

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

OPDIVO 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 10 mg de nivolumab.

Um frasco para injetáveis de 4 ml contém 40 mg de nivolumab.

Um frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de nivolumab.

Um frasco para injetáveis de 12 ml contém 120 mg de nivolumab.

Um frasco para injetáveis de 24 ml contém 240 mg de nivolumab.

Nivolumab é produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada ml de concentrado contém 0,1 mmol (ou 2,5 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Líquido límpido a opalescente, incolor a amarelo pálido que pode conter poucas partículas claras. A solução tem um pH de aproximadamente 6,0 e uma osmolaridade de aproximadamente 340 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Melanoma

OPDIVO em monoterapia ou em associação com ipilimumab é indicado para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.

Em doentes com expressão reduzida de PD-L1 tumoral, foi estabelecido um aumento da sobrevivência livre de progressão (PFS) e sobrevivência global (OS) para a associação de nivolumab com ipilimumab, em relação a nivolumab em monoterapia (ver secções 4.4 e 5.1).

Tratamento adjuvante do melanoma

OPDIVO em monoterapia está indicado no tratamento adjuvante de melanoma em estágio IIB ou IIC em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos ou de melanoma com envolvimento de gânglios linfáticos ou doença metastática que foram submetidos a ressecção completa (ver secção 5.1).

Cancro do pulmão de células não-pequenas (CPCNP)

OPDIVO em associação com ipilimumab e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina é indicado para o tratamento em primeira linha do cancro do pulmão de células não-pequenas metastático em adultos cujos tumores não têm mutação sensibilizante EGFR nem translocação ALK.

OPDIVO em monoterapia é indicado para o tratamento do cancro do pulmão de células não-pequenas, localmente avançado ou metastático, após quimioterapia prévia em adultos.

Tratamento neoadjuvante do CPCNP

OPDIVO em associação com quimioterapia baseada em platina é indicado para o tratamento neoadjuvante do cancro do pulmão de células não-pequenas ressecável em risco elevado de recorrência em doentes adultos cujos tumores têm uma expressão de PD-L1 \geq 1% (ver secção 5.1 para os critérios de seleção).

Mesotelioma pleural maligno (MPM)

OPDIVO em associação com ipilimumab é indicado para o tratamento em primeira linha de doentes adultos com mesotelioma pleural maligno irressecável.

Carcinoma de células renais (CCR)

OPDIVO em monoterapia é indicado para o tratamento do carcinoma de células renais avançado após terapêutica prévia em adultos.

OPDIVO em associação com ipilimumab é indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com carcinoma de células renais avançado de risco intermédio/alto (ver secção 5.1).

OPDIVO em associação com cabozantinib é indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com carcinoma de células renais avançado (ver secção 5.1).

Linfoma de Hodgkin clássico (LHc)

OPDIVO em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivante, após transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) e tratamento com brentuximab vedotina.

Carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (CCECP)

OPDIVO em monoterapia é indicado para o tratamento do carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço recorrente ou metastático em adultos, quando existe progressão durante ou após terapêutica baseada em platina (ver secção 5.1).

Carcinoma urotelial (CU)

OPDIVO em monoterapia é indicado para o tratamento do carcinoma urotelial em adultos, localmente avançado ou metastático, após falência terapêutica prévia de regime contendo platina.

Tratamento adjuvante do carcinoma urotelial

OPDIVO em monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante de adultos com carcinoma urotelial músculo invasivo e expressão PD-L1 \geq 1% das células tumorais, que estejam em risco elevado de recorrência após ressecção radical do carcinoma urotelial músculo invasivo (ver secção 5.1).

Carcinoma colorretal (CRC) com deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR) ou instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H)

OPDIVO em associação com ipilimumab é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma colorretal metastático com deficiência de reparação de incompatibilidade ou instabilidade de microssatélites elevada após quimioterapia prévia de associação baseada em fluoropirimidina (ver secção 5.1).

Carcinoma pavimentocelular do esófago (CPCE)

OPDIVO em associação com ipilimumab é indicado para o tratamento em primeira linha de doentes adultos com carcinoma pavimentocelular do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático com expressão PD-L1 $\geq 1\%$ das células tumorais.

OPDIVO em associação com quimioterapia de associação baseada em fluoropirimidina e platina é indicado para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com carcinoma pavimentocelular do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático com expressão PD-L1 $\geq 1\%$ das células tumorais.

OPDIVO em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma pavimentocelular do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático após quimioterapia prévia de associação, baseada em fluoropirimidina e platina.

Tratamento adjuvante do cancro do esófago ou da junção gastroesofágica

OPDIVO em monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro do esófago ou da junção gastroesofágica com doença patológica residual após quimiorradioterapia neoadjuvante prévia (ver secção 5.1).

Adenocarcinoma gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico

OPDIVO em associação com quimioterapia de associação baseada em platina e fluoropirimidina é indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com adenocarcinoma HER2 negativo avançado ou metastático gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico cujos tumores expressam PD-L1 com uma marcação combinada positiva (CPS - *combined positive score*) ≥ 5 .

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no tratamento de cancro.

Teste PD-L1

Se especificado na indicação, a seleção dos doentes para tratamento com OPDIVO com base na expressão de PD-L1 no tumor deve ser confirmada por um teste validado (ver secções 4.1, 4.4, e 5.1).

Posologia

OPDIVO em monoterapia

A dose recomendada de OPDIVO é 240 mg de nivolumab a cada 2 semanas **ou** 480 mg de nivolumab a cada 4 semanas, dependendo da indicação e da população (ver secções 5.1 e 5.2), como indicado na tabela 1.

Tabela 1: Dose e tempo de perfusão recomendados para a administração intravenosa de nivolumab em monoterapia

Indicação*	Dose e tempo de perfusão recomendados
Melanoma (avançado ou tratamento adjuvante)	Adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com um peso de, pelo menos, 50 kg): 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos ou 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos ou durante 30 minutos (tratamento adjuvante, ver secção 5.1)
	Adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com um peso inferior a 50 kg): 3 mg/kg cada 2 semanas durante 30 minutos ou 6 mg/kg cada 4 semanas durante 60 minutos
Carcinoma de células renais Carcinoma urotelial músculo invasivo (tratamento adjuvante)	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos ou 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos
Cancro do esófago ou da junção gastroesofágica (tratamento adjuvante)	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos ou 480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos durante as primeiras 16 semanas, seguidos de 480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos
Cancro do pulmão de células não-pequenas Linfoma de Hodgkin clássico Carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço Carcinoma urotelial Carcinoma pavimentocelular do esófago	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos

*Como indicação em monoterapia na secção 4.1.

Se os doentes com melanoma, CCR, cancro do esófago, da junção gastroesofágica ou carcinoma urotelial músculo invasivo (tratamento adjuvante) precisam de ser mudados de 240 mg cada 2 semanas para 480 mg cada 4 semanas, a primeira dose de 480 mg deve ser administrada duas semanas após a última dose de 240 mg. Similarmente, se os doentes precisarem de ser mudados de 480 mg cada 4 semanas para 240 mg cada 2 semanas, a primeira dose de 240 mg deve ser administrada quatro semanas após a última dose de 480 mg.

OPDIVO em associação com ipilimumab

Melanoma

Em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e com um peso de, pelo menos, 50 kg, a dose recomendada é de 1 mg/kg de nivolumab em associação com ipilimumab 3 mg/kg administrado por via intravenosa cada 3 semanas durante as primeiras 4 doses. Estas doses são seguidas por uma segunda fase em que é administrado nivolumab em monoterapia por via intravenosa 240 mg a cada 2 semanas **ou** 480 mg cada 4 semanas (ver secções 5.1 e 5.2), como indicado na tabela 2. Para a fase de monoterapia, a primeira dose de nivolumab deve ser administrada:

- 3 semanas após a última dose da associação de nivolumab e ipilimumab se utilizando 240 mg cada 2 semanas; **ou**
- 6 semanas após a última dose da associação de nivolumab e ipilimumab se utilizando 480 mg cada 4 semanas.

Em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e com um peso inferior a 50 kg, a dose recomendada é de 1 mg/kg de nivolumab em associação com ipilimumab 3 mg/kg administrado por via intravenosa cada 3 semanas durante as primeiras 4 doses. Estas doses são seguidas por uma segunda fase em que é administrado nivolumab em monoterapia por via intravenosa 3 mg/kg cada 2 semanas **ou** 6 mg/kg cada 4 semanas (ver secções 5.1 e 5.2), como indicado na tabela 2. Para a fase de monoterapia, a primeira dose de nivolumab deve ser administrada:

- 3 semanas após a última dose da associação de nivolumab e ipilimumab se utilizando 3 mg/kg cada 2 semanas; **ou**
- 6 semanas após a última dose da associação de nivolumab e ipilimumab se utilizando 6 mg/kg cada 4 semanas.

Tabela 2: Dose e tempo de perfusão recomendados para a administração intravenosa de nivolumab em associação com ipilimumab para o melanoma

	Fase de associação, cada 3 semanas durante 4 ciclos de doses	Fase de monoterapia
Nivolumab	Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos: 1 mg/kg durante 30 minutos	Adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com um peso de, pelo menos, 50 kg): 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos ou 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos Adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com um peso inferior a 50 kg): 3 mg/kg cada 2 semanas durante 30 minutos ou 6 mg/kg cada 4 semanas durante 60 minutos
Ipilimumab	Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos: 3 mg/kg durante 30 minutos	-

Mesotelioma pleural maligno

A dose recomendada é de 360 mg de nivolumab administrado por via intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas em associação com 1 mg/kg de ipilimumab administrado por via intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas. O tratamento é continuado até 24 meses em doentes sem progressão da doença.

Carcinoma de células renais e carcinoma colorretal dMMR ou MSI-H

A dose recomendada é de 3 mg/kg de nivolumab em associação com ipilimumab 1 mg/kg administrado por via intravenosa cada 3 semanas durante as primeiras 4 doses. Estas doses são seguidas por uma segunda fase em que é administrado nivolumab em monoterapia por via intravenosa 240 mg a cada 2 semanas **ou** 480 mg cada 4 semanas (apenas CCR), como apresentado na tabela 3. Para a fase de monoterapia, a primeira dose de nivolumab deve ser administrada:

- 3 semanas após a última dose da associação de nivolumab e ipilimumab se utilizando 240 mg cada 2 semanas; **ou**
- 6 semanas após a última dose da associação de nivolumab e ipilimumab se utilizando 480 mg cada 4 semanas (apenas CCR).

Tabela 3: Dose e tempo de perfusão recomendados para a administração intravenosa de nivolumab em associação com ipilimumab para o CCR e CRC dMMR ou MSI-H

	Fase de associação, cada 3 semanas durante 4 ciclos de doses	Fase de monoterapia
Nivolumab	3 mg/kg durante 30 minutos	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos ou 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos (apenas CCR)
Ipilimumab	1 mg/kg durante 30 minutos	-

Carcinoma pavimentoceular do esófago

A dose recomendada é de 3 mg/kg de nivolumab cada 2 semanas ou 360 mg de nivolumab cada 3 semanas administrado por via intravenosa durante 30 minutos em associação com 1 mg/kg de ipilimumab administrado por via intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas. O tratamento é recomendado até progressão da doença, toxicidade não aceitável, ou até 24 meses em doentes sem progressão da doença.

OPDIVO em associação com cabozantinib

Carcinoma de células renais

A dose recomendada é nivolumab administrado por via intravenosa 240 mg a cada 2 semanas **ou** 480 mg cada 4 semanas em associação com 40 mg de cabozantinib administrado diariamente por via oral.

Tabela 4: Dose e tempo de perfusão recomendados para a administração intravenosa de nivolumab em associação com administração oral de cabozantinib para o CCR

	Fase de associação
Nivolumab	240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos ou 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos
Cabozantinib	40 mg uma vez por dia

OPDIVO em associação com ipilimumab e quimioterapia

Cancro do pulmão de células não-pequenas

A dose recomendada é de 360 mg de nivolumab administrado por via intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas em associação com 1 mg/kg de ipilimumab administrado por via intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas, e quimioterapia baseada em platina administrada cada 3 semanas. Após estarem completos 2 ciclos de quimioterapia, o tratamento é continuado com 360 mg de nivolumab administrado por via intravenosa cada 3 semanas em associação com 1 mg/kg de ipilimumab cada 6 semanas. O tratamento é recomendado até progressão da doença, toxicidade não aceitável, ou até 24 meses em doentes sem progressão da doença.

OPDIVO em associação com quimioterapia

Tratamento neoadjuvante do cancro do pulmão de células não-pequenas

A dose recomendada é de 360 mg de nivolumab administrado por via intravenosa durante 30 minutos em associação com quimioterapia baseada em platina cada 3 semanas durante 3 ciclos (ver secção 5.1).

Carcinoma pavimentoceular do esófago

A dose recomendada de nivolumab é 240 mg cada 2 semanas ou 480 mg cada 4 semanas administrado por via intravenosa durante 30 minutos em associação com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina (ver secção 5.1). O tratamento com nivolumab é recomendado até progressão da doença, toxicidade não aceitável, ou até 24 meses em doentes sem progressão da doença.

Adenocarcinoma gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico

A dose recomendada é de 360 mg de nivolumab administrado por via intravenosa durante 30 minutos em associação com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina administrada cada 3 semanas **ou** 240 mg de nivolumab administrado por via intravenosa durante 30 minutos em associação com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina administrada cada 2 semanas (ver secção 5.1). O tratamento com nivolumab é recomendado até progressão da doença, toxicidade não aceitável, ou até 24 meses em doentes sem progressão da doença.

Duração do tratamento

O tratamento com OPDIVO, tanto em monoterapia como em associação com ipilimumab ou outros fármacos, deve ser continuado enquanto se observar benefício clínico ou até que o tratamento não seja tolerado pelo doente (e até à duração máxima da terapêutica, se especificado para uma indicação).

Para a terapêutica adjuvante, a duração máxima do tratamento com OPDIVO é de 12 meses.

Para OPDIVO em associação com cabozantinib, OPDIVO deve ser continuado até progressão da doença, toxicidade não aceitável, ou até 24 meses em doentes sem progressão da doença. Cabozantinib deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade não aceitável. Consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) de cabozantinib.

Foram observadas respostas atípicas (isto é, um aumento transitório inicial no tamanho do tumor ou de pequenas lesões nos primeiros meses, seguido de redução tumoral). É recomendada a continuação do tratamento com nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab em doentes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão de doença até ser confirmada progressão de doença.

Não se recomenda o aumento ou a redução da dose para OPDIVO em monoterapia ou em associação com outros fármacos. Pode ser necessário atrasar ou descontinuar a dose, com base na segurança e tolerabilidade individual. Na tabela 5 estão descritas as orientações para a descontinuação permanente ou suspensão da dose. As orientações detalhadas para o controlo de reações adversas imunitárias estão descritas na secção 4.4. Quando nivolumab é administrado em associação com outros fármacos, consultar o RCM dos outros fármacos da associação relativamente à dose.

Tabela 5: Alterações de tratamento recomendadas para OPDIVO ou OPDIVO em associação

Reações adversas imunitárias	Gravidade	Alteração no tratamento
Pneumonite imunitária	Pneumonite de Grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas desapareçam, as alterações radiológicas melhorem, e o controlo com corticosteroides estiver terminado
	Pneumonite de Grau 3 ou 4	Descontinuar permanentemente o tratamento
Colite imunitária	Diarreia ou colite de Grau 2	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas desapareçam e o controlo com corticosteroides, se necessário, estiver terminado
	Diarreia ou colite de Grau 3 - OPDIVO em monoterapia	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas desapareçam e o controlo com corticosteroides estiver terminado
	- OPDIVO+ipilimumab ^a	Descontinuar permanentemente o tratamento
	Diarreia ou colite de Grau 4	Descontinuar permanentemente o tratamento
Hepatite imunitária	Elevações de Grau 2 na aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) ou bilirrubina total	Suspender a(s) dose(s) até que os valores laboratoriais regressem aos valores basais e o controlo com corticosteroides, se necessário, estiver terminado
NOTA: para doentes CCR tratados com OPDIVO em associação com cabozantinib com elevações das enzimas hepáticas, ver as orientações de dose que se seguem a esta tabela.	Elevações de Grau 3 ou 4 na AST, ALT, ou bilirrubina total	Descontinuar permanentemente o tratamento

Reações adversas imunitárias	Gravidade	Alteração no tratamento
Nefrite e disfunção renal imunitárias	Elevações de Grau 2 ou 3 da creatinina	Suspender a(s) dose(s) até que a creatinina regresse aos valores basais e o controlo com corticosteroides estiver terminado
	Elevações de Grau 4 da creatinina	Descontinuar permanentemente o tratamento
Endocrinopatias imunitárias	Hipotiroidismo sintomático de Grau 2 ou 3, hipertiroidismo, hipofisite, insuficiência suprarrenal de Grau 2 Diabetes de Grau 3	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas desapareçam e o controlo com corticosteroides (se necessário para sintomas de inflamação aguda) estiver terminado. O tratamento deve ser continuado na presença de terapêutica hormonal de substituição ^b desde que não se verifique a presença de sintomas
	Hipotiroidismo de Grau 4 Hipertiroidismo de Grau 4 Hipofisite de Grau 4 Insuficiência suprarrenal de Grau 3 ou 4 Diabetes de Grau 4	Descontinuar permanentemente o tratamento
Reações adversas cutâneas imunitárias	Erupções cutâneas de Grau 3	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas desapareçam e o controlo com corticosteroides estiver terminado.
	Erupções cutâneas de Grau 4	Descontinuar permanentemente o tratamento
	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET)	Descontinuar permanentemente o tratamento (ver secção 4.4.)
Miocardite imunitária	Grau 2 miocardite	Suspender a(s) dose(s) até que os sintomas desapareçam e o controlo com corticosteroides estiver terminado ^c
	Grau 3 ou 4 miocardite	Descontinuar permanentemente o tratamento
Outras reações adversas imunitárias	Grau 3 (primeira ocorrência)	Suspender a(s) dose(s)
	Grau 4 ou Grau 3 recorrente; Grau 2 ou 3 persistente apesar da alteração ao tratamento; impossibilidade de reduzir a dose de corticosteroides para 10 mg de prednisona, ou equivalente, por dia.	Descontinuar permanentemente o tratamento

Nota: Os graus de toxicidade estão de acordo com a versão 4.0 dos critérios de terminologia comuns para as reações adversas do *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE v4).

