95%: 7,3; 13,3) para nivolumabe e 6,0 meses (IC de 95%: 5,1; 7,3) para docetaxel. A taxa estimada de sobrevida de 1 ano foi de 42% (IC de 95%: 33,7; 50,3) para nivolumabe e de 24% (IC de 95%: 16,9; 31,1) para docetaxel. Os resultados da sobrevida global são apresentados na Figura 14. O benefício observado de sobrevida global foi demonstrado de forma consistente entre subgrupos de pacientes. O benefício de sobrevida foi observado independentemente dos pacientes terem tumores que foram designados PD-L1 negativos ou PD-L1 positivos (níveis de expressão de membrana do tumor de 1%, 5% ou 10%). Entretanto, papel da expressão PD-L1 não foi completamente esclarecido.

Figura 14: Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida Global (SG) - CA209-017



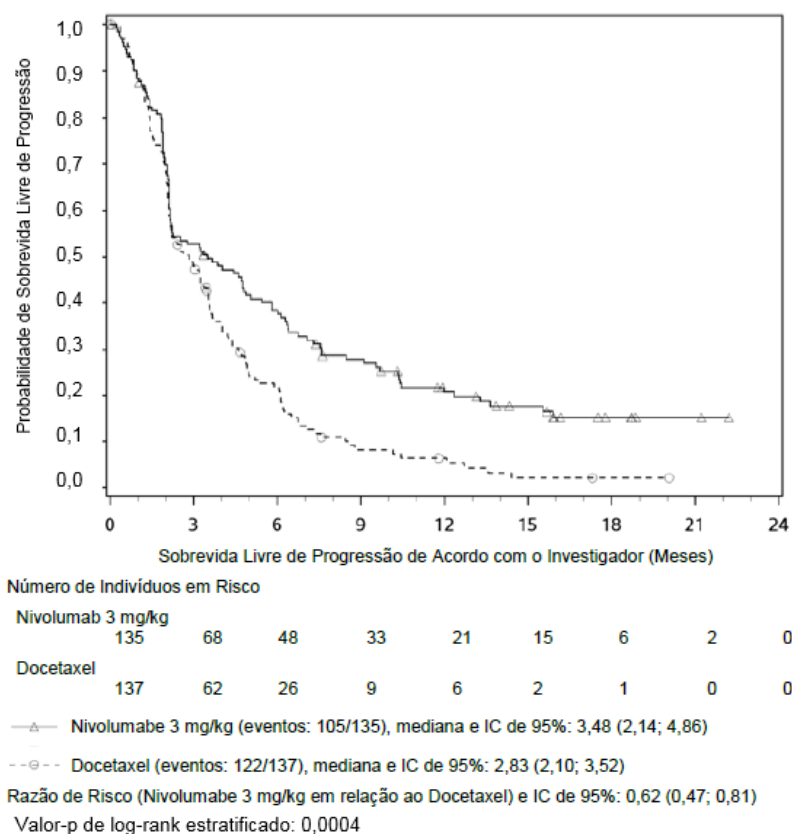
A taxa de resposta objetiva (TRO) avaliada pelo investigador foi significativamente maior no grupo de nivolumabe do que no grupo de docetaxel (Razão de Probabilidades: 2,64 [IC de 95%: 1,27; 5,49]; $p=0,0083$). Taxas de resposta, tempo até a resposta e duração da resposta são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: Melhor resposta global, tempo e duração da resposta - CA209-017

	Nivolumabe (n=135)		Docetaxel (n=137)	
Resposta de objetivo confirmada	27	(20,0%)	12	(8,8%)
(IC de 95%)	(13,6; 27,7)		(4,6; 14,8)	
Razão de Probabilidade (IC de 95%)	2,64 (1,27; 5,49)			
Valor-p	0,0083			
Resposta Completa (RC)	1	(0,7%)	0	
Resposta Parcial (RP)	26	(19,3%)	12	(8,8%)
Doença Estável (DE)	39	(28,9%)	47	(34,3%)
Duração Mediana da Resposta				
(variação)	Não atingida	(2,9 - 20,5 ⁺)	8,4 meses	(1,4 ⁺ - 15,2 ⁺)
Tempo mediano até a resposta				
(variação)	2,2	(1,6 - 11,8)	2,1 meses	(1,8 - 9,5)

“+” indica uma observação censurada.

O tratamento com nivolumabe também demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação ao docetaxel, com uma razão de risco de 0,62 (IC de 95%: 0,47; 0,81; $p<0,0004$) (Figura 15). A SLP mediana foi de 3,5 meses (IC de 95%: 2,1; 4,9) para nivolumabe e de 2,8 meses (IC de 95%: 2,1; 3,5) para docetaxel. As taxas de SLP estimadas para nivolumabe e docetaxel aos 12 meses foram de 20,8% (IC de 95%: 14,0; 28,4) e de 6,4% (IC de 95%: 2,9; 11,8), respectivamente.

Figura 15: Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão (SLP) no CA209-017

A taxa de melhora de sintomas relacionados à doença, conforme mensurado pelo LCSS, foi semelhante entre o grupo de nivolumabe (18,5%) e o grupo de docetaxel (21,2%). A pontuação média de sintomas pela LCSS no grupo de nivolumabe geralmente diminuía (melhorava) com o passar do tempo e a alteração em relação à linha basal ultrapassou o limite clinicamente significativo em cerca de 10 meses; no grupo de docetaxel, o índice médio de sintomas era estável em relação ao período para o qual havia pacientes suficientes para interpretar os dados (cerca de 6 meses). A média de EQ-VAS aumentou ao longo do tempo para ambos os grupos de tratamento, indicando melhor estado de saúde geral para os pacientes que permaneceram no tratamento.

Estudo de Fase 2 em pacientes com CPCNP avançado ou metastático que tenham recebido pelo menos dois tratamentos anteriores (CA209-063)

A segurança e a eficácia de 3 mg/kg de nivolumabe para o tratamento de CPCNP escamoso avançado ou metastático foram avaliadas em um estudo de fase 2, de braço único, multinacional e multicêntrico (CA209-063). Todos os pacientes apresentaram progressão após receberem uma

terapia dupla à base de platina e, pelo menos, um regime de tratamento sistêmico adicional. Os pacientes foram incluídos independentemente do seu *status* de PD-L1. O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ativa, doença pulmonar intersticial sintomática ou metástases cerebrais não tratadas. Pacientes com metástases cerebrais tratadas eram elegíveis caso retornassem neurologicamente à linha basal, no mínimo, 2 semanas antes da inclusão, e sem corticosteroides ou em uma dose estável ou decrescente de < 10 mg diários de prednisona ou equivalente.

Os pacientes receberam 3 mg/kg de nivolumabe a cada 2 semanas administrado por via intravenosa ao longo de 60 minutos, enquanto fosse observado benefício clínico ou até que o tratamento não fosse mais tolerado. As avaliações tumorais foram realizadas na semana 8 e a cada 6 semanas a partir de então. O desfecho primário de eficácia era a taxa de resposta objetiva (TRO) confirmada conforme avaliada por um comitê independente de revisão (IRC) de acordo com RECIST 1.1. A duração e o momento das respostas também foram avaliados. Medidas de resultados adicionais incluíram sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo IRC e sobrevida global (SG), como desfechos exploratórios.

Um total de 117 pacientes receberam tratamento com nivolumabe. A idade mediana dos pacientes foi de 65 anos (variação: 37 - 87) com 50% $\geq$ 65 anos de idade e 14% $\geq$ 75 anos de idade. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (73%) e caucasiana (85%). Todos os pacientes receberam dois ou mais tratamentos sistêmicos anteriores: 35% receberam dois, 44% receberam três e 21% receberam quatro ou mais. Sessenta e um por cento apresentaram doença progressiva relatada como a melhor resposta ao seu regime anterior mais recente. A maioria dos pacientes (76%) recebeu nivolumabe dentro de 3 meses após concluir seu regime anterior mais recente.

Os locais mais comuns dos tumores na linha basal foram o pulmão (86%), linfonodos (46%), fígado (25%), mediastino (20%), ossos (18%) e rins (10%). Cinquenta por cento dos pacientes apresentavam 3 ou mais locais de doença na linha basal. A capacidade funcional pelo ECOG na linha basal era de 0 (22%) ou 1 (78%).

Os resultados de eficácia com base em um acompanhamento mínimo de aproximadamente 11 meses são apresentados na Tabela 11 e Figura 16.

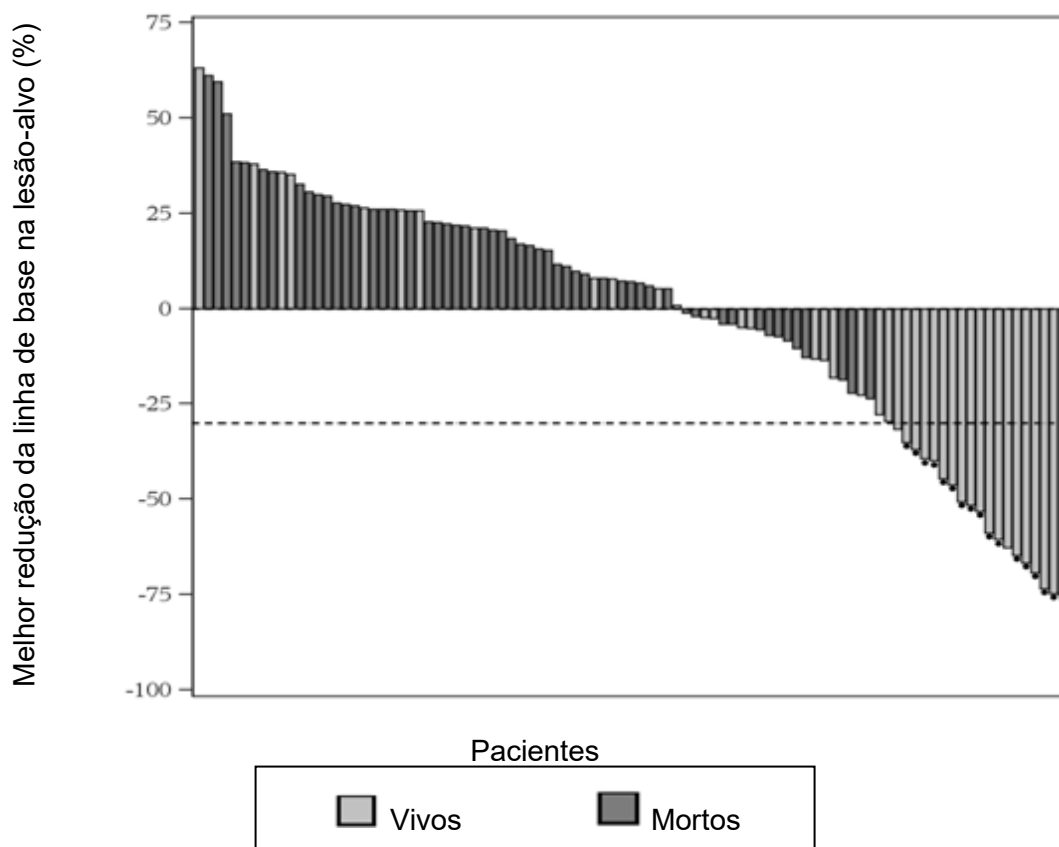
Tabela 11: Resultados de eficácia (CA209-063)

	Nivolumabe (n=117)	
Resposta objetiva confirmada	17	(14,5%)
(IC de 95%)		(8,7; 22,2)
Resposta Completa (RC)	0	
Resposta Parcial (RP)	17	(14,5%)
Doença Estável (DE) ^a	30	(25,6%)
Duração Mediana da Resposta		
Meses (variação)	Não atingida	(1,9* - 11,5*)
Tempo mediano até a resposta		
Meses (variação)	3,25	(1,7 - 8,8)
SLP mediana (IC de 95%)	1,87 meses	(1,77; 3,15)
Taxa de SLP em 12 meses (IC de 95%)	20,0%	(12,7; 28,5)
SG Mediana (IC de 95%)	8,21 meses	(6,05; 10,91)
Taxa de SG em 12 meses (IC de 95%)	40,8%	(31,6; 49,7)

^a A duração mediana da doença estável foi de 6 meses (IC de 95%: 4,7; 10,9).

Nos níveis de 1%, 5% e 10% de expressão do PD-L1 na membrana tumoral, taxas de resposta similares foram observadas independentemente do status de expressão de PD-L1.

Figura 16: Gráfico de cascata da melhor redução na lesão-alvo, por IRC de acordo com o status de sobrevivência



Observação: o símbolo ("●") representa os respondentes confirmados.

Estudo de Fase 1 de escalonamento de dose em pacientes com tumores avançados ou recorrentes, incluindo CPCNP (CA209-003)

A segurança e a tolerabilidade de nivolumabe foram investigadas em um estudo de escalonamento de dose, aberto, de fase 1 em diversos tipos de tumor, incluindo CPCNP. Dos 306 pacientes incluídos no estudo, 129 tinham CPCNP e receberam nivolumabe a uma dose de 1 mg/kg (n=33), 3 mg/kg (n=37) ou 10 mg/kg (n=59) a cada 2 semanas. A resposta objetiva foi relatada em 22/129 pacientes (17% [IC de 95%: 11,0; 24,7]) em toda a coorte de CPCNP (entre a histologia e os níveis de dose) e 4/18 pacientes (22% [IC de 95%: 6,4; 47,6]) com CPCNP escamoso tratados com dose de 3 mg/kg.

Em toda a coorte de CPCNP, a duração mediana da resposta foi de 17 meses. A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi de 2,3 meses (IC de 95%: 1,8; 3,7). Os marcos estimados das taxas de SLP foram de 22% (IC de 95%: 15; 30) em 1 ano e de 9% (IC de 95%: 4; 15) em 2 anos. A

sobrevida global (SG) mediana foi de 9,9 meses (IC de 95%: 7,8; 12,4), e os marcos estimados das taxas de SG foram de 42% (IC de 95%: 34; 51) em 1 ano e de 24% (IC de 95%: 16; 32) em 2 anos.

*Estudo de Fase 3 para tratamento de CPCNP avançado ou metastático em primeira linha, randomizado, aberto de nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia à base de platina vs. quimioterapia à base de platina (CA2099LA)*²³

A segurança e a eficácia de nivolumabe 360 mg a cada 3 semanas em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg a cada 6 semanas e 2 ciclos de quimioterapia à base de platina foram avaliadas quanto ao tratamento de CPCNP em um estudo de fase 3, randomizado e aberto (CA2099LA). O estudo incluiu pacientes (18 anos de idade ou mais) com CPCNP estágio IV confirmado histologicamente ou recorrente (de acordo com a 7ª classificação da Associação Internacional para o Estudo de Câncer de Pulmão (IASLC), status de desempenho ECOG 0 ou 1 e sem terapia anticâncer anterior (incluindo inibidores de EGFR e ALK). Os pacientes foram incluídos independentemente do status PD-L1 de seu tumor. Pacientes com mutações conhecidas de sensibilização de EGFR ou translocações de ALK sensíveis à terapia com inibidor direcionado disponível, metástases cerebrais não tratadas, meningite carcinomatosa, doença autoimune ativa ou condições clínicas que necessitam de imunossupressão sistêmica foram excluídos do estudo. Pacientes com metástases cerebrais tratadas foram elegíveis se neurologicamente retornadas à linha basal no mínimo 2 semanas antes da inclusão, e sem corticosteroides, ou em uma dose estável ou decrescente de < 10 mg equivalentes de prednisona ao dia.

Os pacientes foram randomizados em 1:1 para receber nivolumabe 360 mg administrado por via intravenosa por 30 minutos a cada 3 semanas em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg administrado por via intravenosa por 30 minutos a cada 6 semanas e quimioterapia à base de platina administrada a cada 3 semanas por 2 ciclos ou quimioterapia à base de platina administrada a cada 3 semanas por 4 ciclos; pacientes com CPCNP escamoso poderiam receber terapia opcional de manutenção com pemetrexede. Os fatores de estratificação para randomização foram nível de expressão tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$), histologia (escamoso versus não escamoso) e sexo (masculino versus feminino). Um total de 719 pacientes foram aleatorizados para receber nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia baseada em platina (n = 361), ou quimioterapia baseada em platina (n = 358). Os pacientes no braço de nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia baseada em platina receberam nivolumabe 360 mg, administrado por via intravenosa, durante 30 minutos cada 3 semanas em associação com ipilimumabe 1 mg/kg, administrado por via intravenosa, durante 30 minutos, cada 6 semanas e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina administrada cada 3 semanas. Os pacientes no braço de quimioterapia

receberam 4 ciclos de quimioterapia baseada em platina administrada cada 3 semanas; os pacientes com histologia não escamosa puderam receber terapêutica opcional de manutenção com pemetrexede.

A quimioterapia à base de platina foi composta por:

- carboplatina (AUC 5 ou 6) e pemetrexede 500 mg/m² ou cisplatina 75 mg/m² e pemetrexede 500 mg/m² para CPCNP não escamoso;
- ou carboplatina (AUC 6) e paclitaxel 200 mg/m² para CPCNP escamoso.

O tratamento em estudo continuou até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 24 meses em pacientes sem progressão da doença. O tratamento continuou após a progressão da doença se um paciente estivesse clinicamente estável e fosse considerado com benefício clínico pelo investigador. Pacientes que descontinuaram a terapia combinada devido a um evento adverso atribuído a ipilimumabe puderam continuar nivolumabe como um agente único. Avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas desde a primeira dose do tratamento em estudo pelos primeiros 12 meses, então a cada 12 semanas até progressão da doença ou descontinuação do tratamento em estudo.

A medida primária de resultado de eficácia foi SG. As medidas adicionais de resultado de eficácia incluíram SLP, ORR e duração da resposta conforme avaliação por BICR.

Um total de 719 pacientes foi randomizado para receber nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia à base de platina (n=361) ou quimioterapia à base de platina (n=358). A idade mediana foi 65 anos (variação: 26 a 86), com 51% dos pacientes com ≥65 anos e 10% dos pacientes com ≥75 anos, 89% caucasianos, 70% do sexo masculino. O status na linha basal de desempenho ECOG foi 0 (31%) ou 1 (68%), 57% com PD-L1 ≥1% e 37% com PD-L1 <1%, 31% com histologia escamoso e 69% com histologia não escamoso, 17% apresentaram metástases cerebrais e 86% eram ex-fumantes /fumantes atuais.

O estudo demonstrou um benefício estatisticamente significativo na SG, SLP e ORR. O acompanhamento mínimo quanto à SG foi de 8,1 meses. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 12 e Figura 17.

Tabela 12: Resultados de eficácia - CA2099LA

	Nivolumabe + ipilimumabe + quimioterapia (n=361)	Quimioterapia (n=358)
SG		
Eventos (%)	156 (43,2)	195 (54,5)

	Nivolumabe + ipilimumabe + quimioterapia (n=361)	Quimioterapia (n=358)
Mediana (meses) (IC de 95%)	14,1 (13,24, 16,16)	10,7 (9,46, 12,45)
Razão de risco (IC de 96,71%) ^a	0,69 (0,55, 0,87)	
Valor p de log-rank estratificado ^b	0,0006	
Taxa (IC de 95%) aos 6 meses	80,9 (76,4, 84,6)	72,3 (67,4, 76,7)
SLP		
Eventos (%)	232 (64,3)	249 (69,6)
Razão de risco (IC de 97,48%) ^a	0,70 (0,57, 0,86)	
Valor p de log-rank estratificado ^c	0,0001	
Mediana (meses) ^d (IC de 95%)	6,83 (5,55, 7,66)	4,96 (4,27, 5,55)
Taxa (IC de 95%) aos 6 meses	51,7 (46,2, 56,8)	35,9 (30,5, 41,3)
ORR (%)^e	136 (37,7)	90 (25,1)
(IC de 95%)	(32,7, 42,9)	(20,7, 30,0)
Valor p de teste de CMH estratificado ^f	0,0003	
Resposta completa (%)	7 (1,9)	3 (0,8)
Resposta parcial (%)	129 (36)	87 (24)
Duração de Resposta		
Mediana (meses) (IC de 95%) ^d	10,02 (8,21, 13,01)	5,09 (4,34, 7,00)
% com duração ≥ 6 meses ^g	74	41

^a Com base em um modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox.

^b O valor p é comparado com o alfa alocado de 0,0329 para esta análise parcial.

^c O valor p é comparado com o alfa alocado de 0,0252 para esta análise parcial.

^d Cálculo de Kaplan-Meier.

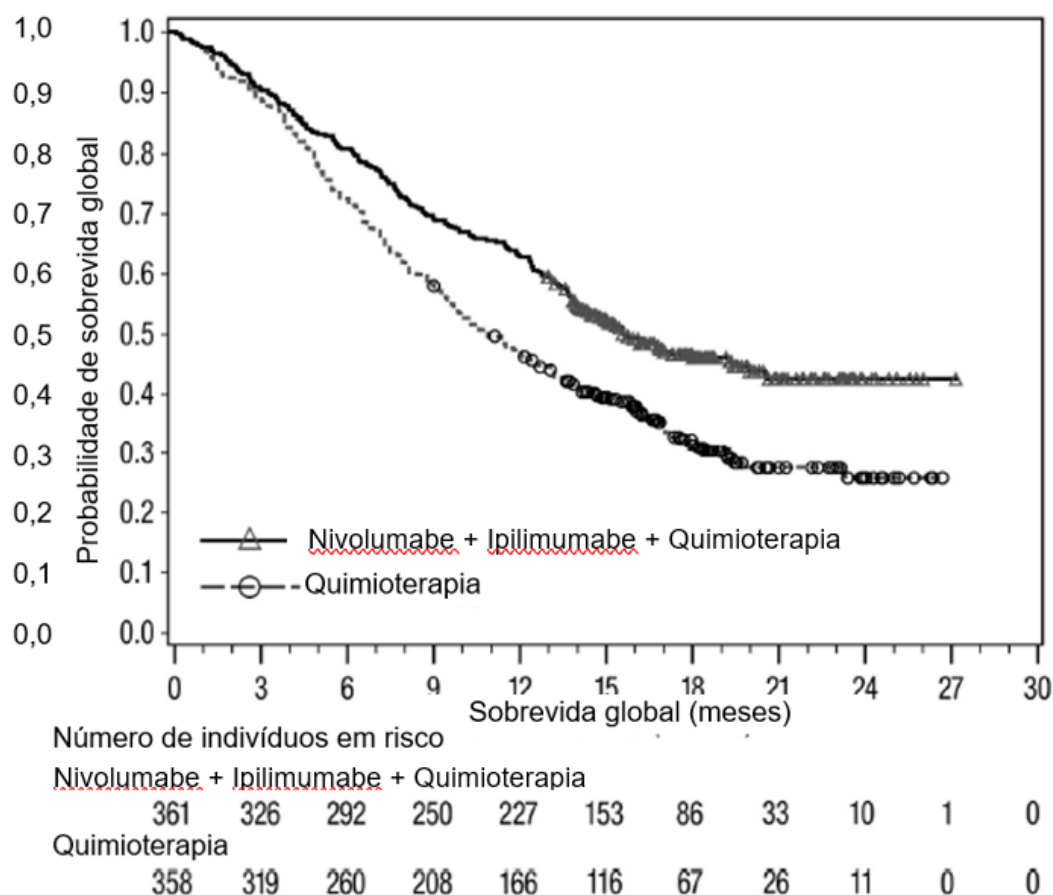
^e Proporção com resposta completa ou parcial; intervalo de confiança com base no Método de Clopper e Pearson.

^f O valor p é comparado com o alfa alocado de 0,025 para esta análise parcial.

^g Baseado na estimativa de Kaplan-Meier para duração de resposta.

Com 4,6 meses adicionais de acompanhamento, a razão de risco para sobrevida global foi de 0,66 (IC de 95%: 0,55, 0,80) e a sobrevida mediana foi de 15,6 meses (IC de 95%: 13,9, 20,0) e 10,9 meses (IC de 95%: 9,5, 12,5) para pacientes que recebem nivolumabe e ipilimumabe e quimioterapia à base de platina ou quimioterapia à base de platina, respectivamente (Figura 17). A taxa de sobrevida aos 12 meses foi de 63% (IC de 95%: 57,7, 67,6) para pacientes que recebem nivolumabe e ipilimumabe e quimioterapia à base de platina e 47% (IC de 95%: 41,6, 51,9) para pacientes que recebem quimioterapia à base de platina.

Figura 17: Plotagem de Kaplan-Meier de SG - CA2099LA



A terapia sistêmica subsequente foi recebida por 28,8% e 41,1% dos pacientes nos braços de combinação e quimioterapia, respectivamente. A imunoterapia subsequente (incluindo anti-PD-1, anti-PD-L1 e anti-CTLA4) foi recebida por 3,9% e 27,9% dos pacientes nos braços de combinação e quimioterapia, respectivamente.

Na análise descritiva de subgrupos do estudo CA2099LA em relação à quimioterapia, foi demonstrado benefício de SG em pacientes tratados com nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia com histologia escamoso (RR (IC de 95%) 0,65 (0,46, 0,93), n=227) e em pacientes com histologia não escamoso (RR (IC de 95%) 0,72 (0,55, 0,93), n=492).

A Tabela 13 resume os resultados de eficácia de SG por expressão tumoral de PD-L1 em análises de subgrupos pré-especificados.

Tabela 13: Resultados de eficácia por expressão tumoral de PD-L1 (CA2099LA)

	N + I + QT	QT	N + I + QT	QT	N + I + QT	QT	N + I + QT	QT
	PD-L1 <1% (n=264)		PD-L1 ≥1% (n=406)		PD-L1 ≥1% a 49% (n=233)		PD-L1 ≥50% (n=173)	
Razão de risco de SG (IC de 95%) ^a	0,65 (0,46, 0,92)		0,67 (0,51, 0,89)		0,69 (0,48, 0,98)		0,64 (0,41, 1,02)	
Razão de risco de PFS (95% IC) ^a	0,77 (0,57; 1,03)		0,67 (0,53; 0,85)		0,71 (0,52; 0,97)		0,59 (0,40; 0,86)	
ORR%	31,1	20,9	41,9	27,9	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Razão de risco com base no modelo não estratificado de riscos proporcionais de Cox.

N+I+QT= nivolumabe + ipilimumabe + 2 ciclos de quimioterapia; QT= 4 ciclos de quimioterapia

Um total de 70 pacientes com CPCNP de idade ≥ 75 anos foram incluídos no estudo CA2099LA (37 pacientes no braço de nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia e 33 pacientes no braço de quimioterapia). Foi observada uma HR de 1,36 (IC 95%: 0,74; 2,52) na SG e uma HR de 1,12 (IC 95%: 0,64; 1,96) na PFS para o nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia vs. quimioterapia dentro deste subgrupo de estudo. A ORR foi de 27,0% no braço de nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia e de 15,2% no braço de quimioterapia. Quarenta e três por cento dos pacientes de idade ≥ 75 anos descontinuaram o tratamento com nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia. Os dados de eficácia e segurança de nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia são limitados nesta população de pacientes. Numa análise de subgrupo foi observado, nos pacientes que nunca foram fumantes, um benefício reduzido na sobrevida para o nivolumabe em associação com ipilimumabe e quimioterapia e comparação com quimioterapia. No entanto, devido ao reduzido número de pacientes, não se podem tirar conclusões definitivas destes dados.

Estudo de Fase 3, para tratamento neoadjuvante em CPCNP ressecável, randomizado, aberto, de nivolumabe em combinação com quimioterapia dupla à base de platina vs. quimioterapia dupla à base de platina (CA209816)²⁶

A segurança e a eficácia de nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia dupla à base de platina administrado no mesmo dia a cada 3 semanas por 3 ciclos foram avaliadas para o tratamento neoadjuvante de CPCNP ressecável em um estudo de Fase 3, randomizado, aberto (CA209816). O estudo incluiu pacientes com CPCNP ressecável em Estágio IB (≥4 cm), II ou IIIA confirmado histologicamente (de acordo com a 7ª edição dos critérios de estadiamento do *American*

Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC)), capacidade funcional pelo ECOG de 0 ou 1 e doença mensurável (de acordo com a versão 1.1 dos RECIST). Os pacientes foram incluídos independentemente do seu status de PD-L1 do tumor. Os pacientes com CPCNP não ressecável ou metastático, mutações conhecidas no gene EGFR ou translocações no gene ALK, neuropatia periférica de Grau 2 ou maior, doença autoimune ativa ou condições médicas que exigiam imunossupressão sistêmica foram excluídos do estudo.

Os pacientes foram randomizados para receber:

- nivolumabe 360 mg administrado por via intravenosa durante 30 minutos e quimioterapia dupla à base de platina administrada por via intravenosa a cada 3 semanas por até 3 ciclos ou
- quimioterapia dupla à base de platina administrada a cada 3 semanas por até 3 ciclos.

A quimioterapia dupla à base de platina consistiu de paclitaxel a 175 mg/m² ou 200 mg/m² e carboplatina AUC 5 ou AUC 6 (qualquer histologia); pemetrexede a 500 mg/m² e cisplatina a 75 mg/m² (histologia não escamosa); ou gencitabina a 1000 mg/m² ou 1250 mg/m² e cisplatina a 75 mg/m² (histologia escamosa). No braço de quimioterapia dupla à base de platina, duas opções adicionais de regime de tratamento incluíram vinorelbina a 25 mg/m² ou 30 mg/m² e cisplatina a 75 mg/m²; ou docetaxel a 60 mg/m² ou 75 mg/m² e cisplatina a 75 mg/m² (qualquer histologia). Os fatores de estratificação para a randomização foram nível de expressão de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ ou não quantificável), estágio da doença (IB/II versus IIIA) e sexo (masculino versus feminino). As avaliações tumorais foram realizadas na linha basal, no período de 14 dias da cirurgia, a cada 12 semanas após a cirurgia por 2 anos e então, a cada 6 meses por 3 anos, e a cada ano por 5 anos até recidiva ou progressão da doença. Os desfechos de eficácia primários foram sobrevida livre de evento (SLE) com base na avaliação pela BICR e resposta patológica completa (RPC), conforme avaliadas pela revisão de patologia independente e cega (BIPR).

Um total de 358 pacientes foram randomizados para receber nivolumabe em combinação com quimioterapia dupla à base de platina (n=179) ou quimioterapia dupla à base de platina (n=179). A idade mediana foi de 65 anos (variação: 34 a 84), com 51% dos pacientes com ≥ 65 anos e 7% dos pacientes com ≥ 75 anos, 50% eram asiáticos, 47% eram caucasianos, 2% eram negros e 71% eram do sexo masculino. A capacidade funcional pelo ECOG na linha basal era de 0 (67%) ou 1 (33%); 50% tinham tumores com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ e 43% tinham tumores com expressão de PD-L1 $< 1\%$; 5% tinham doença em estágio IB, 17% em estágio IIA, 13% em estágio IIB e 64% em estágio IIIA; 51% tinham tumores com histologia escamosa e 49% tinham tumores com histologia não escamosa; e 89% eram fumantes antigos/atuais.

Numericamente mais pacientes no braço de nivolumabe em combinação com quimioterapia dupla à base de platina (83%) foram submetidos à cirurgia definitiva em comparação com pacientes no braço de quimioterapia dupla à base de platina (75%).

O estudo demonstrou melhora estatisticamente significativa na SLE e RPc. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 14 e Figura 18.

Tabela 14: Resultados de Eficácia – CA209816

	Nivolumabe e Quimioterapia Dupla à Base de Platina (n=179)	Quimioterapia Dupla à Base de Platina (n=179)
Sobrevida livre de evento (SLE) pela BICR		
Eventos (%)	64 (35,8)	87 (48,6)
Mediana (meses) ^a (IC de 95%)	31,6 (30,2, NR)	20,8 (14,0; 26,7)
Razão de Risco ^b (IC de 97,38%)	0,63 (0,43; 0,91)	
Valor de p da classificação logarítmica estratificada ^c	0,0052	
Taxa (IC de 95%) em 12 meses	76,1 (68,8; 81,9)	63,4 (55,3; 70,4)
Taxa (IC de 95%) em 24 meses	63,8 (55,7; 70,9)	45,3 (37,0; 53,2)
Resposta Patológica Completa (RPc) pela BIPR		
Respostas (%)	43 (24,0)	4 (2,2)
IC de 95% ^d	18,0; 31,0	0,6; 5,6
Diferença de pCR (IC de 99%) ^e	21,6 (13,0; 30,3)	
Razão de probabilidades de RPc (IC de 99%) ^f	13,9 (3,49; 55,75)	
Valor de p estratificado ^g	<0,0001	

O acompanhamento mínimo para SLE foi de 21 meses.

^a Estimativa de Kaplan-Meier.

^b Com base no modelo de risco proporcional de Cox.

^c Com base no teste de classificação logarítmica estratificado. Limite de significância estatística: valor de p < 0,0262.

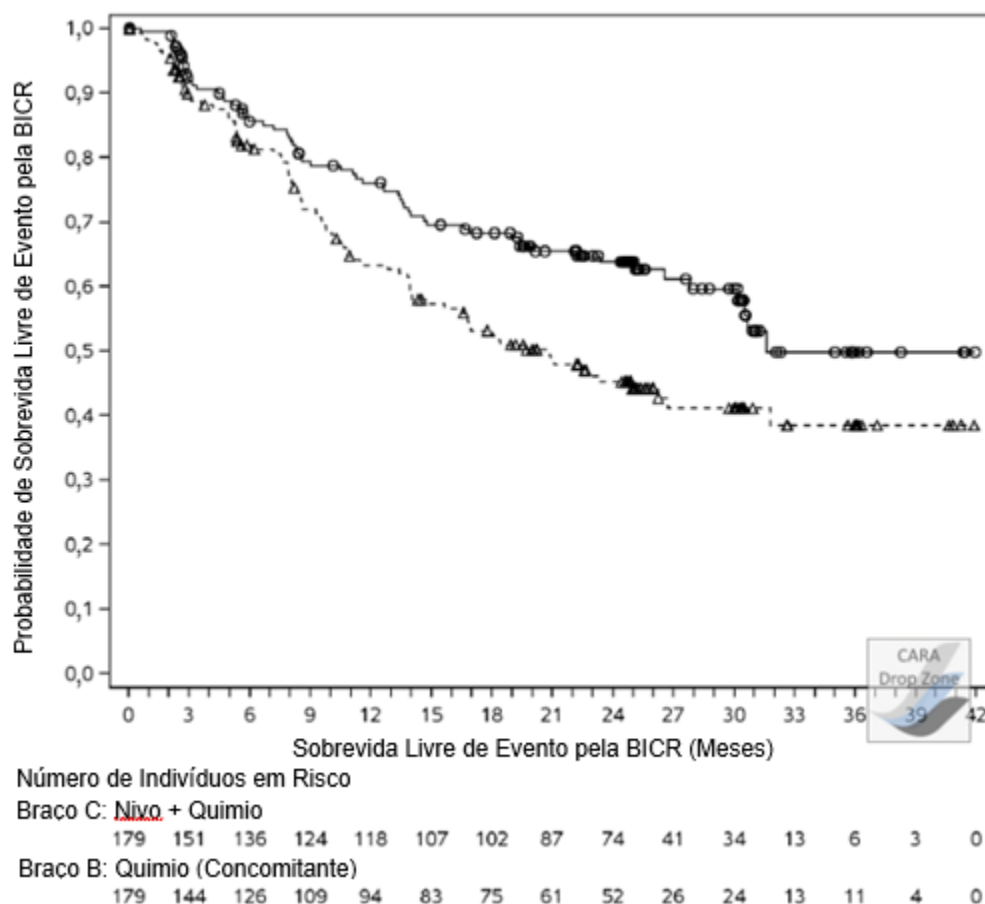
^d Com base no método de Clopper e Pearson.

^e Diferença ajustada por estrato com base no método de ponderação de Cochran-Mantel-Haenszel.

^f Ajustado por estrato usando o método de Mantel-Haenszel.

^g Do teste de CMH estratificado.

Figura 18: Sobrevida Livre de Evento - CA209816



No momento da análise de EFS, uma análise interina pré-especificada para SG foi realizada. O HR para SG foi de 0,57 (IC 99,67%: 0,30; 1,07) para nivolumabe em combinação com quimioterapia dupla a base de platina versus quimioterapia.

Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego para tratamento neoadjuvante de nivolumabe em combinação com quimioterapia dupla à base de platina vs. quimioterapia dupla à base de platina, e tratamento adjuvante de nivolumabe vs. placebo em CPCNP ressecável (CA20977T)

A eficácia de nivolumabe, em combinação com quimioterapia dupla à base de platina, seguido com o tratamento adjuvante de nivolumabe em monoterapia após cirurgia, foi investigada no CA20977T, um estudo randomizado, duplo-cego com 461 pacientes com CPCNP ressecável. O estudo incluiu pacientes com CPCNP ressecáveis, histologicamente suspeitos ou confirmados em Estadio IIA (> 4 cm) a IIIB (T3-T4 N2) (de acordo com a 8ª edição do Manual de Estadiamento do American Joint Committee on Cancer [AJCC]) e ECOG *performance status* de 0 ou 1.

Pacientes com CPCNP irressecável ou metastático, mutações de EGFR ou translocações de ALK conhecidas, metástases cerebrais, neuropatia periférica de Grau 2 ou superior, doença pulmonar

intersticial ou pneumonite não infecciosa ativa (sintomática e/ ou necessitando de tratamento), doença autoimune ativa ou condições médicas que requerem imunossupressão sistêmica foram excluídos do estudo.

A randomização foi estratificada por nível de expressão tumoral PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ versus indeterminado/não avaliável), estadió da doença (Estadió II versus Estadió III) e histologia do tumor (escamoso *versus* não escamoso).

- Os pacientes foram randomizados (1:1) para receberem: Na fase neoadjuvante, 360 mg de nivolumabe administrado por via intravenosa durante 30 minutos em combinação com um dos seguintes regimes de quimioterapia dupla à base de platina a cada 3 semanas por 4 ciclos.
 - paclitaxel 175 mg/m² ou 200 mg/m² e carboplatina AUC 5 ou AUC 6 (qualquer histologia)
 - pemetrexede 500 mg/m² e cisplatina 75 mg/m² ou carboplatina AUC 5 ou AUC 6 (histologia não escamosa)
 - cisplatina 75 mg/m² e docetaxel 75 mg/m² (histologia escamosa)

Na fase adjuvante, dentro de 90 dias após a cirurgia, os pacientes receberam 480 mg de nivolumabe administrado por via intravenosa durante 30 minutos a cada 4 semanas

ou

- Na fase neoadjuvante, placebo administrado por via intravenosa durante 30 minutos em combinação com quimioterapia dupla à base de platina (veja acima) a cada 3 semanas por 4 ciclos.

Na fase adjuvante, dentro de 90 dias após a cirurgia, os pacientes receberam placebo administrado por via intravenosa durante 30 minutos a cada 4 semanas.

Todos os medicamentos do estudo foram administrados via infusão intravenosa. O tratamento continuou até a progressão da doença, recorrência ou toxicidade inaceitável por até 13 ciclos (1 ano). As avaliações do tumor foram realizadas a cada 12 semanas por 2 anos, depois a cada 24 semanas por até 5 anos até que a recorrência ou progressão da doença fosse confirmada pelo BICR.

O estudo não foi desenhado para isolar o efeito do nivolumabe em cada fase (neoadjuvante ou adjuvante) do tratamento.

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de eventos (SLE) com base na avaliação BICR. Medidas adicionais de resultados de eficácia incluíram sobrevida global (SG), resposta patológica completa (RPC) e resposta patológica maior (RPM).

A idade mediana foi de 66 anos (intervalo: 35 a 86); 71% eram do sexo masculino; 72% eram brancos, 25% eram asiáticos, 1,7% eram negros; 1,5% eram mestiços/raça desconhecida/não relatada; e 6% eram hispânicos ou latinos. O status de desempenho ECOG basal foi 0 (62%) ou 1 (38%); 56% tinham tumores com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ e 40% tinham tumores com expressão de PD-L1 $<1\%$; 35% tinham doença em estadios II e 64% tinham doença em estadios III; 23% eram N1 e 39% eram N2; 51% tinham tumores com histologia escamosa e 49% tinham tumores com histologia não escamosa; e 90% eram ex-fumantes/atuais.

Setenta e oito por cento dos pacientes no braço neoadjuvante com nivolumabe em combinação com quimioterapia dupla à base de platina seguido pelo braço adjuvante de nivolumabe tiveram cirurgia definitiva em comparação com 77% dos pacientes no braço neoadjuvante com placebo e quimioterapia dupla à base de platina seguido pelo braço placebo.

O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa da SLE para pacientes tratados com nivolumabe neoadjuvante em combinação com quimioterapia dupla à base de platina seguida de nivolumabe em monoterapia em comparação com pacientes randomizados para placebo em combinação com quimioterapia dupla à base de platina seguida de placebo. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 15 e na Figura 19.

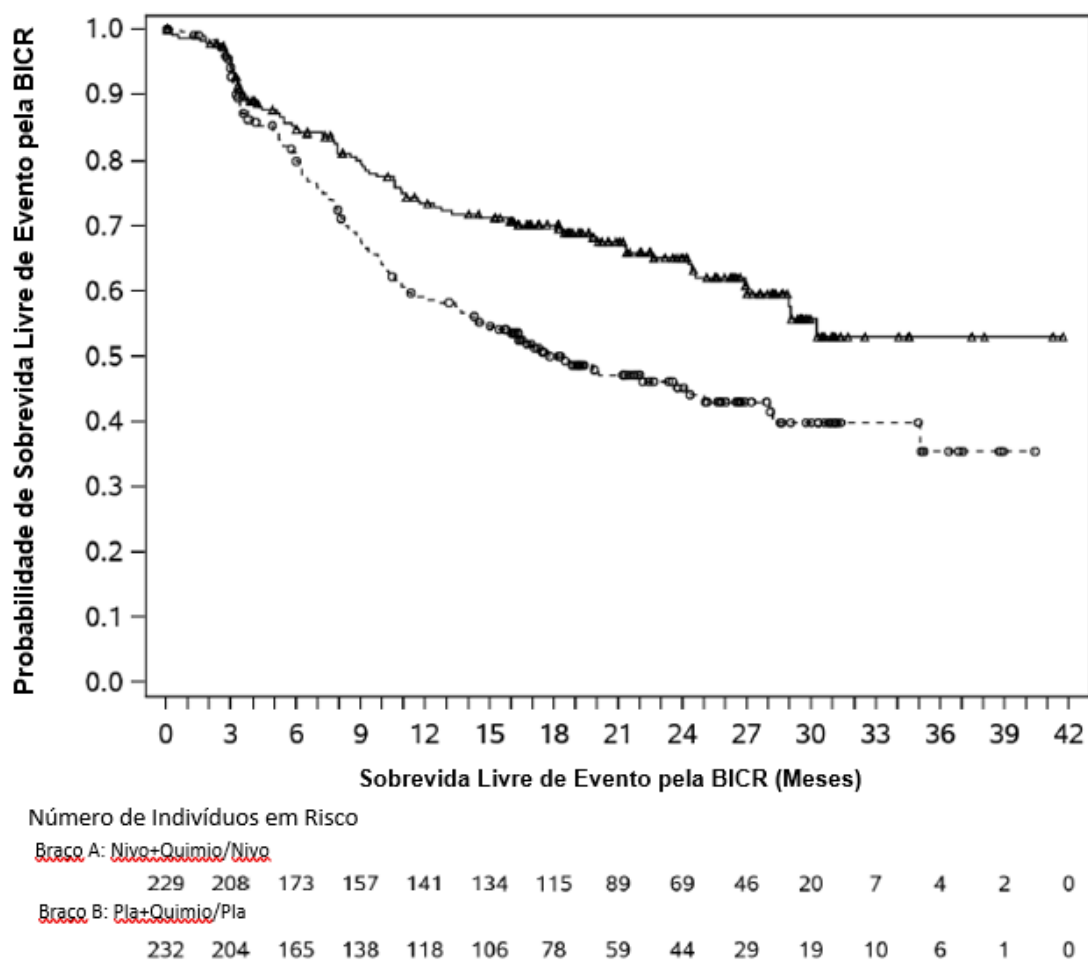
Tabela 15: Resultados de Eficácia (CA20977T)

	Tratamento neoadjuvante com nivolumabe em combinação com quimioterapia dupla à base de platina, seguido por tratamento adjuvante com nivolumabe em monoterapia após ressecção cirúrgica (n=229)	Tratamento neoadjuvante com placebo e quimioterapia dupla à base de platina, seguido por tratamento adjuvante com placebo após ressecção cirúrgica (n=232)
Sobrevida Livre de Eventos (SLE) pelo BICR		
Eventos (%)	76 (33%)	113 (49%)
Mediana (meses) ^a (IC de 95%)	NR (28,9; NR)	18,4 (13,6; 28,1)
Razão de Risco ^b (IC de 95%)	0,58 (0,43; 0,78)	
Valor-p de classificação logarítmica estratificada ^c	0,00025	

^a estimativa de Kaplan-Meier.