^a Se durante a administração da segunda fase do tratamento (nivolumab em monoterapia), após terapêutica de associação, ocorrer diarreia ou colite de Grau 3, discontinue permanentemente o tratamento.

^b As recomendações para a utilização de terapêutica hormonal de substituição são disponibilizadas na secção 4.4.

^c Não é conhecida a segurança do re-início do nivolumab ou do nivolumab em associação com ipilimumab em doentes que previamente já tiveram miocardite imunitária.

OPDIVO em monoterapia ou em associação com outros fármacos deve ser descontinuado permanentemente no caso de:

- Reações adversas de Grau 4 ou de Grau 3 recorrentes;
- Reações adversas persistentes de Grau 2 ou 3, apesar do controlo.

Aos doentes tratados com OPDIVO deve ser fornecido o Cartão de Alerta para o Doente e deve ser cedida informação dos riscos de OPDIVO (ver também o folheto informativo).

Quando OPDIVO é administrado em associação com ipilimumab, se um dos fármacos é suspenso, o outro deverá ser igualmente suspenso. Caso a dose seja retomada após um atraso, tanto o tratamento de associação como OPDIVO em monoterapia devem ser retomados com base na avaliação de cada doente.

Quando OPDIVO é administrado em associação com quimioterapia, deverá consultar o RCM dos outros agentes da terapêutica em associação, relativamente à dose. Se quaisquer agentes forem suspensos, os outros agentes podem ser continuados. Se as doses forem retomadas após um atraso, quer o tratamento de associação, a monoterapia com OPDIVO ou apenas a quimioterapia podem ser retomadas com base na avaliação individual do doente.

OPDIVO em associação com cabozantinib no CCR

Quando OPDIVO é utilizado em associação com cabozantinib, as modificações de tratamento acima na Tabela 5 também se aplicam ao componente OPDIVO. Adicionalmente, para as elevações das enzimas hepáticas em doentes com CCR tratados com OPDIVO em associação com cabozantinib:

- Se ALT ou AST > 3 vezes o LSN mas \leq 10 vezes o LSN sem que concomitantemente a bilirrubina total \geq 2 vezes o LSN, tanto OPDIVO como cabozantinib devem ser suspensos até recuperação destas reações adversas para Graus 0-1. Pode ser considerada terapêutica com corticosteróides. Pode ser considerada a readministração com um único medicamento ou a readministração com ambos os medicamentos após recuperação. Se houver readministração com cabozantinib, consultar o RCM de cabozantinib.
- Se ALT ou AST > 10 vezes o LSN ou > 3 vezes o LSN concomitantemente com bilirrubina total \geq 2 vezes o LSN, tanto OPDIVO como cabozantinib devem ser descontinuados permanentemente e pode ser considerada terapêutica com corticosteróides.

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia de OPDIVO em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas, exceto em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que tenham melanoma. Os dados atualmente disponíveis de OPDIVO em monoterapia ou em associação com ipilimumab encontram-se descritos nas secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2.

Doentes idosos

Não é necessário ajuste posológico para doentes idosos (\geq 65 anos) (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Com base nos resultados da farmacocinética populacional (PK), não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Os dados relativos a doentes com compromisso renal grave são demasiado limitados para que se possam tirar conclusões acerca desta população.

Compromisso hepático

Com base nos resultados da farmacocinética populacional, não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secção 5.2). Dados relativos a doentes com compromisso hepático moderado ou grave são demasiado limitados para que se possam tirar conclusões acerca desta população. OPDIVO tem de ser administrado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina total > 1,5 x a 3 x o LSN e qualquer valor de AST) ou grave (bilirrubina total > 3 x o LSN e qualquer valor de AST)

Modo de administração

OPDIVO é para administração intravenosa apenas. É administrado por perfusão intravenosa durante um período de 30 ou 60 minutos, dependendo da dose (ver tabelas 1, 2, 3 e 4). A perfusão tem de ser

administrada através de um filtro em linha estéril, não pirogénico, de baixa ligação às proteínas, com tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm.

OPDIVO não pode ser administrado por via intravenosa rápida nem como injeção em bólus.

A dose total de OPDIVO necessária pode ser administrada por perfusão diretamente como solução de 10 mg/ml ou pode ser diluída com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%) (ver secção 6.6).

Quando administrado em associação com ipilimumab e/ou quimioterapia, OPDIVO deve ser administrado primeiro seguido por ipilimumab (se aplicável) e depois pela quimioterapia no mesmo dia. Utilizar sacos de perfusão e filtros em separado para cada perfusão.

Para instruções acerca da preparação e do manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Avaliação do estado PD-L1

Ao avaliar o estado PD-L1 do tumor é importante que seja escolhida uma metodologia robusta e bem validada.

Reações adversas imunitárias

Quando nivolumab é administrado em associação, consulte o RCM dos outros fármacos da terapêutica de associação antes de iniciar o tratamento. Ocorreram reações adversas imunitárias com uma frequência mais elevada quando nivolumab foi administrado em associação com ipilimumab quando comparado com nivolumab em monoterapia. As reações adversas imunitárias ocorreram em frequência similar quando OPDIVO foi administrado em associação com cabozantinib em relação a nivolumab em monoterapia. Consequentemente, as orientações abaixo para as reações adversas imunitárias aplicam-se ao componente OPDIVO da associação, exceto quando for indicado o contrário. A maioria das reações adversas imunitárias melhoraram ou foram resolvidas com um controlo apropriado, incluindo a iniciação de corticosteroides e alterações ao tratamento (ver secção 4.2).

Reações adversas imunitárias que afectem mais do que um sistema corporal podem ocorrer simultaneamente.

Foram notificadas reações adversas cardíacas e pulmonares incluindo embolismo pulmonar com a terapêutica de associação. Os doentes devem ser monitorizados 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. Nivolumab em associação com ipilimumab deve ser descontinuado em situações potencialmente fatais ou em situações de reações adversas cardíacas e pulmonares graves recorrentes (ver secção 4.2).

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

Para suspeitas de reações adversas imunitárias, deve ser efetuada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade das reações adversas,

nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab deve ser suspenso e devem ser administrados corticosteroides. Se for utilizada a imunossupressão com corticosteroides para tratar uma reação adversa, após melhoria deve ser iniciada uma diminuição de dose com pelo menos 1 mês de duração. Uma diminuição rápida pode levar ao agravamento ou reincidência da reação adversa. Deve ser adicionada terapêutica imunossupressora não corticosteroide se, apesar da utilização dos corticosteroides, houver agravamento ou não houver melhoria.

Nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab não deve ser retomado enquanto o doente receber doses imunossupressoras de corticosteroides ou de outra terapêutica imunossupressora. A profilaxia com antibióticos deve ser usada para prevenir infecções oportunistas em doentes a receber terapêutica imunossupressora.

Descontinuar permanentemente nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab no caso da reocorrência de reação adversa imunitária grave e para qualquer reação adversa imunitária fatal.

Pneumonite imunitária

Foram observadas pneumonite ou doença intersticial pulmonar graves, incluindo casos fatais, com nivolumab em monoterapia ou com nivolumab em associação com ipilimumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de pneumonite, tais como alterações radiológicas (por exemplo, opacidades em vidro fosco, infiltrados fragmentados), dispneia, e hipoxia. Deve ser excluída a possibilidade de etiologia infecciosa e etiologia relacionada com a doença.

Para pneumonite de Grau 3 ou 4, nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab tem que ser descontinuado permanentemente, e deve ser iniciada a terapêutica com corticosteroides numa dose equivalente a 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona.

Para pneumonite de Grau 2 (sintomática), nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab deve ser suspenso e iniciados os corticosteroides numa dose equivalente a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona. Após melhoria, deve ser retomado nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab após diminuição dos corticosteroides. Se, apesar da utilização dos corticosteroides, os sintomas se agravarem ou se não houver melhorias, deve ser aumentada a dose de corticosteroides para o equivalente a 2 a 4 mg/kg/dia de metilprednisolona e nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab têm que ser descontinuados permanentemente.

Colite imunitária

Foram observadas diarreia ou colite graves com o tratamento com nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a diarreia e sintomas adicionais de colite, tais como dor abdominal e presença de muco ou sangue nas fezes. Foi notificada infecção/reactivação do citomegalovírus (CMV) em doentes com colite imunitária refractária a corticosteroides. Devem ser excluídas infecção e outras etiologias de diarreia, pelo que têm de ser efectuados testes laboratoriais adequados e exames adicionais. Caso se confirme o diagnóstico de colite imunitária refractária a corticosteroides deve ser considerado adicionar um agente imunossupressor alternativo à terapia corticosteroide, ou a substituição da terapia corticosteroide.

Para diarreia ou colite de Grau 4, nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab tem que ser descontinuado permanentemente e devem ser iniciados corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona.

Nivolumab em monoterapia deve ser suspenso em situações de diarreia ou colite de Grau 3, e devem ser iniciados corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona. Após melhoria, retomar nivolumab em monoterapia após redução dos corticosteroides. Se, apesar da utilização dos corticosteroides, os sintomas se agravarem ou se não houver melhorias, nivolumab em monoterapia terá que ser descontinuado permanentemente. Diarreia ou colite de Grau 3 observadas com nivolumab em associação com ipilimumab, levaram à descontinuação permanente do tratamento e iniciação de corticosteroides numa dose de equivalente de 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona.

Para diarreia ou colite de Grau 2, nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab deve ser suspenso. A diarreia ou colite persistentes devem ser controladas com corticosteroides numa dose equivalente a 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona. Após melhoria, retomar nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab após redução dos corticosteroides, se necessário. Se, apesar da utilização dos corticosteroides, os sintomas se agravarem ou se não houver melhorias, aumentar a dose para o equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona e nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab terá que ser descontinuado permanentemente.

Hepatite imunitária

Observou-se hepatite grave com nivolumab em monoterapia ou com nivolumab em associação com ipilimumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hepatite tais como elevações das transaminases e da bilirrubina total. Excluir a possibilidade de etiologia infecciosa e etiologia relacionada com a doença.

Para elevações das transaminases ou da bilirrubina total de Grau 3 ou 4, nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab tem de ser descontinuado permanentemente, devendo ser iniciada a terapêutica com corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona.

Para elevações das transaminases ou da bilirrubina total de Grau 2, nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab deve ser suspenso. Elevações persistentes destes valores laboratoriais devem ser controladas com corticosteroides numa dose equivalente a 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona. Após melhoria, nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab pode ser retomado após redução dos corticosteroides, se necessário. Se, apesar da utilização dos corticosteroides, os sintomas se agravarem ou se não houver melhorias, a dose de corticosteroides deve ser aumentada para o equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona e nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab terá que ser descontinuado permanentemente.

Nefrite e disfunção renal imunitárias

Foram observadas nefrite e disfunção renal graves com o tratamento com nivolumab em monoterapia ou com nivolumab em associação com ipilimumab (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de nefrite ou disfunção renal. A maioria dos doentes apresenta aumentos assintomáticos da creatinina sérica. Deve ser excluída a possibilidade de etiologia relacionada com a doença.

Para elevações da creatinina de Grau 4, nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab tem de ser descontinuado permanentemente e deve ser iniciada a terapêutica com corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona.

Para elevações da creatinina sérica de Grau 2 ou 3, nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab deve ser suspenso, e devem ser iniciados corticosteroides numa dose equivalente a 0,5 a 1 mg/kg/dia de metilprednisolona. Após melhoria, nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab pode ser retomado após redução dos corticosteroides. Se, apesar da utilização dos corticosteroides, os sintomas se agravarem ou se não houver melhorias, a dose de corticosteroides deve ser aumentada para o equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona e nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab terá que ser descontinuado permanentemente.

Endocrinopatias imunitárias

Foram observadas endocrinopatias graves, incluindo hipotireoidismo, hipertireoidismo, insuficiência suprarrenal (incluindo insuficiência suprarrenal secundária), hipofisite (incluindo hipopituitarismo), diabetes *mellitus*, e cetoacidose diabética, com nivolumab em monoterapia ou nivolumab em associação com ipilimumab (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados em relação aos sinais e sintomas clínicos de endocrinopatias e hiperglicemia e alterações na função da tiroide (no início do tratamento, periodicamente durante o tratamento, e como indicado com base na avaliação clínica). Os doentes podem apresentar-se com fadiga, dores de cabeça, alterações do estado mental, dor abdominal, alteração dos hábitos intestinais, e hipotensão, ou sintomas não específicos que podem assemelhar-se a outras causas tais como

metástases cerebrais ou doença subjacente. A menos que uma etiologia alternativa tenha sido identificada, os sinais e sintomas de endocrinopatias devem ser considerados relacionados com o sistema imunitário.

Para o hipotireoidismo sintomático, nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab deve ser suspenso, e deve ser iniciada a terapêutica de substituição da hormona da tiroide conforme necessário. Para o hipertireoidismo sintomático, nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab deve ser suspenso e deve ser iniciada medicação antitiroideia conforme necessário. Deve considerar-se a utilização de corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona para suspeitas de inflamação aguda da tiroide. Após melhoria, nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab pode ser retomado após redução dos corticosteroides, se necessário. A monitorização da função da tiroide deve ser continuada de modo a assegurar que é utilizada a reposição hormonal apropriada. Nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab deve ser descontinuado permanentemente em caso de hipertireoidismo ou hipotireoidismo potencialmente fatais.

Para insuficiência suprarrenal sintomática de Grau 2, suspender nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab, e deve ser iniciada a substituição fisiológica de corticosteroides conforme necessário. Nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab deve ser descontinuado permanentemente no caso de insuficiência suprarrenal grave (Grau 3) ou potencialmente fatal (Grau 4). A monitorização da função suprarrenal e dos níveis hormonais deve ser continuada de modo a assegurar que é utilizada a reposição de corticosteroides apropriada.

Para hipofisite sintomática de Grau 2 ou 3, nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab deve ser suspenso, e deve ser iniciada a substituição hormonal conforme necessário. Deve considerar-se a utilização de corticosteroides numa dose equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona para suspeitas de inflamação aguda da hipófise. Após melhoria, retomar nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab após redução dos corticosteroides, se necessário. Nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab deve ser descontinuado permanentemente no caso de hipofisite potencialmente fatal (Grau 4). A monitorização da função da hipófise e dos níveis hormonais deve ser continuada de modo a assegurar a utilização da reposição hormonal apropriada.

Para diabetes sintomática, nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab deve ser suspenso, e deve ser iniciada a reposição com insulina se necessário. A monitorização de glicemia deve ser continuada de modo a assegurar que é utilizada a reposição de insulina apropriada. Nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab deve ser descontinuado permanentemente no caso de diabetes potencialmente fatal.

Reações adversas cutâneas imunitárias

Foram observadas erupções cutâneas com nivolumab em associação com ipilimumab e, menos frequentemente, com nivolumab em monoterapia (ver secção 4.8). Nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab deve ser suspenso no caso de erupção cutânea de Grau 3 e descontinuado no caso de erupção cutânea de Grau 4. As erupções cutâneas graves devem ser controladas com uma dose elevada de corticosteroides equivalente a 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona.

Foram observados casos raros de SSJ e necrólise epidérmica tóxica (NET) alguns deles fatais. Caso se verifique o aparecimento de sinais e sintomas de síndrome de SSJ ou de NET, o tratamento com nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab deve ser descontinuado e o doente deve ser encaminhado para uma unidade especializada para avaliação e tratamento. Caso o doente tenha desenvolvido SSJ ou NET com o uso de nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab, é recomendada a descontinuação permanente do tratamento (ver secção 4.2).

Deve ter-se precaução ao considerar-se o uso de nivolumab num doente que experienciou previamente uma reação adversa imunitária grave da pele no tratamento prévio com outros agentes estimulantes imunitários anticancerígenos.

Outras reações adversas imunitárias

As reações imunitárias seguintes foram notificadas em menos de 1% dos doentes tratados com nivolumab em monoterapia ou com nivolumab em associação com ipilimumab em ensaios clínicos entre doses e tipos de tumores: pancreatite, uveíte, desmielinização, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo facial e do nervo abducente), síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis, síndrome miasténico, meningite asséptica, encefalite, gastrite, sarcoidose, duodenite, miosite, miocardite, rabdomiólise e mielite. No período pós-comercialização foram notificados casos de síndrome Vogt-Koyanagi-Harada, de hipoparatiroidismo, e cistite não infecciosa (ver secções 4.2 e 4.8).

Para suspeitas de reações adversas imunitárias, deve ser efetuada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade da reação adversa, nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab deve ser suspenso e administrados corticosteroides. Após melhoria, nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab pode ser retomado após redução dos corticosteroides. Nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab tem que ser permanentemente descontinuado para qualquer reação adversa imunitária grave recorrente, e para qualquer reação adversa imunitária potencialmente fatal.

Casos de miotoxicidade (miosite, miocardite, e rabdomiólise), alguns com resultados fatais, foram notificados com nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab. Se o doente desenvolver sinais e sintomas de miotoxicidade, deve ser considerado um acompanhamento rigoroso, e o doente deve ser encaminhado de imediato para um especialista para avaliação e tratamento. Com base na gravidade da miotoxicidade, nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab, deve ser suspenso ou descontinuado (ver secção 4.2), e deve ser instituído o tratamento apropriado. O diagnóstico de miocardite requer um índice de suspeição elevado. Os doentes com sintomas cardíacos ou cardiopulmonares devem ser avaliados quanto a uma potencial miocardite. Se houver suspeita de miocardite, deve ser prontamente iniciada uma dose elevada de esteroides (1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou 1 a 2 mg/kg/dia de metilprednisolona) e efectuada rapidamente uma consulta de cardiologia com estabelecimento de diagnóstico de acordo com orientações clínicas actuais. Após ser estabelecido o diagnóstico de miocardite, o nivolumab ou o nivolumab em associação com ipilimumab devem ser suspensos ou permanentemente descontinuados (ver secção 4.2).

No período de pós-comercialização, foram notificadas rejeições de transplante de órgão sólido em doentes tratados com inibidores PD-1. O tratamento com nivolumab pode aumentar o risco de rejeição nos recetores de transplante de órgão sólido. O benefício do tratamento com nivolumab *versus* o risco de uma possível rejeição de órgão deverá ser considerado nestes doentes.

A linfocitose hemofagocítica (LHH) tem sido observada com nivolumab em monoterapia e nivolumab em associação com ipilimumab. Deve-se ter cuidado quando o nivolumab é administrado em monoterapia ou em associação com ipilimumab. Se a LHH for confirmada, a administração de nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab deve ser interrompida e o tratamento para a LHH deve ser iniciado.