^b Com base num modelo estratificado de risco proporcional de Cox.

^c Com base em um teste estratificado de log-rank. Limite para significância estatística: valor de p <0,0264.

Figura 19 Curvas de Kaplan-Meier de SLE (CA20977T)

Em uma análise descritiva pré-especificada, a taxa de RPC foi de 25% (IC 95%: 20; 31) no braço nivolumabe e 4,7% (IC 95%: 2,4; 8) no braço placebo.

No momento da análise de SLE, os dados de sobrevida global eram imaturos.

CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIIS (CCR)

Estudo de Fase 3 aberto, randomizado (CA209-025)⁹

A segurança e a eficácia de nivolumabe 3 mg/kg em monoterapia para o tratamento de CCR avançado foram avaliadas em um estudo fase 3, randomizado e aberto (CA209-025). O estudo incluiu pacientes (18 anos de idade ou mais) que apresentaram progressão da doença durante ou após 1 ou 2 regimes prévios de terapia antiangiogênica, e no máximo 3 regimes prévios de tratamento sistêmico. Os pacientes deveriam apresentar uma pontuação da Capacidade Funcional de Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$. Esse estudo incluiu pacientes independentemente do seu status de expressão de PD-L1. Os pacientes com qualquer história clínica de metástases cerebrais ou com

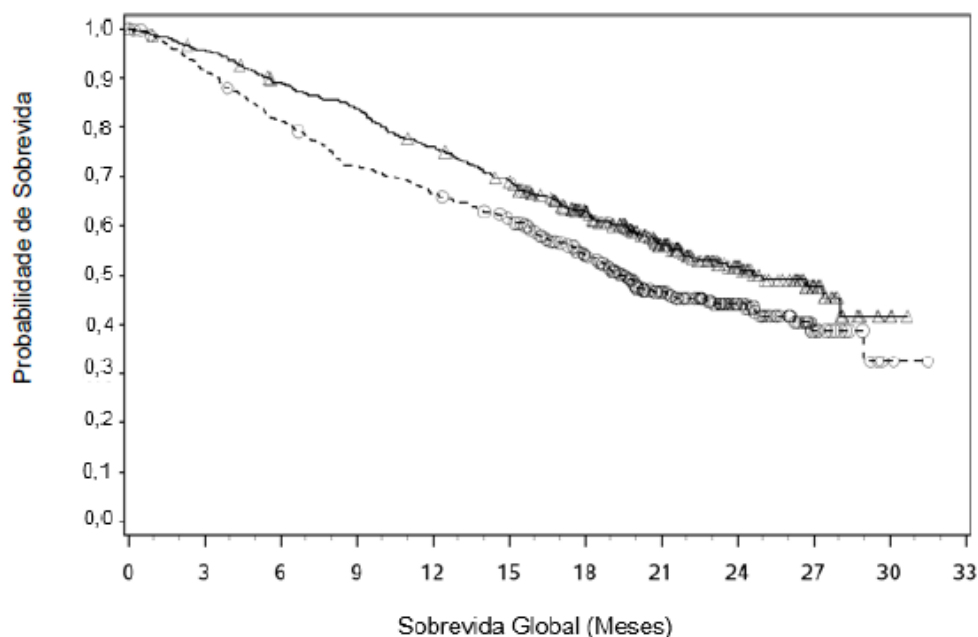
metástases cerebrais concomitantes, tratamento prévio com um inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), doença autoimune ativa ou condições médicas que necessitassem de imunossupressão sistêmica foram excluídos do estudo.

No total, 821 pacientes foram randomizados para receber nivolumabe 3 mg/kg (n=410), administrado por via intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas, ou everolimo (n=411) 10 mg ao dia, administrado por via oral. O tratamento continuou enquanto o benefício clínico era observado ou até que o tratamento não fosse mais tolerado. As primeiras avaliações do tumor foram realizadas 8 semanas após a randomização e continuaram após cada 8 semanas durante o primeiro ano, e após a cada 12 semanas até a progressão ou a descontinuação do tratamento, o que ocorresse mais tarde. As avaliações do tumor continuaram após a descontinuação do tratamento em pacientes que descontinuaram o tratamento por motivos diferentes de progressão da doença. O tratamento, após progressão inicial definida pelos Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) 1.1 avaliados pelo investigador, era permitido caso o paciente apresentasse benefício clínico e estivesse tolerando o medicamento em estudo, conforme determinado pelo investigador. A medida primária do resultado de eficácia foi sobrevida global (SG). As avaliações secundárias de eficácia incluíram taxa de resposta objetiva (TRO) e sobrevida livre de progressão (SLP) avaliadas pelo investigador.

As características da linha basal foram em geral equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana foi de 62 anos (variação: 18 - 88) com 40% com ≥ 65 anos de idade e 9% com ≥ 75 anos de idade. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (75%) e caucasiana (88%), todos os grupos de risco do *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) foram representados, e 34% e 66% dos pacientes apresentaram uma KPS na linha basal de 70 a 80% e de 90 a 100%, respectivamente. A maioria dos pacientes (72%) foi tratada com uma terapia antiangiogênica prévia. A duração mediana do tempo desde o diagnóstico inicial até a randomização foi de 2,6 anos no grupo de nivolumabe e no grupo de everolimo. A duração mediana do tratamento foi de 5,5 meses (variação: 0 - 29,6+ meses) em pacientes tratados com nivolumabe e de 3,7 meses (variação: 6 dias - 25,7+ meses) em pacientes tratados com everolimo.

O tratamento com nivolumabe foi continuado após progressão em 44% dos pacientes.

As curvas de Kaplan-Meier para SG são apresentadas na Figura 20.

Figura 20: Curvas de Kaplan-Meier da SG (CA209-025)

Número de Indivíduos em Risco

Nivolumabe

410 389 359 337 305 275 213 139 73 29 3 0

Everolimo

411 366 324 287 265 241 187 115 61 20 2 0

—△— Nivolumabe 3 mg/kg (eventos: 183/410), mediana e IC de 95%: 25,00 (21,75, N.A.)

- -○- - Everolimo 10 mg (eventos: 215/411), mediana e IC de 95%: 19,55 (17,64, 23,06)

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SG para pacientes randomizados para nivolumabe, em comparação com o everolimo, na análise interina predefinida quando 398 eventos fossem observados (70% do número planejado de eventos da análise final) (**Tabela 16: Resultados de eficácia (CA209-025)** Tabela 16 e Figura 20). O benefício na SG foi observado independentemente do nível de expressão de PD-L1. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 16.

Tabela 16: Resultados de eficácia (CA209-025)

	Nivolumabe (n=410)		Everolimo (n=411)	
Sobrevida global				
Eventos	183 (45)		215 (52)	
Razão de risco			0,73	
(IC de 98,52%)			(0,57; 0,93)	
Valor-p			0,0018	
Mediana (IC de 95%)	25,0 (21,7; NE)		19,6 (17,6; 23,1)	
Taxa (IC de 95%)				
Em 6 meses	89,2 (85,7; 91,8)		81,2 (77,0; 84,7)	
Em 12 meses	76,0 (71,5; 79,9)		66,7 (61,8; 71,0)	
Resposta objetiva	103	(25,1%)	22	(5,4%)
(IC de 95%)	(21,0; 29,6)		(3,4; 8,0)	
Razão de probabilidades (IC de 95%)			5,98 (3,68; 9,72)	
Valor-p			< 0,0001	
Resposta completa (RC)	4	(1,0%)	2	(0,5%)
Resposta parcial (RP)	99	(24,1%)	20	(4,9%)
Doença estável (DE)	141	(34,4%)	227	(55,2%)
Duração mediana da resposta				
Meses (variação)	11,99	(0,0 - 27,6*)	11,99	(0,0* - 22,2*)
Tempo mediano até a resposta				
Meses (variação)	3,5	(1,4 - 24,8)	3,7	(1,5 - 11,2)
Sobrevida livre de progressão				
Eventos	318 (77,6)		322 (78,3)	
Razão de risco			0,88	
(IC de 95%)			(0,75; 1,03)	
Valor-p			0,1135	
Mediana (IC de 95%)	4,6 (3,71; 5,39)		4,4 (3,71; 5,52)	

“+” indica uma observação censurada.

O tempo mediano até o início da resposta objetiva foi de 3,5 meses (variação: 1,4 - 24,8 meses) após o início do tratamento com nivolumabe. Quarenta e nove respondedores (47,6%) apresentaram respostas em andamento com uma duração que variou de 0,0 - 27,6⁺ meses.

A subescala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms* [Avaliação Funcional da Terapia Anticâncer – Indicador de Sintomas Renais - Sintomas Relacionados à Doença] (FKSI-DRS) da FKSI-15 foi utilizada para avaliar a taxa de progressão dos sintomas relacionados à doença em cada braço de tratamento. Com uma taxa de conclusão de 80% no primeiro ano, o nivolumabe demonstrou um impacto favorável sobre a taxa de progressão dos sintomas relacionados à doença. As pontuações para o grupo de nivolumabe aumentaram no

decorrer do tempo e foram significativamente diferentes das alterações medianas no grupo de everolimo em cada ponto de avaliação até a semana 104.

Estudo de Fase 3, aberto, randomizado de nivolumabe em combinação com ipilimumabe vs. sunitinibe (CA209-214)¹⁶

A segurança e a eficácia de nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg para o tratamento de CCR avançado foi avaliada em um estudo de Fase 3, randomizado, aberto (CA209-214). O estudo incluiu pacientes (18 anos de idade ou mais) com carcinoma de células renais metastático ou avançado sem tratamento prévio. A população de eficácia primária inclui os pacientes de risco intermediário/desfavorável com no mínimo 1 ou mais dos 6 fatores de risco prognóstico conforme os critérios do *International Metastatic RCC Database Consortium* [Consórcio Internacional de Banco de Dados em RCC Metastático] (IMDC) (menos de um ano desde o momento do diagnóstico inicial de carcinoma de células renais até a randomização, capacidade funcional de Karnofsky < 80%, hemoglobina inferior ao limite inferior de normalidade, cálcio corrigido superior a 10 mg/dL, contagem de plaquetas superior ao limite superior de normalidade e contagem absoluta de neutrófilos superior ao limite superior de normalidade). Este estudo incluiu pacientes independentemente do status tumoral de PD-L1. Pacientes com qualquer história clínica de metástases cerebrais concomitantes, doença autoimune ativa ou condições médicas com necessidade de imunossupressão sistêmica foram excluídos do estudo. Os pacientes foram estratificados por pontuação prognóstica (IMDC) e por região.

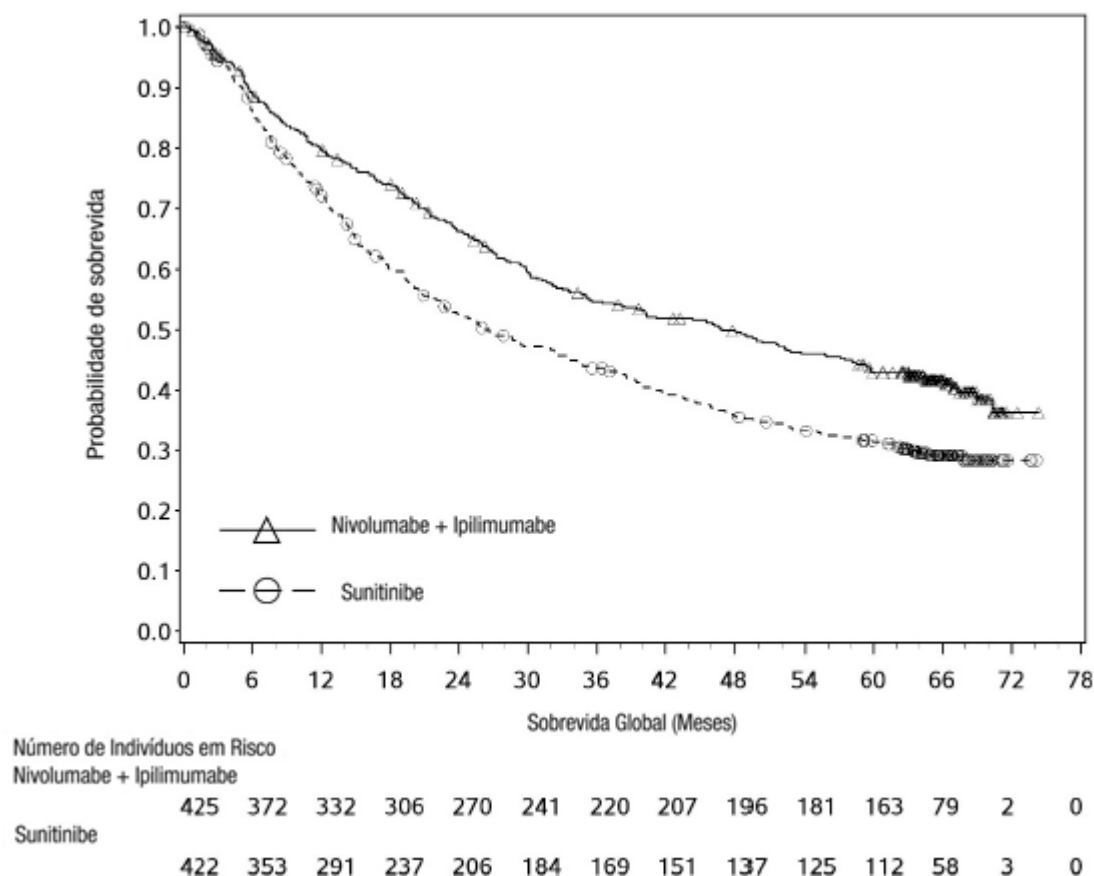
No total, 1096 pacientes foram randomizados no estudo, dos quais 847 pacientes apresentavam CCR de risco intermediário/desfavorável e receberam nivolumabe 3 mg/kg (n=425) administrado por via intravenosa durante 60 minutos em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg administrado por via intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas durante 4 doses, seguidos por nivolumabe em monoterapia 3 mg/kg a cada 2 semanas, ou sunitinibe (n=422) 50 mg ao dia, administrado por via oral durante 4 semanas, seguido por 2 semanas sem tratamento, a cada ciclo. O tratamento era mantido enquanto fosse observado benefício clínico ou até que o tratamento não fosse mais tolerado. As primeiras avaliações tumorais foram realizadas 12 semanas após a randomização e continuaram a cada 6 semanas a partir de então no primeiro ano e posteriormente a cada 12 semanas até a progressão ou descontinuação do tratamento, o que ocorresse mais tarde. O tratamento após a progressão inicial definida pelos RECIST versão 1.1 avaliada pelo investigador era permitido caso o paciente apresentasse benefício clínico e estivesse tolerando o medicamento em estudo, conforme determinado pelo investigador. As medidas primárias de resultado de eficácia

foram SG, TRO e SLP, conforme determinado por uma Revisão Central Independente em Caráter Cego (BICR) em pacientes de risco intermediário/desfavorável.

As características de linha basal foram, em geral, equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana foi de 61 anos (variação: 21 - 85), com 38% $\geq$ 65 anos de idade e 8% $\geq$ 75 anos de idade. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (73%) e caucasiana (87%), e 31% e 69% dos pacientes apresentaram KPS na linha basal de 70% a 80% e de 90% a 100%, respectivamente. A duração mediana do tempo desde o diagnóstico inicial até a randomização foi de 0,4 anos nos grupos de nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg e de sunitinibe. A duração mediana do tratamento foi de 7,9 meses (variação: 1 dia - 21,4⁺ meses) em pacientes tratados com nivolumabe mais ipilimumabe e de 7,8 meses (variação: 1 dia - 20,2⁺ meses) em pacientes tratados com sunitinibe. Nivolumabe mais ipilimumabe foi mantido após a progressão em 29% dos pacientes.

As curvas de Kaplan-Meier para SG com o mínimo de acompanhamento de 60 meses em pacientes de risco intermediário/desfavorável são apresentadas na Figura 21.

Figura 21: Curvas de Kaplan-Meier da SG em pacientes de risco intermediário/desfavorável (CA209-214)



Para pacientes com risco intermediário ou baixo, o estudo demonstrou SG e TRO superiores e uma melhora na SLP (não estatisticamente significativa) para os pacientes randomizados para nivolumabe + ipilimumabe em comparação com sunitinibe (Tabela 17 e Figura 21). Com acompanhamento a longo prazo (acompanhamento mínimo de 60 meses), conforme apresentado na Figura 21, o estudo continuou a demonstrar melhora significativa na sobrevida global para pacientes randomizados no braço de nivolumabe e ipilimumabe se comparado ao sunitinibe. O benefício da SG em pacientes com risco intermediário ou baixo foi observado independentemente do nível de expressão tumoral do PD-L1.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 17.

Tabela 17: Resultados de eficácia (CA209-214)

	nivolumabe + ipilimumabe (n=425)		sunitinibe (n=422)	
Sobrevida global ^a				
Eventos	140 (33%)		188 (45%)	
Razão de risco ^b	0,63			
IC de 99,8%	(0,44; 0,89)			
Valor-p ^{c,d}	< 0,0001			
Mediana (IC de 95%)	NE (32,5; NE)		27,0 (22,1; 34,8)	
Taxa (IC de 95%)				
Em 6 meses	89,5 (86,1; 92,1)		86,2 (82,4; 89,1)	
Em 12 meses	80,1 (75,9; 83,6)		72,1 (67,4; 76,2)	
Sobrevida livre de progressão				
Eventos	228 (53,6%)		228 (54,0%)	
Razão de risco ^b	0,82			
IC de 99,1%	(0,64; 1,05)			
Valor-p ^{c,i}	0,0331			
Mediana (IC de 95%)	11,6 (8,71; 15,51)		8,4 (7,03; 10,81)	
Resposta objetiva confirmada (BICR)	177	(41,6%)	112	(26,5%)
(IC de 95%)	(36,9; 46,5)		(22,4; 31,0)	
Diferença em ORR (IC de 95%) ^e	16,0 (9,8; 22,2)			
Valor-p ^{f,g}	< 0,0001			
Resposta completa (RC)	40	(9,4%)	5	(1,2%)
Resposta parcial (RP)	137	(32,2%)	107	(25,4%)
Doença estável (DE)	133	(31,3%)	188	(44,5%)
Duração mediana da resposta ^h				
Meses (variação)	NE	(1,4 ⁺ - 25,5 ⁺)	18,2	(11,3 ⁺ - 23,6 ⁺)
Tempo mediano até a resposta				
Meses (variação)	2,8	(0,9 - 11,3)	3,0	(0,6 - 15,0)

- ^a Resultados baseados na análise final de acompanhamento mínimo de 24 meses
- ^b Com base em um modelo estratificado de riscos proporcionais.
- ^c Com base em um teste de *log-rank* estratificado.
- ^d O Valor-p é comparado a um alfa de 0,002 a fim de alcançar a significância estatística.
- ^e Diferença ajustada por estratos.
- ^f Com base no teste estratificado de DerSimonian-Laird.
- ^g O Valor-p é comparado a um alfa de 0,001 a fim de alcançar a significância estatística.
- ^h Computada pelo método de Kaplan-Meier.
- ⁱ O Valor-p é comparado a um alfa de 0,009 a fim de alcançar a significância estatística.
- “+” indica uma observação censurada.
- NE = não estimável

Uma análise atualizada de SG foi realizada quando todos os pacientes tinham um mínimo de 24 meses de acompanhamento. No momento desta análise, a razão de risco era de 0,66 (99,8% IC: 0,48-0,91) com 166/425 eventos no braço da combinação e 209/422 eventos no braço de sunitinibe. Em 18 meses, a taxa de SG era de 74,3% (IC de 95%: 69,8-78,2) para nivolumabe em combinação

com ipilimumabe e 59,9 (IC de 95%: 54,9-64,5) para sunitinibe. Em 24 meses, a taxa de SG foi de 66,5% (IC de 95%: 61,8-70,9) para nivolumabe em combinação com ipilimumabe e 52,9 (IC de 95%: 47,9-57,7) para sunitinibe. Uma análise atualizada de SG foi realizada quando o tempo mínimo de acompanhamento de todos os pacientes era de 60 meses. No momento da análise, a SG mediana foi de 47,0 meses no braço de nivolumabe e ipilimumabe e 26,6 meses no braço de sunitinibe (HR: 0,68; IC de 95%: 0,58, 0,81).

O tempo mediano até o início da resposta objetiva foi de 2,79 meses (variação: 0,9 - 11,3 meses) após o início do tratamento com nivolumabe mais ipilimumabe. Entre 177 respondedores, 128 (72,3%) apresentaram uma resposta em andamento, com uma duração que variou de 1,4⁺ - 25,5⁺ meses. No grupo do sunitinibe, o tempo mediano para resposta foi de 3,04 meses. Entre 112 respondedores, 71 (63,4%) tiveram uma resposta em andamento, com uma duração variando de 1,3⁺ - 23,6⁺ meses.

Uma maior proporção de indivíduos tratados com nivolumabe + ipilimumabe (24,5%) interromperam o estudo devido à toxicidade do medicamento quando comparado ao grupo sunitinibe (11,8%). Foram permitidas reduções de dose devido a toxicidades no braço de sunitinibe do estudo, embora elas não fossem permitidas no braço nivolumabe + ipilimumabe. No grupo de sunitinibe, 52,9% dos indivíduos necessitaram de pelo menos uma redução de dose devido à toxicidade.

A sobrevida global foi acompanhada por uma melhora ao longo do tempo nos sintomas relacionados à doença, sintomas de câncer e Qualidade de Vida (QoL) não específica da doença, conforme avaliado por escalas válidas e confiáveis em FKS-19, FACT-G e EQ-5D. Um número significativamente menor de pacientes no braço de nivolumabe em combinação com ipilimumabe apresentou deterioração dos sintomas em relação aos pacientes no braço de sunitinibe (valor-p < 0,0001). A alteração em relação à pontuação da linha basal para o grupo de nivolumabe em combinação com ipilimumabe foi positiva ao longo do tempo, indicando melhora nos sintomas renais específicos de câncer conforme a FKS-19, enquanto que, no grupo de sunitinibe, as pontuações médias indicaram uma redução nos sintomas renais do câncer (valor-p < 0,0001). Embora os dois braços do estudo tenham recebido terapia ativa, os dados de QoL devem ser interpretados no contexto do desenho do estudo em caráter aberto e, portanto, com cautela.

Estudo de Fase 3, randomizado de nivolumabe em combinação com cabozantinibe vs. sunitinibe (CA209-9ER)²⁴

A segurança e eficácia de nivolumabe 240 mg em combinação com cabozantinibe 40 mg para o tratamento em primeira linha (1L) de CCR avançado / metastático foi avaliada em um estudo de fase 3, aberto e randomizado (CA2099ER). O estudo incluiu pacientes de (18 anos de idade ou

mais) com CCR avançado ou metastático com componente de células claras, grau de Karnofsky Performance Status (KPS) $\geq 70\%$ e doença mensurável de acordo com RECIST v1.1, independentemente do status PD-L1 ou grupo de risco conforme os critérios do International Metastatic CCR Database Consortium [Consórcio Internacional de Banco de Dados em RCC Metastático] (IMDC).

O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ou outras condições médicas que requerem imunossupressão sistêmica; pacientes que tiveram tratamento anterior com um anticorpo anti-PD-1, anti PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4; pacientes com hipertensão mal controlada mesmo com terapia anti-hipertensiva; pacientes com metástases cerebrais ativas e insuficiência adrenal não controlada. Os pacientes foram estratificados por pontuação prognóstica IMDC, expressão do tumor PD-L1 e região.

No total, 651 pacientes foram randomizados para receber nivolumabe 240 mg ($n = 323$) administrado por via intravenosa a cada 2 semanas em combinação com cabozantinibe 40 mg uma vez ao dia por via oral ou sunitinibe ($n = 328$) 50 mg por dia, administrado por via oral por 4 semanas seguido por 2 semanas sem tratamento. O tratamento combinado continuou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável com a administração de nivolumabe por até 24 meses. O tratamento após a progressão inicial definida pelo RECIST versão 1.1 avaliada pelo investigador foi permitido caso o paciente apresentasse benefício clínico e estivesse tolerando o medicamento em estudo, conforme determinado pelo investigador. A primeira avaliação do tumor pós-basal foi realizada em 12 semanas (± 7 dias) após a randomização. As avaliações subsequentes do tumor ocorreram a cada 6 semanas (± 7 dias) até a semana 60 e, em seguida, a cada 12 semanas (± 14 dias) até a progressão radiográfica, confirmada de acordo com Revisão Central Independente Cega (BICR).

As características da linha de base foram, em geral, equilibradas entre os dois grupos. A mediana da idade foi de 61 anos (variação: 28-90) com 38,4% ≥ 65 anos e 9,5% ≥ 75 anos. A maioria dos pacientes eram do sexo masculino (73,9%) e branco (81,9%), e 23,2% e 76,5% dos pacientes tinham KPS basal de 70 a 80% e 90 a 100%, respectivamente. A distribuição dos pacientes conforme os critérios de risco do *International Metastatic RCC Database Consortium* [Consórcio Internacional de Banco de Dados em CCR Metastático] (IMDC) foram: 22,6% favorável, 57,6% intermediário e 19,7% desfavorável. Para a expressão de PD-L1 tumoral, 72,5% dos pacientes tiveram expressão de PD-L1 $< 1\%$ ou indeterminada e 24,9% dos pacientes tiveram expressão de PD-L1 $\geq 1\%$. 11,5% dos pacientes tinham tumores com características sarcomatoides.

A duração mediana do tratamento foi de 14,26 meses (variação de: 0,2 - 27,3 meses) em pacientes tratados com nivolumabe com cabozantinibe e de 9,23 meses (variação de: 0,8 - 27,6 meses) em pacientes tratados com sunitinibe.

O desfecho de eficácia clínica primária foi a Sobrevida Livre de Progressão (SLP), conforme determinado pelo BICR. Os desfechos de eficácia adicionais incluíram sobrevida Global (SG) e Taxa de resposta objetiva (TRO) como principais desfechos secundários para testes estatísticos hierárquicos.

O estudo demonstrou um benefício estatisticamente significativo em SLP, SG e TRO para pacientes randomizados para nivolumabe em combinação com cabozantinibe em comparação com sunitinibe.

Os resultados de eficácia da análise primária (acompanhamento mínimo de 10,6 meses) são mostrados na Tabela 18.

Tabela 18: Resultados de Eficácia (CA209-9ER)

	nivolumabe + cabozantinibe (n = 323)	sunitinibe (n = 328)
Sobrevida Livre de Progressão (SLP)		
Eventos	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Razão de Risco ^a		0,51
IC de 95%		(0,41, 0,64)
p-valor ^{b, c}		< 0,0001
Mediana (IC de 95%) ^d	16,59 (12,45, 24,94)	8,31 (6,97, 9,69)
Sobrevida Global (SG)		
Eventos	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Razão de Risco (HR) ^a		0,60
IC de 98,89%		(0,40, 0,89)
p-valor ^{b, c, e}		0,0010
Mediana (IC de 95%)	N.E.	N.E. (22,6, N.E.)
Taxa (IC de 95%)		
Em 6 meses	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
Em 9 meses	89,9 (86,0, 92,8)	80,5 (75,7, 84,4)
Taxa de Resposta Objetiva (TRO) Confirmada (BICR)^f		
	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(IC de 95%)	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
Diferença em TRO (IC de 95%) ^f		28,6 (21,7, 35,6)
Valor de p ^g		< 0,0001
Resposta Completa (RC)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Resposta Parcial (RP)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Doença Estável (DE)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Mediana da Duração de Resposta^d		
Meses (variação)	20,17 (17,31, N.E.)	11,47 (8,31, 18,43)
Mediana do tempo até a resposta objetiva		
Meses (variação)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox. A taxa de risco é nivolumabe e cabozantinibe em relação ao sunitinibe.

^b Com base nas estimativas de Kaplan-Meier.

^c Teste log-rank estratificado pela pontuação de risco prognóstico IMDC (0, 1-2, 3-6), expressão do tumor PD-L1 (≥1% versus <1% ou indeterminado) e região (EUA / Canadá / W Europa / N Europa , ROW) conforme inserido no IRT.

^d Valores de p bilaterais do teste de log-rank estratificado regular.

^e Limite para significância estatística p-valor <0,0111.

^f IC baseado no método de *Clopper e Pearson*.

^g Valor p bilateral a partir do teste de CMH.

NE = Não estimável

As curvas de Kaplan Meier para SLP e SG (com acompanhamento mínimo de 10,6 meses) em todos os pacientes de risco são mostradas na Figura 22 e Figura 23.

Figura 22: Curvas de Kaplan-Meier de SLP (CA2099ER)

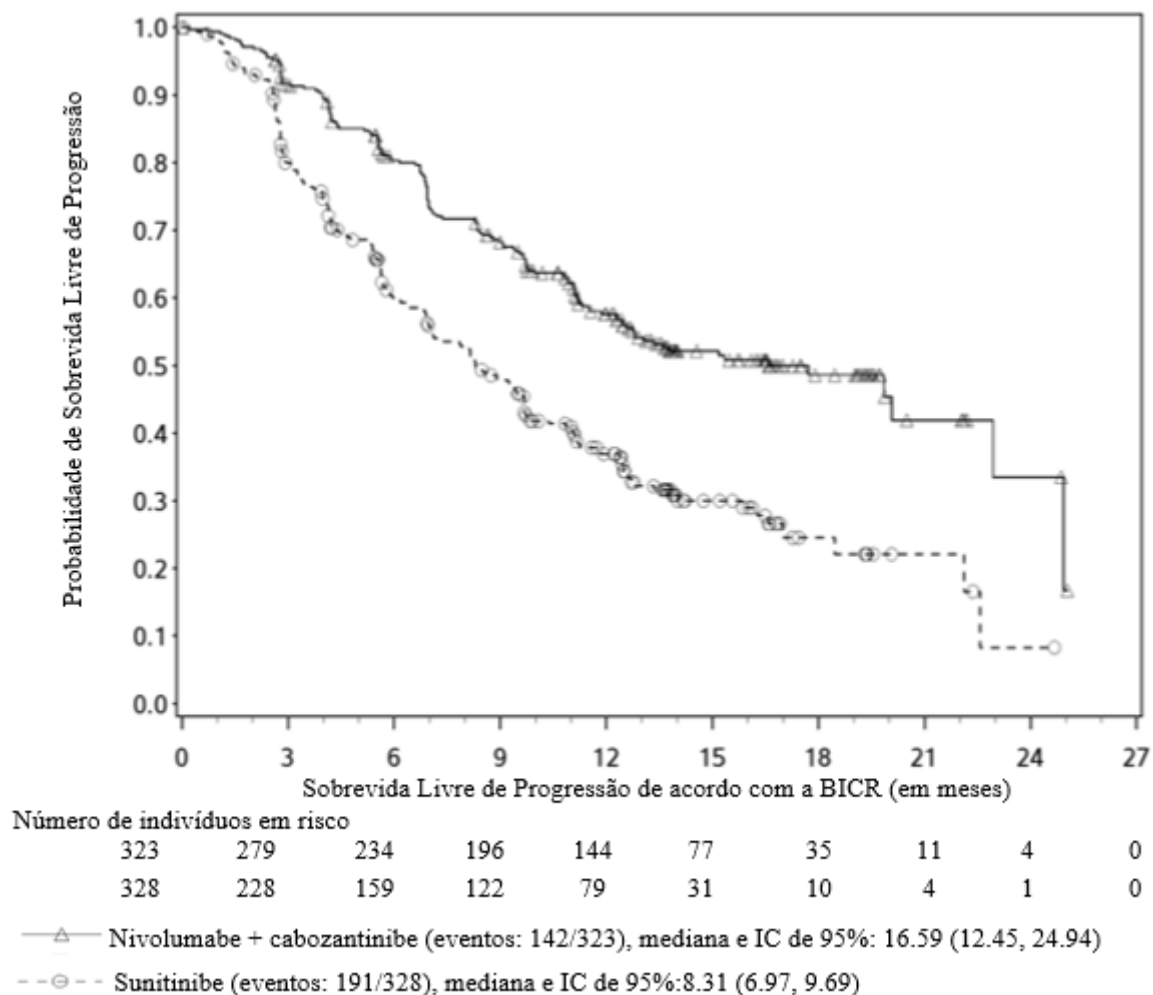
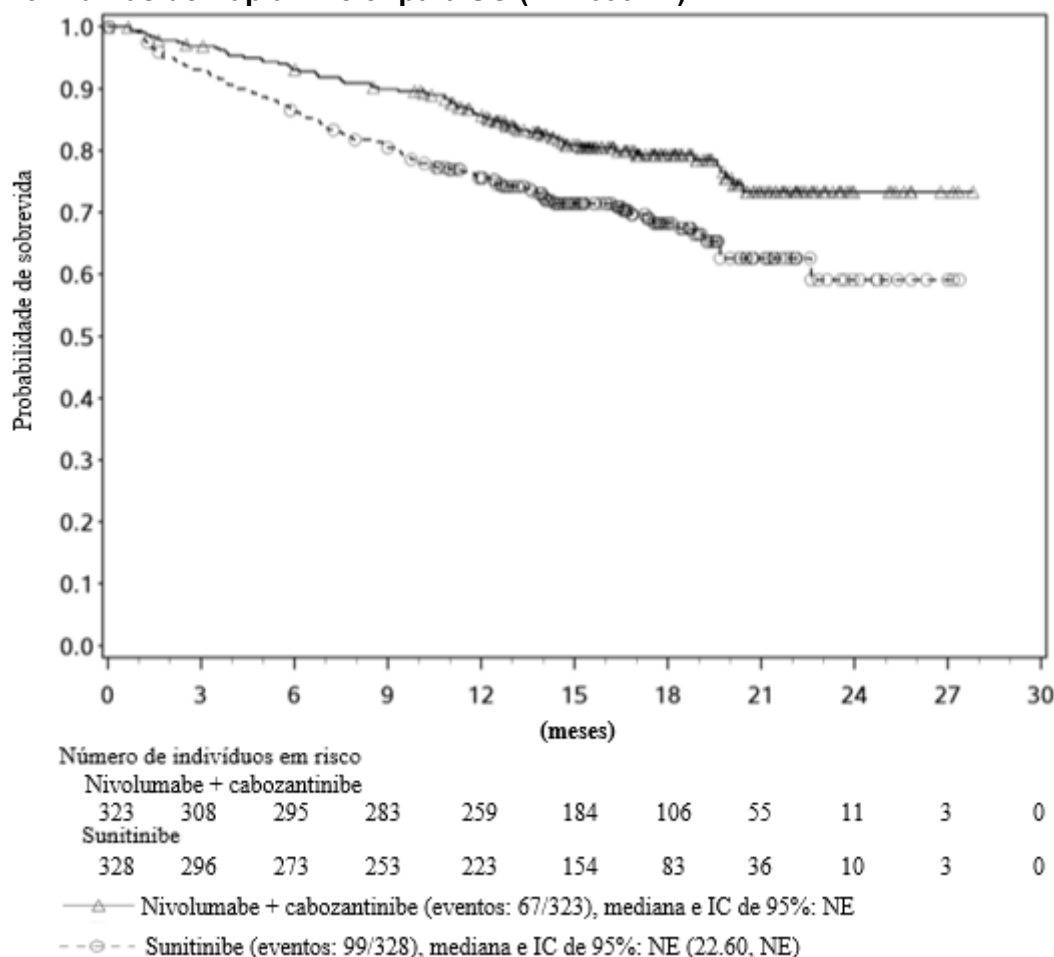


Figura 23: Curvas de Kaplan Meier para SG (CA2099ER)

O benefício de SLP foi observado no braço de nivolumabe em combinação com cabozantinibe versus o braço de sunitinibe, independentemente da expressão de PD-L1 ou categoria de risco IMDC.

Os resultados relatados pelo paciente (PROs) foram avaliados ao longo do tempo do estudo usando escalas validada e confiáveis por meio da Avaliação Funcional da Terapia do Câncer - Índice de Sintomas Renais da (FKSI-19) da *NCCN (National comprehensive cancer network)*, um instrumento de HRQoL (Qualidade de vida relacionada à saúde) específico para pacientes com câncer renal e o EQ-5D-3L (Instrumento do euroqol group para medir o estado de saúde geral), um instrumento genérico.

A qualidade de vida relacionada à saúde, específica da doença, medida por FKSI-19, é mantida ao longo do tempo do estudo para pacientes tratados com nivolumabe em combinação com cabozantinibe, enquanto uma deterioração é observada em todos os pontos de tempo no braço de sunitinibe, excedendo uma diferença minimamente importante (MID) em (3 pontos) na maioria dos

pontos de tempo: (semanas 13, 19 e 49 a 91). A qualidade de vida (QoL) genérica, avaliada por EQ-5D VAS demonstra tendências de melhora nos pacientes tratados com nivolumabe em combinação com cabozantinibe, enquanto os pacientes tratados com sunitinibe permaneceram relativamente estáveis. Os resultados de QoL devem ser interpretados com cautela no contexto de um desenho de estudo aberto.

LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO (LHC)

Estudo de Fase 2, aberto, de múltiplas coortes (CA209-205)¹⁰ e Estudo de Fase 1b, aberto, multicêntrico, de escalonamento de dose (CA209-039)¹¹

A segurança e a eficácia de nivolumabe 3 mg/kg como monoterapia para o tratamento de LHC recidivado ou refratário após transplante autólogo de células-tronco (TACT) e tratamento com brentuximabe vedotina foram avaliadas em dois estudos globais, multicêntricos, abertos, de braço único (CA209-205 e CA209-039).

O CA209-205 é um estudo de fase 2, aberto, de múltiplas coortes, de braço único com nivolumabe no LHC que está em andamento. Aqui serão apresentados dados referentes somente à coorte B que incluiu 80 pacientes que receberam nivolumabe 3 mg/kg em monoterapia, administrado por via intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas, após TACT e tratamento com brentuximabe vedotina.

As primeiras avaliações tumorais foram conduzidas 9 semanas após o início do tratamento e continuaram posteriormente até a progressão da doença ou descontinuação do tratamento. O desfecho de eficácia primário foi taxa de resposta objetiva (TRO) como determinado pelo comitê independente de revisão de radiologia (IRRC). Medidas adicionais de eficácia incluíram a duração da resposta, sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG).

O CA209-039 é um estudo de fase 1b, aberto, multicêntrico, com doses escalonadas de nivolumabe em malignidades hematológicas recidivantes/refratárias, incluindo 23 pacientes com LHC tratados com nivolumabe 3 mg/kg em monoterapia; dos quais 15 pacientes receberam tratamento anterior com brentuximabe vedotina como terapia de resgate após TACT, de forma semelhante à Coorte B do estudo CA209-205. As primeiras avaliações tumorais foram conduzidas 4 semanas após o início do tratamento e continuaram posteriormente até a progressão da doença ou descontinuação do tratamento. As avaliações de eficácia incluíram TRO avaliada pelo investigador, e retrospectivamente avaliada por um IRRC além da duração da resposta.

Os dados dos 80 pacientes da Coorte B do CA209-205 e dos 15 pacientes do CA209-039 que receberam tratamento anterior com brentuximabe vedotina após o TACT foram integrados. As

características de linha basal foram semelhantes entre os dois estudos (consulte a Tabela 19 abaixo).

Tabela 19: Características de linha basal de pacientes na Coorte B do CA209-205 e do CA209-039

	Coorte B do CA209-205 e CA209-039 (n=95)	Coorte B do CA209-205 ^a (n=80)	CA209-039 (n=15)
Idade mediana, anos (variação)	37,0 (18 - 72)	37,0 (18 - 72)	40,0 (24 - 54)
Sexo	61 (64%) M / 34 (36%) F	51 (64%) M / 29 (36%) F	10 (67%) M / 5 (33%) F
Capacidade funcional do ECOG			
0	49 (52%)	42 (52,5%)	7 (47%)
1	46 (48%)	38 (47,5%)	8 (53%)
≥ 5 linhas anteriores de terapia sistêmica	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)
Radioterapia Anterior	72 (76%)	59 (74%)	13 (87%)
TACT Anterior			
1	87 (92%)	74 (92,5%)	13 (87%)
≥ 2	8 (8%)	6 (7,5%)	2 (13%)
Anos desde o transplante mais recente até a primeira dose da terapia em estudo, mediana (mín. - máx.)	3,5 (0,2 - 19,0)	3,4 (0,2 - 19,0)	5,6 (0,5 - 15,0)

^a 18/80 (22,5%) dos pacientes na Coorte B do CA209-205 apresentaram Sintomas B na linha basal.

A eficácia de ambos os estudos foi avaliada pelo mesmo IRRC. Os resultados são apresentados na Tabela 20.