Reações relacionadas com perfusão

Nos ensaios clínicos de nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab, foram notificadas reações graves relacionadas com a perfusão (ver secção 4.8). No caso da ocorrência de reação grave ou potencialmente fatal relacionada com a perfusão, a perfusão de nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab deve ser descontinuada e deve ser administrada terapêutica médica apropriada. Os doentes com reações ligeiras ou moderadas relacionadas com a perfusão, devem receber nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab com acompanhamento rigoroso e deve-lhes ser administrada premedicação de acordo com as orientações locais de tratamento para a profilaxia de reações relacionadas com a perfusão.

Precauções específicas na doença

Melanoma avançado

Os doentes com estado funcional inicial ≥ 2 , metástases cerebrais ativas ou metástases leptomeníngicas, doença autoimune, e doentes que tenham recebido imunossuppressores sistémicos antes de entrarem no estudo foram excluídos dos ensaios clínicos principais de nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab (ver secções 4.5 e 5.1). Doentes com melanoma ocular/uveal foram excluídos dos ensaios clínicos principais do melanoma. Adicionalmente, o estudo CA209037 excluiu doentes que apresentaram reações adversas de Grau 4 relacionadas com a terapêutica anti-CTLA-4 (ver secção 5.1). Os doentes com estado funcional inicial 2, metástases leptomeníngicas tratadas, melanoma ocular/uveal, doença autoimune e doentes que apresentaram reações adversas de Grau 3-4 relacionadas com a terapêutica anti-CTLA-4 prévia foram incluídos no estudo CA209172 (ver secção 5.1). Na ausência de dados para os doentes que tenham recebido imunossuppressores sistémicos antes de entrarem no estudo, e para os doentes com metástases cerebrais ativas ou metástases leptomeníngicas, nivolumab deve ser utilizado com precaução nestas populações depois de uma avaliação cuidadosa do benefício/risco potencial numa base individual.

A associação de nivolumab com ipilimumab mostrou benefício adicional na PFS em relação a nivolumab em monoterapia, apenas em doentes com expressão reduzida de PD-L1. Nos doentes com maior expressão tumoral PD-L1 (PD-L1 $\geq 1\%$) a melhoria na OS foi similar entre o nivolumab em associação com ipilimumab e o nivolumab em monoterapia. Antes de iniciar a terapêutica de associação, é aconselhável que os médicos avaliem cuidadosamente o doente de forma individual e as características do tumor, tendo em consideração o perfil de segurança e eficácia observados na associação em relação a nivolumab em monoterapia (ver secções 4.8 e 5.1).

Utilização de nivolumab em doentes com melanoma com doença de rápida progressão

Os médicos devem considerar o início tardio do efeito de nivolumab antes de iniciarem o tratamento em doentes com doença de rápida progressão (ver secção 5.1).

Tratamento adjuvante do melanoma

Não existem dados para o tratamento adjuvante do melanoma em doentes com os seguintes fatores de risco (ver secções 4.5 e 5.1):

- doentes com doença autoimune prévia e qualquer outra condição que necessite de tratamento sistémico com corticosteroides (≥ 10 mg diários ou prednisona ou equivalente) ou outros medicamentos imunossuppressores,
- doentes com terapêutica prévia para melanoma (exceto doentes submetidos a cirurgia, radioterapia adjuvante após ressecção neurocirúrgica para lesões do sistema nervoso central, e interferão adjuvante prévio concluído ≥ 6 meses antes da aleatorização),
- doentes com terapêutica anterior com anticorpo anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4 (incluindo ipilimumab ou outro anticorpo ou medicamento especificamente direcionado à co-estimulação de células T ou vias de controlo),
- doentes com idade inferior a 18 anos.

Na ausência de dados, nivolumab deve ser utilizado com precaução nestas populações após uma análise cuidadosa do potencial benefício/risco de forma individual.

Cancro do pulmão de células não-pequenas

Tratamento do CPCNP em primeira linha

Os doentes com doença autoimune ativa, doença pulmonar intersticial sintomática, condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica, metástases cerebrais ativas (não tratadas), que receberam tratamento sistémico prévio para doença avançada, ou com mutações sensibilizantes EGFR ou translocações ALK foram excluídos do ensaio principal do tratamento do CPCNP em primeira linha (ver secções 4.5 e 5.1). Os dados disponíveis em doentes idosos (≥ 75 anos) são limitados (ver secção 5.1). Nestes doentes, nivolumab em associação com ipilimumab e quimioterapia devem ser utilizados com precaução depois de uma avaliação cuidadosa do benefício/risco potencial numa base individual.

Tratamento do CPCNP após quimioterapia prévia

Os doentes com estado funcional inicial ≥ 2 , metástases cerebrais ativas, ou com doença autoimune, doença pulmonar intersticial sintomática, e doentes que tenham recebido imunossuppressores sistêmicos antes de entrarem no estudo, foram excluídos dos ensaios clínicos principais do CPCNP (ver secções 4.5 e 5.1). Os doentes com estado funcional inicial 2 foram incluídos no estudo CA209171 (ver secção 5.1). Na ausência de dados para doentes com doença autoimune, doença pulmonar intersticial sintomática, metástases cerebrais ativas e doentes que tenham recebido imunossuppressores sistêmicos antes de entrarem no estudo, nivolumab deve ser utilizado com precaução nestas populações depois de uma avaliação cuidadosa do benefício/risco potencial numa base individual.

Os médicos devem considerar o início tardio do efeito de nivolumab antes de iniciarem o tratamento em doentes com piores características de prognóstico e/ou doença agressiva. No CPCNP não-escamoso, foi observado um número mais elevado de mortes em três meses no grupo de nivolumab quando comparado com o de docetaxel. Piores fatores de prognóstico estavam associados a mortes precoces e/ou doença mais agressiva, combinada com um nível reduzido ou ausente de expressão de PD-L1 (ver secção 5.1).

Tratamento neoadjuvante do CPCNP

Os doentes com estado funcional inicial ≥ 2 , doença autoimune ativa, doença pulmonar intersticial sintomática, condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica, doença irrisecável ou metastática, que receberam tratamentos anticâncer prévios para doença ressecável, ou com mutações EGFR ou translocações ALK conhecidas, foram excluídos do ensaio principal do tratamento neoadjuvante do CPCNP ressecável (ver secção 5.1). Na ausência de dados, nivolumab em associação com quimioterapia deve ser utilizado com precaução nestas populações após avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco de uma forma individual.

Mesotelioma pleural maligno

Os doentes com mesotelioma peritoneal primitivo, mesotelioma do pericárdio, mesotelioma testicular ou mesotelioma da túnica vaginal, doença pulmonar intersticial, doença autoimune ativa, condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica, e metástases cerebrais (a não ser com ressecção cirúrgica ou tratadas com radioterapia estereotáxica e sem evolução nos 3 meses antes da inclusão no estudo) foram excluídos do ensaio principal do tratamento em primeira linha do MPM (ver secções 4.5 e 5.1). Dada a ausência de dados, nivolumab em associação com ipilimumab deve ser utilizado com precaução nestas populações depois de uma avaliação cuidadosa do benefício/risco potencial numa base individual.

Carcinoma das células renais

Nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab

Doentes com história de metástases cerebrais concomitantes, doença ativa autoimune, ou condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica, foram excluídos dos ensaios clínicos de nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab (ver secções 4.5 e 5.1). Na ausência de dados, nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab devem ser utilizados com precaução nestas populações após uma avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco numa base individual.

Nivolumab em associação com cabozantinib

Doentes com metástases cerebrais ativas, doença autoimune, ou condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica foram excluídos dos ensaios clínicos de nivolumab em associação com cabozantinib (ver secções 4.5 e 5.1). Na ausência de dados, nivolumab em associação com cabozantinib deve ser utilizado com precaução nestas populações após uma avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco numa base individual.

Quando nivolumab é administrado com cabozantinib, foram notificadas frequências superiores de elevações de ALT e AST de Graus 3 e 4, em relação à monoterapia com nivolumab, em doentes com CCR avançado (ver secção 4.8). As enzimas hepáticas devem ser monitorizadas antes do início do tratamento e periodicamente durante o tratamento. Devem ser seguidas as orientações de gestão médica para ambos os medicamentos (ver secções 4.2 e consultar o RCM de cabozantinib).

Linfoma de Hodgkin clássico

Doentes com doença autoimune ativa e doença intersticial pulmonar sintomática foram excluídos dos ensaios clínicos de LHc (ver secção 5.1). Na ausência de dados, nivolumab deve ser utilizado com precaução nestas populações após avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco numa base individual.

Complicações do transplante alogénico de células hematopoiéticas no linfoma de Hodgkin clássico

Foram observados casos agudos de doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) e mortalidade relacionada com o transplante do seguimento de doentes com LHc sujeitos a transplante alogénico de células hematopoiéticas após exposição prévia a nivolumab. Deve ser efetuada, caso a caso, uma consideração cuidada dos potenciais benefícios do transplante alogénico de células hematopoiéticas e do possível risco de complicações associadas ao transplante (ver secção 4.8).

Em doentes tratados com nivolumab após transplante alogénico de células hematopoiéticas foi notificado, no período pós-comercialização, GVHD grave e de aparecimento rápido, em alguns casos com desfecho fatal. O tratamento com nivolumab pode aumentar o risco de GVHD grave e de morte em doentes com transplante alogénico de células hematopoiéticas prévio, principalmente naqueles com GVHD prévio. Nestes doentes deve ser considerado o benefício do tratamento com nivolumab *versus* o possível risco (ver secção 4.8).

Cancro da cabeça e pescoço

Doentes com estado funcional inicial ≥ 2 , metástases cerebrais ativas ou metástases leptomeníngeas, doença autoimune ativa, condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica, ou carcinoma da nasofaringe ou nas glândulas salivares como zonas primárias de tumor, foram excluídos do ensaio clínico de CCECP (ver secção 4.5 e 5.1). Na ausência de dados, nivolumab deve ser utilizado com precaução nestas populações após avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco numa base individual.

Os médicos devem considerar o início tardio do efeito de nivolumab antes de iniciarem o tratamento em doentes com piores características de prognósticos e/ou doença agressiva. No cancro de cabeça e pescoço, foi observado um número mais elevado de mortes em 3 meses no grupo de nivolumab quando comparado com o de docetaxel. Os fatores associados a mortes precoces foram o estado funcional ECOG, a presença de doença de rápida progressão em situação de terapêutica prévia com platina e carga tumoral elevada.

Carcinoma urotelial

Tratamento do carcinoma urotelial avançado

Doentes com estado funcional inicial ≥ 2 , metástases cerebrais ativa ou metástases leptomeníngeas, doença autoimune ativa, ou condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica, foram excluídos dos ensaios clínicos de carcinoma urotelial (ver secção 4.5 e 5.1). Na ausência de dados, nivolumab deve ser utilizado com precaução nestas populações após avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco numa base individual.

Tratamento adjuvante do carcinoma urotelial

Doentes com estado funcional inicial ≥ 2 (exceto doentes com estado funcional inicial 2 que não receberam quimioterapia neoadjuvante baseada em cisplatina e são considerados não elegíveis para quimioterapia adjuvante com cisplatina), evidência de doença após cirurgia, doença autoimune ativa, ou condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica foram excluídos dos ensaios clínicos de tratamento adjuvante do carcinoma urotelial (ver secções 4.5 e 5.1). Na ausência de dados, nivolumab deve ser utilizado com precaução nestas populações após avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco numa base individual.

Carcinoma colorretal dMMR ou MSI-H

Doentes com estado funcional inicial ≥ 2 , metástases cerebrais ativas ou metástases leptomeníngeas, doença autoimune ativa, ou condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica foram excluídos do ensaio clínico de CRC metastático dMMR ou MSI-H (ver secções 4.5 e 5.1). Na ausência

de dados, nivolumab em associação com ipilimumab deve ser utilizado com precaução nestas populações após avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco numa base individual.

Carcinoma pavimentocelular do esófago

Tratamento em primeira linha do carcinoma pavimentocelular do esófago (CPCE)

Doentes com estado funcional inicial ≥ 2 , história de metástases cerebrais concomitantes, doença autoimune ativa, condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica, ou em risco elevado de hemorragia ou fístula devido a invasão aparente do tumor aos órgãos adjacentes do tumor esofágico foram excluídos do ensaio clínico do carcinoma pavimentocelular do esófago (ver secções 4.5 e 5.1). Na ausência de dados, nivolumab em associação com ipilimumab ou quimioterapia devem ser utilizados com precaução nestas populações após avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco numa base individual.

No ensaio em primeira linha do carcinoma pavimentocelular do esófago, foi observado um maior número de mortes em 4 meses com nivolumab em associação com ipilimumab em comparação com quimioterapia. Os médicos devem considerar o atraso no aparecimento do efeito de nivolumab em associação com ipilimumab antes de iniciar o tratamento em doentes com características de pior prognóstico e/ou doença agressiva (ver secção 5.1).

Tratamento do carcinoma pavimentocelular do esófago após quimioterapia em primeira linha prévia

A maioria dos dados clínicos disponíveis no carcinoma pavimentocelular do esófago são em doentes de origem Asiática (ver secção 5.1).

Doentes com estado funcional inicial ≥ 2 , metástases cerebrais sintomáticas ou que requeiram tratamento, invasão tumoral aparente em órgãos adjacentes ao esófago (por exemplo aorta ou aparelho respiratório), doença autoimune ativa, ou condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica foram excluídos do estudo clínico no carcinoma pavimentocelular do esófago (ver secções 4.5 e 5.1). Na ausência de dados, nivolumab deve ser utilizado com precaução nestas populações após avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco numa base individual.

Os médicos devem considerar o início tardio do efeito de nivolumab antes de iniciarem o tratamento em doentes com carcinoma pavimentocelular do esófago. Foi observado um maior número de mortes em 2,5 meses após aleatorização com nivolumab em comparação com quimioterapia. Não foi(ram) identificado(s) factor(es) específico(s) associado(s) a morte precoce (ver secção 5.1).

Tratamento adjuvante do cancro do esófago ou da junção gastroesofágica

Os doentes com estado funcional inicial ≥ 2 , que não receberam quimioradioterapia concomitante antes da cirurgia, com doença ressecável de estágio IV, doença autoimune ativa, ou condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica foram excluídos do estudo clínico no cancro do esófago ou da junção gastroesofágica (ver secções 4.5 e 5.1). Na ausência de dados, nivolumab deve ser utilizado com precaução nestas populações após avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco numa base individual.

Adenocarcinoma gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico

Os doentes que tiveram estado funcional ECOG inicial ≥ 2 , metástases no sistema nervoso central, doença autoimune ativa, conhecida ou suspeita, ou condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica foram excluídos do estudo clínico do adenocarcinoma gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico (ver secções 4.5 e 5.1). Na ausência de dados, nivolumab em associação com quimioterapia deve ser utilizado com precaução nestas populações após avaliação cuidadosa do potencial benefício/risco numa base individual.

O estudo CA209649 excluiu doentes com estado HER2 positivo conhecido. Os doentes com estado desconhecido foram permitidos no estudo e representaram 40,3% dos doentes (ver secção 5.1).

Doentes com ingestão controlada de sódio

Cada ml do medicamento contém 0,1 mmol (ou 2,5 mg) de sódio. Este medicamento contém 10 mg de sódio por frasco para injetáveis de 4 ml, 25 mg de sódio por frasco para injetáveis de 10 ml, 30 mg de sódio por frasco para injetáveis de 12 ml ou 60 mg de sódio por frasco para injetáveis de 24 ml, o que

é equivalente a 0,5%, 1,25%, 1,5% ou 3% respetivamente, da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Cartão de alerta para o doente

Todos os prescritores de OPDIVO devem estar familiarizados com a informação médica e com as orientações para o controlo. O prescriptor deve discutir com o doente os riscos da terapêutica de OPDIVO. O cartão de alerta para o doente será fornecido ao doente em cada prescrição.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Nivolumab é um anticorpo monoclonal humano, como tal, não foram realizados estudos de interação farmacocinética. Como os anticorpos monoclonais não são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) nem por outras enzimas que metabolizam fármacos, não se antecipa que a inibição ou indução destas enzimas pela coadministração de medicamentos afete a farmacocinética de nivolumab.

Outras formas de interação

Imunossupressão sistémica

O uso de corticosteroides sistémicos e de outros imunossupressores no basal, antes de iniciar nivolumab, devem ser evitados devido à sua potencial interferência com a atividade farmacodinâmica. Contudo, os corticosteroides sistémicos e outros imunossupressores podem ser utilizados depois de iniciar nivolumab, para o tratamento de reações adversas imunitárias. Os resultados preliminares mostraram que o uso da imunossupressão sistémica depois de iniciar o tratamento com nivolumab não parece impossibilitar a resposta de nivolumab.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de nivolumab em mulheres grávidas, é inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade embrionofetal (ver secção 5.3). A IgG4 humana é conhecida por atravessar a barreira placentária e nivolumab é uma IgG4, consequentemente nivolumab tem potencial para ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Nivolumab não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes, a menos que o benefício clínico compense o potencial risco. Deve ser utilizada contraceção eficaz por pelo menos 5 meses após a última dose de nivolumab.

Amamentação

Desconhece-se se nivolumab é secretado no leite humano. Pelo facto de inúmeros medicamentos, incluindo anticorpos, poderem ser secretados no leite humano, não pode ser excluído o risco para os recém-nacidos e lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com nivolumab, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar o efeito de nivolumab na fertilidade. Consequentemente, o efeito de nivolumab na fertilidade masculina e feminina é desconhecido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Nivolumab ou nivolumab em associação com ipilimumab pode ter uma influência *minor* na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Devido às potenciais reações adversas tais como a fadiga (ver secção 4.8), os doentes devem ser alertados para serem cautelosos quando conduzem ou operam máquinas até estarem certos de que nivolumab não os afeta.