Tabela 20: Resultados de eficácia em pacientes com linfoma de Hodgkin clássico recidivante/refratário

	Coorte B do CA209-205 ^a e CA209-039 (n=95)	Coorte B do CA209-205 ^a (n=80)	CA209-039 (n=15)
Número (n)			
Resposta Objetiva , n (%); (IC de 95%)	63 (66%); (56; 76)	54 (68%); (56; 78)	9 (60%); (32; 84)
Remissão Completa (RC), n (%); (IC de 95%)	10 (11%); (5; 19)	10 (13%); (6; 22)	0 (0%); (0; 22)
Remissão Parcial (RP), n (%); (IC de 95%)	53 (56%); (45; 66)	44 (55%); (44; 66)	9 (60%); (32; 84)
Doença estável , n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Duração da Resposta (meses)^b			
Mediana (IC de 95%)	14,3 (8,8; 20,3)	15,9 (7,8; 20,3)	12,0 (1,8; NE)
Variação	0,0 ⁺ ; 23,1 ⁺	0,0 ⁺ ; 21,0 ⁺	1,8; 23,1 ⁺
Tempo Mediano até a Resposta			
Meses (variação)	2,1 (0,7 - 9,1)	2,2 (1,6 - 9,1)	0,8 (0,7 - 4,1)
Duração Mediana do Acompanhamento			
Meses (variação)	22,6 (1,9 - 27,6)	22,7 (1,9 - 27,2)	21,9 (11,2 - 27,6)
Sobrevida livre de progressão			
Taxa (IC de 95%) em 12 meses	53 (42; 64)	51 (38; 62)	69 (37; 88)
Taxa (IC de 95%) em 18 meses	48 (36; 58)	47 (35; 59)	50 (19; 74)
Sobrevida global			
Mediana (IC de 95%)	Não alcançada	Não alcançada	Não alcançada (16; NE)
Taxa (IC de 95%) em 12 meses	95 (88; 98)	95 (87; 98)	93 (61; 99)
Taxa (IC de 95%) em 18 meses	89 (80; 94)	91 (82; 96)	80 (50; 93)

“+” indica observação censurada.

^a O acompanhamento estava em andamento no momento da apresentação dos dados.

^b Determinado por indivíduos com RC e RP.

NE=não estimável.

Os sintomas B estavam presentes em 22,5% (18/80) dos pacientes na Coorte B do CA209-205 na linha basal. O tratamento com nivolumabe resultou em resolução rápida dos sintomas B em 88,9% (16/18) dos pacientes, com um tempo mediano até a resolução de 1,9 meses.

Dezessete pacientes receberam transplante (14 no CA209-205 e 3 no CA209-039) como terapia subsequente.

Em uma análise *post-hoc* dos 80 pacientes na Coorte B do CA209-205, 37 não apresentaram resposta ao tratamento anterior com brentuximabe vedotina. Entre esses 37 pacientes, o tratamento com nivolumabe resultou em uma ORR de 59,5% (22/37). A duração mediana da resposta é 18,0 meses (6,6; NE) para os 22 respondedores ao nivolumabe que tinham falhado em alcançar resposta com o tratamento anterior com brentuximabe vedotina.

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEÇA E PESCOÇO RECORRENTE OU METASTÁTICO (CCECP)**Estudo de Fase 3, randomizado, aberto (CA209-141)¹²**

A segurança e a eficácia de nivolumabe 3 mg/kg em monoterapia para o tratamento de CCECP metastático ou recorrente foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado, aberto (CA209-141). O estudo incluiu pacientes (18 anos ou mais) que apresentaram progressão da doença durante ou após um regime anterior de terapia à base de platina e um escore de capacidade funcional do ECOG de 0 ou 1. A terapia anterior à base de platina foi administrada no contexto adjuvante, neoadjuvante, primário ou metastático. Os pacientes foram incluídos independentemente do seu status de PD-L1 do tumor ou papilomavírus humano (HPV). Os pacientes com doença autoimune ativa, condições clínicas que exigem imunossupressão, carcinoma recorrente ou metastático da nasofaringe, carcinoma escamoso primário desconhecido, de glândula salivar ou histologias não escamosas (por exemplo, melanoma de mucosa) ou metástase cerebral não tratada foram excluídos do estudo. Os pacientes com metástases cerebrais tratadas eram elegíveis se retornassem à linha basal, em termos neurológicos, pelo menos 2 semanas antes da inclusão, e sem uso de corticosteroides, ou com uma dose estável ou decrescente de < 10 mg de equivalentes de prednisona por dia.

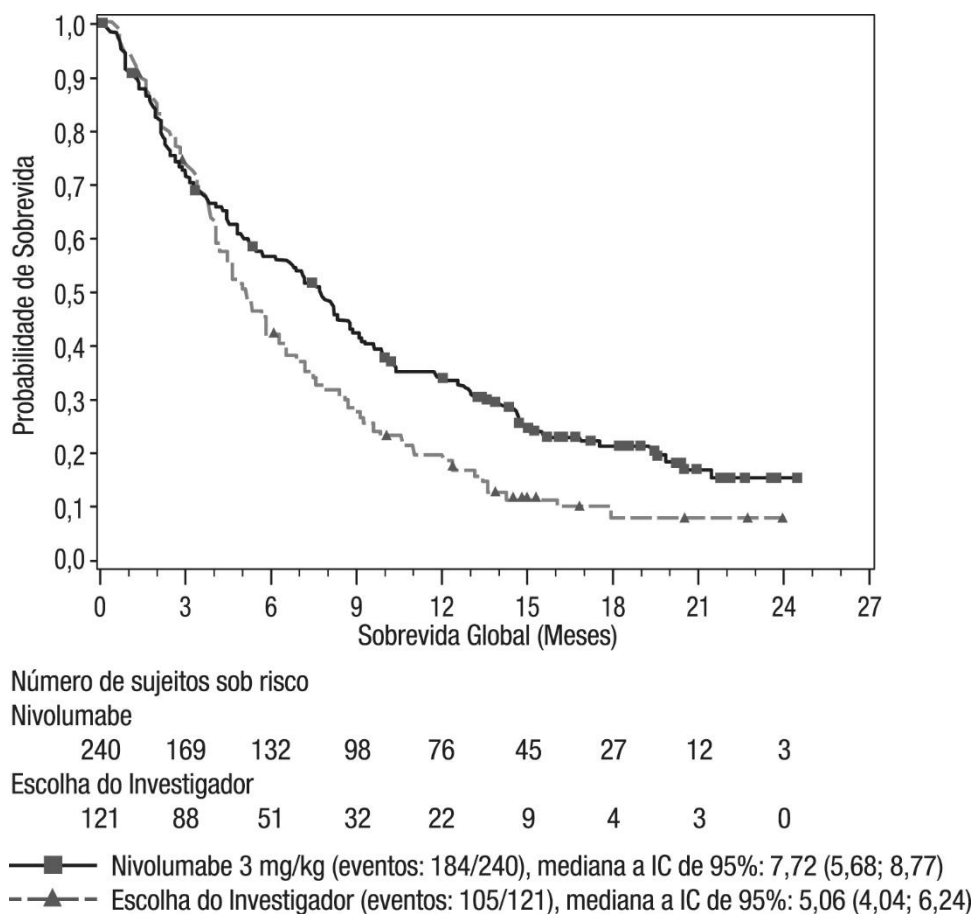
No total, 361 pacientes foram randomizados para receber nivolumabe 3 mg/kg (n=240) administrado por via intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas ou a escolha do investigador: cetuximabe (n=15) com dose de ataque de 400 mg/m² seguida por 250 mg/m² por semana; ou metotrexato (n=52) 40 a 60 mg/m² por semana; ou docetaxel (n=54) 30 a 40 mg/m² por semana. A randomização foi estratificada por tratamento prévio com cetuximabe. O tratamento foi mantido enquanto se observou benefício clínico ou até o tratamento não ser mais tolerado. Avaliações tumorais, de acordo com os RECIST, versão 1.1, foram conduzidas 9 semanas após a randomização e continuadas a cada 6 semanas posteriormente. O tratamento após progressão inicial definida pelo RECIST, versão 1.1, e avaliada pelo investigador foi permitido em pacientes que recebiam nivolumabe caso o paciente apresentasse benefício clínico e estivesse tolerando o medicamento em estudo, conforme indicado pelo investigador. A medida do resultado primário de eficácia foi a SG. As principais medidas de resultado secundários de eficácia foram SLP e TRO avaliadas pelo investigador. Análises adicionais de subgrupo pré-especificadas foram conduzidas para avaliar a eficácia por expressão de PD-L1 tumoral em níveis predefinidos de 1%, 5% e 10%.

As amostras de tecido tumoral pré-estudo foram sistematicamente coletadas antes da randomização a fim de conduzir análises de eficácia pré-planejadas de acordo com a expressão

tumoral de PD-L1. A expressão tumoral de PD-L1 foi determinada usando o ensaio pharmDx™ IHC 28-8 para PD-L1.

As características basais em geral foram equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana foi de 60 anos (variação: 28 - 83) com 31% $\geq$ 65 anos de idade e 5% $\geq$ 75 anos de idade, 83% eram do sexo masculino e 83% eram brancos. O escore de capacidade funcional do ECOG da linha basal foi 0 (20%) ou 1 (78%), 76% eram ex-tabagistas/tabagistas atuais, 90% apresentaram doença em Estágio IV, 66% apresentaram duas ou mais lesões, 45%, 34% e 20% receberam 1, 2, ou 3 ou mais linhas anteriores de terapia sistêmica, respectivamente, e 25% apresentaram status positivo para HPV-16.

As curvas de Kaplan-Meier de SG são apresentadas na Figura 24.

Figura 24: Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209-141)

Com um acompanhamento mínimo de 11,4 meses, o estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na SG para pacientes randomizados para nivolumabe em comparação com a escolha do investigador. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 21.

Tabela 21: Resultados de eficácia (CA209-141)

	Nivolumabe (n=240)	Escolha do investigador (n=121)
Sobrevida global		
Eventos	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Razão de risco ^a		0,71
(IC de 95%)		(0,55; 0,90)
Valor-p ^b		0,0048
Mediana em meses, (IC de 95%)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Taxa em 6 meses, (IC de 95%)	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Taxa em 12 meses, (IC de 95%)	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Taxa em 18 meses, (IC de 95%)	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)
Sobrevida livre de progressão		
Eventos	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Razão de risco		0,87
(IC de 95%)		(0,69; 1,11)
Valor-p		0,2597
Mediana em meses, (IC de 95%)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Taxa em 6 meses, (IC de 95%)	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Taxa em 12 meses, (IC de 95%)	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)
Resposta objetiva confirmada^c		
	32 (13,3%)	7 (5,8%)
(IC de 95%)	(9,3; 18,3)	(2,4; 11,6)
Razão de probabilidades (IC de 95%)		2,49 (1,07; 5,82)
Resposta completa (RC)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Resposta parcial (RP)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Doença estável (DE)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
Tempo mediano até a resposta		
Meses (variação)	2,1 (1,8 - 7,4)	2,0 (1,9 - 4,6)
Duração mediana de resposta		
Meses (variação)	9,7 (2,8 - 20,3*)	4,0 (1,5* - 8,5*)

^a Derivada de um modelo de riscos proporcional estratificado.

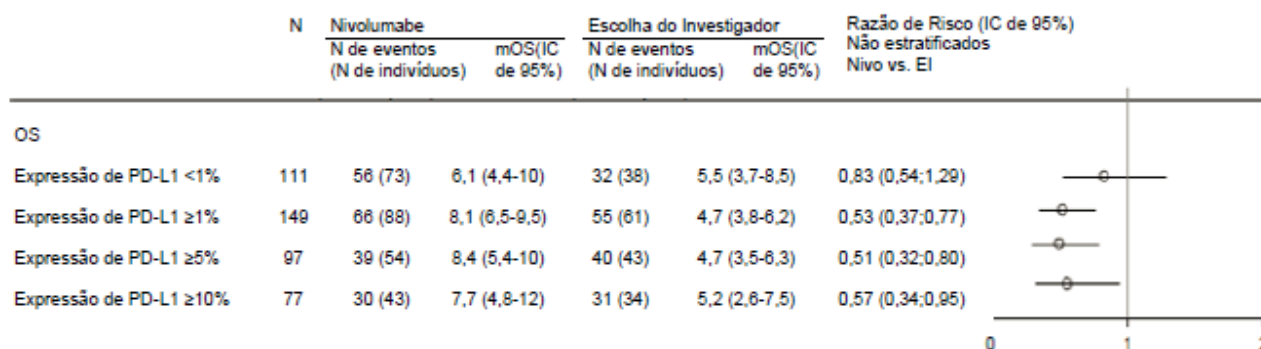
^b O Valor-p é derivado de um teste de log-rank estratificado por uso anterior de cetuximabe; o nível de significância de limite de eficácia de O'Brien-Fleming correspondente é 0,0227.

^c No grupo de nivolumabe, houve dois pacientes com RCs e sete pacientes com RPs que apresentaram expressão tumoral de PD-L1 < 1%.

A expressão tumoral de PD-L1 quantificável foi avaliada em 67% dos pacientes no grupo de nivolumabe e 82% dos pacientes no grupo de escolha do investigador. Os níveis de expressão tumoral de PD-L1 foram equilibrados entre os dois grupos de tratamento (nivolumabe vs. escolha do investigador) em cada um dos níveis predefinidos de expressão tumoral de PD-L1 de $\geq 1\%$ (55% vs. 62%), $\geq 5\%$ (34% vs. 43%) ou $\geq 10\%$ (27% vs. 34%).

Pacientes com expressão tumoral de PD-L1 em todos os níveis predefinidos de expressão no grupo de nivolumabe demonstraram maior probabilidade de melhoria na sobrevida em comparação com a escolha do investigador. A magnitude do benefício da SG foi consistente para os níveis de expressão tumoral de PD-L1 de $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ ou $\geq 10\%$ (vide a Figura 25).

Figura 25: SG por expressão tumoral de PD-L1 (CA209-141)



Os pacientes com avaliação do sítio primário do câncer orofaríngeo, pelo investigador, foram testados para HPV. Em pacientes que foram testados, observou-se benefício de SG independentemente do status de HPV (status de HPV positivo: RR=0,63; IC de 95%: 0,38; 1,04, status de HPV negativo: RR=0,64; IC de 95%: 0,40; 1,03 e status desconhecido de HPV: RR=0,78; IC de 95%: 0,55; 1,10).

A sobrevida global foi acompanhada por uma estabilização da função, sintomas relacionados à doença e qualidade de vida conforme medida usando EORTC QLQ-C30 e QLQ-H&N35, bem como o estado de saúde conforme medido pela versão de 3 níveis do EQ-5D. Os dados de 21 semanas de acompanhamento mostraram que os pacientes tratados com nivolumabe demonstraram resultados relatados pelo paciente geralmente estáveis, ao passo que aqueles designados para a terapia de escolha do investigador apresentaram reduções clinicamente significativas na função (por exemplo, física, emocional, cognitiva e social) e aumentos na sintomatologia (por exemplo, fadiga, insônia, náusea e vômito, dispneia, perda de apetite, problemas sensoriais).

Foi observado início retardado do efeito de nivolumabe no tratamento em pacientes com características prognósticas piores e/ou doença agressiva. Um número maior de mortes nos primeiros 3 meses de tratamento foi observado com nivolumabe em comparação com docetaxel. Fatores associados a óbitos prematuros foram o status de desempenho ECOG, doença progressiva rápida em terapia de platina e alta carga tumoral.

CARCINOMA UROTELIAL AVANÇADO OU METASTÁTICO (CU)**Estudo de Fase 2 aberto (CA209-275)¹⁵**

A segurança e a eficácia de nivolumabe 3 mg/kg como agente único para o tratamento de pacientes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático foram avaliadas em um estudo de fase 2, multicêntrico, aberto e de braço único (CA209-275).

O estudo incluiu pacientes (18 anos de idade ou mais) que apresentaram progressão da doença durante ou após quimioterapia à base de platina para doença avançada ou metastática ou que apresentaram progressão da doença no período de 12 meses do tratamento neoadjuvante ou adjuvante com quimioterapia à base de platina. Os pacientes tinham pontuação de capacidade funcional pelo ECOG de 0 ou 1 e foram incluídos independentemente do status de PD-L1 no tumor. Pacientes com metástases cerebrais ou metástases leptomenígeas ativas, doença autoimune ativa ou condições médicas que exigiam imunossupressão sistêmica foram excluídos do estudo.

No total, 270 pacientes receberam nivolumabe 3 mg/kg administrado por via intravenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas, dentre os quais 265 pacientes com acompanhamento mínimo de 8,3 meses foram avaliáveis quanto à eficácia. O tratamento continuou enquanto fosse observado benefício clínico ou até que o tratamento não fosse mais tolerado. As primeiras avaliações tumorais foram realizadas 8 semanas após o início do tratamento e continuaram posteriormente a cada 8 semanas até 48 semanas, em seguida a cada 12 semanas até progressão da doença ou descontinuação do tratamento, o que ocorresse por último. As avaliações tumorais continuaram depois da descontinuação do tratamento nos pacientes que descontinuaram o tratamento por outros motivos que não progressão. O tratamento após progressão inicial definida pelos RECIST versão 1.1 e avaliada pelo investigador era permitido se o paciente apresentasse benefício clínico, não tivesse progressão rápida da doença e estivesse tolerando o medicamento em estudo, conforme determinado pelo investigador. O desfecho primário de eficácia foi TRO determinada por IRRC. Outros desfechos de eficácia incluíam duração da resposta e SG.

A idade mediana foi de 66 anos (variação: 38 - 90) com 55% $\geq$ 65 anos de idade e 14% $\geq$ 75 anos de idade. A maioria dos pacientes era caucasiana (86%) e do sexo masculino (78%). A capacidade funcional pelo ECOG na linha basal foi 0 (54%) ou 1 (46%).

Tabela 22: Resultados de eficácia (CA209-275)

	Nivolumabe (n=270)
Resposta objetiva confirmada	54 (20,0%)
(IC de 95%)	(15,4; 25,3)
Resposta completa (RC)	8 (3,0%)
Resposta parcial (RP)	46 (17,0%)
Doença estável (DE)	60 (22,2%)
Duração mediana da resposta	
Meses (variação)	10,4 meses (1,9* - 12,0*)
Tempo mediano para resposta	
Meses (variação)	1,9 meses (1,6; 7,2)
Sobrevida livre de progressão	
Eventos (%)	216 (80%)
Mediana (IC de 95%)	2,0 meses (1,9, 2,6)
Taxa (IC de 95%) em 6 meses	26,1% (20,9, 31,5)
Sobrevida global	
Eventos (%)	154 (57%)
Mediana (IC de 95%) em meses	8,6 (6,1; 11,3)
Taxa (IC de 95%) aos 12 meses	41,0 (34,8; 47,1)

*+ Indica uma observação censurada

Foi observada resposta objetiva por IRRC com nivolumabe independentemente do *status* de expressão de PD-L1 no tumor na linha basal.

A qualidade de vida (QoL) relacionada à doença e não específica da doença foi avaliada por meio do QLQ-C30 validado da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) e do EQ-5D EuroQoL. Os escores globais de QoL permaneceram estáveis, ao passo que o Estado de Saúde Global (GHS) com base no QLQ-C30 EORTC continuou melhorando até a semana 49. As pontuações na VAS do EQ-5D demonstraram melhora clinicamente relevante na QoL por volta da semana 9, com melhora contínua até a semana 49. Apesar das duas escalas não demonstrarem nenhuma piora, os dados de QoL devem ser interpretados com cautela no contexto do desenho de estudo de braço único.

Estudo de Fase 1/2 aberto (CA209-032)¹⁴

O CA209-032 foi um estudo de fase 1/2 aberto e de múltiplas coortes que incluiu uma coorte de 78 pacientes, com critérios de inclusão semelhantes aos do estudo CA209-275, tratados com nivolumabe 3 mg/kg em monoterapia para carcinoma urotelial. Com acompanhamento mínimo de 9 meses, a TRO avaliada pelo investigador confirmada foi de 24,4% (IC de 95%: 15,3; 35,4). A

duração mediana da resposta não foi atingida (variação: 4,4 - 16,6⁺ meses). A SG mediana foi de 9,7 meses (IC de 95%: 7,26; 16,16) e as taxas estimadas de SG foram de 69,2% (IC: 57,7; 78,2) aos 6 meses e 45,6% (IC: 34,2; 56,3) aos 12 meses.

Estudo de Fase 3 aberto e randomizado (CA209901)²⁸

A segurança e a eficácia de nivolumabe e quimioterapia à base de cisplatina, seguidos por monoterapia de nivolumabe, foram avaliadas em um estudo aberto e randomizado (CA209901), em pacientes com carcinoma urotelial irresssecável ou metastático elegíveis para cisplatina. O estudo incluiu pacientes (18 anos ou mais) com evidências histológicas ou citológicas de carcinoma de células de transição (TCC) metastático ou cirurgicamente irresssecável do urotélio envolvendo a pelve renal, o ureter, a bexiga ou a uretra que eram elegíveis para quimioterapia à base de cisplatina. Variantes histológicas secundárias (< 50% globalmente) foram aceitas (o TCC foi a histologia dominante). Foi exigido que todos os pacientes apresentassem doença mensurável por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), de acordo com os critérios RECIST 1.1. Não foi permitida nenhuma terapia anticâncer sistêmica anterior para CU metastático ou cirurgicamente irresssecável. Foi permitida quimioterapia neoadjuvante anterior ou quimioterapia à base de platina adjuvante anterior após cistectomia radical, desde que a recorrência da doença tivesse ocorrido ≥ 12 meses desde a conclusão da terapia. Também foi permitida terapia intravesical anterior, se concluída pelo menos 4 semanas antes do início do tratamento do estudo. Foi permitida, da mesma maneira, radioterapia (com ou sem quimioterapia) com intenção curativa se o tratamento tivesse sido concluído ≥ 12 meses antes da inclusão. Foi permitida radioterapia paliativa, desde que tivesse sido concluída pelo menos 2 semanas antes da terapia do estudo.

No total, 608 pacientes foram randomizados para receber nivolumabe em combinação com quimioterapia à base de cisplatina (n=304) ou quimioterapia à base de cisplatina (n=304). A randomização foi estratificada por status de PD-L1 do tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ ou indeterminado) e metástase hepática (sim vs. não). A idade mediana era de 65 anos de idade (faixa: 32 a 86), com 49% dos pacientes com ≥ 65 anos de idade e 11% dos pacientes com ≥ 75 anos de idade, 23% eram asiáticos, 72% eram brancos, 0,3% era negro; 77% eram do sexo masculino, 23% eram do sexo feminino. A capacidade funcional do ECOG da linha basal era de 0 (53%) ou 1 (46%). No total, 92 pacientes (49 no braço de nivolumabe em combinação com quimioterapia à base de cisplatina e 43 no braço de quimioterapia à base de cisplatina) trocaram de cisplatina para carboplatina após pelo menos um ciclo de cisplatina.

Os desfechos primários de eficácia foram a SG (sobrevida global) e a SLP (sobrevida livre de progressão) em todos os pacientes randomizados.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 23 e na Figura 26 e Figura 27.

Tabela 23: Resultados de eficácia (CA209-901)

	nivolumabe e quimioterapia à base de gencitabina-cisplatina (n=304)	quimioterapia à base de gencitabina-cisplatina (n=304)
Sobrevida Global ^a		
Eventos	172 (56,6)	193 (63,5)
Mediana (meses) (IC de 95%)	21,7 (18,6, 26,4)	18,9 (14,7, 22,4)
Taxa (IC de 95%) em 12 meses	70,2 (64,6, 75,1)	62,7 (56,8, 67,1)
Taxa (IC de 95%) em 24 meses	46,9 (40,7, 52,8)	40,7 (34,6, 46,7)
Razão de risco (IC de 95%) ^b	0,78 (0,63, 096)	
Valor-p ^c	0,0171	
Sobrevida Livre de Progressão ^a		
Eventos	211 (69,4)	191 (62,8)
Mediana (meses) (IC de 95%)	7,92 (7,62, 9,49)	7,56 (6,05, 7,75)
Taxa (IC de 95%) em 12 meses	34,2 (28,6, 40,0)	21,8 (16,1, 27,9)
Taxa (IC de 95%) em 24 meses	23,5 (18,3, 29,0)	9,6 (5,6, 15,0)
Razão de risco (IC de 95%) ^b	0,72 (0,59, 0,88)	
Valor-p ^c	0,0012	
Taxa de Resposta Objetiva (TRO)		
Respondedores (CI de 95%)	175 (57,6) (51,8, 63,2)	131 (43,1) (37,5, 48,9)
Duração da Resposta (DoR)		
Mediana (meses) (IC de 95%) ^d	9,53 (7,59, 15,08)	7,26 (5,72, 8,90)
Resposta Completa (RC)		
N Respostas (%)	66 (21,7)	36 (11,8)
Duração mediana da RC (meses) (IC de 95%) ^d	37,06 (18,14, NA)	13,24 (7,33, 18,40)

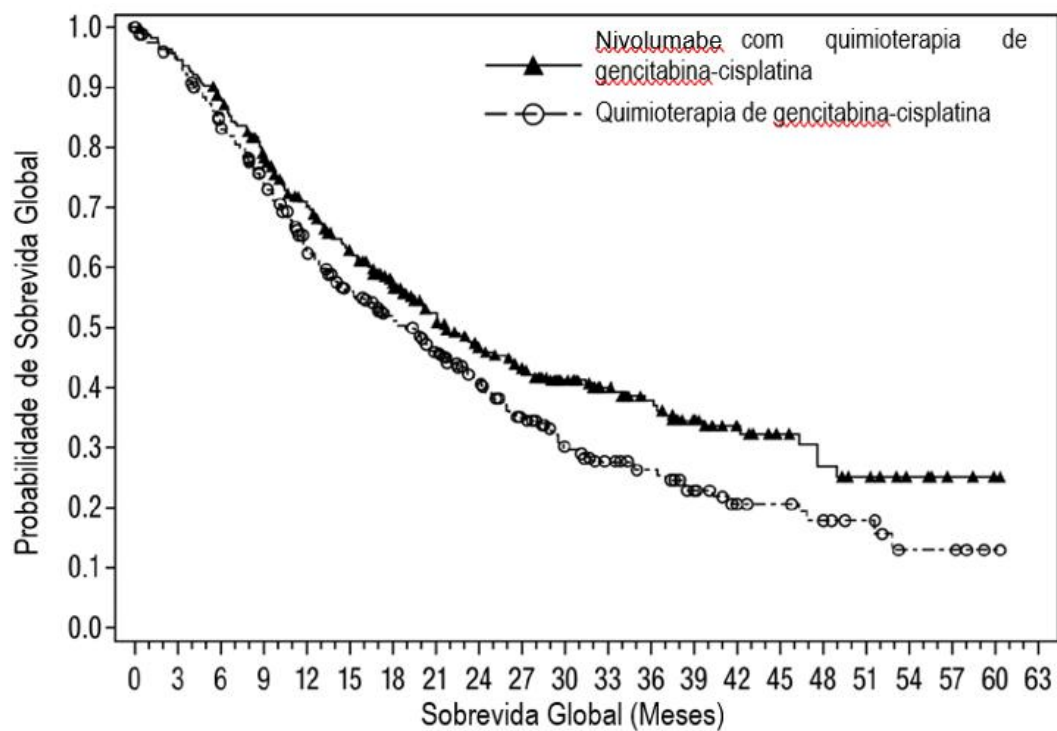
^a Com base em Estimativas de Kaplan-Meier

^b Modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado.

^c Valor p bilateral a partir do teste de log-rank estratificado.

^d Mediana computada usando o método de Kaplan-Meier a partir da data de respostas documentadas.

Figura 26: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Global (CA209901)



Número de Indivíduos em Risco

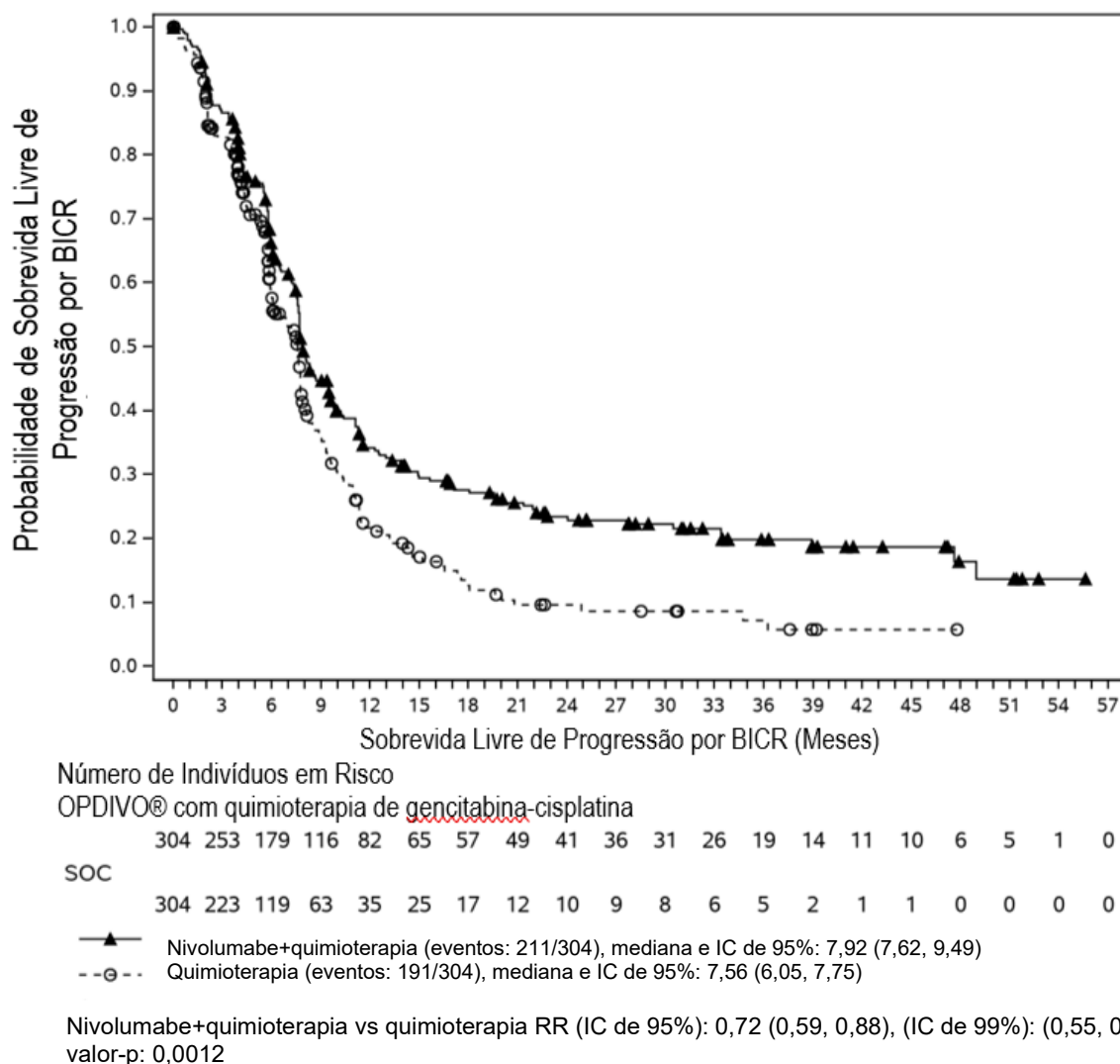
Nivolumabe com quimioterapia de gencitabina-cisplatina

304 286 264 228 196 167 142 119 97 84 69 58 48 36 25 20 15 12 7 4 2 0

Quimioterapia de gencitabina-cisplatina

304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

Figura 27: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão por BICR – Pacientes todos randomizados - (CA209901) braço C e D



Nivolumabe+quimioterapia demonstrou uma melhora estatisticamente significativa e com expressão clínica em SG comparado com quimioterapia sozinha: RR = 0,78 (alfa-ajustada IC de 95,59%: 0,63, 0,96), Teste de log-rank estratificado de valor de p 0,0171 (Tabela 23 e Figura 26).

Mediana mais longa e taxa de SG numericamente mais alta foram observadas no braço nivolumabe+quimioterapia em comparação com o braço de quimioterapia em 12 e 24 meses (Tabela 23).

Tratamento de nivolumabe+quimioterapia demonstrou uma melhora estatisticamente significativa e com expressão clínica em SLP por BICR comparado com quimioterapia sozinha: RR=0,72 (alfa-ajustado IC de 99%: 0,55, 0,94), teste de log-rank estratificado de valor de p = 0,0012. Taxas de SLP foram mais altas no braço nivolumabe+quimioterapia comparado com o braço de quimioterapia nos tempos de 12 e 24 meses (Tabela 23 e Figura 27).

A análise primária da SLP incluiu censura para novo tratamento antes da progressão da doença pela possibilidade de uso de terapia de manutenção, garantindo que esse uso não interferisse no resultado do estudo (Tabela 23). Os resultados da SLP com e sem censura antes da progressão da doença foram consistentes para novo tratamento. A alteração média no Estado de Saúde Global do EORTC-QLQC-30 foi avaliada longitudinalmente. A diferença minimamente importante foi definida como uma alteração de 10 ou mais em qualquer direção (com aumento correspondendo a melhora e a diminuição piora). A alteração média em relação à linha basal para o Estado de Saúde Global do EORTC-QLQC-30 ficou abaixo do limite da diferença minimamente importante em todos os pontos de tempo para ambos os braços, exceto na Semana 120, em que apenas 3 pacientes permaneceram (todos no braço de nivolumabe e quimioterapia de gencitabina-cisplatina) e apresentaram uma melhora média de 13,9.

A análise exploratória em TRO por BICR, foi maior no braço nivolumabe + quimioterapia em comparação com o braço de quimioterapia. A mediana de DoR (IC de 95%) foi mais duradoura para todos os respondedores confirmados tratados com nivolumabe + quimioterapia (9,53 [7,59, 15,08] meses) do que o braço de quimioterapia (7,26 [5,72, 8,90] meses) e a mediana de duração da RC foi mais longa no braço de nivolumabe + quimioterapia (37,06 meses) em comparação com o braço de quimioterapia (13,24 meses).

TRATAMENTO ADJUVANTE DE CARCINOMA UROTELIAL MÚSCULO INVASIVO (CUMI)

Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, placebo controlado (CA209-274)²⁵

A segurança e a eficácia de nivolumabe monoterapia para o tratamento adjuvante de pacientes com carcinoma urotelial músculo invasivo foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, placebo controlado em pacientes que foram submetidos à ressecção radical de carcinoma urotelial músculo invasivo (CUMI) com origem na bexiga ou no trato urinário superior (pelve renal ou ureter) e apresentavam alto risco de recorrência.

O critério de estadiamento patológico do CUMI que define pacientes de alto risco foi: ypT2-ypT4a ou ypN+ para pacientes adultos que receberam quimioterapia neoadjuvante com cisplatina e pT3-pT4a ou pN+ para pacientes adultos que não receberam quimioterapia neoadjuvante com cisplatina e não eram elegíveis ou recusaram quimioterapia adjuvante com cisplatina.

O estudo incluiu pacientes independentemente de seu status de PD-L1, que tiveram uma pontuação de status de desempenho ECOG de 0 ou 1 (2 para pacientes não elegíveis para quimioterapia neoadjuvante com cisplatina). O estudo excluiu pacientes com doença autoimune ativa, conhecida ou suspeita, pacientes que fizeram tratamento com qualquer quimioterapia, radioterapia, produtos

biológicos para câncer, terapia intravesical ou terapia experimental dentro de 28 dias da primeira administração do tratamento do estudo.

Um total de 709 pacientes foram randomizados para receber nivolumabe 240 mg (n = 353) a cada 2 semanas ou placebo (n = 356) a cada 2 semanas até a recorrência ou toxicidade inaceitável por um período máximo de tratamento de 1 ano. A randomização foi estratificada por status nodal patológico (N + vs. N0 / x com <10 nós removidos vs. N0 com ≥ 10 nós removidos), expressão de PD-L1 tumoral ($\geq 1\%$ vs. $<1\%$ / indeterminado) e uso de quimioterapia neoadjuvante com cisplatina. As avaliações de imagem do tumor foram realizadas a cada 12 semanas a partir da data da primeira dose até a Semana 96, depois a cada 16 semanas da Semana 96 à Semana 160, depois a cada 24 semanas até a recorrência no trato não urotelial ou o tratamento ser interrompido (o que ocorrer mais tarde) por no máximo 5 anos.

Os desfechos primários de sobrevida livre de doença (SLD) foram avaliados pelo investigador em todos os pacientes randomizados e em pacientes com tumores com expressão de PD-L1 $\geq 1\%$. Os principais desfechos secundários incluíram: sobrevida global (SG), sobrevida livre de recorrência no trato não urotelial (NUTRFS) e sobrevida específica da doença (DSS).

As características basais entre os dois grupos foram equilibradas de uma forma geral. A idade mediana foi de 67 anos (variação: 30 a 92), 76% eram do sexo masculino e 76% eram brancos. 21% dos pacientes apresentavam carcinoma urotelial do trato superior. 43% dos pacientes receberam cisplatina anterior em contexto neoadjuvante e 47% dos pacientes eram N+ na ressecção radical. A capacidade funcional do status ECOG dos pacientes eram de: 0 (63%), 1 (35%), ou 2 (2%) e 7% dos pacientes apresentaram hemoglobina <10 g/dL.

Dos 709 pacientes, 40% foram randomizados como apresentando expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ (definida como $\geq 1\%$ de células tumorais que expressam PD-L1). Dos pacientes restantes, 59% foram classificados como apresentando expressão de PD L1 $<1\%$ (definida como $<1\%$ de células tumorais que expressam PD-L1) e 1% possuíam expressão indeterminada, não avaliada ou não reportada.

Em todos os pacientes randomizados e em todos os pacientes randomizados com expressão de PD-L1 em células tumorais $\geq 1\%$ o acompanhamento médio foi de 20,9 e 22,1 meses para o braço de nivolumabe, respectivamente. Com um acompanhamento mínimo de 5,9 meses em todos os pacientes randomizados e

um acompanhamento mínimo de 6,3 meses em pacientes randomizados com tumores que expressam PD L1 $\geq 1\%$.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SLD para pacientes randomizados para nivolumabe em comparação com o placebo, conforme mostrado na Tabela 24 e na Figura 28 e Figura 29. Os dados de SG permanecem imaturos no momento.

Tabela 24: Resultados de eficácia (CA209-274)

	Todos os Randomizados		PD-L1 ≥1%	
	nivolumabe (n=353)	Placebo (n=356)	nivolumabe (n=140)	Placebo (n=142)
Sobrevida Livre de Doença, n (%)	170 (48.2)	204 (57.3)	55 (39.3)	81 (57.0)
SLD mediana (meses) ^a (IC de 95%)	20.76 (16.49, 27.63)	10.84 (8.25, 13.86)	N.R. (21.19, N.E.)	8.41 (5.59, 21.19)
Razão de risco ^b (IC% ajustado por alfa ^c)	0.70 (0.55, 0.90)		0.55 (0.35, 0.85)	
Valor p	0.0008 ^d		0.0005 ^e	
Sobrevida Livre de Recorrência no Trato Não Urotelial (NUTRFS), n (%)	162 (45.9)	190 (53.4)	54 (38.6)	78 (54.9)
NUTRFS mediana ^f (meses) (IC de 95%)	22.93 (19.15, 33.41)	13.70 (8.41, 20.34)	N.R. (25.57, N.E.)	10.84 (5.65, 22.14)
Razão de risco (IC de 95%)	0.72 (0.59, 0.89)		0.55 (0.39, 0.79)	

N.A. Não alcançado, N.E. Não estimável

^a Com base nas estimativas de Kaplan-Meier.

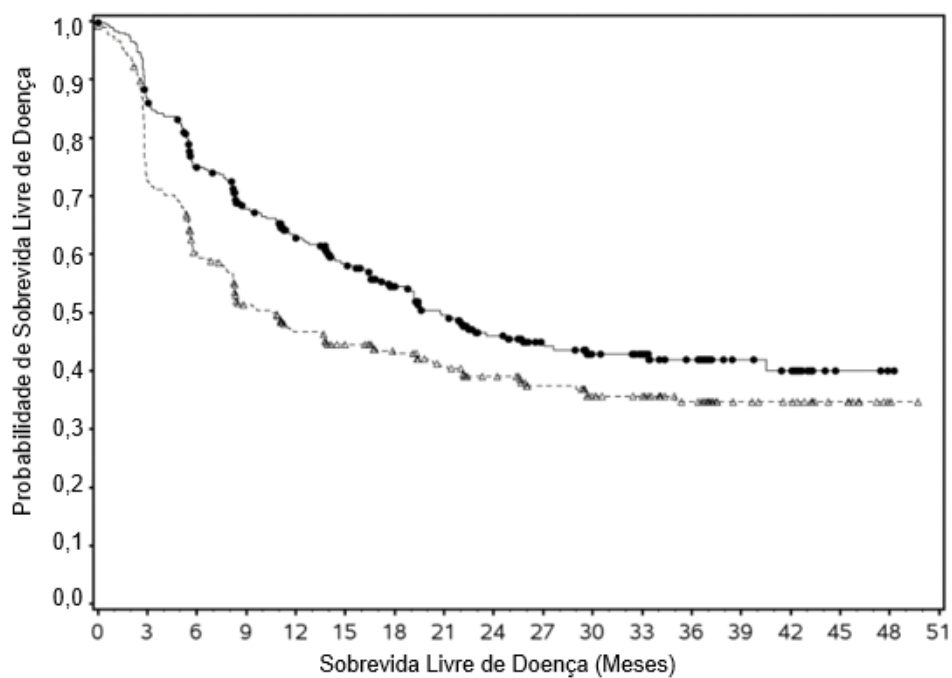
^b Modelo de risco proporcional estratificado de Cox. A razão de risco é nivolumabe em relação ao placebo.

^c IC ajustado por alfa é o IC de 98,31% e IC de 98,87% para todos os pacientes randomizados e para todos os pacientes randomizados com PD-L1 ≥1%, respectivamente.

^d Teste de log-rank estratificado por cisplatina neoadjuvante anterior, status nodal patológico, status de PD-L1 (≥1% vs <1%/indeterminado) conforme inserido na IRT. Limite para significância estatística em todos os pacientes randomizados: valor de p <0,01784

^e Teste de log-rank estratificado por cisplatina neoadjuvante anterior, status nodal patológico conforme inserido na IRT. Limite para significância estatística em todos os pacientes randomizados com PD-L1 ≥1%; valor p <0,01282.

^f Sobrevida livre de recorrência no trato não urotelial.

Figura 28: Sobrevida Livre de Doença em Todos os Indivíduos Randomizados (CA209-274)

Número de participantes de pesquisa em risco

Placebo

356 248 198 157 134 121 105 94 80 65 54 50 37 22 19 10 2 C

Nivolumabe

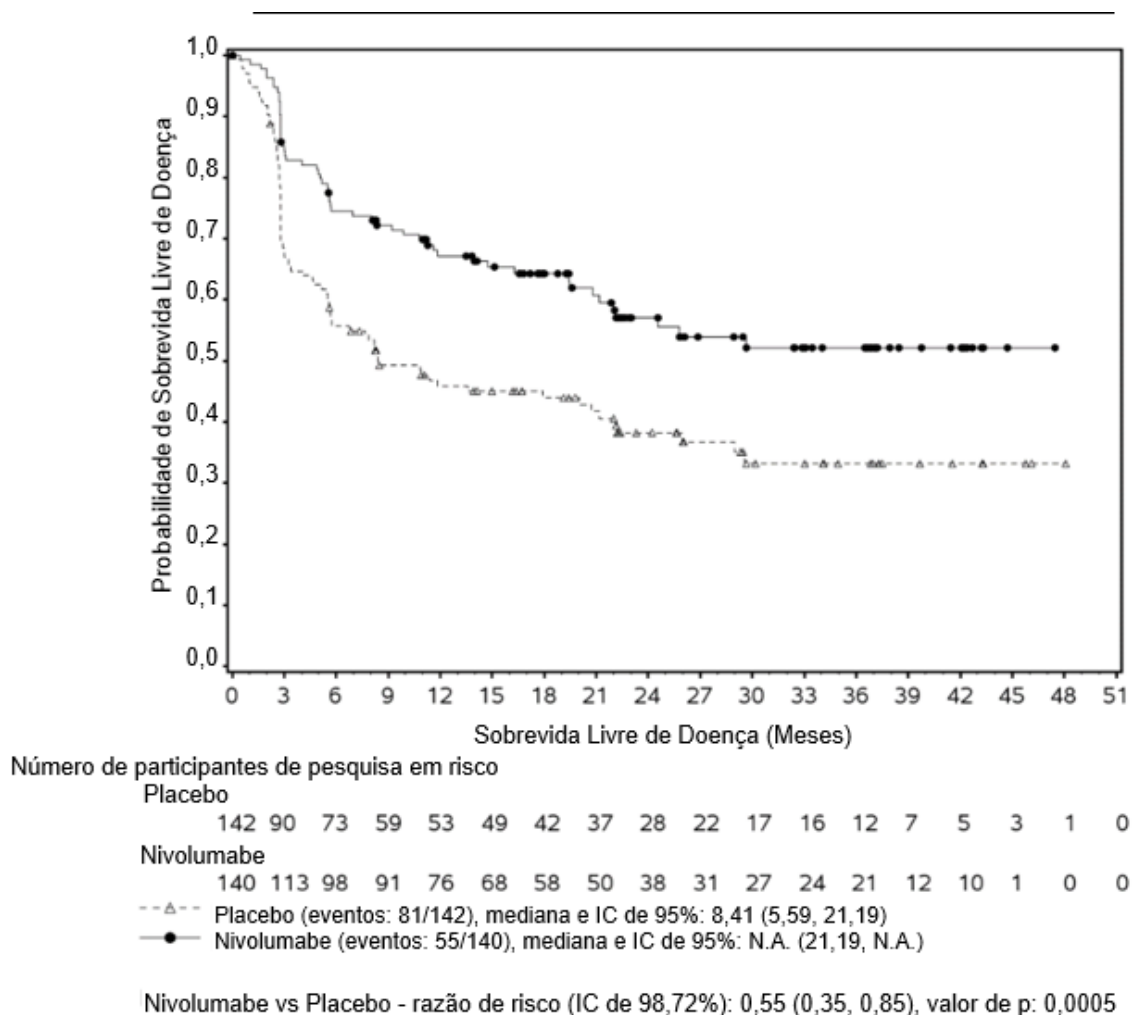
353 296 244 212 178 154 126 106 85 68 57 51 36 23 20 3 1 C

--△-- Placebo (eventos: 204/356), mediana e IC de 95%: 10,84 (8,25, 13,86)

—●— Nivolumabe (eventos: 170/353), mediana e IC de 95%: 20,76 (16,49, 27,63)

Nivolumabe vs Placebo - razão de risco (IC de 98,22%): 0,70 (0,55, 0,90), valor de p: 0,0008

Figura 29: Sobrevida Livre de Doença em Indivíduos Randomizados com expressão tumoral PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209-274)



A qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) avaliada pelas alterações médias da linha basal no EORTC QLQ-C30, índice de utilidade (EQ-5D-3L) e escores EQ-VAS, não demonstrou alteração clinicamente significativa com relação à linha basal e nenhuma diferença clinicamente significativa em comparação com o placebo nos pacientes que utilizaram nivolumabe na adjuvância.

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DO ESÔFAGO (CCEE)

• Tratamento em primeira linha de Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (CCEE)

Estudo de fase 3, randomizado e aberto (CA209-648)²⁷

CHECKMATE-648 (NCT03143153) foi um estudo randomizado, ativamente controlado, aberto, realizado em pacientes com CCEE irresssecável avançado, recorrente ou metastático, não tratado

previamente. O estudo incluiu pacientes com status de PD-L1 de células tumorais avaliável e espécimes de tumor foram avaliadas prospectivamente usando PD-L1 IHC 28-8 pharmDx em laboratório central. Era requerido que os pacientes tivessem carcinoma de células escamosas ou adenoescamosas do esôfago, não passível de cirurgia e/ou quimiorradiação. Tratamento prévio adjuvante, neoadjuvante ou definitivo com quimioterapia, radioterapia ou quimiorradioterapia eram permitidos, se fornecidos como parte do regime de intenção curativa anteriormente à inclusão do paciente no estudo. Foram excluídos do estudo pacientes com metástase cerebral sintomática, pacientes com doença autoimune ativa, pacientes em uso de corticosteroides sistêmicos ou imunossupressores, ou pacientes com alto risco de sangramento ou fístula devido à aparente invasão do tumor a órgãos adjacentes ao tumor esofágico.

A randomização foi estratificada por status de PD-L1 de células tumorais ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ ou indeterminado), região (leste da Ásia vs. restante da Ásia vs. restante do mundo), status de performance ECOG (0 vs. 1) e número de órgãos com metástases (≤ 1 vs. ≥ 2). As principais medidas de desfecho de eficácia, avaliadas em pacientes com expressão tumoral PD-L1 $\geq 1\%$, foram Sobrevida Livre de Progressão (SLP) avaliado por BICR e Sobrevida Global (SG). Desfechos adicionais de eficácia incluíram SG em todos os pacientes randomizados, SLP avaliado por BICR em todos os pacientes randomizados e Taxa de Resposta Global (ORR) avaliado por BICR em células tumorais PD-L1 e todos os pacientes randomizados. As avaliações do tumor por RECIST v1.1 foram conduzidas a cada 6 semanas até a semana 48 (inclusive) e, em seguida, a cada 12 semanas.

➤ *nivolumabe em combinação com quimioterapia:*

Os pacientes foram randomizados para receber um dos seguintes tratamentos:

- nivolumabe 240mg nos dias 1 e 15, fluorouracil 800mg/m²/dia intravenosa nos dias 1 a 5 (por 5 dias) e cisplatina 80mg/m² intravenosa no dia 1 (de um ciclo de 4 semanas);
- Fluorouracil 800 mg/m²/dia intravenosa nos dias 1 a 5 (por 5 dias) e cisplatina 80 mg/m² intravenosa no dia 1 (de um ciclo de 4 semanas);

Os pacientes foram tratados com nivolumabe até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 2 anos. Pacientes tratados com nivolumabe em combinação com quimioterapia e que descontinuaram fluorouracil e/ou cisplatina, poderiam continuar recebendo os demais componentes do regime de tratamento.

As características da população do estudo, entre os braços de nivolumabe em combinação com quimioterapia e quimioterapia isolada, foram: idade mediana de 64 anos (de 26 a 90 anos), 48,4% tinham ≥ 65 anos de idade, 81,9% eram do sexo masculino, 70,4% asiáticos, 26,2% brancos e 1,1% negros. Os pacientes tinham a confirmação histológica de carcinoma de células escamosas (98%)

ou carcinoma de células adenoescamosas (1,94%) do esôfago. O status de células tumorais de PD-L1 na linha de base foi positivo para 48,8% dos pacientes, definido como $\geq 1\%$ das células tumorais expressando PD-L1, e negativo para 50,7%, ou indeterminado para 0,5% dos pacientes. O status de performance ECOG na linha de base foi 0 (46,9%) ou 1 (53,6%).

O estudo CHECKMATE-648 demonstrou melhora estatisticamente significativa na SG para todos os pacientes randomizados e SLP em pacientes com células tumorais PD-L1 positivas. O acompanhamento mínimo foi de 12,9 meses. Resultados de eficácia são apresentados na Tabela 25 e na Figura 30.

Tabela 25: Resultados de Eficácia – braços B e C do estudo CA209-648

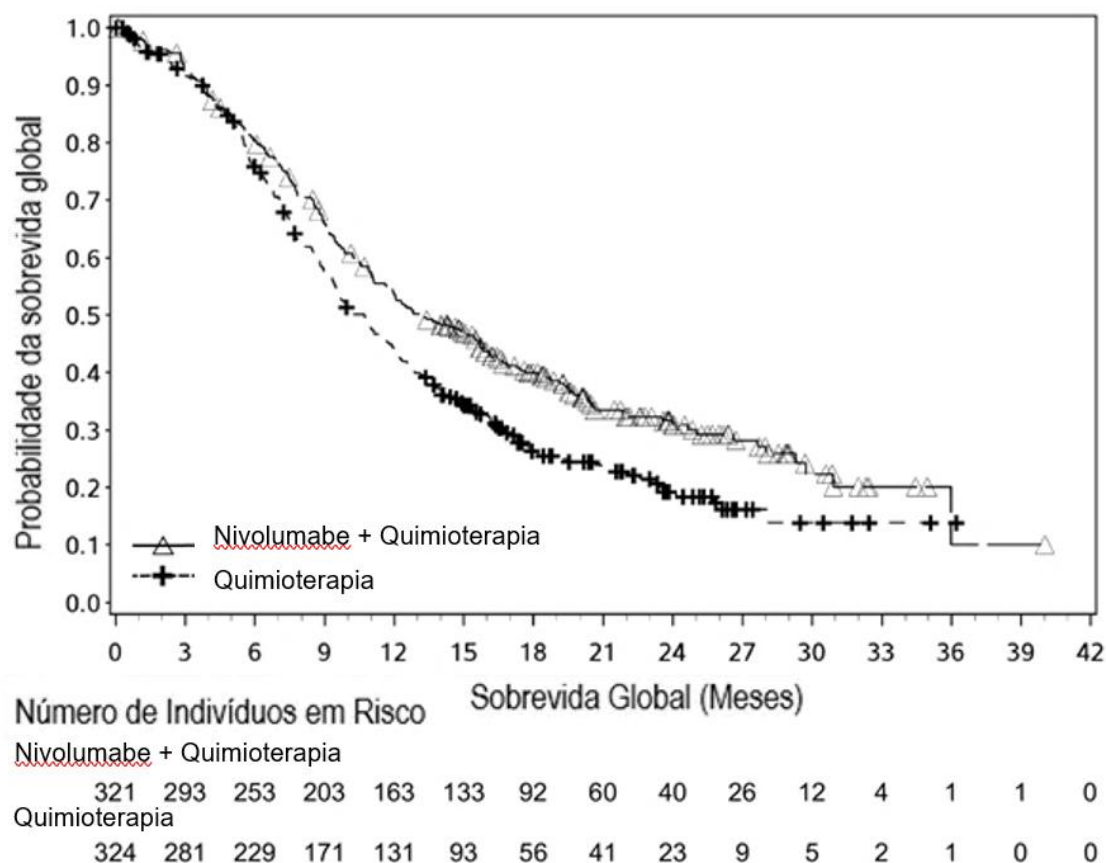
	nivolumabe com cisplatina e fluorouracil (n=321)	Cisplatina e Fluorouracil (n=324)
	Todos os pacientes	
Sobrevida Global		
Mortes (%)	209 (65)	232 (72)
Mediana (meses) (IC de 95%) ^d	13,2 (11,1, 15,7)	10,7 (9,4, 11,9)
Razão de Risco (IC de 95%) ^b	0,74 (0,61, 0,90)	
p-valor ^c	0,0021	
Sobrevida Livre de Progressão ^a		
Progressão da doença ou morte (%)	235 (73)	210 (65)
Mediana (meses) (IC de 95%) ^d	5,8 (5,6, 7,0)	5,6 (4,3, 5,9)
Razão de Risco (IC de 95%) ^b	0,81 (0,67, 0,99)	
p-valor ^c	0,0355	
Taxa de Resposta Global, n (%) ^a	152 (47)	87 (27)
(IC de 95%)	(42, 53)	(22, 32)
Resposta completa (%)	43 (13)	20 (6)
Resposta parcial (%)	109 (34)	67 (21)
Duração da Resposta (meses) ^a		
Mediana (IC de 95%) ^d	8,2 (6,9, 9,7)	7,1 (5,7, 8,2)
Intervalo	1,4 ⁺ , 35,9 ⁺	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺
% Duração ≥ 6 meses (IC de 95%) ^d	64 (55, 71)	54 (41, 65)
% Duração ≥ 12 meses (IC de 95%) ^d	39 (30, 47)	23 (13, 34)

a Avaliado por revisão central independente cega (BICR).

b Baseado no modelo estratificado de risco proporcional de Cox.

c Baseado em um teste de log-rank estratificado bicaudal.

d Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier.

Figura 30: Sobrevida Global (todos os pacientes randomizados) – CA209-648

Dentre os 315 pacientes com status positivo de tumor PD-L1, a razão de riscos (HR) para SG foi 0,54 (IC de 95%: 0,41, 0,71, valor de $p < 0,0001$) com SG mediana de 15,4 (IC de 95%: 11,9, 19,5) e 9,1 (IC de 95%: 7,7, 10,0) meses para nivolumabe em combinação com quimioterapia e quimioterapia isolada, respectivamente. O HR para SLP foi 0,65 (IC de 95%: 0,49, 0,86) com SLP mediana de 6,9 (IC de 95%: 5,7, 8,3) e 4,4 (IC de 95%: 2,9, 5,8) meses para nivolumabe em combinação com quimioterapia e quimioterapia isolada, respectivamente. Em pacientes com status de células tumorais PD-L1 positivas, as taxas de resposta global foram 53% e 20% com duração mediana de resposta de 8,4 (IC de 95%: 6,9, 12,4) e 5,7 (IC de 95%: 4,4, 8,7) meses para nivolumabe em combinação com quimioterapia e quimioterapia isolada, respectivamente.

➤ *nivolumabe em combinação com ipilimumabe:*

Os pacientes foram randomizados para receber um dos seguintes tratamentos:

- nivolumabe 3 mg/kg a cada 2 semanas em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg a cada 6 semanas;
- Fluorouracil 800 mg/m²/dia intravenosa nos dias 1 a 5 (por 5 dias) e cisplatina 80 mg/m² intravenosa no dia 1 (ciclo de 4 semanas);

Os pacientes foram tratados até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 2 anos. Pacientes que descontinuaram o tratamento com a combinação devido a alguma reação adversa atribuída ao ipilimumabe, poderiam continuar o tratamento com nivolumabe em monoterapia.

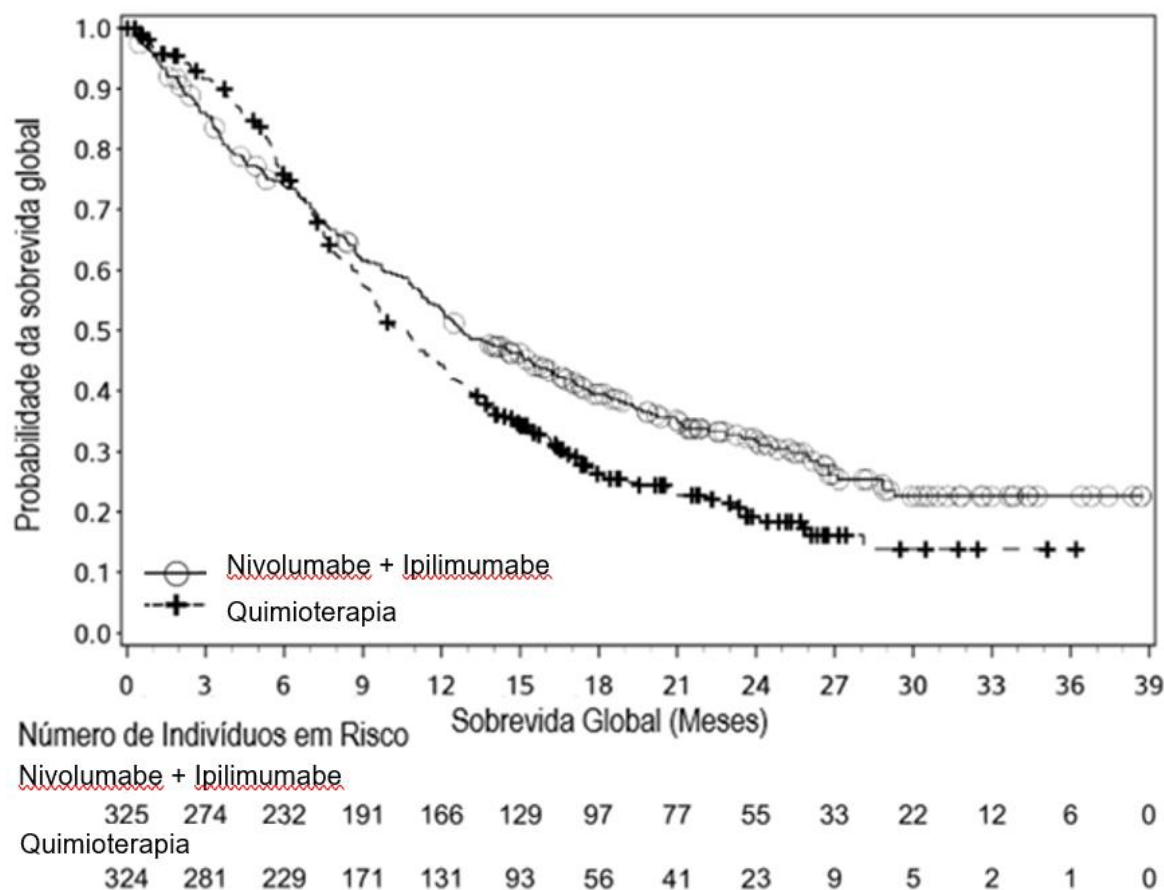
As características da população do estudo foram: idade mediana de 64 anos (de 26 a 81 anos), 45,9% tinham ≥ 65 anos de idade, 83,8% eram do sexo masculino, 70,5% asiáticos, 25,1% brancos e 1,5% negros. Os pacientes tinham a confirmação histológica de carcinoma de células escamosas (98,6%) ou carcinoma de células adenoescamosas (1,4%) do esôfago. O status de células tumorais de PD-L1 na linha de base foi positivo para 48,5% dos pacientes, definido como $\geq 1\%$ das células tumorais expressando PD-L1, e negativo para 50,7%, ou indeterminado para 0,8% dos pacientes. O status de performance ECOG na linha de base foi 0 (46,2%) ou 1 (53,6%).

O estudo CHECKMATE-648 demonstrou melhora estatisticamente significativa na SG para todos os pacientes randomizados. O acompanhamento mínimo foi de 13,1 meses. Resultados de eficácia são apresentados na Tabela 26 e na Figura 31.

Tabela 26: Resultados de Eficácia – braços A e C do estudo CA209-648

	nivolumabe e ipilimumabe (n=325)	Cisplatina e Fluorouracil (n=324)
	Todos os pacientes	
Sobrevida Global		
Mortes (%)	216 (67)	232 (72)
Mediana (meses) (IC de 95%) ^d	12,8 (11,3, 15,5)	10,7 (9,4, 11,9)
Razão de Risco (IC de 95%) ^b	0,78 (0.62, 0,98)	
p-valor ^c	0,0110	
Sobrevida Livre de Progressão ^a		
Progressão da doença ou morte (%)	258 (79)	210 (65)
Mediana (meses) (IC de 95%) ^d	2,9 (2,7, 4,2)	5,6 (4,3, 5,9)
Razão de Risco (IC de 95%) ^b	1,26 (1,04, 1,52)	
p-valor ^c	-	
Taxa de Resposta Global, n (%) ^a	90 (28)	87 (27)
(IC de 95%)	(23, 33)	(22, 32)
Resposta completa (%)	36 (11)	20 (6)
Resposta parcial (%)	54 (17)	67 (21)
Duração da Resposta (meses) ^a		
Mediana (IC de 95%) ^d	11,1 (8,3, 14,0)	7,1 (5,7, 8,2)
Intervalo	1,4 ⁺ , 34,5 ⁺	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺
% Duração ≥ 6 meses (IC de 95%) ^d	66 (55, 75)	54 (41, 65)
% Duração ≥ 12 meses (IC de 95%) ^d	48 (36, 58)	23 (13, 34)

^a Avaliado por revisão central independente cega (BICR).^b Baseado no modelo estratificado de risco proporcional de Cox.^c Baseado em um teste de log-rank estratificado bicaudal.^d Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier.

Figura 31: Sobrevida Global (todos os pacientes randomizados) – CA209-648

Dentre os 315 pacientes com status positivo de tumor PD-L1, a razão de riscos (HR) para SG foi 0,64 (IC de 95%: 0,49,0,84, valor de p 0,0010) com SG mediana de 13,7 (IC de 95%: 11,2, 17,0) e 9,1 (IC de 95%: 7,7, 10,0) meses para nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia isolada, respectivamente. O HR para SLP foi 1,02 (IC de 95%: 0,78, 1,34) com SLP mediana de 4,0 (IC de 95%: 2,4, 4,9) e 4,4 (IC de 95%: 2,9, 5,8) meses para nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia isolada, respectivamente.

Em pacientes com status positivo de tumor PD-L1, as taxas de resposta global foram 35% e 20% com duração mediana de resposta de 11,8 (IC de 95%: 7,1, 27,4) e 5,7 (IC de 95%: 4,4, 8,7) meses para nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia isolada, respectivamente.

- **Tratamento em segunda linha de Carcinoma de Células Escamosas do Esôfago (CCEE) irresssecável avançado, recorrente ou metastático**

Estudo de fase 3 randomizado, aberto e multicêntrico (CA209473 / ONO-24)¹⁸

A segurança e a eficácia da nivolumabe em monoterapia para o tratamento do CCEE foram avaliadas em um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado (1:1), com controle ativo e aberto em pacientes com CCEE irresssecável avançado, recorrente ou metastático, refratário ou intolerante a pelo menos um regime à base de fluoropirimidina e platina (CA209473 / ONO-24).

O estudo incluiu pacientes, independentemente do status PD-L1. O estudo excluiu pacientes com escore de desempenho basal ≥ 2 , metástases cerebrais sintomáticas ou que requerem tratamento, invasão tumoral aparente em órgãos localizados adjacentes ao esôfago (ex. aorta ou trato respiratório), doença autoimune ativa ou uso de medicamentos sistêmicos da classe dos corticosteroides ou imunossupressores.

Os pacientes receberam 240 mg de nivolumabe por infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 2 semanas (n = 210) ou quimioterapia com taxano de escolha do investigador:

- docetaxel (n = 65) 75 mg/m² por via intravenosa a cada 3 semanas, ou
- paclitaxel (n = 144) 100 mg/m² por via intravenosa, uma vez por semana, durante 6 semanas, seguido de uma semana de intervalo.

Os pacientes foram tratados até a progressão da doença, avaliados pelo investigador pelo RECIST v1.1 ou até toxicidade inaceitável. O tratamento após progressão inicial foi avaliado pelo investigador em pacientes tratados com nivolumabe ou quimioterapia. Caso o paciente não apresentasse agravamento dos sintomas devido à progressão, o tratamento poderia ser continuado de forma segura, considerando que este resultaria em um benefício clínico, conforme determinado pelo investigador.

As avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas por 1 ano e posteriormente a cada 12 semanas. O principal desfecho de eficácia foi a sobrevida global (SG). As medidas adicionais de resultados de eficácia incluíram TRO e SLP, avaliadas pelo investigador utilizando RECIST v1.1 e duração de resposta (DOR).

As características da população de estudo foram: idade média de 65 anos (variação: 33 a 87), 53% tinham ≥ 65 anos de idade, 87% eram homens, 96% eram asiáticos e 4% eram brancos. O status de desempenho do ECOG da linha basal foi 0 (50%) ou 1 (50%).

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SG em pacientes randomizados para nivolumabe em comparação com a quimioterapia de taxano escolhida pelo investigador.

O benefício da SG foi observado independentemente do nível de expressão de PD-L1. O seguimento mínimo foi de 17,6 meses. Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 27 e na Figura 32.

Tabela 27: Resultados de eficácia - CA209473 / ONO-24

	nivolumabe (n=210)	quimioterapia (n=209)
Sobrevida Global^a		
Mortes (%)	160 (76%)	173 (83%)
Mediana (meses) (IC de 95%)	10.9 (9.2, 13.3)	8.4 (7.2, 9.9)
Razão de risco (IC de 95%) ^b	0.77 (0.62, 0.96)	
Valor de p ^c	0.0189	
Sobrevida livre de progressão^a		
Progressão de doença ou morte(%)	187 (89)	176 (84)
Mediana (meses) (IC de 95%)	1.7 (1.5, 2.7)	3.4 (3.0, 4.2)
Razão de risco (IC de 95%) ^b	1.1 (0.9, 1.3)	
Taxa de resposta Objetiva^{d,e}	33 (19.3)	34 (21.5)
(IC de 95%)	(13.7, 26.0)	(15.4, 28.8)
Resposta Completa (%)	1 (0.6)	2 (1.3)
Resposta parcial (%)	32 (18.7)	32 (20.3)
Duração mediana da resposta (meses) (IC de 95%)	6.9 (5.4, 11.1)	3.9 (2.8, 4.2)

^a Com base na análise ITT (intenção de tratar).

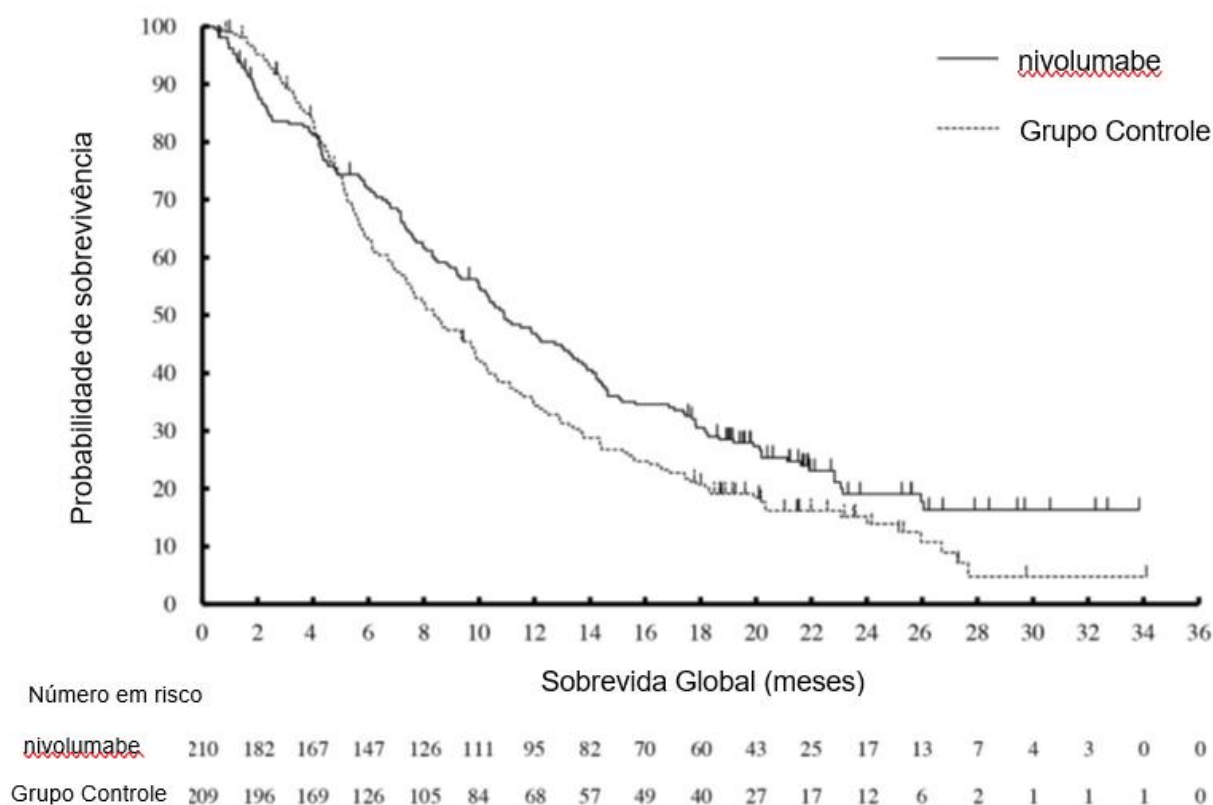
^b Com base em um modelo estratificado de riscos proporcionais.

^c Com base em um teste estratificado de log-rank.

^d Com base na análise do conjunto de resposta avaliada (RES), n = 171 no grupo nivolumabe e n = 158 no grupo de escolha do investigador.

^e Não significativo, valor p 0,6323.

Figura 32: Sobrevida Global - CA209473/ONO-24



As amostras de tumor foram avaliadas prospectivamente usando o ensaio PD-L1 IHC 28-8 pharmDx em um laboratório central e os resultados foram usados para definir análises pré-especificadas de subgrupos.

Dos 419 pacientes, 48% apresentaram expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ (definida como $\geq 1\%$ de células tumorais que expressam PD-L1). Os 52% pacientes restantes foram classificados como tendo expressão PD-L1 $< 1\%$ (definida como $< 1\%$ das células tumorais que expressam PD-L1).

A razão de risco (HR) para sobrevida foi de 0,69 (IC 95%: 0,51, 0,94), com sobrevida média de 10,9 e 8,1 meses para os braços de nivolumabe e quimioterapia, respectivamente, no subgrupo tumoral PD-L1 $\geq 1\%$. A HR para sobrevida foi de 0,84 (IC 95%: 0,62, 1,14) com sobrevida mediana de 10,9 e 9,3 meses para os braços de nivolumabe e quimioterapia, respectivamente, no subgrupo tumoral PD-L1 $< 1\%$.

- **Tratamento adjuvante de câncer esofágico (CE) e/ou de câncer da junção gastroesofágica (CJEG), completamente ressecados²²**

A segurança e eficácia da monoterapia com nivolumabe para o tratamento adjuvante do câncer esofágico ou da junção gastroesofágica foram avaliadas em um estudo multicêntrico de fase 3, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego (CA209577). O estudo incluiu pacientes adultos que receberam quimiorradioterapia (QRT), seguido por ressecção completa do carcinoma antes da randomização, e que tinham doença patológica residual confirmada pelo investigador, com pelo menos ypN1 ou ypT1. Os pacientes que não receberam QRT concomitante antes da cirurgia ou tinham doença ressecável em estágio IV, doença autoimune, qualquer condição que necessitasse de tratamento sistêmico com corticosteroides (> 10 mg de prednisona diária ou equivalente) ou outros medicamentos imunossupressores, foram excluídos do estudo. Os pacientes foram incluídos independentemente do nível de expressão de PD-L1 do tumor.

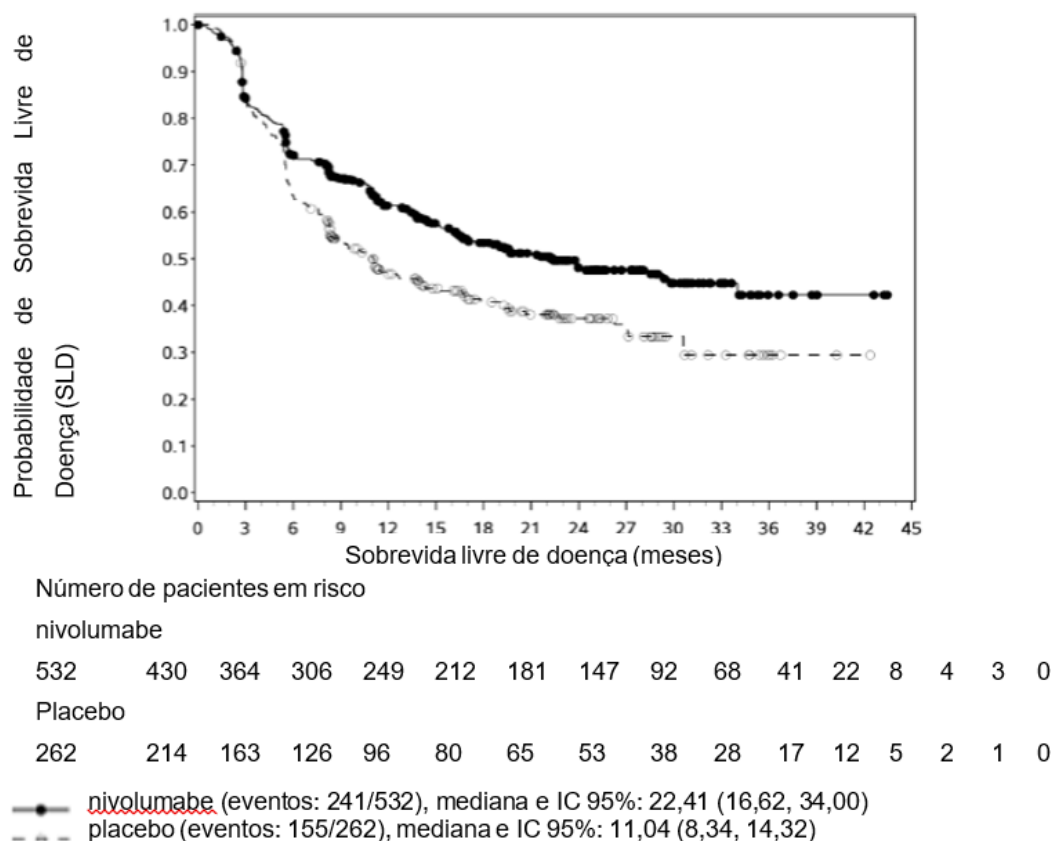
Um total de 794 pacientes foram randomizados 2:1 para receber nivolumabe (n = 532) ou placebo (n = 262). Os pacientes receberam nivolumabe por via intravenosa durante 30 minutos a cada 2 semanas por 16 semanas, seguido respectivamente por 480 mg infundidos durante 30 minutos a cada 4 semanas, começando na semana 17. Os pacientes receberam placebo durante 30 minutos com o mesmo esquema de dosagem do nivolumabe. A randomização foi estratificada pelo status PD-L1 do tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ ou indeterminado ou não avaliável), status patológico do linfonodo ($\geq$ ypN1 positivo vs. ypN0 negativo) e histologia (escamoso vs. adenocarcinoma). O tratamento continuou até a recorrência da doença, toxicidade inaceitável ou por até 1 ano de duração total. O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de doença (SLD), conforme avaliada pelo investigador, definida como o tempo entre a data da randomização e a data da primeira recorrência (local, regional ou distante do local primário ressecado) ou morte por qualquer causa, o que ocorresse primeiro. Os pacientes foram submetidos a reestadiamento com imagem a cada 12 semanas por 2 anos, e a cada 6 a 12 meses durante o 3º ao 5º anos.

As características basais foram de modo geral equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana era 62 anos (variação: 26-86) com 36% $\geq$ 65 anos de idade e 5% $\geq$ 75 anos de idade. A maioria dos pacientes eram brancos (82%) e do sexo masculino (85%). O status de desempenho ECOG basal era 0 (58%) ou 1 (42%).

Com um seguimento mínimo de 6,2 meses e mediano de 24,4 meses (variação 6,2 a 44,9 meses), o estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SLD em pacientes randomizados para nivolumabe em comparação com placebo, com SLD observada em 241 (45%) pacientes e hazard ratio de 0,69 (IC 95%: 0,56, 0,86). Os resultados de eficácia são mostrados na Tabela 28 e Figura 33.

Tabela 28: Resultados de eficácia (CA209577)

	nivolumabe (n = 532)	Placebo (n = 262)
Sobrevida livre de doença (SLD)^a		
Eventos (%)	241 (45%)	155 (59%)
Hazard ratio (IC 96,4%) ^b	0,69 (0,56 - 0,86)	
Valor-p ^c	0,0003	
Mediana (IC 95%) (meses)	22,4 (16,6 - 34,0)	11,0 (8,3 - 14,3)

^a Com base em todos os pacientes randomizados^b Com base no modelo estratificado de riscos proporcionais de cox^c Com base em um teste de log-rank estratificado**Figura 33: Curvas de Kaplan-Meier para SLD (CA209577)**

O benefício em SLD foi observado independentemente da histologia e expressão de PD-L1. No subgrupo de adenocarcinoma (n = 376); o hazard ratio (HR) para SLD foi de 0,75 (IC 95%: 0,59, 0,96) com SLD mediana de 19,35 e 11,10 meses para os braços de nivolumabe e placebo, respectivamente. No subgrupo de carcinoma de células escamosas (n = 155), o HR para SLD foi de 0,61 (IC 95%: 0,42, 0,88) com SLD mediana de 29,73 e 11,04 meses para os braços de nivolumabe e placebo, respectivamente.

Dos 794 pacientes, 16,2% tinham expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ em células tumorais, 71,8% tinham expressão tumoral de PD-L1 $< 1\%$ e 12,0% tinham expressão tumoral de PD-L1 indeterminada ou não avaliável. No subgrupo PD-L1 $\geq 1\%$, o HR para SLD foi de 0,75 (IC 95%: 0,4, 1,24) com SLD mediana de 19,65 e 14,13 meses para os braços de nivolumabe e placebo, respectivamente. No subgrupo PD-L1 $< 1\%$, o HR para SLD foi 0,73 (IC 95%: 0,57, 0,92) com SLD mediana de 21,26 e 11,10 meses para os braços de nivolumabe e placebo, respectivamente. No subgrupo com PD-L1 indeterminado ou não avaliável, o HR para SLD foi de 0,54 (IC 95%: 0,27, 1,05) com SLD mediana não alcançada e de 9,49 meses para os braços de nivolumabe e placebo, respectivamente.

CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)

• Tratamento de Carcinoma Hepatocelular (CHC) Irressecável, Primeira Linha, (CA209-9DW)

A segurança e eficácia de nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg a cada 3 semanas por no máximo 4 doses, seguido de nivolumabe em monoterapia 480 mg a cada 4 semanas para o tratamento de primeira linha de carcinoma hepatocelular (CHC) irressecável ou avançado foram avaliadas em um estudo de fase 3, aberto, randomizado, ativo-controlado (CA2099DW). O estudo incluiu pacientes adultos (18 anos ou mais) com CHC histologicamente confirmado, Child Pugh Classe A, status de desempenho ECOG de 0 ou 1, e sem terapia sistêmica anterior para doença avançada. Esofagogastroduodenoscopia não foi mandatória antes do recrutamento. O estudo recrutou adultos cuja doença não era favorável ou progrediu após terapias cirúrgicas e/ou locais. Terapias sistêmicas neoadjuvantes ou adjuvantes anteriores foram permitidas. Pacientes com doença autoimune ativa, metástase cerebral ou leptomeningea, transplante hepático prévio, histórico de encefalopatia hepática (dentro de 12 meses da randomização), ascite clinicamente significativa, condições médicas que requerem imunossupressão sistêmica, infecção por HIV ou coinfeção ativa pelo vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV) ou HBV e vírus da hepatite D (HDV) foram excluídos do estudo. A randomização foi estratificada por etiologia (HBV vs. HCV vs. não viral), invasão macrovascular e/ou disseminação extra-hepática (presente ou ausente) e níveis de alfa-fetoproteína (≥ 400 ou < 400 ng/mL).

Um total de 688 pacientes foram randomizados para receber nivolumabe em combinação com ipilimumabe (n=335) ou escolha do investigador (n=333) de lenvatinibe ou sorafenibe. No braço de escolha do investigador, 85% e 15% dos pacientes tratados receberam lenvatinibe ou sorafenibe, respectivamente. Pacientes no braço de nivolumabe mais ipilimumabe receberam nivolumabe 1 mg/kg a cada 3 semanas em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg a cada 3 semanas, até um máximo de 4 doses, seguidos de nivolumabe em monoterapia 480 mg a cada 4 semanas. Pacientes

no braço de escolha do investigador receberam lenvatinibe 8 mg por via oral diariamente (se o peso corporal < 60 kg) ou 12 mg por via oral diariamente (se o peso corporal ≥ 60 kg) ou sorafenibe 400 mg por via oral duas vezes ao dia. O tratamento continuou até à progressão da doença, toxicidade inaceitável ou até 24 meses para nivolumabe em combinação com ipilimumabe. Pacientes que descontinuaram a terapia combinada devido a uma reação adversa atribuída ao ipilimumabe foram autorizados a continuar com o nivolumabe como agente único.

As avaliações do tumor foram conduzidas na linha de base, após randomização na semana 9 e na semana 16, depois a cada 8 semanas até 48 semanas e, a partir de então, a cada 12 semanas até a progressão da doença, descontinuação do tratamento ou início da terapia subsequente.

As características basais foram geralmente equilibradas entre os grupos de tratamento. A idade mediana foi de 66 anos (variação: 20 a 89), com 53% ≥ 65 anos e 16% ≥ 75 anos, 53% eram brancos, 44% eram asiáticos, 2,2% eram negros e 82% eram do sexo masculino. O status de desempenho ECOG basal foi de 0 (71%) ou 1 (29%). Trinta e quatro por cento (34%) dos pacientes tinham infecção por HBV, 28% tinham infecção por HCV e 36% não tinham evidência de infecção por HBV ou HCV. Dezenove por cento (19%) dos pacientes tinham doença hepática alcoólica e 11% tinham doença hepática gordurosa não alcoólica. A maioria dos pacientes tinha doença BCLC (Barcelona-Clínic Liver Cancer) estágio C (73%) na linha de base, 19% tinham estágio B e 6% tinham estágio A. Pacientes com pontuação de Child-Pugh de 5, 6 e ≥ 7 foram 77%, 20% e 3%, respectivamente. Um total de 54% dos pacientes apresentaram disseminação extra-hepática; 25% apresentaram invasão macrovascular; e 33% apresentaram níveis de AFP (alfafetoproteína) ≥ 400 µg/L.

O estudo demonstrou um benefício estatisticamente significativo na SG e TRO para pacientes randomizados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe em comparação com a escolha do investigador de lenvatinibe ou sorafenibe. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 29 e na Figura 34.

Figura 34

Tabela 29: Resultados de eficácia em primeira linha CHC (CA2099DW)^a

	nivolumabe + ipilimumabe (n = 335)	lenvatinibe ou sorafenibe (n = 333)
Sobrevida Global		
Eventos	194 (58%)	228 (68%)
Mediana (meses) (IC de 95%)	23,7 (18,8, 29,4)	20,6 (17,5, 22,5)
Razão de risco (IC de 95%) ^b	0,79 (0,65, 0,96)	
Valor-p ^c	0,0180	
Taxa de Resposta Global, n (%)^d	121 (36,1)	44 (13,2)
(IC de 95%)	(31,0, 41,5)	(9,8, 17,3)
Valor-p ^e	<0,0001	
Resposta completa (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Resposta parcial (%)	98 (29,3)	38 (11,4)
Duração da Resposta (meses)^d		
Mediana (IC de 95%)	30,4 (21,2, N/A)	12,9 (10,2, 31,2)

^a Acompanhamento mínimo de 26,8 meses. Acompanhamento mediano de 35,2 meses.