4.8 Efeitos indesejáveis

Nivolumab em monoterapia (ver secção 4.2)

Resumo do perfil de segurança

No conjunto de dados agrupados de nivolumab como monoterapia em todos os tipos de tumor (n = 4646) com seguimento mínimo entre 2,3 a 28 meses, as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram fadiga (44%), dor musculoesquelética (28%), diarreia (26%), erupção cutânea (24%), tosse (22%), náuseas (22%), prurido (19%), diminuição de apetite (17%), artralgia (17%), obstipação (16%), dispneia (16%), dor abdominal (15%), infeção do trato respiratório superior (15%), pirexia (13%), cefaleia (13%), anemia (13%) e vômitos (12%). A maioria das reações adversas foram ligeiras a moderadas (Grau 1 ou 2). A incidência de reações adversas de Grau 3-5 foi de 44%, com 0,3% de reações adversas fatais atribuídas ao fármaco do estudo. Não foram identificados novos sinais de segurança com um seguimento mínimo de 63 meses no CPCNP.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas notificadas no conjunto de dados agrupados para doentes tratados com nivolumab em monoterapia (n = 4646) são apresentadas na tabela 6. Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis pós-comercialização). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 6: Reações adversas com nivolumab em monoterapia

	Nivolumab em monoterapia
Infeções e infestações	
Muito frequentes	infeção do trato respiratório superior
Frequentes	pneumonia ^a , bronquite
Raros	Meningite asséptica
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	
Raros	linfadenite histiocítica necrosante (linfadenite de Kikuchi)
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes	linfopenia ^b , anemia ^{b,i} , leucopenia ^b , neutropenia ^{a,b} , trombocitopenia ^b
Pouco frequentes	eosinofilia
Desconhecida	Linfocitose hemofagocítica
Doenças do sistema imunitário	
Frequentes	reação relacionada com a perfusão (incluindo síndrome de libertação de citocinas), hipersensibilidade (incluindo reação anafilática)
Pouco frequentes	sarcoidose
Desconhecida	rejeição de transplante de órgão sólido ^f
Doenças endócrinas	
Frequentes	hipotireoidismo, hipertireoidismo, tiroidite
Pouco frequentes	insuficiência suprarrenal ^j , hipopituitarismo, hipofisite, diabetes <i>mellitus</i>
Raros	cetoacidose diabética, hipoparatiroidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	diminuição de apetite, hiperglicemia ^b
Frequentes	desidratação, decréscimo do peso, hipoglicemia ^b
Pouco frequentes	acidose metabólica
Desconhecida	síndrome de lise tumoral ^g

Nivolumab em monoterapia	
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	cefaleia
Frequentes	neuropatia periférica, tonturas
Pouco frequentes	Polineuropatia, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo facial e do nervo abducente)
Raros	síndrome de Guillain-Barré, desmielinização, síndrome miastênico, encefalite ^{a,k}
Desconhecida	mielite (incluindo mielite transversa)
Afeções oculares	
Frequentes	visão turva, olhos secos
Pouco frequentes	uveíte
Desconhecida	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ^f
Cardiopatias	
Frequentes	taquicardia, fibrilhação auricular
Pouco frequentes	miocardite ^a , afeções do pericárdio ^h , arritmia (incluindo arritmia ventricular)
Vasculopatias	
Frequentes	hipertensão
Raros	vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes	dispneia ^a , tosse
Frequentes	pneumonite ^a , efusão pleural
Pouco frequentes	infiltração pulmonar
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal, obstipação
Frequentes	colite ^a , estomatite, boca seca
Pouco frequentes	pancreatite, gastrite
Raros	úlceras duodenais
Doenças hepatobiliares	
Pouco frequentes	hepatite, colestase
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	erupção cutânea ^c , prurido
Frequentes	vítigo, xerose cutânea, eritema, alopecia
Pouco frequentes	psoríase, rosácea, eritema multiforme, urticária
Raros	necrólise epidérmica tóxica ^{a,d} , síndrome de Stevens-Johnson ^a
Desconhecida	líquen esclero-atrófico ^g , outras afeções líquen
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	dor musculoesquelética ^e , artralgia
Frequentes	artrite
Pouco frequentes	polimialgia reumática
Raros	síndrome de Sjögren, miopatia, miosite (incluindo polimiosite) ^a , rabdomiólise ^{a,d}
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	insuficiência renal (incluindo doença renal aguda) ^a
Raros	nefrite tubulointersticial, cistite não infecciosa
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	fadiga, pirexia
Frequentes	dor, dor no peito, edema ^l

Nivolumab em monoterapia	
Exames complementares de diagnóstico^b	
Muito frequentes	AST aumentada, hiponatremia, hipoalbuminemia, fosfatase alcalina aumentada, creatinina aumentada, ALT aumentada, lipase aumentada, hipercaliemia, amilase aumentada, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipocaliemia, hipercalcemia
Frequentes	bilirrubina total aumentada, hipernatremia, hipermagnesemia

A frequência das reações adversas apresentadas na tabela 6 pode não ser completamente atribuível apenas ao nivolumab e pode conter contribuições da doença subjacente.

^a Têm sido notificados casos fatais em estudos clínicos completos ou a decorrer.

^b As frequências de termos laboratoriais refletem a proporção de doentes que experienciaram agravamento desde o basal em medições laboratoriais. Ver "Descrição de reações adversas selecionadas; exames complementares de diagnóstico" abaixo

^c A erupção cutânea é um termo composto que inclui a erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção pruriginosa, erupção folicular, erupção macular, erupção morbiliforme, erupção papular, erupção pustular, erupção vesicular, erupção esfoliativa, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bulhosa, dermatite esfoliativa, dermatite psoriasiforme, erupção cutânea medicamentosa e penfigoide.

^d Notificada também em estudos fora do conjunto de dados agrupados. A frequência baseia-se na exposição em todo o programa.

^e Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor óssea, dor musculoesquelética torácica, desconforto musculoesquelético, mialgia, mialgia intercostal, dor no pescoço, dor nas extremidades e dor espinal.

^f Acontecimento no período pós-comercialização (ver também a secção 4.4)

^g Notificada em estudos clínicos e no pós-comercialização.

^h Afeções do pericárdio é um termo composto que inclui pericardite, derrame pericárdico, tamponamento cardíaco e síndrome de Dressler.

ⁱ Anemia é um termo composto que inclui, entre outras causas, anemia hemolítica e anemia autoimune, diminuição da hemoglobina, anemia deficitária ferro e contagem diminuída de eritrócitos.

^j Inclui insuficiência suprarrenal, insuficiência adrenocortical aguda e insuficiência adrenocortical secundária.

^k Inclui encefalite e encefalite límbica.

^l Edema é um termo composto que inclui edema generalizado, edema periférico, inchaço periférico e inchaço.

Nivolumab em associação com outros agentes terapêuticos (ver secção 4.2)

Resumo do perfil de segurança

Quando nivolumab é administrado em associação, consulte o RCM dos outros agentes terapêuticos para obter informação adicional sobre o perfil de segurança, antes de iniciar o tratamento.

Nivolumab em associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia)

No conjunto de dados agrupados de nivolumab administrado em associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia) entre tipos de tumor (n = 2094) com um seguimento mínimo que varia entre 6 a 47 meses, as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram fadiga (50%), erupção cutânea (38%), diarreia (37%), náuseas (31%), prurido (29%), dor musculoesquelética (28%), pirexia (25%), tosse (24%), diminuição de apetite (23%), vômitos (20%), dispneia (19%), obstipação (19%), artralgia (19%), dor abdominal (18%), hipotireoidismo (16%), cefaleia (16%), infeção das vias respiratórias superiores (15%), edema (13%) e tonturas (11%). A incidência de reações adversas de Grau 3-5 foi de 67% para o nivolumab em associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia), com 0,7% de reações adversas fatais atribuídas ao fármaco do estudo. Entre os doentes tratados com nivolumab 1 mg/kg em associação com ipilimumab 3 mg/kg, foram notificados fadiga (62%), erupção cutânea (57%), diarreia (52%), náuseas (42%), prurido (40%), pirexia (36%) e cefaleia (26%), com uma taxa de incidência $\geq 10\%$ superior à das taxas notificadas no conjunto de dados agrupados da taxa de incidência de nivolumab em associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia). Entre os doentes tratados com nivolumab 360 mg/kg em associação com ipilimumab 1 mg/kg e quimioterapia, foram notificadas anemia (32%) e neutropenia (15%) com uma taxa de incidência $\geq 10\%$ superior à das taxas notificadas no conjunto de dados agrupados da taxa de incidência de nivolumab em associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia).

Nivolumab em associação com quimioterapia

No conjunto de dados agrupados de nivolumab 240 mg cada 2 semanas ou 360 mg cada 3 semanas em associação com quimioterapia entre tipos de tumor (n = 1268), com um seguimento mínimo que varia entre 12,1 a 20 meses para adenocarcinoma gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico, ou CPCE, ou após 3 ciclos de tratamento para CPCNP ressecável, as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram náuseas (51%), neuropatia periférica (39%), fadiga (39%), diarreia (33%), redução do

apetite (33%), obstipação (31%), vômitos (27%), estomatite (22%), dor abdominal (21%), erupção cutânea (18%), pirexia (17%), dor musculoesquelética (16%), tosse (13%), edema (incluindo edema periférico) (12%) e hipoalbuminemia (11%). As incidências de reações adversas de Grau 3-5 foram 71% para nivolumab em associação com quimioterapia, com 1,2% de reações adversas fatais atribuídas ao nivolumab em associação com quimioterapia. A mediana da duração da terapêutica foi de 6,44 meses (IC 95%: 5,95; 6,80) para nivolumab em associação com quimioterapia e de 4,34 meses (IC 95%: 4,04; 4,70) para quimioterapia para adenocarcinoma gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico, ou CPCE. Para CPCNP ressecável, noventa e três por cento (93%) dos doentes receberam 3 ciclos de nivolumab em associação com quimioterapia.

Nivolumab em associação com cabozantinib

No conjunto de dados de nivolumab 240 mg cada 2 semanas em associação com cabozantinib 40 mg uma vez por dia no CCR (n = 320), com um seguimento mínimo de 16,0 meses, as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram diarreia (64,7%), fadiga (51,3%), síndrome de eritrodismetria palmoplantar (40,0%), estomatite (38,8%), dor musculoesquelética (37,5%), hipertensão (37,2%), erupção cutânea (36,3%), hipotireoidismo (35,6%), redução do apetite (30,3%), náuseas (28,8%), dor abdominal (25,0%), disgeusia (23,8%), infecção das vias respiratórias superiores (20,6%), tosse (20,6%), prurido (20,6%), artralgia (19,4%), vômitos (18,4%), disfonia (17,8%), cefaleia (16,3%), dispepsia (15,9%), tonturas (14,1%), obstipação (14,1%), pirexia (14,1%), edema (13,4%), espasmos musculares (12,2%), dispneia (11,6%), proteinúria (10,9%) e hipertireoidismo (10,0%). A incidência de reações adversas de Grau 3-5 foi de 78%, com 0,3% de reações adversas fatais atribuídas ao fármaco do estudo.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas notificadas no conjunto de dados agrupados para doentes tratados com nivolumab em associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia) (n = 2094), nivolumab em associação com quimioterapia (n = 1268) e nivolumab em associação com cabozantinib (n = 320) são apresentadas na tabela 7. Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis pós-comercialização). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 7: Reações adversas com nivolumab em associação com outros agentes terapêuticos

	Associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia)	Associação com quimioterapia	Associação com cabozantinib
Infeções e infestações			
Muito frequentes	infecção das vias respiratórias superiores		infecção das vias respiratórias superiores
Frequentes	pneumonia, bronquite, conjuntivite	infecção das vias respiratórias superiores, pneumonia ^a	pneumonia
Raros	meningite asséptica		
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Muito frequentes	anemia ^{b,i} , trombocitopenia ^b , leucopenia ^b , linfopenia ^b , neutropenia ^b	neutropenia ^b , anemia ^{b,i} , leucopenia ^b , linfopenia ^b , trombocitopenia ^b	anemia ^b , trombocitopenia ^b , leucopenia ^b , linfopenia ^b , neutropenia ^b
Frequentes	eosinofilia	neutropenia febril ^a	eosinofilia
Pouco frequentes	neutropenia febril	eosinofilia	
Desconhecida	linfocitose hemofagocítica		

	Associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia)	Associação com quimioterapia	Associação com cabozantinib
Doenças do sistema imunitário			
Frequentes	reação relacionada com a perfusão (incluindo síndrome de libertação de citocinas), hipersensibilidade	hipersensibilidade, reação relacionada com a perfusão (incluindo síndrome de libertação de citocinas)	hipersensibilidade (incluindo reação anafilática)
Pouco frequentes			reação de hipersensibilidade associada a perfusão
Raros	sarcoidose		
Desconhecida	rejeição de transplante de órgão sólido ^f		
Doenças endócrinas			
Muito frequentes	hipotireoidismo		hipotireoidismo, hipertireoidismo
Frequentes	hipertireoidismo, tiroidite, insuficiência suprarrenal, hipofisite, hipopituitarismo, diabetes <i>mellitus</i>	hipotireoidismo, hipertireoidismo	insuficiência suprarrenal
Pouco frequentes	cetoacidose diabética	insuficiência suprarrenal, tiroidite, hipopituitarismo, diabetes <i>mellitus</i>	hipofisite, tiroidite
Raros	hipoparatiroidismo	hipofisite	
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Muito frequentes	diminuição de apetite, hiperglicemia ^b , hipoglicemia ^b	diminuição de apetite, hipoalbuminemia, hiperglicemia ^b , hipoglicemia ^b	diminuição de apetite, hipoglicemia ^b , hiperglicemia ^b , peso diminuído
Frequentes	desidratação, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, peso diminuído	hipofosfatemia	desidratação
Pouco frequentes	acidose metabólica		
Raros		síndrome de lise tumoral	
Desconhecida	síndrome de lise tumoral ^g		
Doenças do sistema nervoso			
Muito frequentes	cefaleia, tonturas	neuropatia periférica	disgeusia, tonturas, cefaleia
Frequentes	neuropatia periférica	parestesia, tonturas, cefaleia	neuropatia periférica
Pouco frequentes	polineuropatia, paralisia do nervo peroneal, neuropatia autoimune (incluindo paralisia do nervo facial e do nervo abducente), encefalite, miastenia gravis		encefalite autoimune, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miastênica
Raros	síndrome de Guillain-Barré, neurite, mielite (incluindo mielite transversa)	síndrome de Guillain-Barré, encefalite	
Desconhecida		mielite (incluindo mielite transversa)	

	Associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia)	Associação com quimioterapia	Associação com cabozantinib
Afeções do ouvido e do labirinto			
Frequentes			acufenos
Afeções oculares			
Frequentes	visão turva, olhos secos	olhos secos, visão turva	olhos secos, visão turva
Pouco frequentes	uveíte, episclerite	uveíte	uveíte
Raros	síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada		
Cardiopatias			
Frequentes	taquicardia, fibrilhação auricular	taquicardia, fibrilhação auricular	fibrilhação auricular, taquicardia
Pouco frequentes	miocardite ^a , arritmia (incluindo arritmia ventricular) ^a , bradicardia	miocardite	miocardite
Desconhecida	afeções do pericárdio ^h		
Vasculopatias			
Muito frequentes			hipertensão
Frequentes	hipertensão	trombose ^{a,j} , hipertensão, vasculite	trombose ^j
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Muito frequentes	tosse, dispneia	tosse	disfonia, dispneia, tosse
Frequentes	pneumonite ^a , embolia pulmonar ^a , derrame pleural	pneumonite ^a , dispneia	pneumonite, embolia pulmonar, derrame pleural, epistaxe
Doenças gastrointestinais			
Muito frequentes	diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal, obstipação	diarreia ^a , estomatite, vômitos, náuseas, dor abdominal, obstipação	diarreia, vômitos, náuseas, obstipação, estomatite, dor abdominal, dispepsia
Frequentes	colite ^a , pancreatite, estomatite, gastrite, boca seca	colite, boca seca	colite, gastrite, dor na boca, boca seca, hemorroidas
Pouco frequentes	duodenite	pancreatite	pancreatite, perfuração do intestino delgado ^a , glossodinia
Raros	perfuração intestinal ^a		
Afeções hepatobiliares			
Frequentes	hepatite		hepatite
Pouco frequentes		hepatite	

	Associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia)	Associação com quimioterapia	Associação com cabozantinib
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Muito frequentes	erupção cutânea ^c , prurido	erupção cutânea ^c	síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupção cutânea ^c , prurido
Frequentes	alopecia, vitiligo, urticária, xerose cutânea, eritema	síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, prurido, hiperpigmentação cutânea, alopecia, xerose cutânea, eritema	alopecia, xerose cutânea, eritema, alterações da cor do cabelo
Pouco frequentes	síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, psoríase		psoríase, urticária
Raros	necrólise epidérmica tóxica ^{a,d} , líquen esclero-atrófico, outras afeções líquen		
Desconhecida			líquen esclero-atrófico, outras afeções líquen
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Muito frequentes	dor musculoesquelética ^c , artralgia	dor musculoesquelética ^c	dor musculoesquelética ^c , artralgia, espasmo muscular
Frequentes	espasmos musculares, fraqueza muscular, artrite	artralgia, fraqueza muscular	artrite
Pouco frequentes	polimialgia reumática, miopatia, miosite (incluindo polimiosite) ^a		miopatia, osteonecrose da mandíbula, fistula
Raros	espondiloartropatia, síndrome de Sjögren, rabdomiólise ^a		
Doenças renais e urinárias			
Muito frequentes			proteinúria
Frequentes	insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda) ^a	insuficiência renal ^a	insuficiência renal, lesão renal aguda
Pouco frequentes	nefrite tubulointersticial, nefrite	cistite não infecciosa	nefrite
Raros	cistite não infecciosa	nefrite	cistite não infecciosa ^g
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Muito frequentes	fadiga, pirexia, edema (incluindo edema periférico)	fadiga, pirexia, edema (incluindo edema periférico)	fadiga, pirexia, edema
Frequentes	dor no peito, dor, arrepios	mal-estar geral	dor, dor no peito

	Associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia)	Associação com quimioterapia	Associação com cabozantinib
Exames complementares de diagnóstico			
Muito frequentes	fosfatase alcalina aumentada ^b , AST aumentada ^b , ALT aumentada ^b , bilirrubina total aumentada ^b , creatinina aumentada ^b , amilase aumentada ^b , lipase aumentada ^b , hiponatremia ^b , hipercaliemia ^b , hipocaliemia ^b , hipercalcemia ^b , hipocalcemia ^b	hipocalcemia ^b , transaminases aumentadas ^b , hiponatremia ^b , amilase aumentada ^b , hipomagnesemia ^b , fosfatase alcalina aumentada ^b , hipocaliemia ^b , creatinina aumentada ^b , lipase aumentada ^b , hipercaliemia ^b , bilirrubina total aumentada ^b	fosfatase alcalina aumentada ^b , ALT aumentada ^b , AST aumentada ^b , bilirrubina total aumentada ^b , creatinina aumentada ^b , amilase aumentada ^b , lipase aumentada ^b , hipocaliemia ^b , hipomagnesemia ^b , hiponatremia ^b , hipocalcemia ^b , hipercalcemia ^b , hipofosfatemia ^b , hipercaliemia ^b , hipermagnesemia ^b , hipernatremia ^b
Frequentes	hipernatremia ^b , hipermagnesemia ^b , hormona estimulante da tireoide aumentada, gama-glutamyltransferase aumentada	hipernatremia ^b , hipercalcemia ^b , hipermagnesemia ^b	colesterolemia aumentada, hipertrigliceridemia

As frequências de reações adversas apresentadas na tabela 7 podem não ser completamente atribuíveis ao nivolumab em monoterapia ou em associação com outros agentes terapêuticos; podem conter contribuições da doença subjacente ou do medicamento utilizado na associação.

^a Foram notificados casos fatais em estudos clínicos completos ou a decorrer.

^b As frequências de termos laboratoriais refletem a proporção de doentes que experienciaram agravamento desde o basal em medições laboratoriais. Ver “Descrição de reações adversas selecionadas; alterações laboratoriais” abaixo.

^c A erupção cutânea é um termo composto que inclui a erupção maculopapular, erupção eritematosa, erupção pruriginosa, erupção folicular, erupção macular, erupção morbiliforme, erupção papular, erupção pustular, erupção escamosa papular, erupção vesicular, erupção generalizada, erupção esfoliativa, dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, dermatite atópica, dermatite bulhosa, dermatite esfoliativa, dermatite psoríaseiforme, erupção cutânea medicamentosa, erupção nodular e penfigoide.

^d Notificada também em estudos fora do conjunto de dados agrupados. A frequência baseia-se na exposição em todo o programa.

^e Dor musculoesquelética é um termo composto que inclui dor nas costas, dor óssea, dor musculoesquelética torácica, desconforto musculoesquelético, mialgia, mialgia intercostal, dor no pescoço, dor nas extremidades e dor espinal.

^f Acontecimento no período pós-comercialização (ver também a secção 4.4).

^g Notificada em estudos clínicos e no pós-comercialização.

^h Afeções do pericárdio é um termo composto que inclui pericardite, derrame pericárdico, tamponamento cardíaco e síndrome de Dressler.

ⁱ Anemia é um termo composto que inclui, entre outras causas, anemia hemolítica e anemia autoimune, diminuição da hemoglobina, anemia por carência de ferro e contagem diminuída de eritrócitos.

^j Trombose é um termo composto que inclui trombose da veia porta, trombose da veia pulmonar, trombose pulmonar, trombose da aorta, trombose arterial, trombose de veia profunda, trombose das veias pélvicas, trombose da veia cava, flebotrombose, flebotrombose dos membros.

Descrição de reações adversas selecionadas

Nivolumab ou nivolumab em associação com outros fármacos está relacionado com reações adversas imunitárias. As reações adversas imunitárias são resolvidas na maioria dos casos com terapêutica médica apropriada. Numa maior proporção dos doentes a receber nivolumab em associação com outros agentes, geralmente, foi necessária a descontinuação permanente do tratamento, quando comparado com os doentes a receber nivolumab em monoterapia. A tabela 8 apresenta a percentagem de doentes com reações adversas imunitárias que levaram à descontinuação permanente do tratamento, por regime posológico. Adicionalmente, para os doentes que sofreram um acontecimento, a tabela 8 apresenta a percentagem de doentes que necessitaram de elevadas doses de corticosteroides (pelo menos equivalente a 40 mg de prednisona por dia), por regime posológico. As normas orientadoras para o controlo destas reações adversas estão descritas na secção 4.4.

Tabela 8: Reações adversas imunitárias que levaram à descontinuação permanente ou à necessidade de doses elevadas de corticosteroides, por regime posológico (nivolumab em monoterapia, nivolumab em associação com ipilimumab [com ou sem quimioterapia], nivolumab em associação com quimioterapia ou nivolumab em associação com cabozantinib)

	Nivolumab em monoterapia %	Nivolumab em associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia) %	Nivolumab em associação com quimioterapia %	Nivolumab em associação com cabozantinib %
Reações adversas imunitárias que levaram à descontinuação permanente				
Pneumonite	1,4	2,5	2,1	2,5
Colite	1,2	6	2,1	2,5
Hepatite	1,1	5	1,0	4,1
Nefrite e disfunção renal	0,3	1,2	3,0	0,6
Endocrinopatias	0,5	2,0	0,5	1,3
Pele	0,8	1,0	1,1	2,2
Hipersensibilidade/reação à perfusão	0,1	0,3	2,3	0
Reações adversas imunitárias que levaram à necessidade de doses elevadas de corticosteroides^{a,b}				
Pneumonite	65	59	59	56
Colite	14	32	8	8
Hepatite	21	37	8	23
Nefrite e disfunção renal	22	27	9	9
Endocrinopatias	5	20	5	4,2
Pele	3,3	8	6	8
Hipersensibilidade/reação à perfusão	18	16	23	0

^a pelo menos equivalente a 40 mg de prednisona por dia

^b a frequência baseia-se no número de doentes que tiveram a reação adversa imunitária

Pneumonite imunitária

Em doentes tratados com nivolumab em monoterapia, a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial e infiltração pulmonar, foi 3,3% (155/4646). A maioria dos casos foram de gravidade de Grau 1 ou 2, notificados em 0,9% (42/4646) e 1,7% (77/4646) dos doentes, respetivamente. Casos de Grau 3 e 4 foram notificados em 0,7% (33/4646) e < 0,1% (1/4646) dos doentes, respetivamente. Seis doentes (0,1%) tiveram um desfecho fatal. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 15,1 semanas (intervalo: 0,7-85,1). A resolução ocorreu em 107 doentes (69,0%) com uma mediana de tempo de resolução de 6,7 semanas (intervalo: 0,1⁺-109,1⁺); ⁺indica uma observação censurada.

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia), a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial, foi de 6,9% (145/2094). Foram notificados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 3,5% (73/2094), 1,1% (24/2094) e 0,4% (8/2094) dos doentes, respetivamente. Quatro doentes (0,2%) tiveram um desfecho fatal. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 2,7 meses (intervalo: 0,1-56,8). A resolução ocorreu em 119 doentes (82,1%) com uma mediana de tempo de resolução de 6,1 semanas (intervalo: 0,3-149,3⁺).

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com quimioterapia, a incidência de pneumonite incluindo doença pulmonar intersticial foi de 4,8% (61/1268). Foram notificados casos de Grau 2, Grau 3, e Grau 4 em 2,4% (31/1268), 1,0% (13/1268), e 0,2% (3/1268), dos doentes, respetivamente. Dois doentes (0,2%) tiveram um desfecho fatal. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 24,1 semanas (intervalo: 1,6-96,9). A resolução ocorreu em 42 doentes (68,9%) com uma mediana de tempo para resolução de 10,4 semanas (intervalo: 0,3⁺-121,3⁺).

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com cabozantinib, a incidência de pneumonite, incluindo doença pulmonar intersticial, foi de 5,6% (18/320). Foram notificados casos de Grau 2 e Grau 3 em 1,9% (6/320) e 1,6% (5/320) dos doentes, respetivamente. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 26,9 semanas (intervalo: 12,3-74,3 semanas). A resolução ocorreu em 14 doentes (77,8%) com uma mediana de tempo para resolução de 7,5 semanas (intervalo: 2,1-60,7⁺ semanas).

Colite imunitária

Em doentes tratados com nivolumab em monoterapia, a incidência de diarreia, colite, ou movimentos frequentes dos intestinos foi de 15,4% (716/4646). A maioria dos casos notificados foram de Grau 1 ou 2 de gravidade, notificados em 9,9% (462/4646) e 4,0% (186/4646) dos doentes, respetivamente. Foram notificados casos de Grau 3 e 4 em 1,4% (67/4646) e < 0,1% (1/4646) dos doentes, respetivamente. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 8,3 semanas (intervalo: 0,1-115,6). A resolução ocorreu em 639 doentes (90,3%) com uma mediana de tempo de resolução de 2,9 semanas (intervalo: 0,1-124,4⁺).

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia), a incidência de diarreia ou colite foi de 27,7% (580/2094). Foram notificados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 8,8% (184/2094), 6,8% (142/2094) e 0,1% (3/2094) dos doentes, respetivamente. Um doente (< 0,1%) teve um desfecho fatal. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 1,4 meses (intervalo: 0,0-48,9). A resolução ocorreu em 577 doentes (90,8%) com uma mediana de tempo de resolução de 2,7 semanas (intervalo: 0,1-159,4⁺). Entre os doentes tratados com nivolumab 1 mg/kg em associação com ipilimumab 3 mg/kg, a incidência de diarreia ou colite foi de 46,7%, incluindo de Grau 2 (13,6%), Grau 3 (15,8%) e Grau 4 (0,4%).

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com quimioterapia, a incidência de diarreia ou colite foi de 26,4% (335/1268). Foram notificados casos de Grau 2, Grau 3, e Grau 4 em 8,2% (104/1268), 3,5% (45/1268), e 0,5% (6/1268) dos doentes, respetivamente. Um doente (< 0,1%) teve um desfecho fatal. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 4,3 semanas (intervalo: 0,1-93,6). A resolução ocorreu em 293 doentes (88,0%) com uma mediana de tempo de resolução de 1,4 semanas (intervalo: 0,1-117,6⁺).

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com cabozantinib, a incidência de diarreia, colite, movimentos frequentes dos intestinos ou enterite foi de 59,1% (189/320). Foram notificados casos de Grau 2 e Grau 3 em 25,6% (82/320) e 6,3% (20/320) dos doentes, respetivamente. Foram notificados casos de Grau 4 em 0,6% (2/320). A mediana de tempo para o aparecimento foi de 12,9 semanas (intervalo: 0,3-110,9 semanas). A resolução ocorreu em 143 doentes (76,1%) com uma mediana de tempo para resolução de 12,9 semanas (intervalo: 0,1-139,7⁺ semanas).

Hepatite imunitária

Em doentes tratados com nivolumab em monoterapia, a incidência de alterações nos testes de função hepática foi de 8,0% (371/4646). A maioria dos casos notificados foram de Grau 1 ou 2 de gravidade em 4,3% (200/4646) e 1,8% (82/4646) dos doentes, respetivamente. Foram notificados casos de Grau 3 e 4 em 1,6% (74/4646) e 0,3% (15/4646) dos doentes, respetivamente. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 10,6 semanas (intervalo: 0,1-132,0). A resolução ocorreu em 298 doentes (81,4%) com uma mediana de tempo de resolução de 6,1 semanas (intervalo: 0,1-126,4⁺).

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia), a incidência de alterações laboratoriais hepáticas foi de 19,2% (402/2094). Foram notificados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 4,2% (88/2094), 7,8% (163/2094) e 1,2% (25/2094) dos doentes, respetivamente. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 1,9 meses (intervalo: 0,0-36,6). A resolução ocorreu em 351 doentes (87,8%) com uma mediana de tempo de resolução de 5,3 semanas (intervalo: 0,1-175,9⁺). Entre os doentes tratados com nivolumab 1 mg/kg em associação com ipilimumab 3 mg/kg, a incidência de alterações laboratoriais hepáticas foi de 30,1%, incluindo de Grau 2 (6,9%), Grau 3 (15,8%) e Grau 4 (1,8%).

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com quimioterapia, a incidência de alterações laboratoriais hepáticas foi de 20% (253/1268). Foram notificados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 6,2% (78/1268), 2,9% (37/1268) e < 0,1% (1/1268) dos doentes, respetivamente. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 7,0 semanas (intervalo: 0,1-84,1). A resolução ocorreu em 202 doentes (81,1%) com uma mediana de tempo de resolução de 7,4 semanas (intervalo: 0,4-150,6⁺).

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com cabozantinib, a incidência de alterações laboratoriais hepáticas foi de 41,6% (133/320). Foram notificados casos de Grau 2, Grau 3, e Grau 4 em 14,7% (47/320), 10,3% (33/320), e 0,6% (2/320) dos doentes, respetivamente. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 8,3 semanas (intervalo: 0,1-107,9 semanas). A resolução ocorreu em 101 doentes (75,9%) com uma mediana de tempo para resolução de 9,6 semanas (intervalo: 0,1-89,3⁺ semanas).

Nefrite ou insuficiência renal imunitárias

Em doentes tratados com nivolumab em monoterapia, a incidência de nefrite ou de insuficiência renal foi de 2,6% (121/4646). A maioria dos casos foram de Grau 1 ou 2 de gravidade, notificados em 1,5% (69/4646) e 0,7% (32/4646) dos doentes, respetivamente. Foram notificados casos de Grau 3 e de Grau 4 em 0,4% (18/4646) e < 0,1% (2/4646) dos doentes, respetivamente. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 12,1 semanas (intervalo: 0,1-79,1). A resolução ocorreu em 80 doentes (69,0%) com uma mediana de tempo de resolução de 8,0 semanas (intervalo: 0,3-79,1⁺).

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia), a incidência de nefrite ou insuficiência renal foi de 6,1% (128/2094). Foram notificados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 2,3% (49/2094), 1,0% (20/2094) e 0,5% (2/2094) dos doentes, respetivamente. Dois doentes (< 0,1%) tiveram um desfecho fatal. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 2,5 meses (intervalo: 0,0-34,8). A resolução ocorreu em 97 doentes (75,8%) com uma mediana de tempo de resolução de 6,3 semanas (intervalo: 0,1-172,1⁺).

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com quimioterapia, a incidência de nefrite ou de insuficiência renal foi de 8,8% (112/1268). Foram notificados casos de Grau 2, Grau 3, e Grau 4 em 3,3% (42/1268), 1,0% (13/1268), e 0,2% (2/1268) dos doentes, respetivamente. Um doente (< 0,1%) teve um desfecho fatal. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 9,6 semanas (intervalo: 0,7-60,7). A resolução ocorreu em 72 doentes (64,3%) com uma mediana de tempo de resolução de 11,1 semanas (intervalo: 0,1-191,1⁺).

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com cabozantinib, a incidência de nefrite, nefrite imunitária, insuficiência renal, lesão renal aguda, creatinemia aumentada ou ureia no sangue aumentada foi de 10,0% (32/320). Foram notificados casos de Grau 2 e Grau 3 em 3,4% (11/320), e 1,3% (4/320) dos doentes, respetivamente. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 14,2 semanas (intervalo: 2,1-87,1 semanas). A resolução ocorreu em 18 doentes (58,1%) com uma mediana de tempo para resolução de 10,1 semanas (intervalo: 0,6-90,9⁺ semanas).

Endocrinopatias imunitárias

Em doentes tratados com nivolumab em monoterapia, a incidência de afeções da tiroide, incluindo hipotireoidismo ou hipertireoidismo, foi de 13,0% (603/4646). A maioria dos casos foram de Grau 1 ou 2 de gravidade, e foram notificados em 6,6% (305/4646) e 6,2% (290/4646) dos doentes, respetivamente. Foram notificadas doenças da tiroide de Grau 3 em 0,2% (8/4646) dos doentes. Foram notificadas hipofisite (três de Grau 1; sete de Grau 2, nove de Grau 3 e uma de Grau 4), hipopituitarismo (seis de Grau 2 e uma de Grau 3), insuficiência suprarrenal (incluindo insuficiência adrenocortical secundária, insuficiência adrenocortical aguda e corticotrofina no sangue diminuída) (dois de Grau 1; vinte e três de Grau 2, e onze de Grau 3), diabetes *mellitus* (incluindo diabetes *mellitus* do tipo I e cetoacidose diabética) (uma de Grau 1, três de Grau 2, oito de Grau 3 e dois de Grau 4). A mediana de tempo para o aparecimento destas endocrinopatias foi de 11,1 semanas (intervalo: 0,1-126,7). A resolução ocorreu em 323 doentes (48,7). A mediana de tempo de resolução foi 48,6 semanas (intervalo: 0,4-204,4⁺).

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia), a incidência de doenças da tiroide foi de 22,9% (479/2094). Foram notificadas doenças da tiroide de Grau 2 e Grau 3 em 12,5% (261/2094) e 1,0% (21/2094) dos doentes, respetivamente. Ocorreu hipofisite de Grau 2 e Grau 3 (incluindo hipofisite linfocítica) em 2,0% (42/2094) e 1,6% (33/2094) dos doentes, respetivamente. Ocorreu hipopituitarismo de Grau 2 e Grau 3 em 0,8% (16/2094) e 0,5% (11/2094) dos doentes, respetivamente. Ocorreu insuficiência suprarrenal (incluindo insuficiência suprarrenal secundária) de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 2,3% (49/2094), 1,5% (32/2094) e 0,2% (4/2094) dos doentes, respetivamente. Ocorreu diabetes *mellitus* de Grau 1, Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 0,1% (1/2094), 0,2% (4/2094), < 0,1% (1/2094) e 0,1% (3/2094) dos doentes, respetivamente, e cetoacidose diabética de Grau 4 foi notificada em < 0,1% (2/2094) dos doentes. A mediana de tempo para o aparecimento destas endocrinopatias foi de 2,1 meses (intervalo: 0,0-28,1). A resolução ocorreu em 201 doentes (40,7%). Intervalo de tempo de resolução de 0,3 a 257,1⁺ semanas.

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com quimioterapia, a incidência de doenças da tiroide foi de 10,8% (137/1268). Foram notificadas doenças da tiroide de Grau 2 em 4,8% (61/1268) dos doentes. Ocorreu hipofisite de Grau 3 em < 0,1% (1/1268) dos doentes. Ocorreu hipopituitarismo de Grau 2 e Grau 3 em 0,2% (3/1268) e 0,2% (3/1268) dos doentes, respetivamente. Ocorreu insuficiência suprarrenal de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 0,6% (8/1268), 0,2% (2/1268) e < 0,1% (1/1268) dos doentes, respetivamente. Foi notificada diabetes *mellitus* incluindo diabetes *mellitus* do tipo 1 e diabetes *mellitus* do tipo 1 fulminante (2 de Grau 2, 2 de Grau 3 e 1 de Grau 4), e cetoacidose diabética (1 de Grau 4). A mediana de tempo para o aparecimento destas endocrinopatias foi de 13,0 semanas (intervalo: 2,0-124,3). A resolução ocorreu em 63 doentes (40,9%). Intervalo de tempo de resolução de 0,4 a 221,6⁺ semanas.