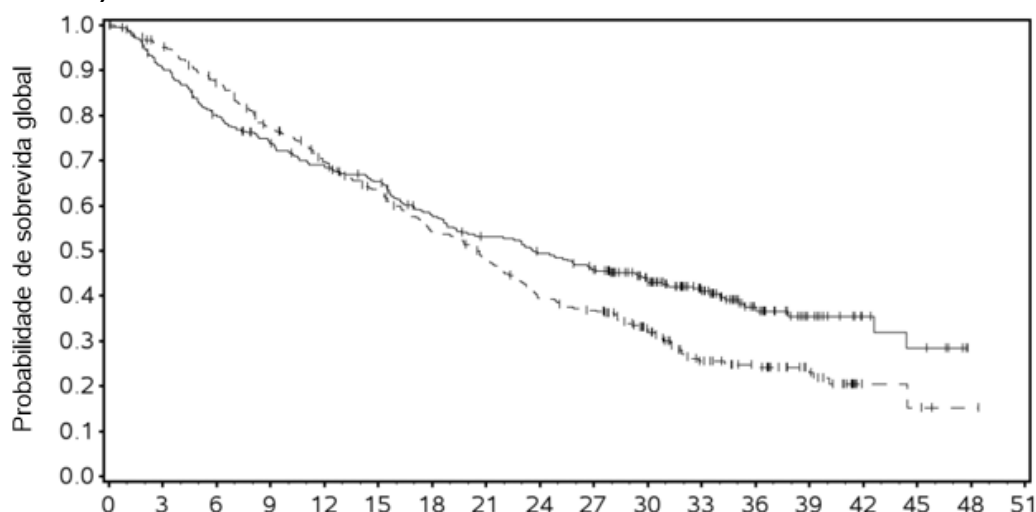
^b Baseado em um modelo de riscos proporcionais estratificados de Cox.

^c Baseado em um teste bilateral de log-rank estratificado. Limite para significância estatística: valor-p ≤ 0,0257.

^d Avaliado por BICR usando RECIST 1.1.

^e Baseado em um teste bilateral estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel. Limite para significância estatística: valor-p ≤ 0,025.

Figura 34: Curva de Kaplan Meier de SG em primeira linha em pacientes com CHC (CA2099DW)



Número de participantes de pesquisa em risco	Sobrevida global (Meses)																	
Nivo+ipi	335	300	264	239	220	206	179	162	150	137	104	71	42	24	11	8	0	0
Sora/Lenva	333	310	280	245	216	194	164	144	116	106	76	44	34	20	4	3	1	0

— Nivo+ipi (eventos: 194/335), mediana e IC de 95%: 23,66 (18,83, 29,44)
- - Sora/Lenva (eventos: 228/333), mediana e IC de 95%: 20,63 (17,48, 22,54)
Nivo+ipi vs. Sora/Lenva - razão de risco (IC de 95%): 0.79 (0.65, 0.96), valor de p: 0.0180

- Carcinoma Hepatocelular (CHC) Tratado Previamente**

Estudo de fase 1/2 aberto (CA209-040)¹⁹

A segurança e a eficácia de nivolumabe a 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe a 3 mg/kg foram avaliadas no CHECKMATE-040 (CA209-040), coorte 4. No total, 50 pacientes foram randomizados para o regime de combinação, que foi administrado durante 30 minutos a cada 3 semanas por quatro doses, seguido por nivolumabe como agente único a 240 mg a cada 2 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A idade mediana foi de 61 anos (variação: 18 a 80); 86% eram do sexo masculino; 74% eram asiáticos e 24% eram caucasianos. Em toda a população, 56% apresentavam infecção ativa por HBV, 14% apresentavam infecção ativa por HCV e 26% não apresentavam nenhuma evidência de HBV ou HCV ativo. A etiologia do CHC era de doença hepática alcoólica em 16% e doença hepática não alcoólica em 6% dos pacientes. A capacidade funcional pelo ECOG na linha basal era de 0 (62%) ou 1 (38%). A classe e a pontuação de Child-Pugh eram A5 para 82% e A6 para 18%; 80%

dos pacientes apresentavam disseminação extrahepática; 36% apresentavam invasão vascular e 50% apresentavam níveis de AFP ≥ 400 µg/L. A história clínica anterior de tratamento anticâncer incluiu cirurgia (72%), radioterapia (28%) ou tratamento local (58%). Todos os pacientes haviam recebido sorafenibe anteriormente, dos quais 5 (10%) foram incapazes de tolerar sorafenibe; 30% dos pacientes haviam recebido 2 ou mais terapias sistêmicas anteriores.

Os resultados de eficácia para o tratamento de combinação (nivolumabe a 1 mg/kg e ipilimumabe a 3 mg/kg) são apresentados na Tabela 30.

Tabela 30: Resultados de Eficácia - CHECKMATE-040 coorte 4 (nivolumabe e ipilimumabe)

	nivolumabe 1 mg/kg e ipilimumabe 3 mg/kg (n=50)
Taxa de Resposta Global conforme BICR, ^a n(%), RECIST v1.1	16 (32%)
(IC de 95%) ^b	(19,5, 46,7)
Resposta completa	4 (8%)
Resposta parcial	12 (24%)
Duração da Resposta conforme BICR, ^a RECIST v1.1	
Duração mediana da resposta (meses) (IC de 95%) ^b	17,5 (8,31, ND)
Variação (meses)	4,6, 30,5 ⁺
Porcentagem com duração ≥ 6 meses	88%
Porcentagem com duração ≥ 12 meses	56%
Porcentagem com duração ≥ 24 meses ^c	31%
Taxa de Resposta Global conforme BICR, ^a n (%), mRECIST	17 (34%)
(IC de 95%) ^b	(21,2, 48,8)
Resposta completa	6 (12%)
Resposta parcial	11 (22%)

^a Confirmado por BICR.

^b O intervalo de confiança é fundamentado no método de Clopper e Pearson.

^c No momento da análise, 31% (5/16) dos pacientes apresentaram respostas de 18 meses ou mais.

ND = não disponível

MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO (MPM)

Estudo de Fase 3, randomizado e aberto (CA209-743)²⁰

A segurança e a eficácia de nivolumabe em combinação com ipilimumabe foram avaliadas no CA209-743, um estudo randomizado e aberto realizado em pacientes com mesotelioma pleural maligno irresssecável. O estudo incluiu pacientes (de 18 anos de idade ou mais) com mesotelioma pleural maligno confirmado histologicamente e não tratado anteriormente, de histologia epitelióide

ou não epitelióide, com capacidade funcional ECOG 0 ou 1, e sem radioterapia paliativa no período de 14 dias antes da primeira terapia do estudo. Os pacientes foram incluídos independentemente do seu *status* de PD-L1 tumoral. Os pacientes com mesotelioma primitivo peritoneal, pericárdico, testicular ou da túnica vaginal, doença pulmonar intersticial, doença autoimune ativa, condições médicas que exijam imunossupressão sistêmica e metástase cerebral (a menos que tenha sido submetida a ressecção cirúrgica ou tratada com radioterapia estereotáxica e sem evolução no período de 3 meses antes da inclusão no estudo) foram excluídos do estudo. Os pacientes receberam nivolumabe 3 mg/kg durante 30 minutos por infusão intravenosa a cada 2 semanas e ipilimumabe 1 mg/kg durante 30 minutos por infusão intravenosa a cada 6 semanas por até 2 anos, ou quimioterapia que consiste em cisplatina 75 mg/m² e pemetrexede 500 mg/m² ou carboplatina AUC 5 e pemetrexede 500 mg/m² por até 6 ciclos (cada ciclo dura 21 dias). Os fatores de estratificação para randomização foram a histologia do tumor (subtipos epitelióide vs. sarcomatóide ou de histologia mista) e o sexo (masculino vs. feminino). O tratamento do estudo continuou até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 24 meses. Foi permitido que os pacientes que descontinuaram uma terapia de combinação devido a uma reação adversa atribuída ao ipilimumabe continuassem recebendo nivolumabe como agente único como parte do estudo. O tratamento continuou após a progressão da doença se um paciente estivesse clinicamente estável e se o investigador considerasse que ele estava obtendo benefício clínico. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas a partir da primeira dose do tratamento do estudo durante os primeiros 12 meses e, depois, a cada 12 semanas até a progressão da doença ou até que o tratamento do estudo fosse descontinuado. A medida de resultado de eficácia primária foi a sobrevida global (SG). As medidas adicionais de eficácia incluíam sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta global (TRG), duração da resposta e taxa de controle da doença (TCR) conforme avaliado pela BICR utilizando os critérios RECIST modificados.

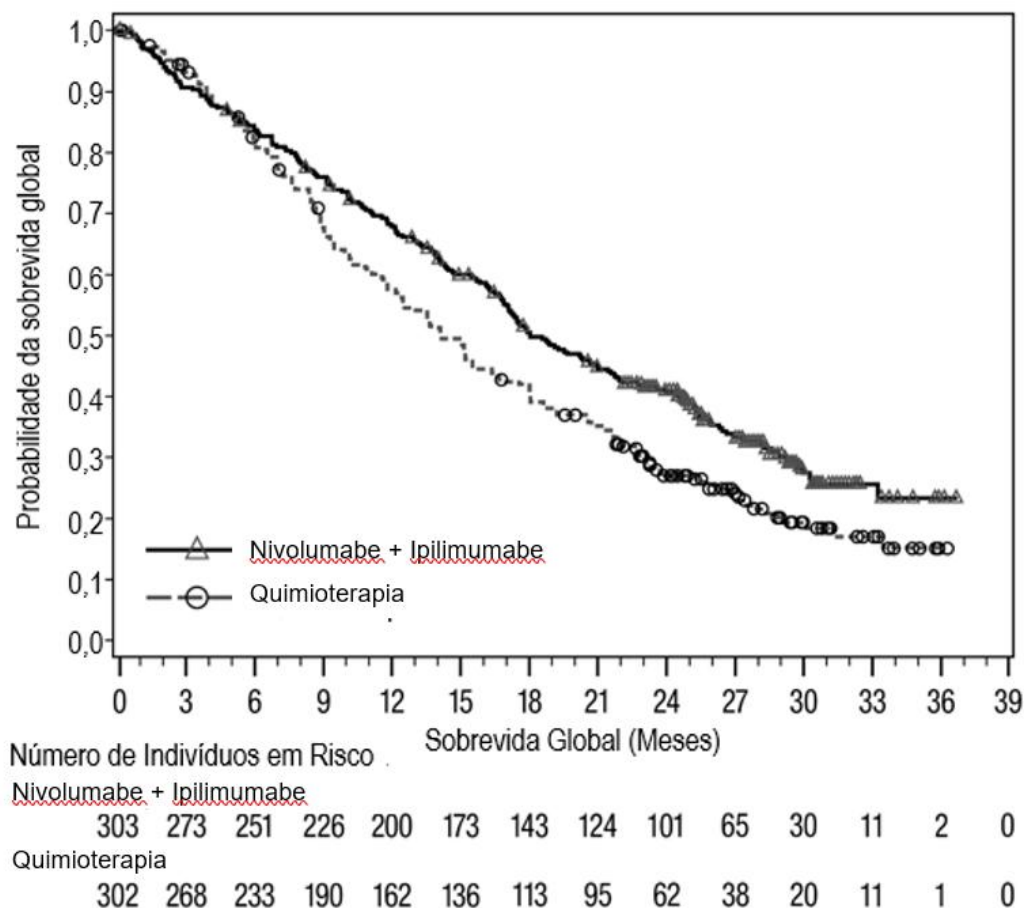
No total, 605 pacientes foram randomizados para receber nivolumabe em combinação com ipilimumabe (n=303) ou quimioterapia (n=302). A idade mediana era de 69 anos (variação: 25 a 89), com 72% dos pacientes ≥65 anos e 26% ≥75 anos, 85% caucasianos e 77% do sexo masculino. A capacidade funcional ECOG basal foi 0 (40%) ou 1 (60%), 75% eram de histologia epitelióide e 25% não epitelióide, e 80% dos pacientes apresentava PD-L1 ≥1% e 20% apresentava PD-L1 <1%.

O estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SG para os pacientes randomizados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe em comparação à quimioterapia com um acompanhamento mínimo de 22 meses. Os resultados de eficácia da análise interina pré-especificada realizada quando pelo menos 403 eventos foram observados (85% do número planejado de eventos para a análise final) são apresentados na Tabela 31 e na Figura 35.

Tabela 31: Resultados de Eficácia - CA209743

	Nivolumabe e Ipilimumabe (n=303)	Quimioterapia (n=302)
Sobrevida Global		
Eventos (%)	200 (66%)	219 (73%)
Mediana (meses) ^a (IC de 95%)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Razão de risco (IC de 96,6%) ^b	0,74 (0,60; 0,91)	
Valor p - <i>log-rank</i> estratificado ^c	0,002	
Taxa (IC de 95%) aos 24 meses ^a	41% (35,1; 46,5)	27% (21,9; 32,4)
Sobrevida Livre de Progressão		
Eventos (%)	218 (72%)	209 (69%)
Razão de risco (IC de 95%) ^b	1,0 (0,82; 1,21)	
Mediana (meses) ^a (IC de 95%)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)
Taxa de Resposta Global (%)	40%	43%
(IC de 95%)	(34,1; 45,4)	(37,1; 48,5)
Resposta completa (%)	1,7%	0
Resposta parcial (%)	38%	43%
Duração da Resposta		
Mediana (meses) ^a (IC de 95%)	11,0 (8,1; 16,5)	6,7 (5,3; 7,1)
% com duração ≥6 meses	69%	53%
% com duração >24 meses	32%	8%
Taxa de Controle da Doença (IC de 95%)	77% (71,4; 81,2)	85% (80,6; 88,9)

^a Estimativa de Kaplan-Meier.^b Modelo de riscos proporcionais estratificado Cox.^c O valor p é comparado ao alfa alocado de 0,0345 para essa análise interina

Figura 35: Gráfico de Kaplan-Meier da SG - CA209743

No estudo CA209743, os resultados estratificados de acordo com a histologia tumoral (epiteloide versus não epiteloide) e o sexo (masculino e feminino), demonstraram uma melhora da SG em comparação à quimioterapia nos dois grupos histológicos (epiteloide e não epiteloide). O efeito do tratamento com nivolumabe em combinação com ipilimumabe sobre a quimioterapia foi mais pronunciado no subgrupo não epiteloide (HR: 0,46), que incluiu sarcomatoide, misto e outros subtipos, do que no subgrupo epiteloide (HR: 0,85). Em indivíduos com MPM não epiteloide, a SG média foi de 16,89 meses vs. 8,80 meses nos grupos de tratamento com nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia, respectivamente, mostrando benefício de sobrevida clinicamente relevante com nivolumabe em combinação com ipilimumabe em relação à quimioterapia. A diferença de magnitude foi em grande parte impulsionada pelo desempenho (resultado ruim em não epiteloide) no braço da quimioterapia. O estudo avaliou a expressão de PD-L1 como um biomarcador preditivo para eficácia como um objetivo secundário. Embora não seja usado como um fator de estratificação na randomização, a distribuição da expressão de PD-L1 foi semelhante entre os grupos de tratamento. O benefício de SG com nivolumabe em combinação com ipilimumabe vs quimioterapia foi maior em indivíduos com tumores PD-L1 positivos ($\geq 1\%$ de

expressão de PD-L1) (HR: 0,69; IC de 95%: 0,55, 0,87) do que em indivíduos com tumores PD-L1 negativos (<1% de expressão de PD-L1) (HR: 0,94; IC de 95%: 0,62, 1,40). Dentro do grupo de tratamento, benefício de SG semelhante foi observado com nivolumabe em combinação com ipilimumabe, independentemente da expressão de PD-L1 (SG mediana de 17,3 meses em PD-L1 <1% e 18,0 meses em PD-L1 $\geq$ 1%). No entanto, devido ao pequeno tamanho da amostra e contagens de eventos no subgrupo negativo PD-L1, os resultados são difíceis de interpretar.

CÂNCER GÁSTRICO, CÂNCER DA JUNÇÃO GASTROESOFÁGICA E ADENOCARCINOMA ESOFÁGICO

Estudo de fase 3, randomizado e aberto (CA209-649)²¹

A segurança e eficácia de nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas ou 360 mg a cada 3 semanas em combinação com quimioterapia, foram avaliadas em um estudo de fase 3, randomizado e aberto (CA209649).

O estudo incluiu pacientes adultos (18 anos ou mais) com adenocarcinoma gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico, previamente não tratados, sem tratamento sistêmico anterior (incluindo inibidores de HER2) e pontuação de status de desempenho ECOG 0 ou 1. Os pacientes foram recrutados independentemente do status de PD-L1 do tumor, e a expressão de PD-L1 do tumor foi determinada usando o ensaio PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Pacientes com tumores HER2 positivos conhecidos ou que apresentavam metástases no sistema nervoso central não tratadas foram excluídos do estudo. A randomização foi estratificada pelo status do tumor PD-L1 ($\geq$ 1% vs <1% ou indeterminado), região (Ásia vs. EUA vs. resto do mundo), status de desempenho ECOG (0 vs 1) e regime de quimioterapia. A quimioterapia consistiu em FOLFOX (fluorouracil, leucovorina e oxaliplatina) ou CapeOX (capecitabina e oxaliplatina).

Um total de 1581 pacientes foram randomizados para receber nivolumabe em combinação com quimioterapia (n = 789) ou quimioterapia (n = 792). Os pacientes no braço de nivolumabe mais quimioterapia receberam nivolumabe 240 mg por infusão intravenosa durante 30 minutos em combinação com FOLFOX (oxaliplatina 85 mg/m², leucovorina 400 mg/m² e fluorouracila 400 mg/m² por via intravenosa no Dia 1 e fluorouracila 1200 mg/m² por via intravenosa diariamente nos Dias 1 e 2) a cada 2 semanas; ou nivolumabe 360 mg por infusão intravenosa durante 30 minutos em combinação com XELOX (oxaliplatina 130 mg/m² por via intravenosa no Dia 1 e capecitabina 1000 mg/m² por via oral duas vezes ao dia, nos Dias 1-14) a cada 3 semanas. O tratamento continuou até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 24 meses apenas para nivolumabe. Em pacientes que receberam nivolumabe mais quimioterapia e nos quais a quimioterapia foi descontinuada, a monoterapia de nivolumabe foi autorizada a ser administrada com 240 mg a cada

2 semanas, 360 mg a cada 3 semanas ou 480 mg a cada 4 semanas até 24 meses após o início do tratamento.

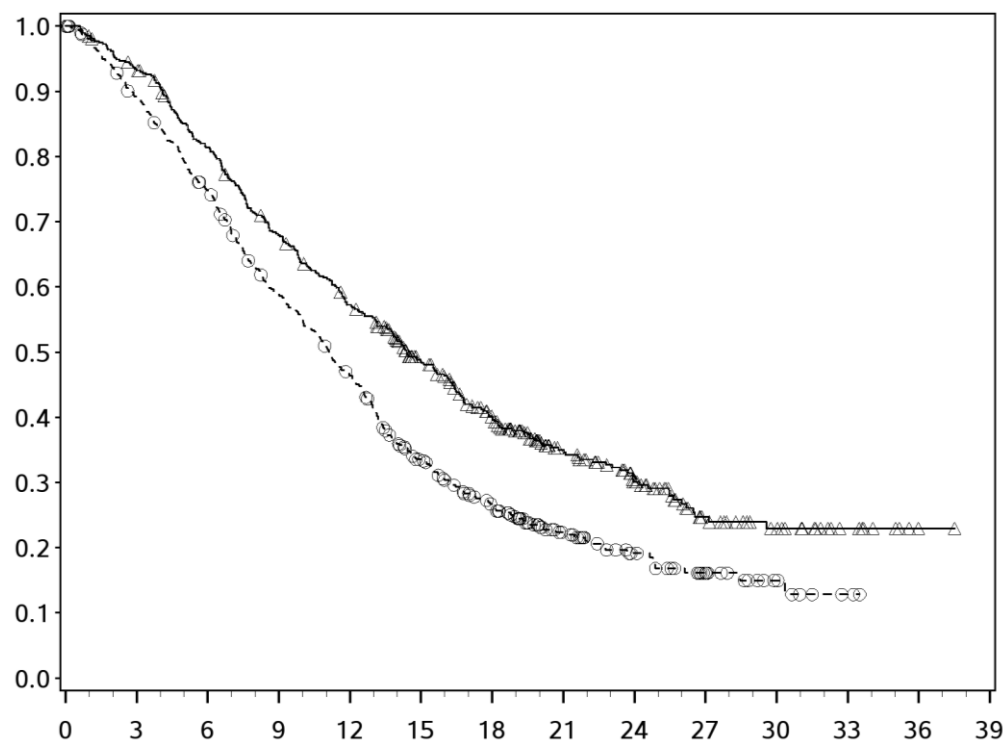
As avaliações de resposta foram realizadas a cada 6 semanas até a semana 48 (inclusive) e, a seguir, a cada 12 semanas em diante.

As características basais foram equilibradas entre os grupos de tratamento. A mediana de idade foi de 61 anos (variação: 18 a 90), 39% tinham ≥ 65 anos de idade, 70% eram homens, 24% eram asiáticos e 69% eram brancos. A pontuação na escala de ECOG na linha basal era 0 (42%) ou 1 (58%). As localizações dos tumores foram distribuídas como gástrica (70%), junção gastroesofágica (16%) e esôfago (13%).

As medidas de desfecho primário de eficácia foram Sobrevida livre de progressão (SLP) (por BICR) e Sobrevida Global (SG) avaliados em pacientes com expressão de PD-L1 (CPS) ≥ 5 com base no PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Os desfechos secundários de acordo com o teste hierárquico pré-especificado foram SG em pacientes com PD-L1 CPS ≥ 1 e em todos os pacientes randomizados; outros desfechos incluíram TRO (BICR) em PD-L1 CPS ≥ 5 e todos os pacientes randomizados.

Com um acompanhamento mínimo de 12,1 meses, o estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa em SG e SLP em pacientes com PD-L1 CPS ≥ 5 . Também foi demonstrada melhora estatisticamente significativa na SG para todos os pacientes randomizados. Os resultados de eficácia são mostrados na Figura 36, Figura 37 e Figura 38 e na Tabela 32.

Figura 36: Curvas de Kaplan Meier de Sobrevida Global em pacientes com PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Número de indivíduos sob risco

nivolumabe + quimioterapia

473 438 377 313 261 198 149 96 65 33 22 9 1 0

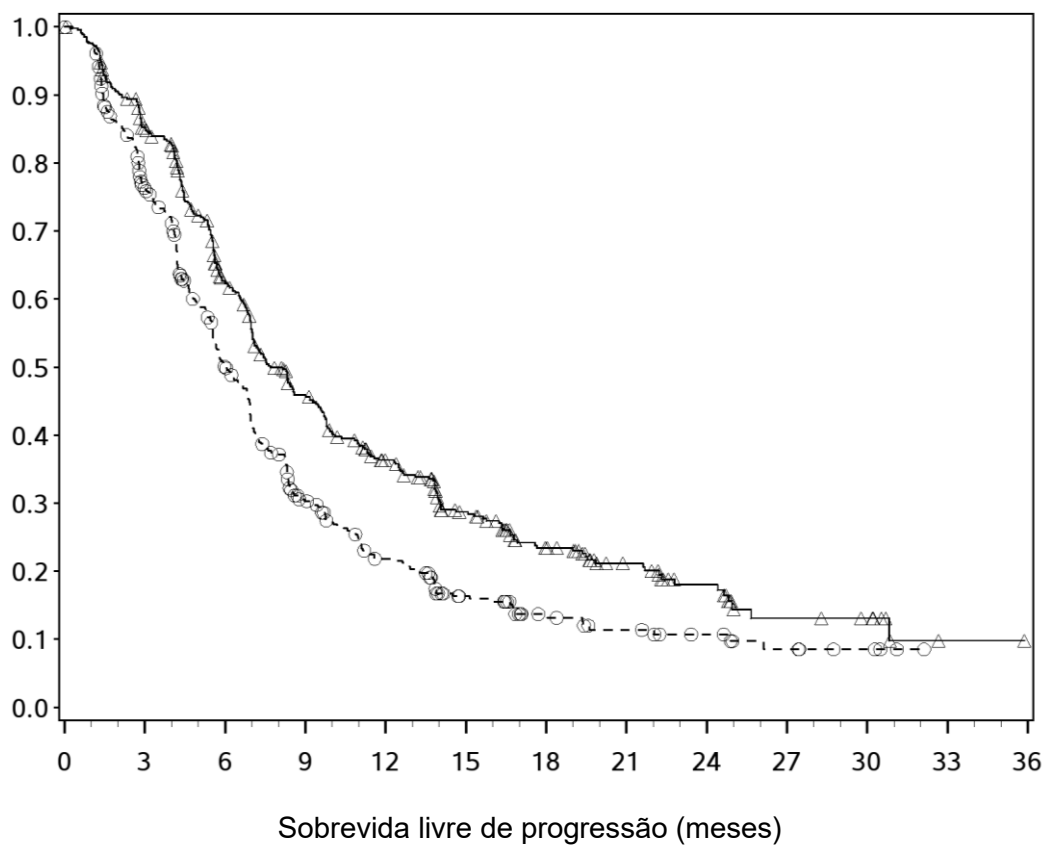
quimioterapia

482 421 350 271 211 138 98 56 34 19 8 2 0 0

—△— nivolumabe + quimioterapia (eventos: 309/473), mediana e IC 95%: 14,39 (13,11, 16,23)

--○-- quimioterapia (eventos: 362/482), mediana e IC 95%: 11,10 (10,02, 12,09)

Figura 37: Curvas de Kaplan Meier de Sobrevida Livre de Progressão em pacientes com PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)



Número de indivíduos sob risco

nivolumabe + quimioterapia

473 384 258 181 132 89 60 39 23 10 8 1 0

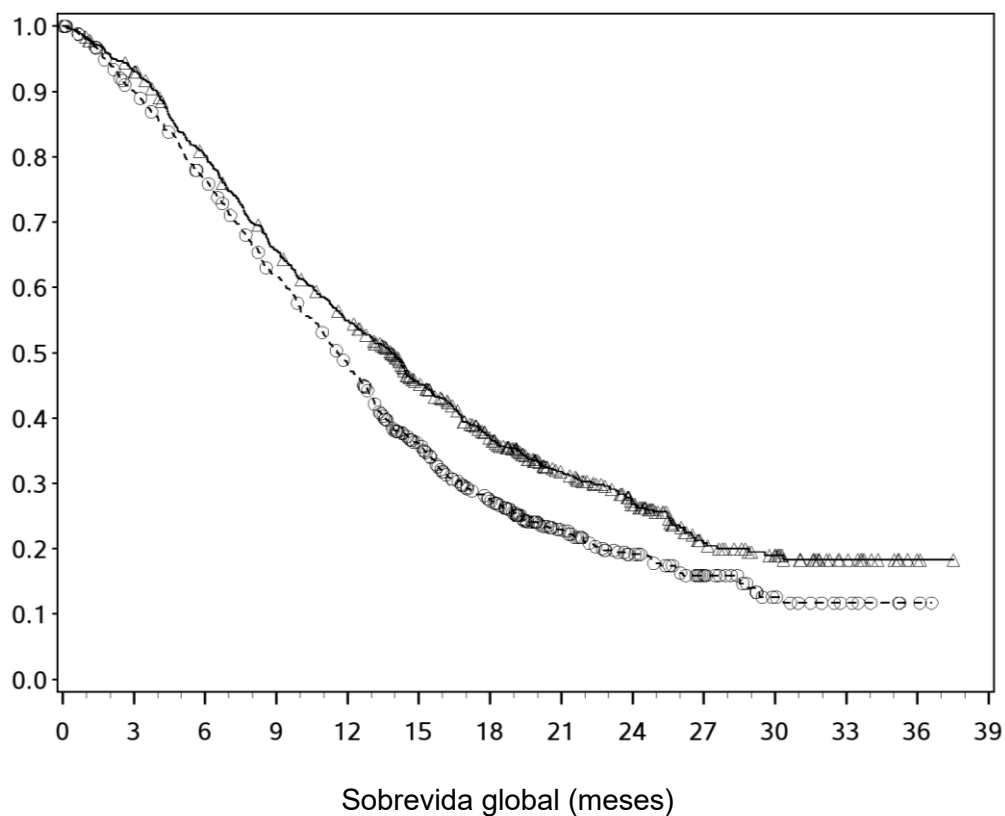
quimioterapia

482 325 200 109 72 41 25 18 12 7 4 0 0

—△— nivolumabe + quimioterapia (eventos: 328/473), mediana e IC 95%: 7,69 (7,03, 9,17)

--○-- quimioterapia (eventos: 350/482), mediana e IC 95%: 6,05 (5,55, 6,90)

Figura 38: Curvas de Kaplan Meier de Sobrevida Global em todos os pacientes randomizados (CA209649)



Número de indivíduos sob risco

nivolumabe + quimioterapia

789 731 621 506 420 308 226 147 100 49 34 14 2 0

quimioterapia

792 697 586 496 359 239 160 94 59 35 15 7 2 0

—△— nivolumabe + quimioterapia (eventos: 544/789), mediana e IC 95%: 13,83 (12,55, 14,55)

--○-- quimioterapia (eventos: 591/792), mediana e IC 95%: 11,56 (10,87, 12,48)

Tabela 32: Resultados de eficácia - CHECKMATE 649

	nivolumabe + quimioterapia (n=473)	quimioterapia (n=482)	nivolumabe + quimioterapia (n=789)	quimioterapia (n=792)
	PD-L1 CPS ≥5		Todos os pacientes	
Sobrevida global				
Eventos(%)	309 (65)	362 (75)	544 (69)	591 (75)
Razão de risco (IC) ^a	0,71 (IC de 98,4%: 0,59, 0,86)		0,80 (IC de 99,3%: 0,68, 0,94)	
valor de p ^b	<0,0001		0,0002	
Mediana (IC de 95%) (meses) ^c	14,4 (13,1, 16,2)	11,1 (10,0, 12,1)	13,8 (12,6, 14,6)	11,6 (10,9, 12,5)
taxa (IC de 95%) em 12 meses	57,3 (52,6, 61,6)	46,4 (41,8, 50,8)	55,0 (51,4, 58,4)	47,9 (44,4, 51,4)
Sobrevida livre de progressão ^d				
Eventos(%)	328 (69,3)	350 (72,6)	559 (70,8)	557 (70,3)
Razão de risco (IC) ^a	0,68 (IC de 98%: 0,56, 0,81)		0,77 (IC de 95%: 0,68, 0,87)	
Valor de p ^b	<0,0001		- ^e	
Mediana (IC de 95%) (meses) ^c	7,69 (7,03, 9,17)	6,05 (5,55, 6,90)	7,66 (7,10, 8,54)	6,93 (6,60, 7,13)
taxa (IC de 95%) em 12 meses	36,3 (31,7, 41,0)	21,9 (17,8, 26,1)	33,4 (29,9, 37,0)	23,2 (19,9, 26,7)
Taxa de Resposta Global, n (%) ^{d,f}				
(IC de 95%)	226/378 (60) (55, 65)	177/391 (45) (40, 50)	350/603 (58) (54, 62)	280/608 (46) (42, 50)
Resposta completa	44 (12)	27 (7)	59 (10)	39 (6)
Resposta parcial	182 (48)	150 (38)	291 (48)	241 (40)
Duração da resposta ^{d,f}				
Mediana (IC de 95% CI) (meses) ^c	9,49 (7,98, 11,37)	6,97 (5,65, 7,85)	8,51 (7,23, 9,92)	6,93 (5,82, 7,16)
variação	1,1 ⁺ , 29,6 ⁺	1,2 ⁺ , 30,8 ⁺	1,0 ⁺ , 29,6 ⁺	1,2 ⁺ , 30,8 ⁺

^a Com base em um modelo estratificado de riscos proporcionais.^b Com base em um teste estratificado de log-rank^c Estimativa de Kaplan-Meier^d Confirmado por BICR.^e Não avaliado para significância estatística^f Com base nos pacientes com doença mensurável no período basal

Melhora estatisticamente significativa na SG também foi demonstrada para pacientes com PD-L1 CPS ≥1 (HR = 0,77; IC 99,3%: 0,64, 0,92; valor p <0,0001). A mediana de SG foi 13,96 meses (IC 95%: 12,55, 14,98) para nivolumabe mais quimioterapia e 11,33 meses (IC 95%: 10,64, 12,25) para quimioterapia.

Outras análises exploratórias foram realizadas em pacientes que tinham PD-L1 CPS <1 [nivolumabe mais quimioterapia n = 140 (17,9%) vs. quimioterapia n = 125 (16,0%)] e PD-L1 CPS <5 [nivolumabe mais quimioterapia n = 308 (39,4%) vs. quimioterapia n = 298 (38,2%)] (ver Tabela 33).

Tabela 33: SG por PD-L1 CPS <1 e <5 - (CHECKMATE 649)

Expressão de PD-L1	nivolumabe + quimioterapia	quimioterapia	
	SG por expressão CPS de PD-L1 Número (%) de pacientes com evento		Razão de risco não estratificado (IC 95%)
CPS <1	103 (74%)	91 (73%)	0,92 (0,70, 1,23)
CPS <5	228 (74%)	221 (74%)	0,94 (0,78, 1,13)

O status de instabilidade de microssatélites (MSI) também foi avaliado no estudo CA209649 e determinado retrospectivamente em tecidos de pré-tratamento usando o teste Idylla™ MSI. Dos 1581 pacientes randomizados, 44 (2,8%) pacientes eram MSI alto (MSI-H) e 1.377 (87,1%) pacientes eram microssatélites estáveis (MSS). A razão de risco de SG em MSI-H foi de 0,37 (IC de 95%: 0,16, 0,87) e em MSS foi de 0,80 (IC de 95%: 0,71, 0,91).

CÂNCER COLORRETAL (CRC) IRRESSECÁVEL OU METASTÁTICO COM ALTA INSTABILIDADE DE MICROSSATÉLITES (MSI-H) OU DEFICIÊNCIA NO REPARO DE DNA (DMMR)

Estudo aberto de nivolumabe em combinação com ipilimumabe versus quimioterapia em pacientes com CRCm MSI-H ou dMMR metastático virgens de tratamento^{31,32} (CA2098HW)

O CHECKMATE-8HW (NCT03143153) foi um estudo randomizado, aberto de 3 braços, em pacientes virgens de imunoterapia em todas as linhas de tratamento com CRC irressecável ou metastático com status de tumor MSI-H ou dMMR conhecido (MSI-H/dMMR), conforme determinado de acordo com o padrão local de prática usando ensaios de PCR, NGS ou IHC. A avaliação central do status de MSI-H usando o teste de PCR (Idylla MSI) e o status de dMMR usando o teste IHC (Omnis MMR) foi realizada retrospectivamente em amostras de tumor de pacientes usadas para determinação local do status de MSI-H/dMMR. Pacientes com status confirmado de MSI-H / dMMR por qualquer teste central compuseram a população primária do estudo.

O estudo excluiu pacientes com metástase cerebral sintomáticos, com doença autoimune ativa, que usaram corticosteróides sistêmicos ou imunossupressores ou que foram tratados com inibidores de checkpoint. Os pacientes foram randomizados para receber um dos seguintes tratamentos:

- nivolumabe 240 mg a cada 3 semanas e ipilimumabe 1 mg/kg a cada 3 semanas por um máximo de 4 doses, seguido de OPDIVO® 480 mg a cada 4 semanas.

- nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas por 6 doses, seguido de nivolumabe 480 mg a cada 4 semanas.
- Quimioterapia à escolha do investigador
 - mFOLFOX6 (oxaliplatina, leucovorina e FU) com ou sem bevacizumabe ou cetuximabe: Oxaliplatina 85 mg/m², leucovorina 400 mg/m² e FU 400 mg/m² em bolus seguido por FU 2400 mg/m² durante 46 horas a cada 2 semanas. Bevacizumabe 5 mg/kg ou cetuximabe 500 mg/m² administrado antes do mFOLFOX6 a cada 2 semanas.
 - FOLFIRI (irinotecano, leucovorina e FU) com ou sem bevacizumabe ou cetuximabe: irinotecano 180 mg/m², leucovorina 400 mg/m² e bolus FU 400 mg/m² e FU 2400 mg/m² durante 46 horas a cada 2 semanas. Bevacizumabe 5 mg/kg ou cetuximabe 500 mg/m² administrado antes do FOLFIRI a cada 2 semanas.

A randomização foi estratificada pela localização do tumor (direita vs esquerda) e por linhas anteriores de terapia (0, 1, 2L +). Os pacientes randomizados para o braço de quimioterapia poderiam receber nivolumabe em combinação com ipilimumabe após a progressão avaliada pelo BICR.

O tratamento do estudo foi administrado até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 2 anos para pacientes que receberam nivolumabe com ipilimumabe ou nivolumabe em monoterapia. Os pacientes que interromperam a terapia combinada devido a uma reação adversa atribuída ao ipilimumabe foram autorizados a continuar nivolumabe como agente único. O nivolumabe com ou sem ipilimumabe poderia ser administrado além da doença progressiva avaliada por RECIST 1.1 se houvesse um benefício clínico conforme determinado pelo investigador e a terapia fosse tolerada. As avaliações do tumor de acordo com o RECIST v1.1 foram realizadas a cada 6 semanas durante as primeiras 24 semanas, depois a cada 8 semanas até a semana 96, em seguida a cada 16 semanas até a semana 144 e depois a cada 24 semanas.

A avaliação da eficácia baseou-se na comparação de pacientes com CRCm MSI-H/dMMR confirmado centralmente randomizados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe versus quimioterapia em cenário de primeira linha (1L) e na comparação de pacientes com CRCm MSI-H/dMMR confirmado centralmente randomizados para nivolumabe mais ipilimumabe vs nivolumabe em todas as linhas.

A principal medida de resultado de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo BICR por RECIST 1.1. Medidas adicionais de resultados de eficácia incluíram TRO e duração da resposta avaliada por BICR e SG.

As características basais do total de 839 pacientes randomizados foram: a mediana de idade foi de 63 anos (variação: 20 a 87 anos), com 46% $\geq$ 65 anos e 14% $\geq$ 75 anos; 50% eram do sexo masculino e 87% eram brancos, 9,3% eram asiáticos, 1,5% negros ou afro-americanos e 2,3% de outras raças; 9,2% eram hispânicos ou latinos, 50% não hispânicos ou latinos, 41% de etnia desconhecida. O status de desempenho ECOG basal foi 0 (52%) e 1 (48%); o número de linhas de terapia anteriores foi 0 (56%), 1 (24%) e $\geq$ 2 (19%); e a localização do tumor foi do lado direito ou esquerdo para 69% e 31% dos pacientes. As características basais em pacientes com CRCm MSI-H/dMMR confirmado centralmente são consistentes com as de todos os pacientes randomizados.

Nivolumabe em primeira linha em combinação com ipilimumabe

Dentre 303 pacientes no cenário de primeira linha que foram aleatoriamente designados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe (202) e quimioterapia (101), 171 e 84 pacientes tiveram status MSI-H / dMMR confirmado centralmente em nivolumabe em combinação com braço de ipilimumabe e braço de quimioterapia, respectivamente.

No cenário de primeira linha, 200 dos 202 pacientes designados para receber nivolumabe combinado com ipilimumabe e 88 dos 101 pacientes designados para receber quimioterapia receberam pelo menos 1 dose do tratamento do estudo. Entre os 88 pacientes que receberam quimioterapia, 58% e 42% dos pacientes receberam regimes contendo oxaliplatina e regimes contendo irinotecano, respectivamente, e 66 (75%) pacientes receberam um agente direcionado, bevacizumabe (64%) ou cetuximabe (11%).

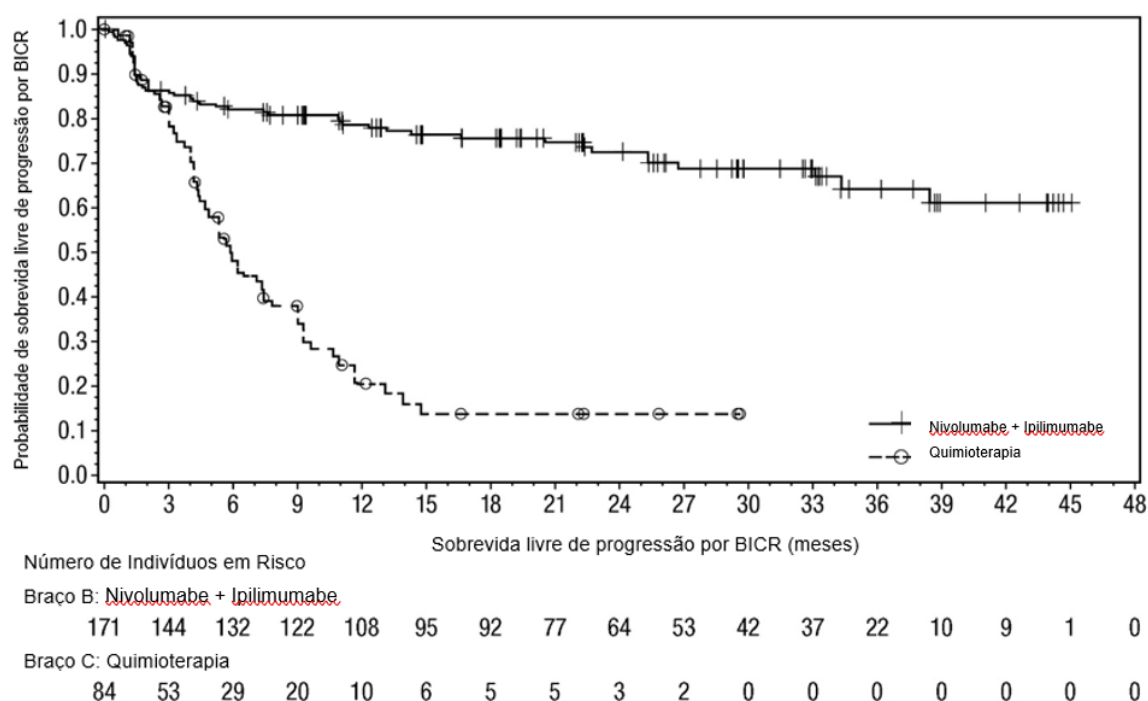
Os resultados de eficácia da SLP avaliados pelo BICR para pacientes com CRCm MSI-H/dMMR confirmado centralmente randomizados para o braço nivolumabe e ipilimumabe em comparação com quimioterapia no cenário de 1L são apresentados na Tabela 34 e na Figura 39. Os resultados comparativos de TRO e SG entre os braços não estavam disponíveis no momento da análise da SLP devido à estratégia de teste estatístico.

Tabela 34: Resultados de eficácia, primeira linha - CHECKMATE-8HW

	nivolumabe e ipilimumabe (n=171)	Quimioterapia (n=84)
Sobrevida livre de progressão (SLP)		
Progressão da doença ou óbito (%)	48 (28)	52 (62)
Mediana em meses ^b (95% IC)	NA (38,4, NE)	5.8 (4,4, 7,8)
Razão de risco ^c (95% IC)	0,21 (0,14, 0,32)	
Valor de p ^a	<0.0001	

NA: Não alcançado; NE: Não estimável.

O acompanhamento mínimo foi de 6,1 meses na data limite de dados 12 de outubro de 2023.

^a Com base no teste de log-rank estratificado pelos mesmos fatores usados no modelo de riscos proporcionais de Cox. O limite de valor de p para significância estatística foi de 0,0209.^b Com base nas estimativas de Kaplan-Meier.^c RR de um modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado por lado do tumor (esquerda vs direita) por TRI.**Figura 39: Sobrevida livre de progressão (primeira linha de nivolumabe + ipilimumabe vs quimioterapia) - CHECKMATE-8HW.****Nivolumabe em combinação com ipilimumabe em todas as linhas**

Entre 707 pacientes em todas as linhas de tratamento que foram randomizadas para nivolumabe em combinação com ipilimumabe (354) e nivolumabe (353) como agente único, 296 e 286 pacientes tiveram status MSI-H / dMMR confirmado centralmente no braço de nivolumabe em combinação com o ipilimumabe e no braço de nivolumabe respectivamente. Os pacientes que receberam pelo

menos 1 dose do tratamento do estudo incluíram 352 de 354 pacientes randomizados para nivolumabe em combinação com ipilimumabe e 351 de 353 pacientes randomizados para nivolumabe como agente único.