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com cabozantinib, a incidência de doenças da tiroide foi de 43,1% (138/320). Foram notificadas doenças da tiroide de Grau 2 e Grau 3 em 23,1% (74/320) e 0,9% (3/320) dos doentes, respetivamente. Ocorreu hipofisite em 0,6% (2/320) dos doentes, todos de Grau 2. Ocorreu insuficiência suprarrenal (incluindo insuficiência suprarrenal secundária) em 4,7% (15/320) dos doentes. Foram notificados casos de insuficiência suprarrenal de Grau 2 e Grau 3 em 2,2% (7/320) e 1,9% (6/320) dos doentes, respetivamente. A mediana de tempo para o aparecimento destas endocrinopatias foi de 12,3 semanas (intervalo: 2,0-89,7 semanas). A resolução ocorreu em 50 doentes (35,2%). Intervalo de tempo de resolução de 0,9 a 132,0⁺ semanas.

Reações adversas cutâneas imunitárias

Em doentes tratados com nivolumab em monoterapia, a incidência de erupção cutânea foi de 30,0% (1396/4646). A maioria dos casos notificados foram de Grau 1 de gravidade em 22,8% (1060/4646) dos doentes. Os casos de Grau 2 e 3 foram notificados em 5,9% (274/4646) e 1,3% (62/4646) dos doentes, respetivamente. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 6,7 semanas (intervalo: 0,1-121,1). A resolução ocorreu em 896 doentes (64,6%) com uma mediana de tempo de resolução de 20,1 semanas (intervalo: 0,1-192,7⁺).

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia), a incidência de erupção cutânea foi de 46,2% (968/2094). Foram notificados casos de Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 14,1% (296/2094), 4,6% (97/2094) e < 0,1% (2/2094) dos doentes, respetivamente. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 0,7 meses (intervalo: 0,0-33,8). A resolução ocorreu em 671 doentes (69,6%) com uma mediana de tempo de resolução de 11,1 semanas (intervalo: 0,1-268,7⁺). Entre os doentes tratados com nivolumab 1 mg/kg em associação com ipilimumab 3 mg/kg, a incidência de erupção cutânea foi de 65,2%, incluindo de Grau 2 (20,3%) e Grau 3 (7,8%).

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com quimioterapia, a incidência de erupção cutânea foi de 24,1% (306/1268). Foram notificados casos de Grau 2 e Grau 3 em 6,4% (81/1268), e 2,4% (31/1268) dos doentes, respetivamente. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 6,6 semanas (intervalo: 0,1-97,4). A resolução ocorreu em 205 doentes (67,0%) com uma mediana de tempo de resolução de 13,6 semanas (intervalo: 0,1-188,1⁺).

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com cabozantinib, a incidência de erupção cutânea foi de 62,8% (201/320). Foram notificados casos de Grau 2 e Grau 3 em 23,1% (74/320) e 10,6% (34/320) dos doentes, respetivamente. A mediana de tempo para o aparecimento foi de 6,14 semanas (intervalo: 0,1-104,4 semanas). A resolução ocorreu em 137 doentes (68,2%) com uma mediana de tempo para resolução de 18,1 semanas (intervalo: 0,1-130,6⁺ semanas).

Foram observados casos raros de SSJ e NET, alguns deles com resultados fatais (ver secções 4.2 e 4.4).

Reações relacionadas com a perfusão

Em doentes tratados com nivolumab em monoterapia, a incidência de hipersensibilidade/reações relacionadas com a perfusão foi de 4,0% (188/4646), incluindo 9 casos de Grau 3 e 3 casos de Grau 4.

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia), a incidência de hipersensibilidade/reações à perfusão foi de 4,9% (103/2094). Foram notificados casos de Grau 1, Grau 2, Grau 3 e Grau 4 em 2,1% (44/2094), 2,5% (53/2094), 0,2% (5/2094) e < 0,1% (1/2094) dos doentes, respetivamente. Entre os doentes com MPM tratados com nivolumab 3 mg/kg em associação com ipilimumab 1 mg/kg, a incidência de hipersensibilidade/reações à perfusão foi de 12%.

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com quimioterapia, a incidência de hipersensibilidade/reações à perfusão foi de 9,8% (124/1268). Foram notificados casos de Grau 2, Grau 3, e Grau 4 em 5,7% (72/1268), 1,4% (18/1268) e 0,2% (3/1268) dos doentes, respetivamente.

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com cabozantinib, a incidência de hipersensibilidade/reações à perfusão foi de 2,5% (8/320). Todos os 8 doentes tiveram gravidade de Grau 1 ou 2. Foram notificados casos de Grau 2 em 0,3% (1/320) dos doentes.

Complicações do transplante alogénico de células hematopoiéticas no linfoma de Hodgkin clássico
Foi notificado GVHD de aparecimento rápido com a utilização de nivolumab antes e após transplante alogénico de células hematopoiéticas (ver secção 4.4).

Em 62 doentes avaliados, de dois estudos de LHC que foram sujeitos a transplante alogénico de células hematopoiéticas após descontinuarem nivolumab em monoterapia, foram notificados casos agudos de Grau 3 e 4 de GVHD em 17/62 doentes (27,4%). Foram notificados casos hiperagudos de GVHD definidos como agudos, em quatro doentes (6%), que ocorrem 14 dias após a perfusão de células hematopoiéticas. Foi notificado síndrome febril com necessidade de esteroides, sem a identificação de uma causa de infeção, em seis doentes (12%) após as primeiras 6 semanas depois do transplante. Foram utilizados esteróides em quatro doentes e verificou-se resposta aos esteroides por parte de três doentes. A doença veno-oclusiva hepática ocorreu em dois doentes, um deles morreu de GVHD e de falência multiorgânica. Dezanove dos 62 doentes (30,6%) morreram de complicações associadas ao transplante alogénico de células hematopoiéticas após nivolumab. Os 62 doentes tiveram um acompanhamento médio de 38,5 meses (intervalo: 0 - 68 meses) posterior ao transplante alogénico de células hematopoiéticas.

Elevação enzimas hepáticas quando nivolumab é associado a cabozantinib no CCR

Num estudo clínico de doentes com CCR não tratados previamente, com CCR avançado, a receber nivolumab em associação com cabozantinib, foi observada uma incidência superior de aumentos de ALT (10,1%) e AST (8,2%) de Graus 3 e 4 relativamente ao nivolumab em monoterapia. Nos doentes com aumento de ALT ou AST (n=85) de Grau ≥ 2 : mediana do tempo para aparecimento foi 10,1 semanas (intervalo: 2,0 a 106,6 semanas), 26% receberam corticosteroide com mediana de duração de 1,4 semanas (intervalo: 0,9 a 75,3 semanas), e ocorreu resolução para Graus 0-1 em 91% com mediana de tempo para resolução de 2,3 semanas (intervalo: 0,4 a 108,1⁺ semanas). Dos 45 doentes com aumentos de ALT ou AST de Grau ≥ 2 a quem foi readministrado nivolumab (n=10) ou cabozantinib (n=10) em monoterapia ou em associação (n=25), foi observada recorrência de aumentos de ALT ou AST de Grau ≥ 2 em 3 doentes a receber OPDIVO, 4 doentes a receber cabozantinib, e 8 doentes a receber associação de OPDIVO e cabozantinib.

Alterações laboratoriais

Em doentes tratados com nivolumab em monoterapia, a proporção de doentes que apresentou uma alteração dos valores basais para alterações laboratoriais de Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 3,4% para a anemia (todas de Grau 3), 0,7% para a trombocitopenia, 0,7% para a leucopenia, 8,7% para a linfopenia, 0,9% para a neutropenia, 1,7% para o aumento da fosfatase alcalina, 2,6% para o aumento de AST, 2,3% para o aumento de ALT, 0,8% para o aumento de bilirrubina total, 0,7% para o aumento de creatinina, 2,0% para a hiperglicemia, 0,7% para a hipoglicemia, 3,8% para o aumento da amilase, 6,9% para o aumento da lipase, 4,7% para a hiponatremia, 1,6% para a hipercaliemia, 1,3% para a hipocaliemia, 1,1% para a hipercalcemia, 0,6% para a hipermagnesiemia, 0,4% para a hipomagnesiemia, 0,6% para a hipocalcemia, 0,6% para a hipoalbuminemia e < 0,1% para a hipernatremia.

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com ipilimumab (com ou sem quimioterapia), a proporção de doentes em que se verificou agravamento das alterações laboratoriais do basal para Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 4,9% para a anemia, 1,5% para a trombocitopenia, 2,3% para a leucopenia, 7,3% para a linfopenia, 3,4% para a neutropenia, 2,9% para o aumento da fosfatase alcalina, 7,3% para o aumento da AST, 8,4% para o aumento da ALT, 1,2% para o aumento da bilirrubina total, 1,6% para o aumento da creatinina, 5,8% para a hiperglicemia, 0,9% para a hipoglicemia, 8,4% para o aumento da amilase, 16,7% para o aumento da lipase, 0,8% para a hipocalcemia, 0,2% para a hipernatremia, 1,0% para a hipercalcemia, 1,9% para a hipercaliemia, 0,5% para a hipermagnesiemia, 3,4% para a hipocaliemia e 9,8% para a hiponatremia.

Entre os doentes tratados com nivolumab 1 mg/kg em associação com ipilimumab 3 mg/kg, uma maior proporção dos doentes sofreu um agravamento do aumento da ALT do basal para Grau 3 ou 4 (15,3%).

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com quimioterapia, a proporção de doentes em que se verificou agravamento das alterações laboratoriais do basal para Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 14,5% para a anemia, 5,4% para a trombocitopenia, 10,7% para a leucopenia, 14,0% para a linfopenia, 25,7% para a neutropenia, 2,4% para o aumento da fosfatase alcalina, 3,6% para o aumento da AST, 2,7% para o aumento da ALT, 1,9% para o aumento da bilirrubina, 1,2% para o aumento da creatinina, 4,6% para o aumento da amilase, 5,6% para o aumento da lipase, 0,5% para a hipernatremia, 7,8% para a hiponatremia, 1,6% para a hipercaliemia, 6,4% para a hipocaliemia, 0,9% para a hipercalcemia, 1,8% para a hipocalcemia, 1,7% para a hipomagnesiemia, 3,4% para a hiperglicemia, e 0,6% para a hipoglicemia.

Nos doentes tratados com nivolumab em associação com cabozantinib, a proporção de doentes em que se verificou agravamento das alterações laboratoriais do basal para Grau 3 ou 4 foi a seguinte: 3,5% para a anemia (todos Grau 3), 0,3% para a trombocitopenia, 0,3% para a leucopenia, 7,5% para a linfopenia, 3,5% para a neutropenia, 3,2% para o aumento da fosfatase alcalina, 8,2% para o aumento da AST, 10,1% para o aumento da ALT, 1,3% para o aumento da bilirrubina total, 1,3% para o aumento da creatinina, 11,9% para o aumento da amilase, 15,6% para o aumento da lipase, 3,5% para a hiperglicemia, 0,8% para a hipoglicemia, 2,2% para a hipocalcemia, 0,3% para a hipercalcemia, 5,4% para a hipercaliemia, 4,2% para a hipermagnesiemia, 1,9% para a hipomagnesiemia, 3,2% para a hipocaliemia, 12,3% para a hiponatremia e 21,2% para a hipofosfatemia.

Imunogenicidade

Dos 3529 doentes tratados com nivolumab em monoterapia a 3 mg/kg ou 240 mg cada 2 semanas e avaliados quanto à presença de anticorpos anti-fármacos, 328 doentes (9,3%) foram positivos para anticorpos anti-fármacos emergentes com o tratamento com 21 doentes (0,6%) positivos para anticorpos neutralizantes.

A co-administração com quimioterapia não afectou a imunogenicidade de nivolumab. Dos doentes que foram tratados com nivolumab 240 mg cada 2 semanas ou 360 mg cada 3 semanas em associação com quimioterapia e avaliados quanto à presença de anticorpos anti-fármacos, 7,5% foram positivos para anticorpos anti-fármacos emergentes com o tratamento com 0,5% positivos para anticorpos neutralizantes.

Dos doentes que foram tratados com nivolumab em associação com ipilimumab e avaliados quanto à presença de anticorpos anti-nivolumab, a incidência de anticorpos anti-nivolumab foi de 26,0% com nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg a cada 3 semanas, 24,9% com nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, e 37,8% com nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg a cada 3 semanas. A incidência de anticorpos neutralizantes contra o nivolumab foi de 0,8% com nivolumab 3 mg/kg e ipilimumab 1 mg/kg a cada 3 semanas, 1,5% com nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, e 4,6% com nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg a cada 3 semanas. Dos doentes avaliados para a presença de anticorpos anti-ipilimumab, a incidência de anticorpos anti-ipilimumab variou entre 6,3 e 13,7% e os anticorpos neutralizantes contra o ipilimumab variaram entre 0 e 0,4%.

Dos doentes que foram tratados com nivolumab em associação com ipilimumab e quimioterapia e avaliados quanto à presença de anticorpos anti-nivolumab ou anticorpos neutralizantes contra o nivolumab, a incidência de anticorpos anti-nivolumab foi de 33,8% e a incidência de anticorpos neutralizantes contra o nivolumab foi de 2,6%. Dos doentes que foram tratados com nivolumab em associação com ipilimumab e quimioterapia e foram avaliados para a presença de anticorpos anti-ipilimumab ou anticorpos neutralizantes contra o ipilimumab, a incidência de anticorpos anti-ipilimumab foi de 7,5%, e a incidência de anticorpos neutralizantes foi de 1,6%.

Apesar da depuração de nivolumab estar aumentada em 20% quando os anticorpos anti-nivolumab estavam presentes, não houve evidência de que a presença de anticorpos estava associada a perda de eficácia ou a alteração do perfil de toxicidade com base na farmacocinética e nas análises de resposta à exposição, tanto em monoterapia como para a associação.

População pediátrica

A segurança de nivolumab em monoterapia (3 mg/kg cada 2 semanas) e em associação com ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg ou 3 mg/kg em associação com ipilimumab 1 mg/kg cada 3 semanas para as primeiras 4 doses, seguido de nivolumab 3 mg/kg em monoterapia cada 2 semanas) foi avaliada em 97 doentes pediátricos com idades entre ≥ 1 ano a < 18 anos (incluindo 53 doentes 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 doentes pediátricos foi geralmente semelhante ao observado em adultos tratados com nivolumab em monoterapia ou em associação com ipilimumab. Não foram observados novos sinais de segurança. Não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo sobre a utilização de nivolumab em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.

As reações adversas mais frequentes (notificadas em pelo menos 20% dos doentes pediátricos) no tratamento com nivolumab em monoterapia foram fadiga (35,9%) e diminuição do apetite (21,9%). A maioria das reações adversas notificadas para nivolumab em monoterapia foram de Grau 1 ou 2 de gravidade. Vinte e um doentes (33%) tiveram uma ou mais reações adversas de Graus 3 a 4. As reações adversas mais frequentes (notificadas em pelo menos 20% dos doentes pediátricos) no tratamento com nivolumab em associação com ipilimumab foram fadiga (33,3%) e erupção maculopapular (21,2%). A maioria das reações adversas notificadas para nivolumab em associação com ipilimumab foram de Grau 1 ou 2 de gravidade. Dez doentes (30%) tiveram uma ou mais reações adversas de Graus 3 a 4.

Não foram observados novos sinais de segurança no estudo clínico CA209908 de 151 doentes pediátricos com malignidades primárias, de grau elevado, do sistema nervoso central (SNC) (ver secção 5.1), em relação aos dados disponíveis de estudos em adultos nas várias indicações.

Idosos

Não foram notificadas diferenças entre idosos (≥ 65 anos) e doentes com idade inferior (< 65 anos). Dados de doentes com CCECP, melanoma adjuvante e cancro do esófago ou da junção gastroesofágica adjuvante, e com 75 anos de idade ou mais, são demasiado limitados para tirar conclusões para esta população (ver secção 5.1). Dados de doentes com CRC dMMR ou MSI-H, e com 75 anos de idade ou mais, são limitados (ver secção 5.1). Dados de doentes com LHC e 65 anos ou mais, são muito limitados para tirar conclusões sobre esta população (ver secção 5.1).

Nos doentes com MPM, houve uma maior taxa de reações adversas graves e de taxa de descontinuação devido a reações adversas em doentes com 75 anos de idade ou mais (68% e 35%, respetivamente) em relação a todos os doentes que receberam nivolumab em associação com ipilimumab (54% e 28%, respetivamente).

Dados de doentes com CCR, e com 75 anos de idade ou mais, tratados com nivolumab em associação com cabozantinib, são muito limitados para tirar conclusões sobre esta população (ver secção 5.1).

Compromisso renal ou hepático

No estudo de CPCNP de histologia não escamosa (CA209057), o perfil de segurança em doentes com compromisso renal ou hepático basal foi comparável ao da população em geral. Estes resultados devem ser interpretados com precaução devido ao pequeno tamanho da amostra dentro destes subgrupos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem nos ensaios clínicos. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas, e instituído tratamento sintomático adequado imediatamente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo fármaco, inibidores PD-1/PDL-1 (Proteína 1 de morte celular programada/ ligando 1 de morte programada). Código ATC: L01FF01.

Mecanismo de ação

Nivolumab é um anticorpo monoclonal humano de imunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb), que se liga aos recetores de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia as interações com PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T que demonstrou estar envolvido no controlo das respostas imunitárias das células T. A ligação do recetor PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras de antígenos e podem ser expressos por células tumorais ou outras células no microambiente tumoral, resulta na inibição da proliferação de células T e secreção de citocina. Nivolumab potencia as respostas das células T, incluindo respostas antitumorais, através do bloqueio da ligação do PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2. Em modelos de ratinhos singênicos, o bloqueio da atividade PD-1 resultou numa diminuição do crescimento do tumor.

A associação de nivolumab (anti-PD1) e ipilimumab (anti-CTLA-4) mediou resultados de inibição na melhoria das respostas antitumorais no melanoma metastático. Em modelos tumorais de ratinhos singênicos, o bloqueio duplo de PD-1 e CTLA-4 resultou em atividade antitumoral sinérgica.

Eficácia e segurança clínicas

Com base em modelos de dose/exposição e relações de eficácia e segurança, não há diferenças clinicamente significativas na eficácia e segurança entre uma dose de nivolumab de 240 mg cada 2 semanas ou de 3 mg/kg cada 2 semanas. Adicionalmente, com base nestas relações, não houve diferenças clinicamente significativas entre uma dose de nivolumab de 480 mg cada 4 semanas ou de 3 mg/kg cada 2 semanas no tratamento adjuvante do melanoma, no melanoma avançado e CCR avançado.

Melanoma

Tratamento de melanoma avançado

Estudo de fase 3 aleatorizado vs. dacarbazina (CA209066)

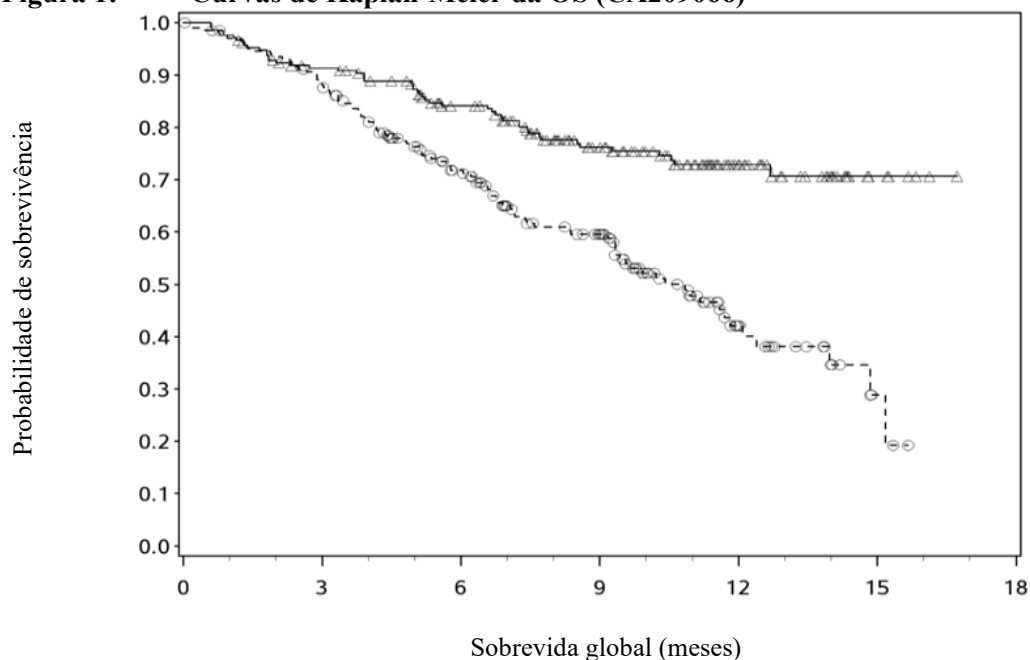
A segurança e eficácia de 3 mg/kg de nivolumab para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) foram avaliadas num estudo de fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação (estudo CA209066). O estudo incluiu doentes adultos (com 18 anos ou mais), sem tratamento prévio, com melanoma confirmado no estágio III ou IV sem mutação BRAF, e uma pontuação do estado funcional ECOG de 0 ou 1. Os doentes com doença autoimune ativa, melanoma ocular, ou metástases no cérebro ou leptomeningeas ativas, foram excluídos do estudo.

Um total de 418 doentes foram aleatorizados para receber ou nivolumab (n = 210) administrado por via intravenosa durante 60 minutos a 3 mg/kg cada 2 semanas ou dacarbazina (n = 208) a 1000 mg/m² cada 3 semanas. A aleatorização foi estratificada por estágio de PD-L1 do tumor e estágio M (M0/M1a/M1b *versus* M1c). O tratamento foi continuado enquanto observado benefício clínico ou até o tratamento não ser mais tolerado. O tratamento depois da progressão da doença foi permitido em doentes com benefício clínico e que não apresentaram acontecimentos adversos substanciais com o medicamento em estudo, como determinado pelo investigador. As avaliações dos tumores, de acordo com o *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), versão 1.1, foram realizadas 9 semanas após a aleatorização e continuadas cada 6 semanas no primeiro ano e depois a cada 12 semanas. O critério de avaliação primário de eficácia foi a sobrevivência global (*overall survival*, OS). As medidas chave secundárias de eficácia foram a avaliação do investigador quanto à PFS (*progression-free survival*, PSF - sobrevivência livre de progressão) e a taxa de resposta objetiva (*objective response rate*, ORR - taxa de resposta objetiva).

As características basais estavam equilibradas entre os dois grupos. A mediana de idades foi de 65 anos (intervalo: 18-87), 59% eram do sexo masculino, e 99,5% eram caucasianos. A maioria dos doentes tinham um estado funcional ECOG de 0 (64%) ou 1 (34%). Sessenta e um por cento dos doentes tinha doença em estágio M1c ao entrar no estudo. Setenta e quatro por cento dos doentes tinha melanoma cutâneo e 11% tinha melanoma das mucosas, 35% dos doentes tinha melanoma PD-L1 positivo ($\geq 5\%$ expressão na membrana da célula tumoral). Dezasseis por cento dos doentes receberam terapêutica prévia adjuvante; o tratamento adjuvante mais comum foi o interferão (9%). Quatro por cento dos doentes tinham história de metástases cerebrais, e trinta e sete por cento dos doentes tinham níveis de LDH acima do LSN à entrada do estudo.

As curvas de Kaplan-Meier para a OS são representadas na Figura 1.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier da OS (CA209066)



Número de doentes em risco

	0	3	6	9	12	15	18
Nivolumab	210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazina	208	177	123	82	22	3	0

—△— Nivolumab (acontecimentos: 50/210), mediana e IC 95%: N.A.
 ---○--- Dacarbazina (acontecimentos: 96/208), mediana e IC 95%: 10,84 (9,33; 12,09)

Os benefícios da OS observados foram consistentemente demonstrados entre os subgrupos de doentes incluindo o valor basal do estado funcional ECOG, o estágio M, história de metástases cerebrais, e o nível basal de LDH. O benefício de sobrevivência foi observado independentemente dos doentes terem tumores designados PD-L1 negativos ou PD-L1 positivos (*cut-off* de 5% ou 10% na expressão de PD-L1 na membrana do tumor).

Os dados disponíveis indicam que o início do efeito de nivolumab é tardio sendo que o benefício de nivolumab em comparação com a quimioterapia pode levar 2-3 meses a ser verificado.

Os resultados de eficácia são representados na tabela 9.

Tabela 9: Resultados de eficácia (CA209066)

	nivolumab (n = 210)	dacarbazine (n = 208)
Sobrevivência global		
Acontecimentos	50 (23,8%)	96 (46,2%)
Taxa de Risco		0,42
IC 99,79%		(0,25; 0,73)
IC 95%		(0,30; 0,60)
Valor-p		< 0,0001
Mediana (IC 95%)	Não atingida	10,8 (9,33; 12,09)
Taxa (IC 95%)		
Aos 6 meses	84,1 (78,3; 88,5)	71,8 (64,9; 77,6)
Aos 12 meses	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)

	nivolumab (n = 210)	dacarbazine (n = 208)
Sobrevivência livre de progressão		
Acontecimentos	108 (51,4%)	163 (78,4%)
Taxa de Risco		0,43
IC 95%		(0,34; 0,56)
valor-p		< 0,0001
Mediana (IC 95%)	5,1 (3,48; 10,81)	2,2 (2,10; 2,40)
Taxa (IC 95%)		
Aos 6 meses	48,0 (40,8; 54,9)	18,5 (13,1; 24,6)
Aos 12 meses	41,8 (34,0; 49,3)	NA
Resposta objetiva		
	84 (40,0%)	29 (13,9%)
(IC 95%)	(33,3; 47,0)	(9,5; 19,4)
Taxa de probabilidades (IC 95%)		4,06 (2,52; 6,54)
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		
Meses (intervalo)	Não atingido (0 ⁺ -12,5 ⁺)	6,0 (1,1-10,0 ⁺)
Mediana de tempo para a resposta		
Meses (intervalo)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

"" indica uma observação censurada.

Estudo de fase 3 aleatorizado vs. quimioterapia (CA209037)

A segurança e eficácia de 3 mg/kg de nivolumab para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) foram avaliadas num estudo de fase 3 aleatorizado, sem ocultação (CA209037). O estudo incluiu doentes adultos que tinham progredido durante ou após tratamento com ipilimumab e doentes com mutação BRAF V600 positivos que tinham progredido durante ou após terapêutica com um inibidor da BRAF quinase. Os doentes com doença autoimune ativa, melanoma ocular, metástases cerebrais ativas ou metástases leptomeningeas ou história conhecida de reações adversas prévias de Grau elevado (Grau 4 por CTCAE v.4.0) relacionadas com ipilimumab, exceto situações resolvidas de náuseas, fadiga, reações à perfusão, ou endocrinopatias, foram excluídos do estudo.

Um total de 405 doentes foram aleatorizados para receber ou nivolumab (n = 272) administrado por via intravenosa durante 60 minutos a 3 mg/kg cada 2 semanas ou quimioterapia (n = 133) que consistiu numa terapêutica à escolha do investigador ou de dacarbazina (1000 mg/m² cada 3 semanas) ou de carboplatina (AUC 6 cada 3 semanas) e paclitaxel (175 mg/m² cada 3 semanas). A aleatorização foi estratificada por mutação BRAF, estado de PD-L1 do tumor e pela melhor resposta prévia ao ipilimumab administrado previamente.

Os critérios de avaliação coprimários de eficácia foram a ORR confirmada nos primeiros 120 doentes tratados com nivolumab, avaliado pelo *independent radiology review committee* (IRRC) usando os critérios RECIST, versão 1.1, e a comparação da OS de nivolumab em relação à quimioterapia. As medidas de resultado adicionais incluíram a duração e tempo da resposta.

A mediana de idades foi de 60 anos (intervalo: 23-88). Sessenta e quatro por cento eram do sexo masculino e noventa e oito por cento eram caucasianos. O estado funcional ECOG foi 0 para 61% dos doentes e 1 para 39% dos doentes. A maioria dos doentes (75%) tinha doença de estágio M1c ao entrar no estudo. Setenta e três por cento dos doentes tinha melanoma cutâneo e 10% tinha melanoma das mucosas. O número de regimes sistémicos anteriores foi de 1 para 27% dos doentes, 2 para 51% dos doentes e > 2 para 21% dos doentes. Vinte e dois por cento dos doentes tinham tumores positivos para a mutação BRAF e 50% dos doentes tinham tumores que eram considerados PD-L1 positivos. Sessenta e quatro por cento dos doentes não tinha tido benefícios clínicos prévios (RC/RE ou DE) com ipilimumab. As características basais estavam equilibradas entre grupos exceto na proporção de doentes que tinham história de metástases cerebrais (19% e 13% no grupo de nivolumab e no grupo de quimioterapia, respetivamente) e doentes com LDH acima do LSN basal (51% e 35%, respetivamente).

Na altura desta análise final de ORR foram analisados resultados de 120 doentes tratados com nivolumab e de 47 doentes tratados com quimioterapia e que apresentaram um mínimo de tempo de acompanhamento de 6 meses. Os resultados de eficácia são representados na tabela 10.

Tabela 10: Melhor resposta global, tempo e duração da resposta (CA209037)

	nivolumab (n = 120)	quimioterapia (n = 47)
Resposta objetiva confirmada (IRRC) (IC 95%)	38 (31,7%) (23,5; 40,8)	5 (10,6%) (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		
Meses (intervalo)	Não atingida	3,6 (Não disponível)
Mediana de tempo para resposta		
Meses (intervalo)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

Os dados disponíveis indicam que o início do efeito de nivolumab é tardio sendo que o benefício de nivolumab em comparação com a quimioterapia pode demorar 2-3 meses a ser verificado.

Análise atualizada (seguimento a 24 meses)

Entre os doentes aleatorizados, a ORR foi de 27,2% (IC 95%: 22,0; 32,9) no grupo de nivolumab e 9,8% (IC 95%: 5,3; 16,1) no grupo da quimioterapia. A duração média da resposta foi de 31,9 meses (intervalo: 1,4⁺-31,9) e 12,8 meses (intervalo: 1,3⁺-13,6⁺), respetivamente. A HR (*hazard ratio* -taxa de risco) para a PFS para nivolumab *versus* quimioterapia foi de 1,03 (IC 95%: 0,78; 1,36). A ORR e a PFS foram avaliadas pelo IRRC de acordo com o RECIST versão 1.1.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre nivolumab e quimioterapia na análise final de OS. A análise preliminar de OS não foi ajustada para terapêuticas subsequentes, com 54 (40,6%) dos doentes do braço de quimioterapia a receberem tratamento subsequentemente com anti-PD1. A OS pode ser confundida por abandono, desequilíbrio das terapêuticas subsequentes e diferenças dos fatores no basal. Mais doentes no braço de nivolumab apresentaram fatores de prognóstico mais reservados (níveis elevados de LDH e metástases cerebrais) quando comparados com os do braço de quimioterapia.

Eficácia pelo estado BRAF: Foram observadas respostas objetivas a nivolumab (de acordo com a definição de eficácia primária) em doentes com ou sem mutação BRAF. As ORRs no subgrupo de doentes com mutação BRAF positiva foi de 17% (IC 95%: 8,4; 29,0) para nivolumab e

11% (IC 95%: 2,4; 29,2) para quimioterapia, e no sub-grupo de doentes sem mutação BRAF foi de 30% (IC 95%: 24,0; 36,7) e 9% (IC 95%: 4,6; 16,7), respetivamente.

As HRs (*hazard ratios* -taxas de risco) para a PFS para nivolumab vs. quimioterapia foi de 1,58 (IC 95%: 0,87; 2,87) nos doentes com mutação BRAF e 0,82% (IC 95%: 0,60; 1,12) nos doentes sem mutação BRAF. As HRs para a OS para nivolumab vs. quimioterapia foram de 1,32% (IC 95%: 0,75; 2,32) nos doentes com mutação BRAF e 0,83 (IC 95%: 0,62; 1,11) nos doentes sem mutação BRAF.

Eficácia pela expressão tumoral de PD-L1: Foram observadas respostas objetivas a nivolumab independentemente dos níveis de expressão tumoral de PD-L1. Contudo, o papel deste biomarcador (expressão de PD-L1 tumoral) não foi totalmente esclarecido.

Em doentes com expressão tumoral de PD-L1 \geq 1%, a ORR foi 33,5% para nivolumab (n=179; IC 95%: 26,7; 40,9) e 13,5% para quimioterapia (n=74; IC 95%: 6,7; 23,5). Em doentes com expressão tumoral de PD-L1 < 1%, a ORR de acordo com o IRRC foi de 13,0% (n=69; IC 95%: 6,1; 23,3) e 12,0% (n=25; IC 95%: 2,5; 31,2), respetivamente.

As HRs para a PFS para nivolumab vs. quimioterapia foram de 0,76% (IC 95%: 0,54; 1,07) em doentes com expressão tumoral de PD-L1 \geq 1% e 1,92 (IC 95%: 1,05; 3,5) em doentes com expressão tumoral de PD-L1 < 1%.

As HRs para a OS para nivolumab vs. quimioterapia foram de 0,69 (IC 95%: 0,49; 0,96) em doentes com expressão tumoral de PD-L1 \geq 1% e 1,52 (IC 95%: 0,89; 2,57) em doentes com expressão tumoral de PD-L1 < 1%.

Estas análises de subgrupos devem ser interpretadas cuidadosamente devido ao tamanho reduzido dos subgrupos e à ausência de diferença estatisticamente significativa na OS em toda a população aleatorizada.

Estudo sem ocultação de fase 1 de aumento de dose (MDX1106-03)

A segurança e tolerabilidade de nivolumab foram investigadas num estudo de fase 1 sem ocultação, de aumento de dose em vários tipos de tumor, incluindo o melanoma maligno. Dos 306 doentes previamente tratados e recrutados para o estudo, 107 tinham melanoma e receberam nivolumab numa dose de 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, ou 10 mg/kg num máximo de 2 anos. Nesta população de doentes, a resposta objetiva foi notificada em 33 doentes (31%) com uma duração mediana da resposta de 22,9 meses (IC 95%: 17,0; NR). A mediana da PFS foi de 3,7 meses (IC 95%: 1,9; 9,3). A OS mediana foi de 17,3 meses (IC 95%: 12,5; 37,8), e as taxas de OS estimadas foram de 42% (IC 95%: 32; 71) a 3 anos, 35% (IC 95%: 26, 44) a 4 anos, e 34% (IC 95%: 25, 43) a 5 anos (seguimento mínimo de 45 meses).

Estudo de fase 2 de braço único (CA209172)

O estudo CA209172 foi um estudo sem ocultação de braço único de nivolumab em monoterapia em doentes com melanoma metastático estágio III (irressecável) ou estágio IV após tratamento prévio contendo um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4. O parâmetro de avaliação primário foi a segurança e a eficácia foi um parâmetro de avaliação secundário. Dos 1008 doentes tratados, 103 (10%) tinham melanoma ocular/uveal, 66 (7%) tinham uma pontuação funcional ECOG de 2, 165 (16%) tinham metástases SNC assintomáticas tratadas e não tratadas, 13 (1,3%) tinham metástases leptomeníngeas tratadas, 25 (2%) tinham doença autoimune, e 84 (8%) tinham acontecimentos adversos imunitários de Grau 3-4 com terapêutica prévia anti-CTLA-4. Não foram identificados novos sinais de segurança em todos os doentes tratados e o perfil global de segurança do nivolumab foi similar entre os subgrupos. Os resultados de eficácia com base nas taxas de resposta avaliadas pelo investigador na semana 12 estão apresentados na tabela 11 abaixo.

Tabela 11: Taxa de resposta na semana 12 - todas as respostas em doentes avaliáveis e por subgrupo (CA209172)

	Total	Melanoma ocular/ uveal	Pontuação funcional ECOG de 2	Metástases SNC	Doença autoimune	Acontecimentos adversos imunitário Grau 3-4 com anti-CTLA-4
N	161/588	4/61	4/20	20/73	3/16	13/46
(%) ^a	(27,4)	(6,6)	(20,0)	(27,4)	(18,8)	(28,3)

^a Respostas foram avaliadas por RECIST 1.1 para 588/1008 (58,3%) dos doentes que continuaram tratamento até à semana 12 e tiveram scan seguimento na semana 12.

Estudo aleatorizado de fase 3 de nivolumab em associação com ipilimumab ou nivolumab em monoterapia vs. ipilimumab em monoterapia (CA209067)

A segurança e a eficácia de nivolumab 1 mg/kg em associação com ipilimumab 3 mg/kg ou nivolumab 3 mg/kg vs. ipilimumab 1 mg/kg em monoterapia para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático), foram avaliadas num estudo de fase 3, aleatorizado e em dupla ocultação (CA209067). As diferenças entre os dois grupos que contêm nivolumab foram avaliadas descritivamente. O estudo incluiu doentes adultos com melanoma irressecável em estágio III ou IV confirmado. Os doentes tinham de apresentar uma pontuação do estado funcional ECOG de 0 ou 1. Os doentes que não receberam terapêutica prévia anti-cancerígena para o melanoma irressecável ou metastático foram incluídos no estudo. A terapêutica prévia adjuvante ou neoadjuvante foi permitida caso tenha sido concluída pelo menos 6 semanas antes da aleatorização. Os doentes com doença autoimune ativa, melanoma ocular/uveal, ou metástases cerebrais ou leptomeníngias, foram excluídos do estudo.