Os resultados de eficácia da SLP e TRO avaliados pelo BICR para pacientes com MSI-H/dMMR confirmado centralmente randomizados para o nivolumabe em associação com ipilimumabe em comparação com o agente único de nivolumabe em todas as linhas de tratamento são apresentados na Tabela 35 e na Figura 40. Os resultados comparativos da sobrevida global entre os braços não estavam disponíveis no momento da análise da SLP devido à estratégia de teste estatístico.

Tabela 35: Resultados de Eficácia, Todas as Linhas - CHECKMATE-8HW

	nivolumabe e ipilimumabe (n=296)	nivolumabe (n=286)
Sobrevida livre de progressão		
Progressão da doença ou morte (%)	101 (34)	136 (48)
Mediana (meses) ^b	NA	39.3
(95% IC)	(53.8, NE)	(22.1, NE)
Razão de risco ^c (95% IC)	0.62 (0.48, 0.81)	
Valor de P ^a	0.0003	
Taxa de resposta objetiva (TRO)		
Taxa de resposta, n (%)	209 (71%)	165 (58%)
(95% IC)	(65, 76)	(52, 63)
Taxa de resposta completa, n (%)	90 (30%)	80 (28%)
Taxa de resposta parcial, n (%)	119 (40%)	85 (30%)
Valor de P ^d	0.0011	

NA: Não alcançado; NE: Não estimável.

O acompanhamento mínimo foi de 16,7 meses na data limite de dados 28 de agosto de 2024.

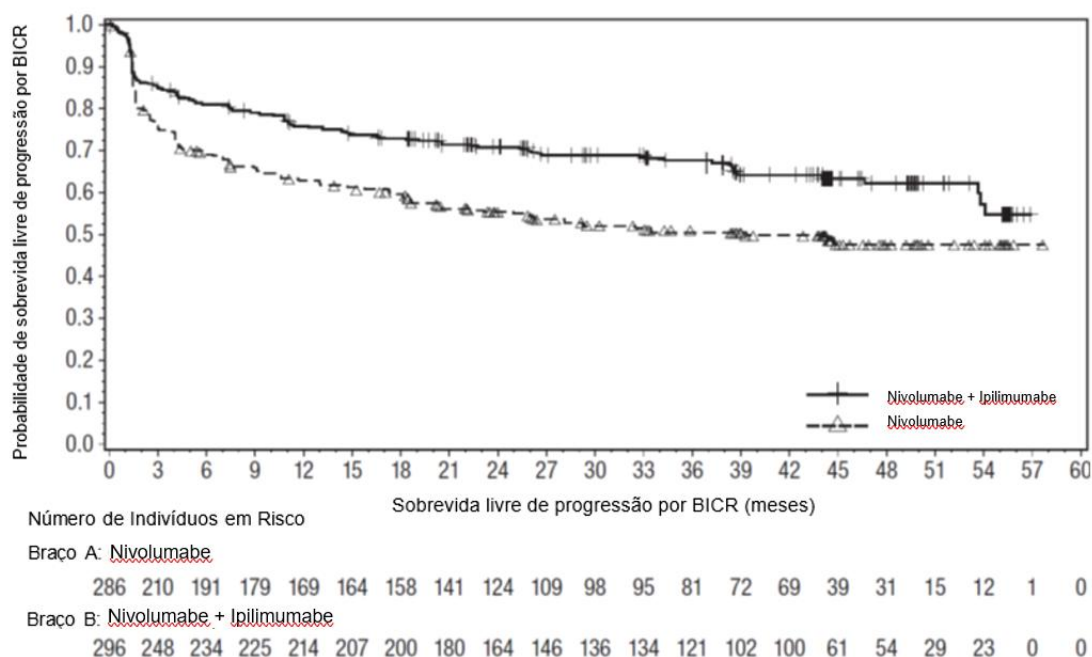
^a Com base no teste de log-rank estratificado pelos mesmos fatores usados no modelo de riscos proporcionais de Cox. O limiar de valor de p para significância estatística foi de 0,0095.

^b Com base nas estimativas de Kaplan-Meier.

^c HR de um modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado por lado do tumor (esquerda vs direita) e linhas anteriores de terapia (0, 1, ≥2) por TRI.

^d Com base no teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado pelos mesmos fatores usados no modelo de riscos proporcionais de Cox. O limite de valor de p para significância estatística foi de 0,006.

Figura 40: Sobrevida livre de progressão (todas as linhas, nivolumabe + ipilimumabe vs nivolumabe) - CHECKMATE-8HW.



Tratamento de CRCm MSI-H ou dMMR após progressão seguido de tratamento com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano

O CHECKMATE-142 (NCT02060188) foi um estudo multicêntrico, não randomizado, de coorte paralela múltipla e aberto, conduzido em pacientes com CRCm dMMR ou MSI-H determinado localmente que tiveram progressão da doença durante ou após o tratamento prévio com quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina ou de irinotecano. Os principais critérios de elegibilidade foram pelo menos uma linha anterior de tratamento para doença metastática, status de desempenho ECOG 0 ou 1 e ausência do seguinte: metástases cerebrais ativas, doença autoimune ativa ou condições médicas que requerem imunossupressão sistêmica.

Os pacientes incluídos na coorte de CRCm MSI-H de nivolumabe em agente único receberam nivolumabe 3 mg/kg por infusão intravenosa (IV) a cada 2 em 2 semanas. Os pacientes inscritos na coorte CRCm MSI-H de nivolumabe e ipilimumabe receberam nivolumabe 3 mg/kg e ipilimumabe 1 mg/kg por via intravenosa a cada 3 semanas por 4 doses, seguidos por nivolumabe como agente único na dose de 3 mg/kg como infusão intravenosa a cada 2 semanas. O tratamento em ambas as coortes continuou até toxicidade inaceitável ou progressão radiográfica.

As avaliações do tumor foram realizadas a cada 6 semanas durante as primeiras 24 semanas e posteriormente a cada 12 semanas. As medidas de resultado de eficácia incluíram TRO e duração de resposta (DdR) conforme avaliado pelo BICR usando RECIST v1.1.

Um total de 74 pacientes foram incluídos na coorte CRCm MSI-H nivolumabe de agente único. A idade média foi de 53 anos (variação: 26 a 79 anos) com 23% $\geq$ 65 anos de idade e 5% $\geq$ 75 anos de idade, 59% eram do sexo masculino e 88% eram brancos. O status de desempenho ECOG basal foi 0 (43%), 1 (55%) ou 3 (1,4%) e 36% foram relatados apresentando Síndrome de Lynch. Entre os 74 pacientes, 72% receberam tratamento prévio com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano; 7%, 30%, 28%, 19% e 16% receberam 0, 1, 2, 3 ou $\geq$ 4 linhas anteriores de terapia para doença metastática, respectivamente, e 42% dos pacientes receberam um anticorpo anti-EGFR.

Um total de 119 pacientes foram incluídos na coorte CRCm MSI-H de nivolumabe e ipilimumabe. A mediana de idade foi de 58 anos (variação: 21 a 88 anos), com 32% $\geq$ 65 anos e 9% $\geq$ 75 anos; 59% eram do sexo masculino e 92% eram brancos. O status de desempenho ECOG basal foi 0 (45%) e 1 (55%), e 29% foram relatados apresentando Síndrome de Lynch. Entre os 119 pacientes, 69% receberam tratamento prévio com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano; 10%, 40%, 24% e 15% receberam 1, 2, 3 ou $\geq$ 4 linhas anteriores de terapia para doença metastática, respectivamente, e 29% receberam um anticorpo anti-EGFR.

Os resultados de eficácia para cada uma dessas coortes de braço único são mostrados na Tabela 36.

Tabela 36: Resultados de Eficácia - CHECKMATE-142

	nivolumabe ^a Coorte MSI-H/dMMR		nivolumabe e ipilimumabe ^b Coorte MSI-H/dMMR	
	Todos os pacientes (n=74)	Tratamento prévio (fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano) (n=53)	Todos os pacientes (n=119)	Tratamento prévio (fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano) (n=82)
Taxa de resposta objetiva por BICR; n (%)	28 (38%)	17 (32%)	71 (60%)	46 (56%)
(95% IC) ^c	(27, 50)	(20, 46)	(50, 69)	(45, 67)
Resposta Completa (%)	8 (11%)	5 (9%)	17 (14%)	11 (13%)
Resposta parcial (%)	20 (27%)	12 (23%)	54 (45%)	35 (43%)
Duração de resposta				
Proporção de respondedores com duração de resposta de $\geq$ 6 meses	86%	94%	89%	87%
Proporção de respondedores com duração de resposta de $\geq$ 12 meses	82%	88%	77%	74%

^a Seguimento mínimo de 33,7 meses para todos os pacientes tratados com nivolumabe (n=74).

^b Seguimento mínimo de 27,5 meses para todos os pacientes tratados com nivolumabe e ipilimumabe (n=119).

^c Estimado pelo método de Clopper-Pearson.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Imunogenicidade

A incidência observada de anticorpos anti-nivolumabe é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. As diferenças nos métodos de ensaio impedem comparações significativas da incidência de anticorpos anti-nivolumabe nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos em outros estudos, incluindo os de nivolumabe ou de outros produtos de nivolumabe.

As respostas de anticorpos antidrogas e anticorpos neutralizantes foram monitoradas durante todo o período de tratamento, onde a relação benefício/risco foi avaliada. A incidência de anticorpos antidrogas e anticorpos neutralizantes é apresentada na Tabela 37.

Tabela 37: Incidência de anticorpos anti-nivolumabe (ADA) e anticorpos neutralizantes (NAb) de nivolumabe

Regime de tratamento ^a	Indicações	ADA	NAb ^b
nivolumabe como agente unico	Múltiplos ^c	11% (229/2,085)	7% (15/229)
	Melanoma	38% (149/394)	12% (18/149)
nivolumabe com ipilimumabe por 4 doses seguido de nivolumabe como agente único	CHC	56% (27/48)	41% (11/27)
	CCR e CRC	26% (132/516)	3% (4/132)
	Mesotelioma pleural maligno	26% (69/269)	2,9% (2/69)
		37% (180/491)	3,9% (7/180)
nivolumabe com ipilimumabe	CPCNP	34% (104/308)	8% (8/104)

^a Os detalhes de cada regime de tratamento são descritos no item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

^b A incidência de NAb é relatada entre o subconjunto de pacientes positivos para ADA.

^c Inclui melanoma irresssecável ou metastático, CPCNP metastático, CCR avançado, cHL, recorrente ou metastático SCCHN e indicações de CU.

ADA = anticorpos anti-nivolumab emergentes do tratamento, NAb = anticorpos neutralizantes, CHC = carcinoma hepatocelular, CCR = carcinoma de células renais, CRC = câncer colorretal, CPCNP = câncer de pulmão de células não pequenas.

Efeitos dos anticorpos anti-nivolumabe

A presença de anticorpos anti-nivolumabe emergentes do tratamento aumentou a depuração do nivolumabe em até 20% após a administração de nivolumabe em monoterapia ou em associação com ipilimumabe. Essas alterações farmacocinéticas associadas a anticorpos anti-nivolumabe não foram consideradas clinicamente significativas. Não foi identificado efeito clinicamente significativo

dos anticorpos antifármacos na incidência de reações relacionadas com a infusão. Os efeitos dos anticorpos anti-nivolumabe na eficácia não foram totalmente caracterizados.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

A farmacocinética (PK) de nivolumabe é linear na faixa de dose de 0,1 a 10 mg/kg. A média geométrica do coeficiente de variação [CV%] de depuração (CL) é 7,9 mL/h (46%), a média geométrica do volume de distribuição no estado estacionário (Vss) é 6,6 L (24,4%) e a meia vida terminal de nivolumabe são 25 dias (55,4%), com base em uma análise de farmacocinética populacional.

A concentração geométrica média no estado estacionário, a concentração máxima no estado estacionário e a concentração média do tempo em estado estacionário após 3 mg/kg a cada 2 semanas de nivolumabe foram 57, 116 e 75,3 µg/mL, respectivamente.

A depuração de nivolumabe aumentou com o aumento do peso corporal. A dosagem normalizada pelo peso corporal resultou em concentrações de vale (mínimas) em estado de equilíbrio aproximadamente uniformes em uma grande variedade de pesos corporais (34-162 kg).

A exposição prevista do nivolumabe após uma infusão de 30 minutos é comparável à observada com uma perfusão de 60 minutos. Análises abrangentes de farmacologia clínica quantitativa complementadas com uma avaliação da eficácia clínica e segurança de nivolumabe em monoterapia demonstram que os perfis benefício-risco com nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas e 480 mg a cada 4 semanas devem ser semelhantes à dose de 3 mg/kg a cada 2 semanas.

A via metabólica de nivolumabe não foi caracterizada. Sendo um anticorpo monoclonal totalmente humano de IgG4, espera-se que nivolumabe seja degradado em peptídeos pequenos e aminoácidos por meio de vias catabólicas da mesma forma que IgG endógena.

Nivolumabe em combinação com ipilimumabe: Quando nivolumabe 1 mg/kg foi administrado em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg, a CL de nivolumabe aumentou em 29%, e a CL de ipilimumabe aumentou em 9%, o que não foi considerado clinicamente relevante. Quando nivolumabe 3 mg/kg foi administrado em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg, a CL de nivolumabe foi aumentou em 17% e a CL de ipilimumabe aumentou em 18%, o que não foi considerado clinicamente relevante.

Quando administrado em combinação com ipilimumabe, a CL de nivolumabe aumentou 20% na presença de anticorpos anti-nivolumabe e a CL de ipilimumabe aumentou em 5,7% na presença de anticorpos anti-ipilimumabe. Estas alterações não foram consideradas clinicamente relevantes.

Nivolumabe em combinação com ipilimumabe e 2 ciclos de quimioterapia: Quando nivolumabe 360 mg a cada 3 semanas foi administrado em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg a cada 6 semanas e

quimioterapia, o CL de nivolumabe foi reduzido em aproximadamente 10% e o CL de ipilimumabe aumentou em aproximadamente 22%, o que não foi considerado clinicamente relevante.

Quando administrado em combinação com ipilimumabe e quimioterapia, o CL de nivolumabe aumentou em aproximadamente 29% na presença de anticorpos antinivolumabe. Não houve impacto aparente na eficácia ou segurança com indivíduos positivos para ADA contra nivolumabe.

POPULAÇÕES ESPECIAIS

Uma análise da farmacocinética populacional não sugeriu qualquer diferença na depuração de nivolumabe com base na idade, sexo, raça, tipo de tumor sólido, tamanho do tumor e comprometimento hepático. Embora o status da capacidade funcional pelo ECOG, taxa de filtração glomerular (GFR) basal, albumina e peso corporal tenham um efeito sobre a depuração de nivolumabe, o efeito não foi clinicamente significativo. A depuração de nivolumabe em pacientes com LHC foi aproximadamente 32% menor em relação a pacientes com CPCNP. A depuração basal de nivolumabe em pacientes com melanoma adjuvante foi aproximadamente 40% mais baixo e a depuração no estado de equilíbrio aproximadamente 20% mais baixo em relação ao melanoma avançado. Com os dados de segurança disponíveis, estas diminuições na depuração não foram clinicamente significativas.

COMPROMETIMENTO RENAL

O efeito do comprometimento renal sobre a depuração de nivolumabe foi avaliado em pacientes com comprometimento renal leve* (n=1399), moderado* (n=651) ou grave* (n=6) em comparação aos pacientes com função renal normal* (n=1354) em análises de farmacocinética populacional. Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na depuração de nivolumabe entre pacientes com comprometimento renal leve ou moderado e pacientes com função renal normal. Dados de pacientes sem dano renal grave são muito limitados para chegar a conclusões nesta população (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

*Definições

- *Normal: GFR ≥ 90 mL/min/1,73 m²;*
- *Leve: GFR < 90 e ≥ 60 mL/min/1,73 m²;*
- *Moderado: GFR < 60 e ≥ 30 mL/min/1,73 m²;*
- *Grave: GFR < 30 e ≥ 15 mL/min/1,73 m².*

COMPROMETIMENTO HEPÁTICO

O efeito do comprometimento hepático sobre a depuração de nivolumabe foi avaliado em pacientes com diferentes tipos de tumor com comprometimento hepático leve* (n=351) e em pacientes com comprometimento hepático moderado* (n=10) em comparação aos pacientes com função hepática normal* (n=3096) nas análises farmacocinética da população. Não foi observada nenhuma diferença clinicamente importante na depuração de nivolumabe entre pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado e pacientes com função hepática normal. Resultados similares foram observados em pacientes com CHC (comprometimento hepático leve: n=152; comprometimento hepático moderado: n=13). Nivolumabe não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático grave (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

**Critérios de disfunção hepática do Instituto Nacional do Câncer.*

- Normal: bilirrubina total e AST $\leq$ LSN;
- Leve: bilirrubina total $> 1,0$ a $1,5$ LSN ou AST $>$ LSN;
- Moderada: bilirrubina total $> 1,5 \times$ a $3 \times$ LSN e qualquer AST;
- Grave: bilirrubina total $> 3 \times$ LSN e qualquer AST.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pneumonite Imunorrelacionada

Pneumonite grave ou doença pulmonar intersticial, incluindo casos fatais, foram observadas com nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Para pneumonite de Grau 3 ou 4, nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.

Para pneumonite de Grau 2 (sintomática), nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 1 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. Após melhora, o nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide. Caso haja agravamento ou não ocorra melhora apesar do início do tratamento com corticosteroide, a dose de corticosteroide deve ser aumentada para 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente, e nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente.

Colite imunorrelacionada

Colite ou diarreia grave foi observada com nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Para diarreia ou colite de Grau 4, nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.

Para diarreia de Grau 3 observada com nivolumabe em combinação com ipilimumabe também deve ser descontinuado permanentemente e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.

Para diarreia ou colite de Grau 3, nivolumabe monoterapia deve ser suspenso e corticosteroides devem ser iniciados em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. Após melhora, o nivolumabe monoterapia poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide. Caso haja agravamento ou não ocorra melhora apesar do início do tratamento com corticosteroide, o nivolumabe monoterapia deve ser descontinuado permanentemente.

Para diarreia ou colite de Grau 2, o nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso. Diarreia ou colite persistente deve ser tratada com corticosteroide em dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. Após melhora, o nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide, se necessária. Caso haja agravamento ou não ocorra melhora apesar do início do tratamento com corticosteroide, a dose de corticosteroide deve ser aumentada para 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente, e nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente.

A adição de um agente imunossupressor alternativo à terapia com corticosteroides ou a substituição da terapia com corticosteroides, deve ser considerada em pacientes com colite imunorrelacionada refratária a corticosteroides, se outras causas forem excluídas (incluindo infecção / reativação do CMV avaliada com PCR viral na biópsia e outras etiologias virais, bacterianas e parasitárias).

Hepatite imunorrelacionada

Hepatite grave foi observada com nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Para elevação de transaminase ou de bilirrubina total de Grau 3 ou 4, nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.

Para elevação de transaminase ou bilirrubina total de Grau 2, o nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso. Elevações persistentes desses valores laboratoriais devem ser tratadas com corticosteroide em dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. Após melhora, o nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe poderá ser reiniciado depois a redução gradual do corticosteroide, se necessária. Caso haja agravamento ou não ocorra melhora apesar do início do tratamento com corticosteroide, a dose de corticosteroide deve ser aumentada para 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente e o nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente.

Nefrite ou disfunção renal imunorrelacionada

Nefrite grave e disfunção renal foram observadas com nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Para elevação de creatinina sérica de Grau 4, nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.

Para elevação de creatinina sérica de Grau 2 ou 3, nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso e terapia com corticosteroide deve ser iniciada em dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente. Após melhora, o nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide. Caso haja agravamento ou não ocorra melhora apesar do início do tratamento com corticosteroide, a dose de corticosteroide deve ser aumentada para 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente, e o nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente.

Endocrinopatias imunorrelacionadas

Endocrinopatias graves, incluindo hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência adrenal (incluindo insuficiência adrenocortical secundária), hipofisite (incluindo hipopituitarismo), diabetes mellitus e cetoacidose diabética, foram observadas com nivolumabe monoterapia ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Para hipotireoidismo sintomático, nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso e reposição de hormônio da tireoide deve ser iniciada conforme a necessidade. Para hipertireoidismo sintomático, nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso e terapia com medicação para regulação da função tireoideana deve ser iniciada,

conforme necessário. Terapia com corticosteroide em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente também deve ser considerada se houver suspeita de inflamação aguda da tireoide. Após melhora, o nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide, se necessária. O monitoramento da função tireoideana deve continuar para garantir que a reposição hormonal adequada seja utilizada. O nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente para hipertireoidismo ou hipotireoidismo que ameace a vida (Grau 4).

Para insuficiência adrenal sintomática Grau 2, nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso e reposição fisiológica de corticosteroide deve ser iniciada, conforme a necessidade. Nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente no caso de insuficiência adrenal severa (Grau 3) ou que ameace a vida (Grau 4). O monitoramento da função adrenal e dos níveis hormonais deve continuar para garantir que a reposição de corticosteroide adequada seja utilizada.

Para hipofisite sintomática Grau 2 ou 3, nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso e reposição de hormônio deve ser iniciada, conforme a necessidade. Terapia com corticosteroide em dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente também deve ser considerada se houver suspeita de inflamação aguda da hipófise. Após melhora, o nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe poderá ser reiniciado depois da redução gradual do corticosteroide, se necessária. Nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente no caso de hipofisite que ameace a vida (Grau 4). O monitoramento dos níveis hormonais e da função da hipófise deve continuar para garantir que a reposição hormonal adequada seja utilizada.

Para diabetes sintomática, nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso e reposição de insulina deve ser iniciada, conforme a necessidade. O monitoramento da glicemia deve continuar para garantir que a reposição de insulina adequada seja utilizada. O nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser descontinuado permanentemente para diabetes que ameace a vida (Grau 4).

Reações adversas cutâneas imunorrelacionadas

Erupção cutânea severa foi observada com nivolumabe. A frequência de erupção cutânea é maior quando nivolumabe é administrado em combinação com ipilimumabe (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Nivolumabe ou nivolumabe em combinação com ipilimumabe deve ser suspenso para erupção cutânea Grau 3 e descontinuado para erupção cutânea Grau 4. Erupção cutânea severa deve ser

manejada com altas doses de corticosteroide a uma dose de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

NIVOLUMABE EM MONOTERAPIA

Resumo do perfil de segurança

No conjunto de dados agrupados de nivolumabe em monoterapia nos tipos de tumores (n=5018), as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram fadiga (43%), dor musculoesquelética (27%), diarreia (25%), erupção cutânea (24%), náusea (22%), tosse (21%), prurido (19%), diminuição do apetite (17%), constipação (16%), artralgia (16%), dor abdominal (15%), dispneia (15%), infecção do trato respiratório superior (14%), pirexia (13%), vômito (13%), cefaleia (12%).

Descrição de reações adversas selecionadas - nivolumabe monoterapia

As orientações de tratamento dessas reações adversas são descritas na seção **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**.

Pneumonite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de pneumonite, incluindo doença intersticial pulmonar e infiltração pulmonar, foi de 3,3% (164/5018). A maioria dos casos foram Grau 1 ou 2 em severidade reportados em 0,9% (47/5018) e 1,6% (79/5018) dos pacientes, respectivamente. Casos Grau 3 e 4 foram reportados em 0,7% (34/5018) e $< 0,1\%$ (1/5018) dos pacientes, respectivamente. Casos Grau 5 foram reportados por $< 0,1\%$ (2/5018) dos pacientes nesses estudos.

Em estudos de carcinoma urotelial, 2 casos Grau 5 de pneumonite foram reportados nos pacientes tratados com nivolumabe monoterapia. O tempo mediano até a manifestação foi de 3,5 meses (variação: 0,2 - 19,8). Setenta pacientes (1,4%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Cento e quatro pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 1,0 mg/kg (variação: 0,4 - 25,3) por uma duração mediana de 3,1 semanas (variação: 0,1 - 13,1). A resolução ocorreu em 111 pacientes (67,7%), com um tempo mediano até a resolução de 7,0 semanas (variação: 0,1⁺ - 109,1⁺); ⁺ indica uma observação censurada.

Colite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de diarreia, colite e evacuações intestinais frequentes foi de 14,9% (746/5018). A maioria dos casos foram Grau 1 ou 2 em severidade reportados em 9,5% (478/5018) e 3,9% (196/5018) dos pacientes, respectivamente. Casos Grau 3 e 4 foram reportados em 1,4% (71/5018) e < 0,1% (1/5018) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso Grau 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação foi de 1,9 meses (variação: 1 dia - 26,9 meses). Cinquenta e seis pacientes (1,1%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Cento e quatro pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 1,0 mg/kg (variação: 0,4 - 5,1) por uma duração mediana de 2,4 semanas (variação: 0,1 - 30,7). A resolução ocorreu em 662 pacientes (89,7%), com um tempo mediano até a resolução de 3,0 semanas (variação: 0,1 - 124,4⁺).

Hepatite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de reações adversas hepáticas foi de 7,8% (391/5018). A maioria dos casos foi Grau 1 ou 2 em severidade reportados em 4,2% (210/5018) e 1,7% (485/5018) dos pacientes, respectivamente. Casos Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 1,6% (81/5018) e 0,3% (15/5018) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso Grau 5 foi relatado.

O tempo mediano até a manifestação foi de 2,3 meses (variação: 1 dia - 30,7 meses). Cinquenta e três pacientes (1,1%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Oitenta pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 1,2 mg/kg (variação: 0,4 - 14,3) por uma duração mediana de 2,6 semanas (variação: 0,1 - 22,1). A resolução ocorreu em 312 pacientes (80,8%), com um tempo mediano até a resolução de 6,1 semanas (variação: 0,1 - 126,4⁺).

Nefrite ou disfunção renal imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de nefrite e disfunção renal foi de 2,4% (122/5018). A maioria dos casos foram Grau 1 ou 2 em severidade reportados em 1,4% (69/5018) e 0,7% (33/5018) dos pacientes, respectivamente. Casos Grau 3 e 4 foram reportados em 0,4% (18/5018) e < 0,1% (2/5018) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso Grau 5 de nefrite ou disfunção renal foi relatado.

O tempo mediano até a manifestação foi de 2,8 meses (variação: 1 dia - 18,4 meses). Quinze pacientes (0,3%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Vinte e sete pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 1,0 mg/kg (variação: 0,5 - 3,6) por uma duração mediana

de 2,3 semanas (variação: 0,1 - 67,0). A resolução ocorreu em 80 pacientes (68,4%), com um tempo mediano até a resolução de 8,1 semanas (variação: 0,3 - 79,1+).

Endocrinopatias imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de distúrbios da tireoide incluindo hipotireoidismo e hipertireoidismo foi de 13,6% (683/5018). A maioria dos casos foi Grau 1 ou 2 em severidade reportados em 6,2% (311/5018) e 6,6% (330/5018) dos pacientes, respectivamente. Distúrbios da tireoide Grau 3 e 4 foram relatados em 0,8% (38/5018) e <0,1% (4/5018) dos pacientes, respectivamente.

A incidência de distúrbios hipofisários, incluindo hipofisite e hipopituitarismo foi de 0,6% (35/5018) ($\leq$ 0,1% de Grau 1, 0,3% de Grau 2, 0,2% de Grau 3 e <0,1% de Grau 4).

A incidência de distúrbios adrenais, incluindo insuficiência adrenal, insuficiência adrenocortical secundária e insuficiência adrenocortical aguda foi de 0,7% (36/5018) (<0,1% de Grau 1, 0,5% de Grau 2 e 0,2% de Grau 3).

A incidência de diabetes mellitus, incluindo diabetes mellitus Tipo 1 e cetoacidose diabética foi de 0,3% (17/5018) (<0,1% de Grau 1, <0,1% de Grau 2, 0,2% de Grau 3 e <0,1% de Grau 4). Treze pacientes (1,9%) apresentaram uma mudança do valor basal para hiperglicemia de Grau 3 ou 4 em testes laboratoriais. Nenhuma endocrinopatia Grau 5 foi relatada.

O tempo mediano até a manifestação dessas endocrinopatias foi de 2,6 meses (variação: 1 dia - 29,5). Vinte e quatro pacientes (0,5%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Trinta e sete pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 0,9 mg/kg (variação: 0,4 - 2,8) por uma duração mediana de 2,1 semanas (variação: 0,1 - 51,1). A resolução ocorreu em 329 pacientes (48,2%) com um tempo mediano de 48,6 semanas (variação: 0,4 a 204,4+).

Reações adversas cutâneas relacionadas ao sistema imunológico

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de erupção cutânea e prurido foi de 29,1% (1459/5018). A maioria dos casos foram Grau 1 em severidade relatados em 22,1% (1111/5018) dos pacientes. Casos Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 5,7% (285/5018) e 1,3% (63/5018) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso Grau 4 ou 5 foi relatado.

O tempo mediano até a manifestação foi de 1,5 meses (variação: 1 dia - 28,2meses). Trinta e cinco pacientes (0,7%) necessitaram da descontinuação permanente do nivolumabe. Quarenta e sete pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 0,9 mg/kg (variação: 0,4 - 363,6) por uma duração mediana de 2,1 semanas (variação: 0,1 - 53,6). A resolução ocorreu em 817 pacientes (64,4%), com um tempo mediano até a resolução 20,1 semanas (variação: 0,1 - 192,7+).

Reações Infusionais

Em pacientes tratados com nivolumabe em monoterapia, a incidência de hipersensibilidade/reações à infusão, incluindo reação anafilática, choque anafilático e broncoespasmo foi de 3,8% (191/5018), incluindo 9 casos Grau 3 (0,2%) e 3 Grau 4 (< 0,1%). Nenhum caso Grau 5 foi relatado.

NIVOLUMABE EM COMBINAÇÃO COM IPILIMUMABE

Resumo do perfil de segurança

Melanoma

No conjunto de dados agrupados de nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg (n=448) em melanoma, as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram erupção cutânea (52%), fadiga (46%), diarreia (43%), prurido (36%), náusea (26%), pirexia (19%), diminuição do apetite (16%), hipotireoidismo (16%), colite (15%), vômitos (14%), artralgia (13%), dor abdominal (13%), cefaleia (11%) e dispneia (10%). A maior parte dessas reações adversas foram de grau leve a moderado (Graus 1 ou 2).

Entre os 313 pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg no CA209-067, 154 (49%) tiveram o primeiro aparecimento das reações adversas Grau 3 ou 4 durante a fase inicial de combinação. Entre os 147 pacientes deste grupo que continuaram o tratamento na fase de agente único, 47 (32%) apresentaram ao menos uma reação adversa Grau 3 ou 4 durante a fase de agente único.

CCR

No conjunto de dados de nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR (n=547), com um mínimo de 17,5 meses de acompanhamento, as reações adversas mais frequentes foram fadiga (48%), erupção cutânea (34%), prurido (28%), diarreia (27%), náusea (20%), hipotireoidismo (16%), dor musculoesquelética (15%), artralgia (14%), diminuição do apetite (14%), pirexia (14%), vômitos (11%), hipertireoidismo (11%). A maior parte das reações adversas foi de grau leve a moderado (Grau 1 ou 2).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg no CA209-214, 169/547 (31%) tiveram o primeiro aparecimento de reações adversas de Grau 3 ou 4 durante a fase inicial de combinação. Entre os 382 pacientes neste grupo que continuaram o tratamento na fase de agente único, 144 (38%) apresentaram ao menos uma reação adversa de Grau 3 ou Grau 4 na fase de agente único. Com um mínimo de 60 meses de acompanhamento do estudo CA209-214 em CCR, não foram identificados novos sinais de segurança.

CHC

No conjunto de dados de nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC irressecável (n=332), as reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) foram erupção cutânea (36%), prurido (34%), fadiga (33%) e diarreia (22%). As incidências de reações adversas de Grau 3 a 5 foram de 68% para nivolumabe em combinação com ipilimumabe seguidas por nivolumabe em monoterapia, e a duração mediana da terapia foi de 4,7 meses.

No conjunto de dados de nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC previamente tratado, (n=49), as reações adversas mais comuns ($\geq 10\%$) foram erupção cutânea (47%), prurido (45%), diarreia (25%), hipotireoidismo (20%), fadiga (20%), insuficiência adrenal (14%), diminuição do apetite (12%), mal-estar (12%) e náusea (10%). A maioria das reações adversas foram leves a moderadas (Grau 1 ou 2).

CCEE e MPM

No conjunto de dados de nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCEE e MPM (n=622), com um tempo de acompanhamento mínimo de 13,1 a 22,1 meses respectivamente, as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram fadiga (32%), erupção cutânea (31%), diarreia (27%), náusea (23%), pirexia (21%), diminuição do apetite (20%), constipação (20%), dor musculoesquelética (19%), prurido (19%), hipotireoidismo (14%) e pneumonia (11%). A maioria das reações adversas foram leves a moderadas (Grau 1 ou 2). As incidências de reações adversas de Grau 3-5 foram 62% para nivolumabe em combinação com ipilimumabe e a duração mediana de tratamento foi 3,79 meses (IC de 95%: 3,52, 4,60).

CRC

No conjunto de dados de nivolumabe 3 mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg para o tratamento de primeira linha de CRC dMMR ou MSI-H (n=200), as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram fadiga (40%), diarreia (34%), prurido (27%), dor abdominal (25%) e náuseas (20%), erupção cutânea (19%), artralgia (18%), hipotireoidismo (16%), diminuição do apetite (16%), dor musculoesquelética (15%), mialgia (15%), constipação (14%), infecção do trato respiratório superior (13%), cefaleia (12%), pirexia (11%), insuficiência adrenal (10%) e vômitos (10%). A incidência de reações adversas de grau 3-5 foi de 49% para nivolumabe em associação com ipilimumabe seguido de nivolumabe em monoterapia e a duração mediana do tratamento foi de 13,5 meses.

No conjunto de dados de nivolumabe 3 mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg em CRC metastático que progrediu após o tratamento com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano (n=119), as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram fadiga (21,8%), diarreia (22,7%),

erupção cutânea (19,3%), aumento das transaminases (18,5%), prurido (16,8%), pirexia (15,1%), hipotireoidismo (13,4%), náuseas (13,4%) e hipertireoidismo (10,9%). A maioria das reações adversas foi leve a moderada (Grau 1 ou 2).

Descrição das reações adversas – nivolumabe em combinação com ipilimumabe

As diretrizes de tratamento dessas reações adversas são descritas em “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

Pneumonite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em melanoma, a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial, correspondeu a 7,8% (35/448). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 4,7% (21/448), 1,1% (5/448) e 0,2% (1/448) dos pacientes, respectivamente. Um dos casos de pneumonite de Grau 3 se agravou ao longo de 11 dias, com um resultado fatal.

O tempo mediano até a manifestação foi de 2,6 meses (variação: 0,7 - 12,6). Nove pacientes (2,0%) exigiram descontinuação permanente do nivolumabe em combinação com o ipilimumabe. Vinte e dois pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 1,2 mg/kg (variação: 0,4 - 5,0) por uma duração mediana de 4,2 semanas (variação: 0,7 - 106,6). A resolução ocorreu em 33 pacientes (94%) com um tempo mediano até a resolução de 6,1 semanas (variação: 0,3 - 35,1).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC irressecável, a incidência de pneumonite foi de 2,1% (7/332). Foram relatados casos de Grau 2 e Grau 3 em 1,2% (4/332) e 0,3% (1/332) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado neste estudo. O tempo mediano até o início foi de 2,1 meses (intervalo: 1,1-7,7). A resolução ocorreu em 5 pacientes (71,4%), com um tempo mediano de resolução de 16,1 semanas (intervalo: 3,9-100,1+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC previamente tratados, a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial foi de 8,2% (4/49). Casos de Grau 3 e Grau 4 foram reportados em 4,1% (2/49) e 2,0% (1/49) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 3 ou 5 foi reportado neste estudo. O tempo mediano até o início foi de 4,9 meses (variação: 1,2 a 17,5). A resolução ocorreu em 4 pacientes (100%) com um tempo mediano de 3,2 semanas (variação: 2,4 a 9,0).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR, a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial, correspondeu a 6,2% (34/547).

Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 3,1% (17/547) e 1,1% (6/547) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou Grau 5 foi reportado neste estudo. A mediana para aparecimento foi de 2,6 meses (variação: 0,25 – 20,6). A resolução ocorreu em 31 pacientes (91,2%) com um tempo mediano até a resolução de 6,1 semanas (variação: 0,7 - 85,9+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCEE e MPM, a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial, foi de 7,4% (46/622). Foram relatados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 3,7% (23/622), 1,1% (7/622) e 0,6% (4/622) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 2,7 meses (variação: 0,3-20,8). A resolução ocorreu em 33 pacientes (71,7%) com um tempo mediano até a resolução de 7,1 semanas (variação: 0,1⁺ - 119,3⁺).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg no tratamento de primeira linha do CRC metastático que progrediu após o tratamento com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, a incidência de pneumonite foi de 5% (6/119). Casos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 1,7% (2/119) e 0,8% (1/119) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de grau 4 ou 5 foi relatado neste estudo. O tempo mediano para o início foi de 2,4 meses (variação: 0,9-3,4). A resolução ocorreu em 5 pacientes (83%) com um tempo mediano de resolução de 4,5 semanas (intervalo: 1-49,4+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg no tratamento de primeira linha de CRC metastático ou irressecável, a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial, foi de 2,5% (5/200). Casos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 0,5% (1/200) e 1,0% (2/200) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de grau 4 ou grau 5 foi relatado neste estudo. O tempo médio para o início foi de 1,4 meses (intervalo: 1,2-2,8). A resolução ocorreu em 5 pacientes (100%) com um tempo mediano para resolução de 7,1 semanas (intervalo: 4,0-20,1).

Colite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em melanoma, a incidência de diarreia ou colite correspondeu a 46,7% (209/448). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 13,6% (61/448), 15,8% (71/448) e 0,4% (2/448) dos pacientes, respectivamente. Não houve relato de nenhum caso de Grau 5.

O tempo mediano até a manifestação foi de 1,2 meses (variação: 1 dia - 22,6 meses). Setenta e três pacientes (16,3%) exigiram descontinuação permanente do nivolumabe em combinação com o ipilimumabe. Noventa e seis pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 1,1 mg/kg (variação: 0,3 - 12,5)

por uma duração mediana de 4,4 semanas (variação: 0,1 - 130,1). A resolução ocorreu em 186 pacientes (89%) com um tempo mediano até a resolução de 3,0 semanas (variação: 0,1 - 159,4⁺). Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC irresssecável, a incidência de diarreia ou colite foi de 16,9% (56/332). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 5,4% (18/332) e 5,1% (17/332) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado neste estudo. O tempo mediano até o início foi de 1,4 meses (intervalo: 0,1-21,5). A resolução ocorreu em 51 pacientes (91,1%), com um tempo mediano de resolução de 3,6 semanas (intervalo: 0,3-170,0⁺).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC previamente tratados, a incidência de diarreia ou colite foi de 26,5% (13/49) dos pacientes. Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 2,0% (1/49) e 6,1% (3/49) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado no estudo. O tempo mediano até a manifestação foi de 1,7 mês (variação: 0,1 – 20,7). A resolução ocorreu em 13 pacientes (100%) com um tempo mediano até a resolução de 4,3 semanas (variação: 0,6 – 76,1).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR, a incidência de diarreia ou colite foi de 28,2% (154/547). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 10,4% (57/547) e 4,9% (27/547) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação foi de 1,2 mês (variação: 0,0 – 24,7). A resolução ocorreu em 140 pacientes (91,5%) com um tempo mediano até a resolução de 2,4 semanas (variação: 0,1 - 103,1⁺).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCEE e MPM, a incidência de diarreia ou colite foi de 16,7% (104/622). Foram relatados casos de Grau 2 e Grau 3 em 5,5% (34/622) e 3,4% (21/622) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 3,3 meses (variação: 0,0-21,7). A resolução ocorreu em 98 pacientes (94,2%) com um tempo mediano até a resolução de 3,1 semanas (variação: 0,1-100,0⁺).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg / kg em combinação com ipilimumabe 1 mg / kg em CRC previamente tratado que progrediu após o tratamento com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, a incidência de diarreia ou colite foi de 22,7% (27/119). Casos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 4,2% (5/119) e 3,4% (4/119) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de grau 4 ou 5 foi relatado. O tempo mediano para o início foi de 2,1 meses (variação: 0,1-9,5). A resolução ocorreu em 25 pacientes (96,2%) com um tempo médio de resolução de 1,5 semanas (variação: 0,1-28,4).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg no tratamento de primeira linha do CRC metastático ou irresssecável, a incidência de diarreia ou colite foi de 23% (46/200). Casos de grau 2, grau 3 e grau 4 foram relatados em 5,0% (10/200), 4,0% (8/200) e 0,5% (1/200) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano para o início foi de 2,8

meses (variação: 0,1-18,5). A resolução ocorreu em 43 pacientes (93,5%) com um tempo mediano de resolução de 4,1 semanas (intervalo: 0,1-93,0+).

Hepatite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em melanoma, a incidência de anormalidades no teste de função hepática correspondeu a 29,5% (132/448). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 6,7% (30/448), 15,4% (69/448) e 1,8% (8/448) dos pacientes, respectivamente. Não houve relato de nenhum caso de Grau 5.

O tempo mediano até a manifestação foi de 1,5 meses (variação: 1 dia - 30,1 meses). Quarenta e um pacientes (9,2%) exigiram descontinuação permanente do nivolumabe em combinação com o ipilimumabe. Sessenta pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 1,2 mg/kg (variação: 0,4 - 5,2) por uma duração mediana de 3,8 semanas (variação: 0,1 - 138,1). A resolução ocorreu em 124 pacientes (94%) com um tempo mediano até a resolução de 5,1 semanas (variação: 0,1 - 106,9).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC irressecável, a incidência de alterações no teste de função hepática foi de 34,3% (114/332). Foram relatados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 8,4% (28/332), 14,2% (47/332) e 2,7% (9/332) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 5 foi relatado neste estudo. O tempo mediano até o início foi de 1,1 meses (intervalo: 0,2-20,4). A resolução ocorreu em 94 pacientes (82,5%), com um tempo mediano de resolução de 6,0 semanas (intervalo: 0,4+-129,3+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC previamente tratados, a incidência de anormalidades no teste de função hepática foi de 26,5% (13/49). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 4,1% (2/49), 20,4% (10/49) e 2,0% (1/49) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação foi de 1,2 meses (variação: 0,7 – 3,7). A resolução ocorreu em 12 pacientes (92,3%) com um tempo mediano até a resolução de 3,1 semanas (variação: 0,4 – 58,7).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR, a incidência de anormalidades no teste de função hepática foi de 18,5% (101/547). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 4,8% (26/547), 6,6% (36/547) e 1,6% (9/547) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação foi de 2,0 meses (variação: 0,4 - 26,8). A resolução ocorreu em 86 pacientes (85,1%) com um tempo mediano até a resolução de 6,1 semanas (variação: 0,1⁺ - 82,9⁺).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCEE e MPM, a incidência de anormalidades em testes de função hepática foi de 12,5% (78/622). Foram relatados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 2,3% (14/622), 4,3% (27/622) e 0,5% (3/622)

dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 1,4 meses (variação: 0,2-20,3). A resolução ocorreu em 68 pacientes (87,2%) com um tempo mediano até a resolução de 4,1 semanas (variação: 1,0-78,3+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg em CRC previamente tratado, a incidência de alterações nos testes da função hepática foi de 19,3% (23/119). Casos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 3,4% (4/119) e 10,9% (13/119) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de grau 4 ou 5 foi relatado. O tempo mediano para o início foi de 1,6 meses (variação: 0,3-9,8). A resolução ocorreu em 17 pacientes (73,9%) com um tempo mediano de resolução de 5 semanas (intervalo: 0,3-65,9+). Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg no tratamento de primeira linha de CRC metastático ou irresssecável, a incidência de alterações nos testes da função hepática foi de 19,5% (39/200). Casos de grau 2, grau 3 e grau 4 foram relatados em 7,5% (15/200), 4,0% (8/200) e 0,5% (1/200) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano para o início foi de 2,8 meses (variação: 0,4-15,8). A resolução ocorreu em 36 pacientes (92,3%) com um tempo médio de resolução de 7,1 semanas (intervalo: 0,9-98,3+).

Nefrite ou disfunção renal imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em melanoma, a incidência de nefrite e disfunção renal correspondeu a 5,1% (23/448). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 1,6% (7/448), 0,9% (4/448) e 0,7% (3/448) dos pacientes, respectivamente. Não houve relato de nenhum caso de Grau 5.

O tempo mediano até a manifestação foi de 2,6 meses (variação: 0,5 - 21,8). Cinco pacientes (1,1%) exigiram descontinuação permanente do nivolumabe em combinação com o ipilimumabe. Quatro pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 2,1 mg/kg (variação: 1,2 - 6,6) por uma duração mediana de 2,5 semanas (variação: 0,1 - 6,9). Ocorreu resolução em 21 pacientes (91%) com um tempo mediano até a resolução de 2,1 semanas (variação: 0,1 - 125,1+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC irresssecável, a incidência de nefrite ou disfunção renal foi de 1,8% (6/332). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 0,6% (2/332) e 0,3% (1/332) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado neste estudo. O tempo mediano até o início foi de 2,9 meses (intervalo: 0,4-13,4). A resolução ocorreu em 6 pacientes (100%), com um tempo mediano de resolução de 3,6 semanas (intervalo: 0,6-23,9).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC previamente tratados, a incidência de nefrite ou disfunção renal foi 0% (0/49).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR, a incidência de nefrite ou disfunção renal foi de 8,8% (48/547). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 4,4% (24/547), 0,7% (4/547) e 0,5% (3/547) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação foi de 2,1 meses (variação: 0,0 - 16,1). A resolução ocorreu em 37 pacientes (77,1%) com um tempo mediano até a resolução de 13,2 semanas (variação: 0,1⁺ - 106,0⁺).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCEE e MPM, a incidência de disfunção renal foi de 3,7% (23/622). Foram relatados casos de Grau 2 e Grau 3 em 1,4% (9/622) e 1,0% (6/622) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 2,8 meses (variação: 0,3-14,4). A resolução ocorreu em 17 pacientes (73,9%) com um tempo mediano até a resolução de 9,6 semanas (variação: 0,7-142,3⁺).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg em CRC previamente tratado, a incidência de nefrite ou disfunção renal foi de 5% (6/119). Casos de grau 4 foram relatados em 1,7% (2/119) dos pacientes. Nenhum caso de grau 2, 3 ou 5 foi relatado. O tempo mediano para o início foi de 2,9 meses (intervalo: 0,3-8,3). A resolução ocorreu em 5 pacientes (83,3%) com um tempo mediano para resolução de 6,3 semanas (intervalo: 2,7-20,6⁺).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg no tratamento de primeira linha do CRC metastático ou irresssecável, a incidência de nefrite ou disfunção renal foi de 3,5% (2/200). Casos de grau 2 e grau 4 foram relatados em 0,5% (1/200) e 0,5% (1/200) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de grau 3 ou 5 foi relatado. O tempo mediano para o início foi de 4,6 meses (variação: 0,6-17,5). A resolução ocorreu em 7 pacientes (100,0%) com um tempo mediano de resolução de 1,1 semanas (intervalo: 0,3-12,3).

Endocrinopatias imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em melanoma, a incidência de distúrbios da tireoide correspondeu a 25,2% (113/448). Distúrbios da tireoide de Grau 2 ou Grau 3 foram relatados em 14,5% (65/448) e 1,3% (6/448) dos pacientes. Hipofisite de Grau 2 e Grau 3 ocorreu em 5,8% (26/448) e 2,0% (9/448) dos pacientes, respectivamente. Hipopituitarismo Grau 2 e Grau 3 ocorreram em 0,4% (2/448) e 0,7% (3/448) dos pacientes, respectivamente. Insuficiência adrenal de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 ocorreram em 1,6% (7/448), 1,3 (6/448) e em 0,2% (1/448) dos pacientes, respectivamente. Diabetes mellitus de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 e cetoacidose diabética de Grau 4 foram cada relatadas em 0,2% (1/448) dos pacientes. Não houve relato de nenhuma endocrinopatia de Grau 5.

O tempo mediano até o início dessas endocrinopatias foi de 1,9 meses (variação: 1 dia - 28,1 meses). Doze pacientes (2,7%) exigiram descontinuação permanente do nivolumabe em combinação com o ipilimumabe. Trinta e oito pacientes receberam corticosteroides em altas doses

(no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 1,0 mg/kg (variação: 0,4 - 9,3) por uma duração mediana de 2,8 semanas (variação: 0,1 - 12,7). A resolução ocorreu em 64 pacientes (45,0%). O tempo até a resolução variou de 0,4 a 155,4⁺ semanas.

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC irresssecável, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 28,3% (94/332). Distúrbios da tireoide de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 16,6% (55/332) e 3,6% (12/332) dos pacientes, respectivamente. Hipofisite (incluindo hipofisite linfocítica) ocorreu em 2,1% (7/332) dos pacientes. Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 1,2% (4/332) e 0,9% (3/332) dos pacientes, respectivamente. Hipopituitarismo de Grau 3 ocorreu em 0,3% (1/332) dos pacientes. Insuficiência adrenal de Grau 2 e Grau 3 (incluindo insuficiência adrenocortical secundária, insuficiência adrenocortical aguda, diminuição de corticotrofina no sangue e insuficiência adrenal imunomediada) ocorreu em 3,0% (10/332) e 1,2% (4/332) dos pacientes, respectivamente. Diabetes mellitus de Grau 3 (incluindo diabetes mellitus tipo 1 e cetoacidose diabética) ocorreu em 0,6% (2/332) dos pacientes. O tempo mediano até o início dessas endocrinopatias foi de 2,0 meses (intervalo: 0-23,5). A resolução ocorreu em 43 pacientes (45,7%). O tempo para resolução variou de 0,6 a 191,1⁺ semanas.

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC previamente tratados, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 22,4% (11/49). Distúrbios da tireoide de Grau 2 foram relatados em 16,3% (8/49) dos pacientes. Hipofisite ocorreu em 0% (0/49) dos pacientes. Hipopituitarismo ocorreu em 2,0% (1/49) dos pacientes. Insuficiência adrenal ocorreu em 14,3% (7/49) dos pacientes. Casos de Grau 2 e Grau 3 de insuficiência adrenal foram relatados em 12,2% (6/49) e 2,0% (1/49) dos pacientes, respectivamente. Diabetes mellitus ocorreu em 0% (0/49) dos pacientes. Nenhum caso de endocrinopatia de Grau 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação dessas endocrinopatias foi de 2,8 meses (variação: 1,3-16,2). A resolução ocorreu em 5 pacientes (31,3%). O tempo até a resolução variou de 1,9 a 145,6⁺ semanas.

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 27,2% (149/547). Distúrbios da tireoide de Grau 2 ou Grau 3 foram relatados em 15,7% (86/547) e 1,3% (7/547) dos pacientes, respectivamente. Hipofisite ocorreu em 4,0% (22/547) dos pacientes. Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 0,5% (3/547), 2,4% (13/547) e 0,4% (2/547) dos pacientes, respectivamente. Hipopituitarismo de Grau 2 ocorreu em 0,4% (2/547) dos pacientes. Insuficiência adrenal de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 (incluindo insuficiência adrenocortical secundária) ocorreu em 2,9% (16/547), 2,2% (12/547) e 0,4% (2/547) dos pacientes, respectivamente. Diabetes mellitus, incluindo diabetes mellitus Tipo 1 (3 de Grau 2, 2 de Grau 3 e 3 de Grau 4) e cetoacidose diabética (1 de Grau 4) foram relatadas. Nenhum caso de endocrinopatia de Grau 5 foi relatado. O tempo mediano até a

manifestação dessas endocrinopatias foi de 1,9 mês (variação: 0.0-22,3). A resolução ocorreu em 76 pacientes (42,7%). O tempo até a resolução variou de 0,4 a 130,3⁺ semanas.

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCEE e MPM, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 18,2% (113/622). Foram relatados distúrbios da tireoide de Grau 2 e Grau 3 em 7,9% (49/622) e 0,5% (3/622) dos pacientes, respectivamente. Ocorreu hipofisite em 2,4% (15/622) dos pacientes. Foram relatados casos de Grau 2 em 1,3% (8/622) dos pacientes. Ocorreu hipopituitarismo de Grau 2 e Grau 3 em 1,3% (8/622) e 1,3% (8/622) dos pacientes, respectivamente. Ocorreu insuficiência adrenal de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 (incluindo insuficiência adrenocortical secundária) em 2,3% (14/622), 1,3% (8/622) e 0,2% (1/622) dos pacientes, respectivamente. Foram relatados casos de diabetes mellitus, incluindo diabetes mellitus tipo 1 e diabetes mellitus tipo 1 fulminante (3 pacientes de Grau 2 e 2 de Grau 3). O tempo mediano até o início dessas endocrinopatias foi de 2,4 meses (variação: 0,4-20,8). A resolução ocorreu em 42 pacientes (30%). O tempo até a resolução variou de 0,3 a 154,0⁺ semanas.

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg em CRC previamente tratados, a incidência de doenças da tireoide foi de 20,2% (24/119). Distúrbios tireoidianos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 10,9% (13/119) e 2,5% (3/119) dos pacientes, respectivamente. A hipofisite ocorreu em 2,5% (3/119) dos pacientes. Casos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 0,8% (1/119) e 1,7% (3/119) dos pacientes, respectivamente. O hipopituitarismo de grau 2 e grau 3 ocorreu em 0,8% (1/119) e 0,8% (1/119) dos pacientes, respectivamente. A insuficiência adrenal de grau 2 e grau 3 (incluindo insuficiência adrenocortical secundária) ocorreu em 4,2% (5/119) e 1,7% (2/119) dos pacientes, respectivamente. Diabetes mellitus não foi relatado. Nenhuma endocrinopatia de grau 5 foi relatada. O tempo mediano para o início dessas endocrinopatias foi de 2,1 meses (intervalo: 0,7-9,8). A resolução ocorreu em 12 pacientes (40%). O tempo para resolução variou de 1,6 a 93,1⁺ semanas.

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg no tratamento de primeira linha de CRC metastático ou irressecável, a incidência de doenças da tireoide foi de 24% (48/200). Distúrbios tireoidianos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 10,0% (20/200) e 1,5% (3/200) dos pacientes, respectivamente. A hipopituitarismo ocorreu em 4,5% (9/200) dos pacientes. Casos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 1,5% (3/200) e 2,0% (4/200) dos pacientes, respectivamente. O hipopituitarismo de grau 3 ocorreu em 0,5% (1/200) dos pacientes. A insuficiência adrenal de grau 2 e grau 3, incluindo diminuição da corticotropina no sangue e insuficiência adrenocortical secundária, ocorreu em 6,0% (12/200) e 3,0% (6/200) dos pacientes, respectivamente. Diabetes mellitus, incluindo diabetes mellitus tipo 1 e ceto-acidose diabética, ocorreu em 1,0% (2/200) dos pacientes (2 Grau 2). O tempo mediano para o início dessas

endocrinopatias foi de 2,9 meses (variação: 0,7-23,5). A resolução ocorreu em 27 pacientes (40,3%). O tempo para resolução variou de 0,9+ a 201,6+ semanas.

Reações adversas cutâneas imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em melanoma, a incidência de erupção cutânea correspondeu a 65,0% (291/448). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 20,3% (91/448) e 7,6% (34/448) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado.

O tempo mediano até a manifestação foi de 0,5 mês (variação: 1 dia - 19,4 meses). Quatro pacientes (0,9%) exigiram descontinuação permanente do nivolumabe em combinação com o ipilimumabe. Vinte e um pacientes receberam corticosteroides em altas doses (no mínimo 40 mg de equivalentes de prednisona) a uma dose inicial mediana de 0,9 mg/kg (variação: 0,3 - 1,8) por uma duração mediana de 1,6 semanas (variação: 0,3 - 17,0). A resolução ocorreu em 191 pacientes (66%) com um tempo mediano até a resolução de 11,4 semanas (variação: 0,1 - 150,1+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC irressecável, a incidência de erupção cutânea (rash) foi de 51,8% (172/332). Foram relatados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 18,7% (62/332), 5,4% (18/332) e 0,3% (1/332) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 5 foi relatado neste estudo. O tempo mediano até o início foi de 0,7 meses (intervalo: 0-23,9). A resolução ocorreu em 119 pacientes (69,6%), com um tempo mediano de resolução de 15,7 semanas (intervalo: 0,1-170,7+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC previamente tratados, a incidência de erupção cutânea foi de 59,2% (29/49). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 16,3% (8/49) e 8,2% (4/49) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação foi de 0,7 mês (variação: 0,0 – 6,7). A resolução ocorreu em 16 pacientes (55,2%) com um tempo mediano até a resolução de 63,1 semanas (variação: 0,6 – 149,1+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR, a incidência de erupção cutânea foi de 48,8% (267/547). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 13,7% (75/547) e 3,7% (20/547) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado. O tempo mediano até a manifestação foi de 0,9 mês (variação: 0,0 - 17,9). A resolução ocorreu em 192 pacientes (72,2%) com um tempo mediano até a resolução de 11,6 semanas (variação: 0,1 - 126,7+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCEE e MPM, a incidência de erupção cutânea foi de 35,0% (218/622). Foram relatados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 11,3% (70/622), 3,4% (21/622) e 0,2% (1/622) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 1,1 meses (variação: 0,0-22,3). A resolução

ocorreu em 148 pacientes (68,2%) com um tempo mediano até a resolução de 11,9 semanas (variação: 0,3-146,6+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg em CRC previamente tratado, a incidência de erupção cutânea foi de 28,6% (34/119). Casos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 9,2% (11/119) e 4,2% (5/119) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de grau 4 ou 5 foi relatado. O tempo médio para o início foi de 1,2 meses (variação: 0,1-8,8). A resolução ocorreu em 24 pacientes (70,6%) com um tempo médio de resolução de 9 semanas (intervalo: 0,4 -106+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg no tratamento de primeira linha do CRC metastático ou irresssecável, a incidência de erupção cutânea foi de 34,5% (69/200). Casos de grau 2 e grau 3 foram relatados em 7,5% (15/20) e 2,5% (5/200) dos pacientes, respectivamente. O tempo médio para o início foi de 1,2 meses (variação: 0,0-14,6). A resolução ocorreu em 52 pacientes (75,4%) com um tempo médio de resolução de 11,9 semanas (intervalo: 0,1-154,6+).

Reações à infusão

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em melanoma, a incidência de reações de hipersensibilidade/reações à infusão correspondeu a 3,8% (17/448); todos foram de Grau 1 ou 2 em termos de gravidade. Casos de Grau 2 foram relatados em 2,2% (10/448) dos pacientes. Não houve nenhum relato de caso de Grau 3-5.

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC irresssecável, a incidência de hipersensibilidade/reações à infusão foi de 2,4% (8/332); todos foram de Grau 1, 2 ou 3 em gravidade. Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 1,5% (5/332) e 0,3% (1/332) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado.

Em pacientes tratados com nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC previamente tratados, a incidência de hipersensibilidade/reações à infusão foi de 8,2% (4/49); todas foram de Grau 1 ou 2 em gravidade. Nenhum caso de Grau 3 - 5 foi relatado.

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR, a incidência de hipersensibilidade/reações à infusão foi de 4,0% (22/547); todas foram de Grau 1 ou 2 em gravidade. Casos de Grau 2 foram relatados em 2,4% (13/547) dos pacientes. Nenhum caso de Grau 3 - 5 foi relatado.

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCEE e MPM, a incidência de hipersensibilidade/ reações à infusão foi de 7,2% (45/622); foram relatados casos de Grau 1, Grau 2 e Grau 3 em 3,4% (21/622), 3,2% (20/622) e 0,6% (4/622) dos pacientes, respectivamente.

Em pacientes tratados com nivolumabe 3 mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg em CRC previamente tratado, a incidência de hipersensibilidade/reações à infusão foi de 3,4% (4/119); todos eram de gravidade grau 2. Nenhum caso de grau 3-5 foi relatado.

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg no tratamento de primeira linha de CRC metastático ou irresssecável, a incidência de reações de hipersensibilidade/infusão foi de 4,0% (8/200); todos eram de gravidade grau 1 ou 2. Casos de grau 2 foram relatados em 2,5% (5/200) dos pacientes.

NIVOLUMABE EM COMBINAÇÃO COM IPILIMUMABE E QUIMIOTERAPIA

Resumo do perfil de segurança

CPCNP

No conjunto de dados de nivolumabe 360 mg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP (n=358), as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram fadiga (36%), náusea (26%), erupção cutânea (25%), diarreia (20%), prurido (18%), diminuição do apetite (16%), hipotireoidismo (15%) e vômito (13%). A maior parte das reações adversas foi leve a moderada (Grau 1 ou 2). A duração mediana da terapia foi de 6,1 meses (IC de 95% 4,93, 7,06) para nivolumabe em combinação com ipilimumabe e 2,4 meses (IC de 95% 2,30, 2,83) para quimioterapia à base de platina.

Descrição das reações adversas – nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia

As diretrizes de tratamento dessas reações adversas são descritas em “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

Pneumonite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP avançado ou metastático, a incidência de pneumonite, incluindo pneumopatia intersticial, foi de 5,3% (19/358). Casos de Grau 2, 3 e 4 foram relatados em 2,2% (8/358), 1,1% (4/358) e 0,6% (2/358) dos pacientes, respectivamente. Não foram relatados casos de Grau 5. O tempo mediano até o início foi de 18,1 semanas (variação: 0,6-52,4). Houve resolução em 14 pacientes (74%), com um tempo mediano até resolução de 4,3 semanas (variação: 0,7-27,9+).

Colite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP avançado ou metastático, a incidência de diarreia ou colite foi de 22,3% (80/358). Casos de Grau 2, 3, 4 e 5 foram relatados em 7% (25/358), 5% (18/358), 0,3% (1/358) e 0,3% (1/358) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi 5,1 semanas (variação: 0,1-53,6). Houve resolução em 70 pacientes (87,5%) com um tempo mediano até resolução de 1,4 semana (variação: 0,1-76,9⁺).

Hepatite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP avançado ou metastático, a incidência de anormalidades no teste de função hepática correspondeu a 13,4% (48/358). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram reportados em 3,1% (11/358), 3,4% (12/358), e 1,1% (4/358) dos pacientes, respectivamente. Não foram relatados casos de Grau 5. O tempo mediano até o início foi de 10,6 semanas (variação: 1,1-68,3). Houve resolução em 37 pacientes (80,4%) com um tempo mediano até resolução de 5 semanas (variação: 0,3⁺-45,0⁺).

Nefrite ou disfunção renal imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP avançado ou metastático, a incidência de nefrite ou disfunção renal foi de 7% (25/358). Casos de Grau 2, 3 e 4 foram relatados em 2,2% (8/358), 1,7% (6/358) e 0,6% (2/358) dos pacientes, respectivamente. Não foram relatados casos de Grau 5. O tempo mediano até o início foi 10,6 semanas (variação: 0,1-51,3). Houve resolução em 14 pacientes (56%) com um tempo mediano até resolução de 6,3 semanas (variação: 0,1⁺-82,9⁺).

Endocrinopatias imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP avançado ou metastático, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 24% (86/358). Casos de Grau 2 e 3 de distúrbios da tireoide foram relatados em 12,3% (44/358) e 0,3% (1/358) dos pacientes, respectivamente. Houve hipofisite em 1,4% (5/358) dos pacientes. Casos de Grau 2 e 3 foram relatados em 0,6% (2/358) e 0,8% (3/358) dos pacientes, respectivamente. Houve hipopituitarismo de Grau 2 em 0,3% (1/358) dos pacientes. Casos de insuficiência adrenal de Grau 2 e 3 ocorreram em 1,7% (6/358) e 1,4% (5/358) dos pacientes, respectivamente. Diabetes mellitus, incluindo diabetes mellitus tipo 1, não foi relatado. Não foi relatada endocrinopatia de Grau 5. O tempo mediano até início destas endocrinopatias foi de 12,1

semanas (variação: 1,9-58,3). Houve resolução em 30 pacientes (35,3%). O tempo até resolução varia de 1,4 a 72,4+ semanas.

Reações adversas cutâneas imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP avançado ou metastático, a incidência de erupção cutânea foi de 37,7% (135/358). Casos de Grau 2, 3 e 4 foram relatados em 11,5% (41/358), 4,2% (14/358) e 0,3% (1/358) dos pacientes, respectivamente. Não foram relatados casos de Grau 5. O tempo mediano até o início foi 3,3 semanas (variação: 0,1-83,1). Houve resolução em 96 pacientes (71,6%) com um tempo mediano até resolução de 9,4 semanas (variação: 0,1⁺-84,1⁺).

Reações à infusão

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP avançado ou metastático, a incidência de hipersensibilidade / reações à infusão foi de 4,7% (17/358). Casos de Grau 2, 3 e 4 foram relatados em 2,2% (8/358), 0,3% (1/358) e 0,3% (1/358) dos pacientes, respectivamente. Não foram relatados casos de Grau 5.

NIVOLUMABE EM COMBINAÇÃO COM CABOZANTINIBE

Resumo do perfil de segurança

CCR

No conjunto de dados de nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas em combinação com cabozantinibe 40 mg uma vez ao dia em CCR (n=320), com um acompanhamento mínimo de 10,6 meses, as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram diarreia (63,8%), fadiga (50,6%), síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar (40,0%), estomatite (36,6%), hipertensão (35,6%), erupção cutânea (35,6%), hipotireoidismo (34,1%), dor musculoesquelética (33,4%), diminuição do apetite (28,1%), náusea (26,6%), disgeusia (23,8%), dor abdominal (21,9%), infecção do trato respiratório superior (20,0%), disfonia (17,2%), vômitos (17,2%), cefaléia (15,6%), dispepsia (15,0%), tontura (12,8%), constipação (12,2%), pirexia (12,2%), espasmo muscular (11,9%), edema (11,6%), dispnéia (10,6%), proteinúria (10,3%), e hipertireoidismo (10,0%). A maioria das reações adversas foi leve a moderada (Grau 1 ou 2).

As frequências de reações adversas do parágrafo acima são baseadas na causalidade e taxas de incidência dos eventos adversos.

Descrição das reações adversas selecionadas - nivolumabe em combinação com cabozantinibe

As diretrizes de tratamento para essas reações adversas estão descritas na seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.

Pneumonite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em combinação com cabozantinibe 40 mg em CCR, a incidência de pneumonite incluindo doença pulmonar intersticial foi 5,3% (17/320). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 1,9% (6/320) e 1,6% (5/320) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado nesse estudo. O tempo mediano até o início foi 24 semanas (variação: 12,3 - 74,3 semanas). A resolução ocorreu em 12 pacientes (70,6%) com um tempo mediano até a resolução de 6,36 semanas (variação: 0,1⁺ - 36,9⁺ semanas).

Colite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em combinação com cabozantinibe 40 mg em CCR, a incidência de diarreia, colite, evacuações frequentes ou enterite foi 57,5% (184/320). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 25% (80/320) e 5,3% (17/320) dos pacientes, respectivamente. Casos de Grau 4 foram relatados em 0,6% (2/320). Nenhum caso de Grau 5 foi relatado. O tempo mediano até o início foi 12,36 semanas (variação: 0,3 - 75,7 semanas). A resolução ocorreu em 127 pacientes (69,4%) com um tempo mediano até a resolução de 11,14 semanas (variação: 0,1 - 109,1⁺ semanas).

Hepatite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em combinação com cabozantinibe 40 mg em CCR, a incidência de anormalidades no teste de função hepática foi 40% (128/320). Casos de Grau 2, Grau 3, e Grau 4 foram relatados em 15% (48/320), 9,7% (31/320), e 0,6% (2/320) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 5 foi relatado. O tempo mediano até o início foi 8,14 semanas (variação: 0,1 - 88,3 semanas). A resolução ocorreu em 99 pacientes (77,3%) com um tempo mediano até a resolução de 9,14 semanas (variação: 0,1 - 65,7⁺ semanas).

Enzimas hepáticas elevadas quando nivolumabe é combinado com cabozantinibe em CCR

Em um estudo clínico de pacientes sem tratamento anterior com CCR que receberam nivolumabe em combinação com cabozantinibe, uma incidência maior de ALT elevada (9,8%) e AST elevada

(7,9%) de Graus 3 e 4 foi observada. Em pacientes com ALT ou AST elevadas (n=83) de Grau ≥ 2 : o tempo mediano até o início foi 2,3 meses (variação: 2,0 a 88,3 semanas), 28% receberam corticosteroides por uma duração mediana de 1,7 semanas (variação: 0,9 a 52,3 semanas), e resolução para Graus 0-1 ocorreu em 89% com um tempo mediano até a resolução de 2,1 semanas (variação: 0,4 a 83,6⁺ semanas). Entre os 44 pacientes que tiveram a reintrodução de nivolumabe (n=11) ou cabozantinibe (n=9) em monoterapia ou de ambos (n=24), a recorrência de ALT ou AST aumentada de Grau ≥ 2 foi observada em 2 pacientes recebendo nivolumabe, 2 pacientes recebendo cabozantinibe e 7 pacientes recebendo nivolumabe e cabozantinibe. Não houve nenhum evento hepático de Grau 5.

Nefrite e disfunção renal imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em combinação com cabozantinibe 40 mg em CCR, a incidência de nefrite, nefrite imunorrelacionada, insuficiência renal, lesão renal aguda, creatinina sanguínea aumentada ou ureia do sangue aumentada foi 9,7% (31/320). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 3,4% (11/320) e 1,3% (4/320), respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou 5 foi relatado. O tempo mediano até o início foi 14,14 semanas (variação: 2,1 - 86 semanas.). A resolução ocorreu em 21 pacientes (70%) com um tempo mediano até a resolução de 3,5 semanas (variação: 0,6 - 83,9⁺ semanas).

Endocrinopatias imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em combinação com cabozantinibe 40 mg em CCR, a incidência de distúrbios da tireoide foi 42,2% (135/320). Distúrbios da tireoide de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 21,9% (70/320) e 0,9% (3/320) dos pacientes, respectivamente. Hipofisite ocorreu em 0,6% (2/320) dos pacientes. Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 0,3% (1/320), e 0,3% (1/320) dos pacientes, respectivamente. Insuficiência adrenal de Grau 2 e Grau 3 (incluindo insuficiência adrenocortical secundária) ocorreu em 1,9% (6/320) e 1,9% (6/320) dos pacientes, respectivamente. Nenhuma endocrinopatia de Grau 4 ou 5 foi relatada. O tempo mediano até o início dessas endocrinopatias foi 12,4 semanas (variação: 2,0-84,7 semanas). A resolução ocorreu em 47 pacientes (34,3%). O tempo até a resolução variou de 0,9 a 101,4⁺ semanas.

Reações adversas cutâneas imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em combinação com cabozantinibe 40 mg em CCR, a incidência de erupção cutânea foi 62,2% (199/320). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 22,5% (72/320) e 10,6% (34/320) dos pacientes, respectivamente. Nenhum caso de Grau 4 ou

5 foi relatado. O tempo mediano até o início foi 6,14 semanas (variação: 0,1 - 92,3 semanas). A resolução ocorreu em 131 pacientes (65,8%) com um tempo mediano até a resolução de 17,71 semanas (variação: 0,1 - 106,6⁺ semanas).

Reações à infusão

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em combinação com cabozantinibe 40 mg em CCR, a incidência de reações de hipersensibilidade/à infusão foi 2,5% (8/320). Todos os 8 pacientes eram de Grau 1 ou 2 em severidade. Casos de Grau 2 foram relatados em 0,3% (1/320) dos pacientes. Nenhum caso de Grau 3-5 foi relatado.

NIVOLUMABE EM COMBINAÇÃO COM QUIMIOTERAPIA

Resumo do perfil de segurança

CPCNP

No conjunto de dados de nivolumabe a 360 mg em combinação com quimioterapia dupla à base de platina por 3 ciclos em CPCNP ressecável em tratamento neoadjuvante (n=176), as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram náusea (38%), constipação (34%), fadiga (26%), erupção cutânea (21%), diminuição do apetite (21%), mal-estar (15%), neuropatia periférica (13%), vômito (11%) e alopecia (11%). A incidência de reações adversas de Grau 3-5 foi de 41% para nivolumabe em combinação com quimioterapia dupla à base de platina e 44% para quimioterapia dupla à base de platina.

CG, JGE e ACE

No conjunto de dados de nivolumabe 240 mg ou 360 mg em combinação com quimioterapia em CG, CJEG e ACE (n = 782), com um acompanhamento mínimo de 12,1 meses, as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram neuropatia periférica (53%), náusea (48%), fadiga (44%), diarreia (39%), vômito (31%), diminuição do apetite (29%), dor abdominal (27%), constipação (25%), dor musculoesquelética (20%), pirexia (19%), erupção cutânea (18%), estomatite (17%), aumento da lipase (14%), síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar (13%), aumento da fosfatase alcalina (13%), tosse (13%), edema (incluindo edema periférico) (12%), aumento da amilase (12%), cefaleia (11%), e infecção do trato respiratório superior (10%). A duração mediana da terapia foi de 6,75 meses (IC de 95% 6,11, 7,36) para nivolumabe em combinação com quimioterapia e 4,86 meses (IC de 95% 4,47, 5,29) para quimioterapia.

CCEE

No conjunto de dados de nivolumabe 240 mg a cada 2 semanas em combinação com quimioterapia em CCEE (n=310), com acompanhamento mínimo de 12,9 meses, as reações adversas mais frequentes foram náusea (65%), diminuição do apetite (51%), constipação (44%), estomatite (44%), fadiga (32%), diarreia (29%), vômito (23%), pirexia (19%), neuropatia periférica (18%), edema (17%), erupção cutânea (16%), tosse (16%), pneumonia (13%), dor musculoesquelética (11%), prurido (11%) e alopecia (10%). Incidências de reações adversas de Grau 3-5 foram 75% para nivolumabe em combinação com quimioterapia e a mediana de duração da terapia foi 5,68 meses (IC de 95%: 5,09, 6,28).

CU

No conjunto de dados de 360 mg de nivolumabe a cada 3 semanas em combinação com quimioterapia no tratamento de primeira linha de CU (n = 304), com um acompanhamento mínimo de 7,4 meses, as reações adversas mais frequentes foram náusea (52%), fadiga (39%), diminuição de apetite (33%), constipação (30%), dor musculoesquelética (25%), vômito (23%), erupção cutânea (23%), diarreia (19%), pirexia (17%), edema (17%), prurido (17%), infecção do trato urinário (16%), neuropatia periférica (15%), dor abdominal (13%), hipotireoidismo (13%), insuficiência renal (11%), hematuria (11%), artralgia (11%), cefaleia (10%) e tontura (10%). As incidências de reações adversas de Graus 3-5 foram de 75% para nivolumabe em combinação com quimioterapia à base de cisplatina e a duração mediana da terapia foi de 7,39 meses (CI de 95%: 7,06, 8,38).

Descrição das reações adversas – nivolumabe em combinação com quimioterapia

As diretrizes de tratamento dessas reações adversas são descritas em “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

Pneumonite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia dupla à base de platina no CPCNP ressecável em tratamento neoadjuvante, a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial, foi de 1,1% (2/176). Ambos os casos foram de Grau 2. O tempo mediano até o início foi de 10,4 semanas (variação: 10,3-10,6). A resolução ocorreu em 2 pacientes (100%) com um tempo mediano até a resolução de 16,1 semanas (variação: 5,7-26,6).

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia dupla à base de platina seguido de nivolumabe 480 mg após cirurgia em CPCNP ressecável, a incidência de

pneumonite incluindo doença pulmonar intersticial foi de 6,1% (14/228). Foram notificados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 5 em 3,5% (8/228), 1,3% (3/228) e 0,4% (1/228) dos pacientes, respectivamente. O tempo médio até ao início foi de 21,1 semanas (intervalo: 0,6-63,4). A resolução ocorreu em 10 pacientes (71,4%) com um tempo médio para resolução de 11,6 semanas (intervalo: 0,4-136,9+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg ou 360 mg em combinação com quimioterapia em CG, CJEG e ACE, a incidência de pneumonite incluindo doença pulmonar intersticial foi de 5,1% (40/782). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 2,3% (18/782), 1,4% (11/782) e 0,4% (3/782) dos pacientes, respectivamente. Não foram relatados casos de Grau 5 nesse estudo. O tempo mediano de início foi de 23,9 semanas (variação: 1,6-96,9). A resolução ocorreu em 28 pacientes (70%) com um tempo mediano de resolução de 10,1 semanas (intervalo: 0,3⁺ -121,3⁺).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em combinação com quimioterapia em CCEE, a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial, foi de 5,8% (18/310). Foram relatados casos de Grau 2 e Grau 3 em 3,2% (10/310) e 0,6% (2/310) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 31,2 semanas (variação: 5,0-85,1). A resolução ocorreu em 12 pacientes (66,7%) com um tempo mediano até a resolução de 12,1 semanas (variação: 1,0-39,9⁺).

Em pacientes tratados com 360 mg de nivolumabe em combinação com quimioterapia à base de cisplatina no tratamento de primeira linha de CU, a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial, foi de 2,0% (6/304). Casos de Grau 1 e Grau 2 foram relatados em 1,0% (3/304) e 0,7% (2/304) dos pacientes, respectivamente. Casos de Grau 3 foram relatados em 0,3% (1/304) dos pacientes. O tempo mediano até o início foi de 28,2 semanas (faixa: 24,3-46,1). A resolução ocorreu em 6 pacientes (100%), com um tempo mediano até a resolução de 11,6 semanas (faixa: 0,9-62,1).

Colite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia dupla à base de platina no CPCNP ressecável em tratamento neoadjuvante, a incidência de diarreia foi de 5,7% (10/176). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 0,6% (1/176) em cada grau, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 1,0 semana (variação: 0,3-4,9). A resolução ocorreu em todos os pacientes (100%) com um tempo mediano até a resolução de 0,7 semana (variação: 0,1-1,3).

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia dupla à base de platina seguido de nivolumabe 480 mg após cirurgia em CPCNP ressecável, a incidência de diarreia

ou colite foi de 12,3% (28/228). Foram notificados casos de Grau 2 e Grau 3 em 6,6% (15/228) e 2,2% (5/228) dos pacientes, respectivamente. O tempo médio até ao início foi de 3,8 semanas (intervalo: 0,3-67,3). A resolução ocorreu em 28 pacientes (100%) com um tempo médio de resolução de 1,1 semanas (intervalo: 0,3-28,1).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg e 360 mg em combinação com quimioterapia em CG, CJEG e ACE, a incidência de diarreia ou colite foi de 33,5% (262/782). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 10,2% (80/782), 4,9% (38/782) e 0,6% (5/782) dos pacientes, respectivamente. Não foram reportados casos de Grau 5 nesse estudo. O tempo mediano de início foi de 4,3 semanas (variação: 0,1-93,6). A resolução ocorreu em 228 pacientes (87,4%) com um tempo mediano de resolução de 1,6 semanas (variação: 0,1-117,6+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em combinação com quimioterapia em CCEE, a incidência de diarreia ou colite foi 20,6% (64/310). Foram relatados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 7,4% (23/310), 1,9% (6/310) e 0,3% (1/310) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 5,1 semanas (variação: 0,3-53,1). A resolução ocorreu em 58 pacientes (90,6%) com um tempo mediano até a resolução de 1,5 semanas (variação: 0,1-65,9+). Em pacientes tratados com 360 mg de nivolumabe em combinação com quimioterapia à base de cisplatina no tratamento de primeira linha de CU, a incidência de diarreia ou colite foi de 13,8% (42/304). Casos de Grau 1, Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 8,2% (25/304), 3,6% (11/304) e 2,0% (6/304) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 6,6 semanas (faixa: 0,1-48,3). A resolução ocorreu em 36 pacientes (85,7%), com um tempo mediano até a resolução de 2,6 semanas (faixa: 0,1-212,3+).

Hepatite imunorrelacionada

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia dupla à base de platina no CPCNP ressecável em tratamento neoadjuvante, a incidência de anormalidades no teste da função hepática foi de 7,4% (13/176). Todos os casos foram relatados como de Grau 1. O tempo mediano até o início foi de 1,3 semanas (variação: 1,0-6,9). A resolução ocorreu em 13 pacientes (100%) com um tempo mediano até a resolução de 2,4 semanas (variação: 0,7-21,1).

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia dupla à base de platina seguido de nivolumabe 480 mg após cirurgia em CPCNP ressecável, a incidência de anormalidades nos testes de função hepática foi de 13,2% (30/228). Foram notificados casos de Grau 2 e Grau 3 em 1,8% (4/228) e 1,3% (3/228) dos pacientes, respectivamente. O tempo médio até ao início foi de 3,7 semanas (intervalo: 0,6-55,9). A resolução ocorreu em 27 pacientes (90%) com um tempo médio de resolução de 5,7 semanas (intervalo: 0,6-123,3+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg e 360 mg em combinação de quimioterapia CG, CJEG e ACE, a incidência de alterações nos testes de função hepática foi de 26% (203/782). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 9,0% (70/782) e 3,7% (29/782) dos pacientes, respectivamente. Não foram relatados casos de Grau 4 ou Grau 5 nesse estudo. O tempo mediano de início foi de 7,9 semanas (variação: 0,1-61,3). A resolução ocorreu em 156 pacientes (78%) com um tempo mediano de resolução de 10,1 semanas (variação: 0,4-150,6+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em combinação com quimioterapia em CCEE, a incidência de anormalidades em testes de função hepática foi de 10,3% (32/310). Foram relatados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 1,9% (6/310), 1,9% (6/310) e 0,3% (1/310) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 7,9 semanas (variação: 0,3-84,1). A resolução ocorreu em 28 pacientes (90,3%) com um tempo mediano até a resolução de 2,4 semanas (variação: 0,4-24,0+).

Em pacientes tratados com 360 mg de nivolumabe em combinação com quimioterapia à base de cisplatina no tratamento de primeira linha de CU, a incidência de anormalidades em exames de função hepática foi de 13,2% (40/304). Casos de Grau 1, Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 7,2% (22/304), 3,3% (10/304) e 2,6% (8/304) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 14,8 semanas (faixa: 0,4-99,0). A resolução ocorreu em 29 pacientes (72,5%), com um tempo mediano até a resolução de 5,3 semanas (faixa: 0,6-240,0+).

Nefrite ou disfunção renal imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia dupla à base de platina no CPCNP ressecável em tratamento neoadjuvante, a incidência de disfunção renal, incluindo lesão renal aguda, foi de 7,4% (13/176). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 1,1% (2/176) e 0,6% (1/176) pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 1,3 semanas (variação: 0,9-9,1). A resolução ocorreu em 10 pacientes (76,9%) com um tempo mediano até a resolução de 2,9 semanas (variação: 0,7-140,7+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia dupla à base de platina seguido de nivolumabe 480 mg após cirurgia em CPCNP ressecável, a incidência de disfunção renal, incluindo lesão renal aguda, nefrite e insuficiência renal, foi de 11,4% (26/228). Foram notificados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 0,9% (2/228), 0,4% (1/228) e 0,4% (1/228) dos pacientes, respectivamente. O tempo médio até ao início foi de 5,9 semanas (intervalo: 0,4-59,6). A resolução ocorreu em 22 pacientes (84,6%) com um tempo médio de resolução de 4,7 semanas (intervalo: 0,3-92,1+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg e 360 mg em combinação com quimioterapia em CG, CJEG e ACE, a incidência de nefrite ou disfunção renal foi de 3,3% (26/782). Casos de Grau

2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 1% (8/782), 0,6% (5/782) e 0,1% (1/782) dos pacientes, respectivamente. Não foram relatados casos de Grau 5 nesse estudo. O tempo mediano de início foi de 12,4 semanas (variação: 1,7-59,4). A resolução ocorreu em 19 pacientes (73,1%), com um tempo mediano de resolução de 3,1 semanas (variação: 0,1-42,4⁺).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em combinação com quimioterapia em CCEE, a incidência de disfunção renal foi de 23,9% (74/310). Foram relatados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 10,6% (33/310), 1,9% (6/310) e 0,3% (1/310) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 10,1 semanas (variação: 0,7-60,7). A resolução ocorreu em 42 pacientes (56,8%) com um tempo mediano até a resolução de 17,1 semanas (variação: 0,4-128,1⁺).

Em pacientes tratados com 360 mg de nivolumabe em combinação com quimioterapia à base de cisplatina no tratamento de primeira linha de CU, a incidência de disfunção renal foi de 19,1% (58/304). Casos de Grau 1, Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 8,2% (25/303), 7,2% (22/304) e 3,6% (11/304) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 4,1 semanas (faixa: 0,1-38,3). A resolução ocorreu em 39 pacientes (67,2%), com um tempo mediano até a resolução de 18,3 semanas (faixa: 0,6-226,0⁺).

Endocrinopatias imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia dupla à base de platina no CPCNP ressecável em tratamento neoadjuvante, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 5,1% (9/176). Distúrbios da tireoide de Grau 2 foram relatados em 0,6% (1/176) dos pacientes. Diabetes mellitus (Grau 1) foi relatada em 0,6% (1/176) dos pacientes. O tempo mediano até o início dessas endocrinopatias foi de 6,1 semanas (variação: 3,1-10,7). A resolução ocorreu em 7 pacientes (70,0%). O tempo até a resolução variou de 0,9 a 169,1⁺ semanas.

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia dupla à base de platina seguido de nivolumabe 480 mg após cirurgia em CPCNP ressecável, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 13,2% (30/228). Distúrbios da tireoide de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 7,5% (17/228) e 0,4% (1/228) dos pacientes, respectivamente. Foi notificada insuficiência supra-renal de grau 2 em 0,9% (2/228) dos pacientes. Diabetes mellitus grau 2 e hipopituitarismo foram relatados em 0,4% (1/228) dos pacientes, cada. O tempo médio até ao início destas endocrinopatias foi de 20,9 semanas (intervalo: 5,7-62,7). A resolução ocorreu em 19 pacientes (57,6%). O tempo para resolução variou de 0,3⁺ a 140,1⁺ semanas.

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg e 360 mg em combinação com quimioterapia em CG, CJEG e ACE, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 12,3% (96/782). Distúrbio tireoidiano de Grau 2 foi relatado em 6% (47/782) dos pacientes. Não foram relatados casos de distúrbios da tireoide de Grau 3. Hipofisite de Grau 3 ocorreu em 0,1% (1/782) dos pacientes. Hipopituitarismo de

Grau 2 e Grau 3 ocorreu em 0,3% (2/782) e 0,3% (2/782) dos pacientes, respectivamente. Insuficiência adrenal de Grau 2 e Grau 3 ocorreu em 0,4% (3/782) e 0,1% (1/782) dos pacientes, respectivamente. Diabetes mellitus de Grau 2 e Grau 3, incluindo diabetes mellitus tipo 1, foram relatados em 0,3% (2/782) dos pacientes. O tempo mediano para o início dessas endocrinopatias foi de 15,0 semanas (variação: 2,0-124,3). A resolução ocorreu em 46 pacientes (43%). O tempo de resolução variou de 0,4 a 139,1⁺ semanas.

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em combinação com quimioterapia em CCEE, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 9,7% (30/310). Foram relatados casos de distúrbios da tireoide de Grau 2 em 4,2% (13/310) dos pacientes. Foram relatados casos de insuficiência adrenal de Grau 2 e Grau 3 em 1,6% (5/310) e 0,3% (1/310) dos pacientes, respectivamente. Foram relatados casos de diabetes mellitus, incluindo diabetes mellitus tipo 1 e diabetes mellitus tipo 1 fulminante (1 paciente de Grau 3 e 1 de Grau 4) e cetoacidose diabética (1 paciente de Grau 4). O tempo mediano até o início destas endocrinopatias foi de 13,0 semanas (variação: 5,0-100,0). A resolução ocorreu em 10 pacientes (28,6%). O tempo mediano até a resolução variou de 4,1 a 125,6⁺ semanas.

Em pacientes tratados com 360 mg de nivolumabe em combinação com quimioterapia à base de cisplatina no tratamento de primeira linha de CU, a incidência de distúrbios da tireoide foi de 20,4% (62/304). Distúrbios da tireoide de Grau 1, Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 8,2% (25/304), 11,8% (36/304) e 0,3% (1/304) dos pacientes, respectivamente. Casos de insuficiência adrenal de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 0,3% (1/304) e 0,3% (1/304) dos pacientes, respectivamente. Diabetes mellitus, incluindo diabetes mellitus Tipo 1 e diabetes mellitus Tipo 1 fulminante (1 paciente com Grau 2), e cetoacidose diabética (1 paciente com Grau 2) foram relatados. O tempo mediano até o início dessas endocrinopatias foi de 17,9 semanas (faixa: 1,1-62,7). A resolução ocorreu em 18 pacientes (28,1%). O tempo até a resolução variou de 2,1 a 233,6⁺ semanas.

Reações adversas cutâneas imunorrelacionadas

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia dupla à base de platina no CPCNP ressecável em tratamento neoadjuvante, a incidência de erupção cutânea foi de 22,2% (39/176). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 5,7% (10/176) e 2,3% (4/176) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 1,3 semanas (variação: 0,1-6,3). A resolução ocorreu em 36 pacientes (92,3%), com um tempo mediano até a resolução de 3,0 semanas (variação: 0,3-142,7⁺).

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia dupla à base de platina seguido de nivolumabe 480 mg como monoterapia após cirurgia em CPCNP ressecável, a incidência de erupção cutânea foi de 23,7% (54/228). Foram notificados casos de Grau 2 e Grau 3

em 6,1% (14/228) e 1,3% (3/228) dos pacientes, respectivamente. O tempo médio até ao início foi de 4,3 semanas (intervalo: 0,1-61,0). A resolução ocorreu em 46 pacientes (85,2%) com um tempo médio de resolução de 10,1 semanas (intervalo: 0,1-117,4+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg e 360 mg em combinação com quimioterapia em CG, CJEG e ACE, a incidência de erupção cutânea foi de 27,4% (214/782). Casos de Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 7% (55/782) e 3,3% (26/782) dos pacientes, respectivamente. Não foram relatados casos de Grau 4 e Grau 5 nesse estudo. O tempo mediano para o início foi de 9,6 semanas (variação: 0,1-97,4). A resolução ocorreu em 124 pacientes (57,9%), com um tempo mediano de resolução de 23,4 semanas (variação: 0,1-153,6+).

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em combinação com quimioterapia em CCEE, a incidência de erupção cutânea foi de 17,1% (53/310). Foram relatados casos de Grau 2 e Grau 3 em 4,5% (14/310) e 0,3% (1/310) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 5,9 semanas (variação: 0,1-61,1). A resolução ocorreu em 40 pacientes (75,5%), com um tempo mediano até a resolução de 8,1 semanas (variação: 0,1-157,0+).

Em pacientes tratados com 360 mg de nivolumabe em combinação com quimioterapia à base de cisplatina no tratamento de primeira linha de CU, a incidência de erupção cutânea foi de 31,6% (96/304). Casos de Grau 1, Grau 2 e Grau 3 foram relatados em 23,7% (72/304), 5,3% (16/304) e 0,7% (2/304) dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano até o início foi de 8,9 semanas (faixa: 0,1-77,7). A resolução ocorreu em 68 pacientes (71,6%), com um tempo mediano até a resolução de 10,3 semanas (faixa: 0,3-258,7+).

Reações à infusão

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia dupla à base de platina no CPCNP ressecável em tratamento neoadjuvante, a incidência de hipersensibilidade/reações à infusão foi de 6,3% (11/176). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 1,1% (2/176), 1,7% (3/176) e 0,6% (1/176) dos pacientes, respectivamente.

Em pacientes tratados com nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia dupla à base de platina seguido de nivolumabe 480 mg como monoterapia após cirurgia em CPCNP ressecável, a incidência de reações de hipersensibilidade/infusão foi de 6,1% (14/228). Foram notificados casos de Grau 2 e Grau 3 em 3,1% (7/228) e 0,9% (2/228) dos pacientes, respectivamente.

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg e 360 mg em combinação com quimioterapia em CG, CJEG e ACE, a incidência de reações de hipersensibilidade/reações à infusão foi de 14,2% (111/782). Casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 foram relatados em 8,8% (69/782), 1,9% (15/782) e 0,3% (2/782) dos pacientes, respectivamente.

Em pacientes tratados com nivolumabe 240 mg em combinação com quimioterapia em CCEE, a incidência de hipersensibilidade/reações à infusão foi de 1,9% (6/310). Todos os 6 pacientes apresentaram Grau 1 ou Grau 2 de severidade, 1,0% (3/310) e 1,0% (3/310), respectivamente.

Em pacientes tratados com 360 mg de nivolumabe em combinação com quimioterapia à base de cisplatina no tratamento de primeira linha de CU, a incidência de reações de hipersensibilidade/à infusão foi de 3,3% (10/304). Todos os 10 pacientes apresentaram gravidade de Grau 1 ou 2, sendo 2,0% (6/304) de Grau 1 e 1,3% (4/304) de Grau 2.

População pediátrica

A segurança de nivolumabe em monoterapia (3 mg/kg cada 2 semanas) e em associação com ipilimumabe (nivolumabe 1 mg/kg ou 3mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg cada 3 semanas para as primeiras 4 doses, seguido de nivolumabe 3 mg/kg em monoterapia cada 2 semanas) foi avaliada em 97 pacientes pediátricos com idades entre ≥ 1 ano a < 18 anos (incluindo 53 pacientes com 12 a < 18 anos) com tumores hematológicos ou sólidos, recorrentes ou refratários, incluindo melanoma avançado, no estudo clínico CA209070. O perfil de segurança em pacientes pediátricos foi geralmente semelhante ao observado em adultos tratados com nivolumabe em monoterapia ou em associação com ipilimumabe. Não foram observados novos sinais de segurança. Não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo sobre a utilização de nivolumabe em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos. As reações adversas mais frequentes (notificadas em pelo menos 20% dos pacientes pediátricos) no tratamento com nivolumabe em monoterapia foram fadiga (35,9%) e diminuição do apetite (21,9%). A maioria das reações adversas notificadas para nivolumabe em monoterapia foram de Grau 1 ou 2 de gravidade. Vinte e um pacientes (33%) tiveram uma ou mais reações adversas de Graus 3 a 4.

Experiência pós-comercialização

Os seguintes eventos foram identificados durante o uso após aprovação de nivolumabe ou de nivolumabe em combinação com ipilimumabe ou outros agentes terapêuticos. Em razão de relatos serem voluntários e o tamanho da população ser desconhecido, uma estimativa de frequência não pode ser feita.

Distúrbios oculares: síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Distúrbios do sistema imune: rejeição de transplante de órgãos sólidos, rejeição de outros transplantes (incluindo enxerto de córnea), doença do enxerto contra hospedeiro, síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

Distúrbios do sistema linfático e do sangue: linfohistiocitose hemofagocítica (LHH); anemia hemolítica autoimune, anemia aplástica, púrpura trombocitopênica imunológica.

Distúrbios cardíacos: pericardite.

Distúrbios do sistema nervoso: mielite (incluindo mielite transversa); síndrome de sobreposição de miocardite-miosite-miastenia gravis.

Distúrbios gastrointestinais: insuficiência pancreática exócrina.

Distúrbios do metabolismo e nutrição: síndrome de lise tumoral*.

*Específico para nivolumabe em combinação com ipilimumabe

ANORMALIDADES LABORATORIAIS

Um resumo de anormalidades laboratoriais que pioraram em relação à linha basal com nivolumabe em monoterapia e nivolumabe em combinação com ipilimumabe ou outros agentes terapêuticos é apresentado na Tabela 38, Tabela 39, Tabela 40, Tabela 41, Tabela 42, Tabela 43, Tabela 44, Tabela 45, Tabela 46, Tabela 47 e Tabela 48.

Tabela 38: Anormalidades laboratoriais – nivolumabe em monoterapia

Número (%) de Pacientes com piora do teste laboratorial em relação à linha basal			
Teste	Nivolumabe monoterapia		
	N ^a	Graus 1 - 4	Graus 3 - 4
Anemia ^b	4919	1634 (33,2)	212 (4,3)
Trombocitopenia	4916	574 (11,7)	35 (0,7)
Leucopenia	4927	715 (14,5)	33 (0,7)
Linfopenia	4860	1822 (37,5)	424 (8,7)
Neutropenia	4904	617 (12,6)	39 (0,8)
Fosfatase alcalina elevada	4880	1168 (23,9)	120 (2,5)
AST elevada	4894	1391 (28,4)	159 (3,2)
ALT elevada	4905	1115 (22,7)	125 (2,5)
Bilirrubina total elevada	4900	468 (9,6)	67 (1,4)
Creatinina elevada	4910	1313 (26,7)	37 (0,8)
Amilase total elevada	2544	490 (19,3)	96 (3,8)
Lipase total elevada	2813	622 (22,1)	193 (6,9)
Hipercalcemia	4264	424 (9,9)	421 (1,0)
Hipocalcemia	4264	689 (16,2)	27 (0,6)
Hipercalemia	4850	927 (19,1)	81 (1,7)
Hipocalemia	4850	512 (10,6)	70 (1,4)
Hipermagnesemia ^c	3537	171 (4,8)	21 (0,6)
Hipomagnesemia ^c	3537	494 (14,0)	13 (0,4)
Hipernatremia	4858	271 (5,6)	4 (<0,1)
Hiponatremia	4858	1276 (26,3)	247 (5,1)
Hiperglicemia ^c	674	195 (28,9)	13 (1,9)
Hipoglicemia ^d	1517	154 (10,2)	13 (0,9)
Albumina	1133	225 (19,9)	7 (0,6)

Escala de Toxicidade: Critérios Comuns de Toxicidade (CTC *Common Toxicity Criteria*) versão 4.0 inclui resultados laboratoriais relatados após a primeira dose ou até 30 dias após a última dose da terapia do estudo. A frequência é independente da causalidade.

^a Número total de pacientes que tiveram ambas medidas laboratoriais de linha basal e durante estudos disponíveis.

^b Pelo critério de anemia no CTC versão 4.0, não houve caso de Grau 4 para hemoglobina.

^c Não inclui ONO-4538-12.

^d Não inclui CA209066, CA209037, CA209017, CA209057, CA209025 e CA209039.

Tabela 39: Anormalidades laboratoriais - Nivolumabe em combinação com ipilimumabe em melanoma e CHC previamente tratado

Número (%) de Pacientes com piora do teste laboratorial em relação à linha basal						
Teste	Nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em melanoma			Nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC previamente tratado		
	N ^a	Graus 1 - 4	Graus 3 - 4	N ^a	Graus 1 - 4	Graus 3 - 4
Anemia ^b	424	215 (50,7)	12 (2,8)	47	20 (42,6)	2 (4,3)
Trombocitopenia	422	51 (12,1)	5 (1,2)	47	16 (34,0)	2 (4,3)
Leucopenia	426	60 (14,1)	2 (0,5)	47	19 (40,4)	1 (2,1)
Linfopenia	421	173 (41,1)	28 (6,7)	47	25 (53,2)	6 (12,8)
Neutropenia	423	64 (15,1)	3 (0,7)	47	20 (42,6)	4 (8,5)
Fosfatase alcalina elevada	418	160 (38,3)	18 (4,3)	47	19 (40,4)	2 (4,3)
AST elevada	420	207 (49,3)	52 (12,4)	47	31 (66,0)	19 (40,4)
ALT elevada	425	225 (52,9)	65 (15,3)	47	31 (66,0)	10 (21,3)
Bilirrubina total elevada	422	54 (12,8)	5 (1,2)	47	26 (55,3)	5 (10,6)
Creatinina elevada	424	107 (25,2)	10 (2,4)	47	10 (21,3)	0
Amilase total elevada	366	96 (26,2)	32 (8,7)	47	18 (38,3)	7 (14,9)
Lipase total elevada	401	164 (40,9)	78 (19,5)	47	24 (51,1)	12 (25,5)
Hipercalemia	406	29 (7,1)	1 (0,2)	47	2 (4,3)	0
Hipocalcemia	406	133 (32,8)	5 (1,2)	47	22 (46,8)	0
Hipercalemia	421	73 (17,3)	2 (0,5)	47	11 (23,4)	2 (4,3)
Hipocalemia	421	84 (20,0)	20 (4,8)	47	12 (25,5)	1 (2,1)
Hipermagnesemia	370	11 (3,0)	1 (0,3)	47	2 (4,3)	0
Hipomagnesemia	370	58 (15,7)	0	47	5 (10,6)	0
Hipernatremia	422	20 (4,7)	1 (0,2)	47	3 (6,4)	0
Hiponatremia	422	185 (43,8)	40 (9,5)	47	23 (48,9)	15 (31,9)
Hiperglicemia	75	39 (52,0)	4 (5,3)	-	-	-
Hipoglicemia	71	8 (11,3)	0	-	-	-

Escala de Toxicidade: Critérios Comuns de Toxicidade (CTC Common Toxicity Criteria) versão 4.0 inclui resultados laboratoriais relatados após a primeira dose ou até 30 dias após a última dose da terapia do estudo. A frequência é independente da causalidade.

^a Número total de pacientes que tiveram ambas medidas laboratoriais de linha basal e durante estudos disponíveis.

^b Pelo critério de anemia no CTC versão 4.0, não houve caso de Grau 4 para hemoglobina.

Tabela 40: Anormalidades laboratoriais - Nivolumabe em combinação com ipilimumabe em CHC irresecável

Número (%) de pacientes com piora do teste laboratorial desde a linha basal			
Teste	Nivolumabe 1 mg/kg em combinação com ipilimumabe 3 mg/kg em CHC irresecável		
	N ^a	Graus 1-4	Graus 3-4
Anemia ^b	329	145 (44,1%)	17 (5,2%)
Linfopenia	328	130 (39,6%)	20 (6,1%)
Trombocitopenia	329	89 (27,1%)	13 (4,0%)
Neutropenia	328	78 (23,8%)	13 (4,0%)
Leucopenia	329	54 (16,4%)	11 (3,3%)
AST elevada	330	205 (62,1%)	94 (28,5%)
ALT elevada	331	201 (60,7%)	55 (16,6%)
Lipase total elevada	310	181 (58,4%)	50 (16,1%)
Aumento de albumina	329	160 (48,6%)	3 (0,9%)
Hiponatremia	328	149 (45,4%)	18 (5,5%)
Hiperglicemia	168	74 (44,0%)	25 (14,9%)
Bilirrubina total elevada	331	142 (41,9%)	30 (9,1%)
Amilase total elevada	291	120 (41,2%)	17 (5,8%)
Fosfatase alcalina elevada	329	119 (36,2%)	4 (1,2%)
Hipocalcemia	326	104 (31,9%)	3 (0,9%)
Creatinina elevada	330	85 (25,8%)	8 (2,4%)
Hipocalemia	328	68 (20,7%)	7 (2,1%)
Hipomagnesemia	326	62 (19,0%)	3 (0,9%)
Hipercalemia	328	62 (18,9%)	9 (2,7%)
Hipercalcemia	326	30 (9,2%)	2 (0,6%)
Hipoglicemia	322	27 (8,4%)	2 (0,6%)
Hipermagnesemia	326	23 (7,1%)	7 (2,1%)
Hipernatremia	328	14 (4,3%)	0

Escala de Toxicidade: Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos (CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events) versão 4.0 para AST, ALP, bilirrubina total, ALT e hiperglicemia; e 5.0 para outros parâmetros no CA2099DW. Inclui resultados laboratoriais relatados após a primeira dose e dentro de 30 dias após a última dose da terapia do estudo. As frequências são independentes da causalidade.

^a Número total de pacientes que tiveram ambas medidas laboratoriais de linha basal e durante estudos disponíveis.

^b Pelo critério de anemia no CTC versão 5.0, não houve caso de Grau 4 para hemoglobina.

Tabela 41: Anormalidades Laboratoriais: nivolumabe em combinação com ipilimumabe em CCR, MPM e CCEE

Número (%) de Pacientes com Agravamento do Teste Laboratorial desde a Linha Basal						
Teste	Nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em CCR			Nivolumabe 3 mg/kg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg em MPM e em CCEE		
	N ^a	Graus 1-4	Graus 3-4	N ^a	Graus 1-4	Graus 3-4
Anemia ^b	541	231 (42,7)	18 (3,3)	604	287 (47,5)	27 (4,5)
Trombocitopenia	541	96 (17,7)	7 (1,3)	603	62 (10,3)	6 (1,0)
Leucopenia	541	85 (15,7)	8 (1,5)	605	51 (8,4)	7 (1,2)
Linfopenia	540	204 (37,8)	36 (6,7)	604	283 (46,9)	64 (10,6)
Neutropenia	540	76 (14,1)	11 (2)	605	57 (9,4)	8 (1,3)
Elevação de fosfatase alcalina	542	167 (30,8)	14 (2,6)	600	187 (31,2)	19 (3,2)
Elevação de AST	541	225 (41,6)	33 (6,1)	600	231 (38,5)	38 (6,3)
Elevação de ALT	542	235 (43,4)	44 (8,1)	601	210 (34,9)	39 (6,5)
Elevação de bilirrubina total	541	74 (13,7)	8 (1,5)	600	61 (10,2)	7 (1,2)
Elevação de creatinina	541	215 (39,7)	14 (2,6)	599	107 (17,9)	3 (0,5)
Elevação de amilase total	491	188 (38,3)	61 (12,4)	259 ^c	68 (26,3)	14 (5,4)
Elevação de lipase total	518	236 (45,6)	97 (18,7)	281 ^c	96 (34,2)	36 (12,8)
Hipercalcemia	529	71 (13,4)	9 (1,7)	601	36 (6,0)	4 (0,7)
Hipocalcemia	529	115 (21,7)	6 (1,1)	601	235 (39,1)	60 (10,0)
Hipercalcemia	534	147 (27,5)	15 (2,8)	601	156 (26,0)	17 (2,8)
Hipocalcemia	534	61 (11,4)	13 (2,4)	601	92 (15,3)	22 (3,7)
Hipermagnesemia	528	34 (6,4)	6 (1,1)	588	76 (12,9)	6 (1,0)
Hipomagnesemia	528	86 (16,3)	2 (0,4)	588	180 (30,6)	1 (0,2)
Hipernatremia	534	40 (7,5)	0	346	19 (5,5)	1 (0,3)
Hiponatremia	534	206 (38,6)	56 (10,5)	346	63 (18,2)	0
Hiperglicemia	-	-	-	247	116 (47,0)	9 (3,6)
Hipoglicemia	-	-	-	352	48 (13,6)	3 (0,9)

Escala de toxicidade: CTC Versão 4.0.

Inclui resultados laboratoriais relatados após a primeira dose e no período de 30 dias após a última dose da terapia do estudo. As frequências são independentes da causalidade.

^a O número total de pacientes que apresentaram medições laboratoriais disponíveis na linha basal e durante o estudo.^b Conforme os critérios para anemia nos CTC versão 4.0, não há Grau 4 para hemoglobina.^c Os dados relativos à amilase e à lipase não foram incluídos no estudo CA209648 (ver protocolo do estudo); portanto, os números são apenas para MPM

Tabela 42: Anormalidades laboratoriais - Nivolumabe em combinação com ipilimumabe e quimioterapia

Número (%) de pacientes com piora do teste laboratorial desde a linha basal			
Teste	Nivolumabe 360 mg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg e 2 ciclos de quimioterapia no CPCNP		
	N ^a	Graus 1-4	Graus 3-4
Anemia ^b	347	243 (70,0)	32 (9,2)
Trombocitopenia	347	80 (23,1)	15 (4,3)
Leucopenia	347	126 (36,3)	34 (9,8)
Linfopenia	257	105 (40,9)	15 (5,8)
Neutropenia	346	140 (40,5)	51 (14,7)
Aumento de fosfatase alcalina	342	106 (31,0)	4 (1,2)
Aumento de AST	345	102 (29,6)	12 (3,5)
Aumento de ALT	345	118 (34,2)	15 (4,3)
Aumento de bilirrubina total	344	26 (7,6)	0
Aumento de creatinina	346	91 (26,3)	4 (1,2)
Aumento de amilase total	312	95 (30,4)	21 (6,7)
Aumento de lipase total	337	105 (31,2)	40 (11,9)
Hipercalcemia	345	39 (11,3)	4 (1,2)
Hipocalcemia	345	95 (27,5)	5 (1,4)
Hipercalemia	345	77 (22,3)	6 (1,7)
Hipocalemia	345	53 (15,4)	12 (3,5)
Hipermagnesemia	334	35 (10,5)	1 (0,3)
Hipomagnesemia	334	107 (32,0)	4 (1,2)
Hipernatremia	345	15 (4,3)	0
Hiponatremia	345	128 (37,1)	37 (10,7)
Hiperglicemia	197	89 (45,2)	14 (7,1)
Hipoglicemia	273	35 (12,8)	0

Escala de toxicidade: CTC Versão 4.0.

Inclui resultados laboratoriais relatados após a primeira dose e no período de 30 dias da última dose da terapia em estudo. As frequências independem da causalidade.

^a Número total de pacientes que apresentaram medições laboratoriais na linha basal e durante o estudo disponíveis.^b De acordo com os critérios de anemia no CTC versão 4.0, não há grau 4 para hemoglobina.

Tabela 43: Anormalidades laboratoriais - nivolumabe em combinação com cabozantinibe

Número (%) de pacientes com agravamento no exame laboratorial desde a linha basal			
Teste	nivolumabe 240 mg em combinação com cabozantinibe 40 mg in RCC		
	Graus 1 - 4	Graus 3 ou 4	Graus 1 - 4
Anemia ^b	316	117 (37,0)	8 (2,5)
Trombocitopenia	316	129 (40,8)	1 (0,3)
Leucopenia	316	116 (36,7)	1 (0,3)
Linfopenia	228	95 (41,7)	15 (6,6)
Neutropenia	316	112 (35,4)	10 (3,2)
Fosfatase alcalina aumentada	317	131 (41,3)	9 (2,8)
AST aumentada	317	245 (77,3)	25 (7,9)
ALT aumentada	316	249 (78,8)	31 (9,8)
Bilirrubina total aumentada	316	54 (17,1)	3 (0,9)
Creatinina aumentada	317	121 (38,2)	4 (1,3)
Amilase elevada	285	117 (41,1)	28 (9,8)
Lipase elevada	308	127 (41,2)	42 (13,6)
Hipernatremia	317	34 (10,7)	0
Hiponatremia	317	140 (44,2)	37 (11,7)
Hipercalemia	317	113 (35,6)	15 (4,7)
Hipocalemia	317	61 (19,2)	10 (3,2)
Hipercalcemia	314	28 (8,9)	1 (0,3)
Hipocalcemia	314	172 (54,8)	6 (1,9)
Hipermagnesemia	308	44 (14,3)	10 (3,2)
Hipomagnesemia	308	153 (49,7)	5 (1,6)
Hipofosfatemia	307	210 (68,4)	63 (20,7)
Hiperglicemia	170	74 (43,5)	6 (3,5)
Hipoglicemia	262	67 (25,6)	2 (0,8)

Escala de Toxicidade: Critérios Comuns de Toxicidade (CTC *Common Toxicity Criteria*) versão 4.0 inclui resultados laboratoriais relatados após a primeira dose ou até 30 dias após a última dose da terapia do estudo. A frequência é independente da causalidade.-+.

^a Número total de pacientes que tiveram ambas medidas laboratoriais de linha basal e durante estudos disponíveis.

^b Pelo critério de anemia no CTC versão 4.0, não houve caso de Grau 4 para hemoglobina.

Tabela 44: Anormalidade laboratoriais: nivolumabe em combinação com quimioterapia em CPCNP ressecável e GC, GEJC ou EAC

Número (%) de Pacientes com Agravamento do Exame Laboratorial a partir da Linha Basal									
Teste	Nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia no tratamento neoadjuvante do CPCNP ressecável			Nivolumabe 360 mg em combinação com quimioterapia no tratamento neoadjuvante seguido por nivolumabe 480 mg no tratamento adjuvante após cirurgia em CPCNP ressecável			Nivolumabe 240 mg ou 360 mg em combinação com quimioterapia em GC, GEJC ou EAC		
	N ^a	Graus 1-4	Graus 3-4	N ^a	Graus 1-4	Graus 3-4	N ^a	Graus 1-4	Graus 3-4

Número (%) de Pacientes com Agravamento do Exame Laboratorial a partir da Linha Basal									
Anemia	170	107 (62,9)	6 (3,5)	223	169 (75,8)	16 (7,2)	765	450 (58,8)	106 (13,9)
Trombocitopenia	170	41 (24,1)	5 (2,9)	223	74 (33,2)	3 (1,3)	762	515 (67,6)	52 (6,8)
Leucopenia	171	91 (53,2)	9 (5,3)	223	90 (40,4)	18 (8,5)	764	524 (68,6)	90 (11,8)
Linfopenia	170	65 (38,2)	8 (4,7)	223	103 (46,2)	15 (6,7)	763	446 (58,5)	93 (12,2)
Neutropenia	170	99 (58,2)	37 (21,8)	223	117 (52,5)	39 (17,5)	764	556 (72,8)	224 (29,3)
Fosfatase alcalina elevada				223	55 (24,7)	0			
Aspartato aminotransferase elevada	171	19 (11,1)	0	223	73 (32,7)	6 (2,7)	764	395 (51,7)	35 (4,6)
Alanina aminotransferase elevada	171	39 (22,8)	0	223	81 (36,3)	5 (2,2)	764	283 (37,0)	26 (3,4)
Bilirrubina elevada, total	171	1 (0,6)	0	221	17 (7,7)	2 (0,9)	761	182 (23,9)	23 (3,0)
Creatinina aumentada	170	29 (17,1)	0	223	75 (33,6)	1 (0,4)	765	115 (15,0)	8 (1,0)
Amilase elevada, total	167	39 (23,4)	6 (3,6)				-	-	-
Lipase elevada, total	170	31 (18,2)	11 (6,5)				-	-	-
Hipernatremia	170	3 (1,8)	0	223	7 (3,,)	0	767	84 (11,0)	4 (0,5)
Hiponatremia	170	42 (24,7)	4 (2,4)	223	60 (26,9)	7 (3,1)	767	258 (33,6)	48 (6,3)
Hipercalemia	170	32 (18,8)	2 (1,2)	223	62 (27,8)	3 (1,3)	766	110 (14,4)	11 (1,4)
Hipocalemia	170	9 (5,3)	1 (0,6)	223	25 (11,2)	3 (1,3)	766	203 (26,5)	50 (6,5)
Hipercalcemia	169	5 (3,0)	0	222	35 (15,8)	1 (0,5)	748	46 (6,1)	2 (0,3)
Hipocalcemia	169	29 (17,2)	1 (0,6)	222	38 (17,1)	3 (1,4)	748	326 (43,6)	12 (1,6)
Hipermagnesemia	168	3 (1,8)	0						
Hipomagnesemia	168	43 (25,6)	3 (1,8)						
Hiperglicemia	73	27 (37,0)	4 (5,5)	114	49 (43,0)	6 (5,3)	408	166 (40,7)	17 (4,2)
Hipoglicemia	73	2 (2,7)	0	223	12 (5,4)	1 (0,4)	407	48 (11,8)	3 (0,7)

Escala de toxicidade: CTC Versão 4.0.

Inclui resultados laboratoriais relatados após a primeira dose e no período de 30 dias após a última dose da terapia em estudo. As frequências são exibidas independentemente da causalidade.

^A Número total pacientes que tiveram medicações laboratoriais disponíveis na linha basal e no estudo.

Tabela 45: Anormalidades Laboratoriais: nivolumabe em combinação com quimioterapia em CCEE

Número (%) de Pacientes com piora do teste laboratorial em relação à linha basal, com 30 dias de acompanhamento (todos os pacientes tratados)			
Teste	nivolumabe + quimioterapia		
	N ^A	Graus 1-4	Graus 3-4
Anemia	304	246 (80,9)	65 (21,4)
Trombocitopenia	304	132 (43,4)	10 (3,3)
Leucopenia	305	163 (53,4)	33 (10,8)
Linfopenia	305	69 (51,9)	24 (18,0)
Neutropenia	305	187 (61,3)	54 (17,7)
Fosfatase Alcalina elevada	305	78 (25,6)	4 (1,3)
Aspartato aminotransferase elevada	305	70 (23,0)	10 (3,3)
Alanina aminotransferase elevada	305	70 (23,0)	7 (2,3)
Bilirrubina elevada, total	305	19 (6,2)	1 (0,3)
Creatinina	304	126 (41,4)	7 (2,3)
Hipernatremia	304	27 (8,9)	2 (0,7)
Hiponatremia	304	158 (52,0)	46 (15,1)
Hipercalemia	305	102 (33,4)	7 (2,3)
Hipocalemia	305	88 (28,9)	28 (9,2)
Hipercalcemia	304	33 (10,9)	8 (2,6)
Hipocalcemia	304	132 (43,4)	9 (3,0)
Hipermagnesemia	60	5 (8,3)	0
Hipomagnesemia	60	21 (35,0)	1 (1,7)
Hiperglicemia	143	49 (34,3)	0
Hipoglicemia	246	44 (17,9)	1 (0,4)

Escala de toxicidade: CTC Versão 4.0.

Inclui resultados laboratoriais relatados após a primeira dose e no período de 30 dias após a última dose.

A N: Número pacientes com resultado laboratorial com grau CTC para um determinado parâmetro, a partir da linha basal e em tratamento. As porcentagens são baseadas no N como denominador.

Tabela 46: Anormalidades laboratoriais: nivolumabe em combinação com quimioterapia à base de cisplatina (CU)

Número (%) de Pacientes com Exame Laboratorial Agravado em Relação à Linha Basal			
Teste	Nivolumabe em combinação com quimioterapia à base de cisplatina em CU		
	N ^a	Graus 1 - 4	Graus 3 - 4
Anemia	301	265 (88,0)	64 (21,3)
Trombocitopenia	301	181 (60,1)	39 (13,0)
Leucopenia	301	249 (82,7)	55 (18,3)
Linfopenia	298	210 (70,5)	52 (17,4)
Neutropenia	300	247 (82,3)	106 (35,3)
Fosfatase alcalina elevada	292	98 (33,6)	7 (2,4)
Aspartato aminotransferase elevada	294	92 (31,3)	7 (2,4)
Alanina aminotransferase	294	86 (29,3)	7 (2,4)
Bilirrubina total	293	26 (8,9)	7 (2,4)
Creatinina	297	156 (52,5)	7 (2,4)
Hipernatremia	296	21 (7,1)	1 (0,3)
Hiponatremia	296	126 (42,6)	39 (13,2)
Hipercalemia	296	97 (32,8)	9 (3,0)
Hipocalemia	296	46 (15,5)	6 (2,0)
Hipercalcemia	292	38 (13,0)	1 (0,3)
Hipocalcemia	292	104 (35,6)	6 (2,1)
Hipermagnesemia	289	25 (8,7)	8 (2,8)
Hipomagnesemia	289	140 (48,4)	11 (3,8)
Hiperglicemia	152	63 (41,4)	6 (3,9)
Hipoglicemia	152	19 (12,5)	2 (1,3)

^a O número total de pacientes que apresentavam medições laboratoriais tanto da linha basal quanto durante o estudo disponíveis.

Tabela 47: Anormalidades laboratoriais: nivolumabe em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg (CRC previamente tratado)

Número (%) de Pacientes com Piora do Teste Laboratorial em Relação à Linha Basal			
<u>Exame</u>	Nivolumabe 3 mg/kg em associação com ipilimumabe 1 mg/kg em CRC previamente tratado		
	<u>N^a</u>	<u>Grau 1 - 4</u>	<u>Grau 3 - 4</u>
Anemia ^b	114	48 (42.1)	10 (8.8)
Trombocitopenia	113	29 (25.7)	1 (0.9)
Leucopenia	114	18 (15.8)	0
Linfopenia	112	28 (25)	7 (6.3)
Neutropenia	114	21 (18.4)	0
Aumento da fosfatase alcalina	112	31 (27.7)	6 (5.4)
Aumento da AST	113	45 (39.8)	14 (12.4)
Aumento da ALT	113	37 (32.7)	13 (11.5)
Aumento da bilirrubina total	112	24 (21.4)	6 (5.4)
Aumento da creatinina	112	28 (25)	4 (3.6)
Amilase total aumentada	87	31 (35.6)	3 (3.4)
Aumento da lipase total	111	43 (38.7)	13 (11.7)
Hipercalcemia	110	8 (7.3)	0
Hipocalcemia	110	20 (18.2)	0
Hipercalemia	112	26 (23.2)	1 (0.9)
Hipocalemia	112	17 (15.2)	2 (1.8)
Hipermagnesemia	111	2 (1.8)	0
Hipomagnesemia	111	21 (18.9)	0
Hipernatremia	113	4 (3.5)	0
Hiponatremia	113	29 (25.7)	6 (5.3)

Escala de toxicidade: CTC versão 4.0.

Inclui resultados laboratoriais relatados após a primeira dose e dentro de 30 dias após a última dose da terapia do estudo. As frequências são independentes da causalidade.

^a O número total de pacientes que tinham medições laboratoriais basais e no estudo disponíveis.^b De acordo com os critérios de anemia no CTC versão 4.0, não há Grau 4 para hemoglobina

Tabela 48: Anormalidades laboratoriais: nivolumabe 240 mg em combinação com ipilimumabe 1 mg/kg (tratamento de primeira linha de CRC MSI-H/dMMR)

Número (%) de Pacientes com Piora do Teste Laboratorial em Relação à Linha Basal			
Exame	Nivolumabe em associação com ipilimumabe 1 mg/kg (CRC MSI-H/dMMR previamente tratado)		
	N ^a	Grau 1 - 4	Grau 3 - 4
Anemia ^b	195	72 (36.9)	6 (3.1)
Trombocitopenia	195	19 (9.7)	1 (0.5)
Leucopenia	195	25 (12.8)	0
Linfopenia	195	58 (29.7)	7 (3.6)
Neutropenia	195	36 (18.5)	2 (1.0)
Aumento da fosfatase alcalina	195	48 (24.6)	3 (1.5)
Aumento da AST	194	78 (40.2)	7 (3.6)
Aumento da ALT	195	80 (41.0)	8 (4.1)
Aumento da bilirrubina total	195	35 (17.9)	3 (1.5)
Aumento da creatinina	195	56 (28.7)	6 (3.1)
Amilase total aumentada	101	40 (39.6)	4 (4.0)
Aumento da lipase total	103	43 (41.7)	10 (9.7)
Hipernatremia	194	13 (6.7)	0
Hiponatremia	194	65 (33.5)	7 (3.6)
Hipercalemia	194	57 (29.4)	2 (1.0)
Hipocalemia	194	26 (13.4)	2 (1.0)
Hipercalcemia	194	34 (17.5)	0
Hipocalcemia	194	47 (24.2)	1 (0.5)
Hipoglicemia	189	25 (13.2)	0

Escala de toxicidade: CTCAE Versão 5.0.

Inclui resultados laboratoriais relatados após a primeira dose e dentro de 30 dias após a última dose da terapia do estudo. As frequências são independentes da causalidade. A hiperglicemia não foi relatada como um termo laboratorial porque os intervalos de valores na classificação de gravidade foram removidos no CTCAE V.5.0 em comparação com o V.4.0 e alterados para definições de qualidade.

^a O número total de pacientes que tinham medições laboratoriais basais e no estudo disponíveis.

^b De acordo com os critérios de anemia no CTC versão 5.0, não há Grau 4 para hemoglobina.

11. REFERÊNCIAS

1. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517–2526.
2. Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, et al. Nivolumab Improved Survival vs Dacarbazine in Patients with Untreated Advanced Melanoma. 11th International Melanoma Congress (SMR); Nov 13-16, 2014; Zurich, Switzerland.
3. D'Angelo SP, Larkin J, Weber J, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab vs Investigator's Choice Chemotherapy (ICC) in Subgroups of Patients with Advanced Melanoma after Prior Anti-CTLA-4 Therapy. 11th International Melanoma Congress (SMR); Nov 13-16, 2014; Zurich, Switzerland.
4. Hodi FS, Kluger HM, Sznol M, et al. Long-term Survival of Ipilimumab-naïve Patients with Advanced Melanoma Treated with Nivolumab in A Phase 1 Trial. 11th International Melanoma Congress (SMR); Nov 13-16, 2014; Zurich, Switzerland.
5. Ramalingam SS, Mazieres J, Planchard D, et al. Single-arm phase 2 study of nivolumab as third-line therapy in patients with advanced squamous non-small cell lung cancer. Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology (CMSTO) 2014 Annual Meeting; Oct 29th-31st, 2014; Chicago, United States.
6. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Long-term survival, clinical activity and safety of nivolumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology (CMSTO) 2014 Annual Meeting; Oct 29th-31st, 2014; Chicago, United States.
7. Larkin J, Lao CD, Urba WJ, et al. Efficacy and safety of nivolumab in patients with BRAF V600 mutant and BRAF wild-type advanced melanoma: pooled analysis. *JAMA Oncol.* 2015; 1(4): 433-440.
8. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
9. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-1813.
10. Younes A, Santoro A, Shipp M et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016.
11. Ansell, SM, Lesokhin, AM, Borrello I et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:311-9.

12. Gillison M, et al. Nivolumab (nivo) vs investigator's choice (IC) for recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): CheckMate-141. American Association for Cancer Research 107th Annual Meeting 2016, April 16-20, 2016; New Orleans, LA.
13. Hodi FS, Chesney J, Pavlick, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1558-68.
14. Sharma, P; Callahan, M; Bono, P; et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (Checkmate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016. Published online October 9, 2016.
15. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):312-322.
16. Motzer RJ, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018.
17. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824-1835.
18. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, Kadowaki S, Ahn MJ, Hamamoto Y, Doki Y, Yen CC, Kubota Y, Kim SB, Hsu CH, Holtved E, Xynos I, Kodani M, Kitagawa Y. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Nov;20(11):1506-1517. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30626-6. Epub 2019 Sep 30. Erratum In: *Lancet Oncol*. 2019 Nov;20(11):e613.
19. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389:2492-502.
20. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Jahan T, Antonia S, Oulkhair Y, Bautista Y, Cornelissen R, Greillier L, Grossi F, Kowalski D, Rodríguez-Cid J, Aanur P, Oukessou A, Baudelet C, Zalcman G. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):375-386. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32714-8. Epub 2021 Jan 21. Erratum in: *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):670.
21. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature*. 2022;603(7903):942-948.

22. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384(13):1191-1203.
23. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):198-211.
24. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):829-841.
25. Galsky M, Witjes JA, Gschwend JE et al. Disease-free survival with longer follow-up from the Checkmate 274 trial of adjuvant nivolumab in patients after surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma. *J Urol*. 2022; PD10-01.
26. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022 May 26;386(21):1973-1985.
27. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, Ogata T, Kawakami H, Hsu CH, Adenis A, El Hajbi F, Di Bartolomeo M, Braghiroli MI, Holtved E, Ostoich SA, Kim HR, Ueno M, Mansoor W, Yang WC, Liu T, Bridgewater J, Makino T, Xynos I, Liu X, Lei M, Kondo K, Patel A, Gricar J, Chau I, Kitagawa Y; CheckMate 648 Trial Investigators. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2022 Feb 3;386(5):449-462. doi: 10.1056/NEJMoa2111380.
28. KIM, J. H.; LEE, S. H.; PARK, J. Y.; et al. Nivolumab plus Gemcitabine–Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 389, n. 15, p. 1234-1245, Oct. 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2309863.
29. Long GV, Del Vecchio M, Weber J et al. Adjuvant therapy with nivolumab versus placebo in patients with resected stage IIB/C melanoma (CheckMate 76K). Oral presentation at the annual meeting of the Society for Melanoma Research (SMR), 2022, October 17-20, Edinburgh, Scotland.
30. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, Tanaka F, Taube JM, Cornelissen R, Havel L, Karaseva N. Perioperative nivolumab in resectable lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2024 May 16;390(19):1756-69.
31. Yau T, Galle PR, Decaens T, Sangro B, Qin S, da Fonseca LG, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;403(10434):1234–45. doi:10.1016/S0140-6736(24)00001-2.
32. André, T. (2025). Opdivo (Nivolumab) plus Yervoy (Ipilimumab) versus Opdivo (Nivolumab) in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer: CheckMate 8HW, a randomised open-

label phase 3 trial. *The Lancet*. Published online January 25, 2025. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02848-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02848-4).

33. André, T. (2024). Opdivo (Nivolumab) plus Yervoy (Ipilimumab) in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 439(1), 201-426. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402141>.

34. André, T. (2022). Opdivo (Nivolumab) plus low-dose Yervoy (Ipilimumab) in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Annals of Oncology*, Volume 33, Issue 9. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.06.008>.

35. Lenz, H.-J. (2024). First-line Opdivo (Nivolumab) plus Yervoy (Ipilimumab) in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 64-month follow-up from CheckMate 142. Abstract 97 presented at the 2024 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, January 18-20, San Francisco, CA.