Um total de 945 doentes foram aleatorizados para receberem nivolumab em associação com ipilimumab (n = 314), nivolumab em monoterapia (n = 316), ou ipilimumab apenas (n = 315). Os doentes no braço da associação receberam nivolumab 1 mg/kg durante 60 minutos e ipilimumab 3 mg/kg durante 90 minutos administrado por via intravenosa a cada 3 semanas nas primeiras 4 doses, seguido de nivolumab 3 mg/kg em monoterapia a cada 2 semanas. Os doentes no braço de nivolumab em monoterapia receberam 3 mg/kg de nivolumab cada 2 semanas. Os doentes no braço do comparador receberam ipilimumab 3 mg/kg e nivolumab em associação com placebo por via intravenosa a cada 3 semanas durante 4 doses seguidas de placebo a cada 2 semanas. A aleatorização foi estratificada em função da expressão de PD-L1 ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ da expressão tumoral na membrana das células), estado BRAF, e estágio M de acordo com sistema de estadiamento do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). O tratamento foi continuado desde que observado benefício clínico ou até o tratamento não ser mais tolerado. As avaliações tumorais foram conduzidas 12 semanas após a aleatorização, depois a cada 6 semanas no primeiro ano, e seguidamente a cada 12 semanas. Os critérios de avaliação primários foram a sobrevivência livre de progressão e a OS. A ORR e a duração da resposta foram também avaliadas.

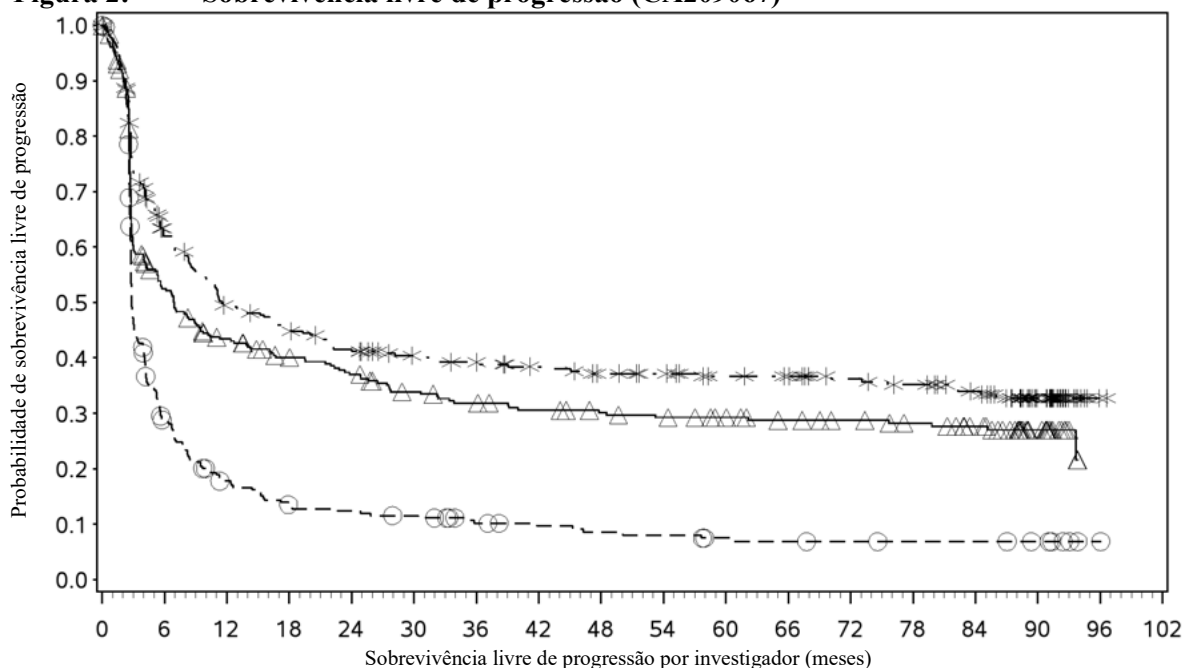
As características no basal foram equilibradas pelos três grupos de tratamento. A idade mediana foi 61 anos (intervalo: 18 a 90 anos), 65% dos doentes eram do sexo masculino, e 97% eram caucasianos. A pontuação do estado funcional ECOG foi 0 (73%) ou 1 (27%). A maioria dos doentes apresentava doença de estágio IV de acordo com a AJCC (93%); 58% apresentavam doença M1c à entrada do estudo. Vinte e dois por cento dos doentes receberam terapêutica prévia adjuvante. Trinta e dois por cento dos doentes apresentavam mutações BRAF positivas; 26,5% apresentavam expressão de PD-L1 na membrana tumoral $\geq 5\%$. Quatro por cento dos doentes apresentavam história de metástases cerebrais, e 36% dos doentes apresentavam níveis de LDH no basal superiores à LSN à entrada do estudo. Entre os doentes com expressão quantificável de PD-L1 tumoral, a distribuição dos doentes foi equilibrada nos três grupos de tratamento com expressão de PD-L1 tumoral utilizando-se o estudo *PD-L1 IHC 28-8 pharmDx*.

Numa análise primária (seguimento mínimo 9 meses) a mediana da PFS foi 6,9 meses no grupo de nivolumab em comparação com 2,9 meses no grupo de ipilimumab (HR = 0,57; 99,5% IC: 0,43; 0,76; p < 0,0001). A mediana da PFS foi 11,5 meses no grupo de nivolumab em associação com

ipilimumab, em comparação com 2,9 meses no grupo de ipilimumab (HR = 0,42; 99,5% IC: 0,31; 0,57; $p < 0,0001$).

Os resultados de PFS da análise descritiva (com um seguimento mínimo de 90 meses) estão apresentados na Figura 2 (toda a população aleatorizada), na Figura 3 (todos os *cut-off* de 5% na expressão de PD-L1 do tumor), e na Figura 4 (todos os *cut-offs* de 1% na expressão de PD-L1 do tumor).

Figura 2: Sobrevivência livre de progressão (CA209067)



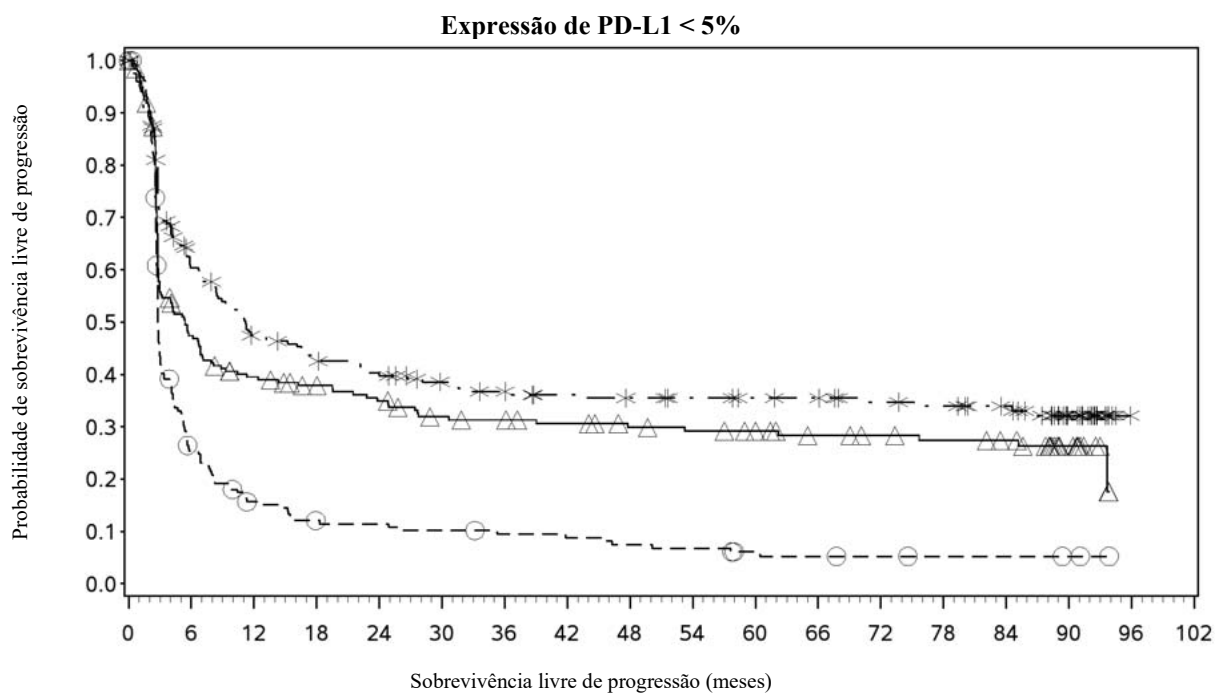
Número de indivíduos em risco

Nivolumab + ipilimumab		Nivolumab		Ipilimumab	
314	175	138	126	112	103
99	93	87	84	78	73
84	78	76	70	66	57
57	33	1	0	0	0
1	-	-	-	-	-
316	151	120	106	97	84
78	78	73	69	66	62
57	54	50	44	21	0
0	-	-	-	-	-
315	78	46	34	31	28
21	18	16	15	12	11
10	9	9	7	1	-
-	-	-	-	-	-

- - - * - - - Nivolumab+ipilimumab (acontecimentos: 189/314), mediana e 95% IC: 11,50 (8,90; 20,04).
Taxa de PFS aos 12 meses e 95% IC: 49% (44; 55), taxa de PFS aos 60 meses e 95% IC: 36% (32; 42), taxa de PFS aos 90 meses e 95% IC: 33% (27; 39)
- △— Nivolumab (acontecimentos: 208/316), mediana e 95% IC: 6,93 (5,13; 10,18).
Taxa de PFS aos 12 meses e 95% IC: 42% (36; 47), taxa de PFS aos 60 meses e 95% IC: 29% (24; 35), taxa de PFS aos 90 meses e 95% IC: 27% (22; 33)
- - - ○ - - - Ipilimumab (acontecimentos: 261/315), mediana e 95% IC: 2,86 (2,79; 3,09).
Taxa de PFS aos 12 meses e 95% IC: 18% (14; 23), taxa de PFS aos 60 meses e 95% IC: 8% (5; 12), taxa de PFS aos 90 meses e 95% IC: 7% (4; 11)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - taxa de risco e 95% IC: 0,42 (0,35; 0,51)
 Nivolumab vs. ipilimumab - taxa de risco e 95% IC: 0,53 (0,44; 0,64)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - taxa de risco e 95% IC: 0,79 (0,65; 0,97)

Figura 3: Sobrevivência livre de progressão pela expressão de PD-L1: *cut-off* de 5% (CA209067)



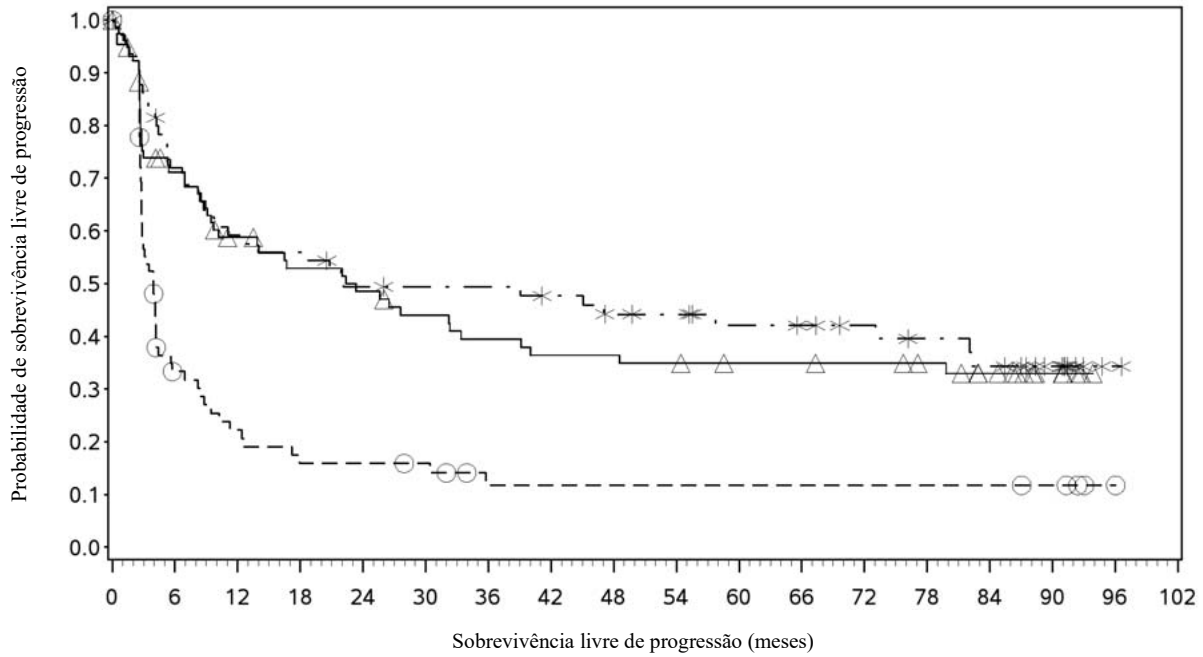
Número de indivíduos em risco

Nivolumab + ipilimumab																	
210	113	87	78	71	64	60	56	54	52	50	49	45	43	39	22	0	-
Nivolumab																	
208	91	73	66	60	51	49	46	42	40	38	33	31	29	27	12	0	-
Ipilimumab																	
202	45	26	19	18	16	14	13	11	10	7	6	5	4	4	3	0	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimentos: 127/210), mediana e 95% IC: 11,17 (7,98; 17,51)
 —△— Nivolumab (acontecimentos: 139/208), mediana e 95% IC: 5,39 (2,96; 7,13)
 ---○--- Ipilimumab (acontecimentos: 171/202), mediana e 95% IC: 2,79 (2,76; 3,02)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - taxa de risco e 95% IC: 0,42 (0,33; 0,53)
 Nivolumab vs. ipilimumab - taxa de risco e 95% IC: 0,54 (0,43; 0,68)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - taxa de risco e 95% IC: 0,77 (0,61; 0,98)

Expressão de PD-L1 ≥ 5%



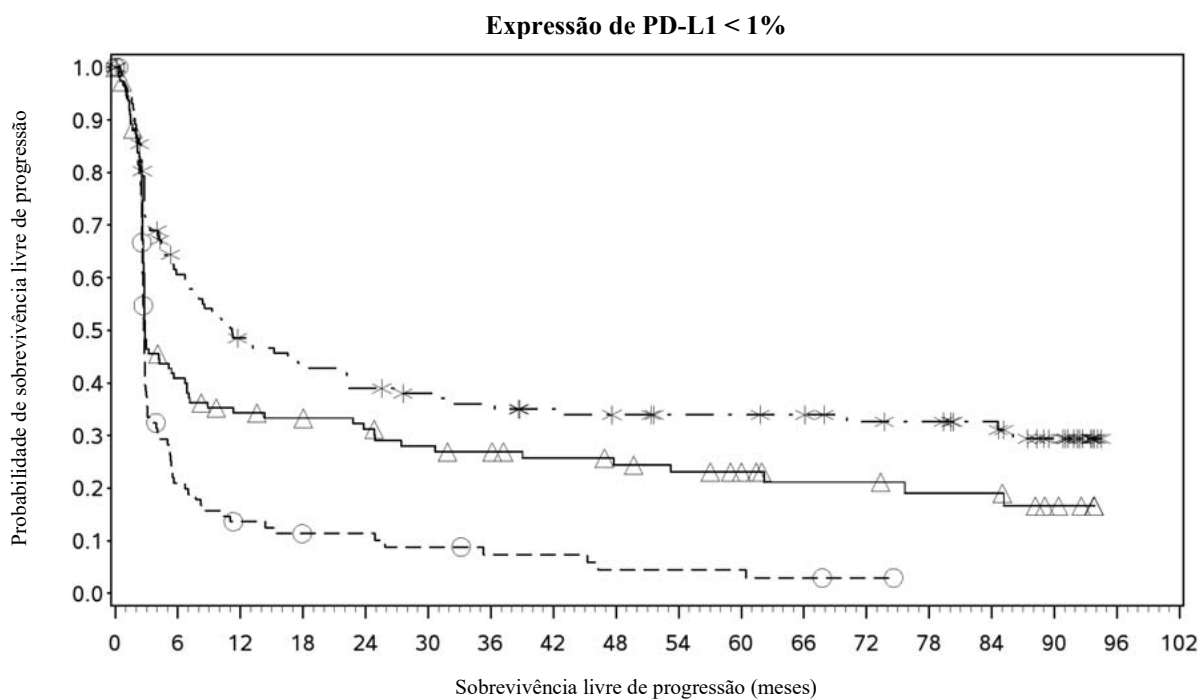
Número de indivíduos em risco

Nivolumab + ipilimumab	68	45	37	35	30	29	29	27	24	23	20	19	17	15	13	8	1	-
Nivolumab	80	52	41	36	33	29	26	24	24	23	21	21	20	18	14	7	0	-
Ipilimumab	75	21	14	10	10	9	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	1	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimentos: 36/68), mediana e 95% IC: 22,11 (9,72; 82,07)
 ---△--- Nivolumab (acontecimentos: 48/80), mediana e 95% IC: 22,34 (9,46; 39,13)
 ---○--- Ipilimumab (acontecimentos: 60/75), mediana e 95% IC: 3,94 (2,79; 4,21)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - taxa de risco e 95% IC: 0,38 (0,25; 0,58)
 Nivolumab vs. ipilimumab - taxa de risco e 95% IC: 0,43 (0,29; 0,64)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - taxa de risco e 95% IC: 0,89 (0,58; 1,35)

Figura 4: Sobrevivência livre de progressão pela expressão de PD-L1: *cut-off* de 1% (CA209067)



Número de indivíduos em risco

Nivolumab + ipilimumab	123	65	51	46	41	38	36	33	31	29	29	28	25	24	21	13	0	-
Nivolumab	117	44	35	33	30	26	24	21	19	17	15	11	11	9	9	5	0	-
Ipilimumab	113	20	12	9	9	7	5	5	3	3	3	2	1	0	0	0	0	-

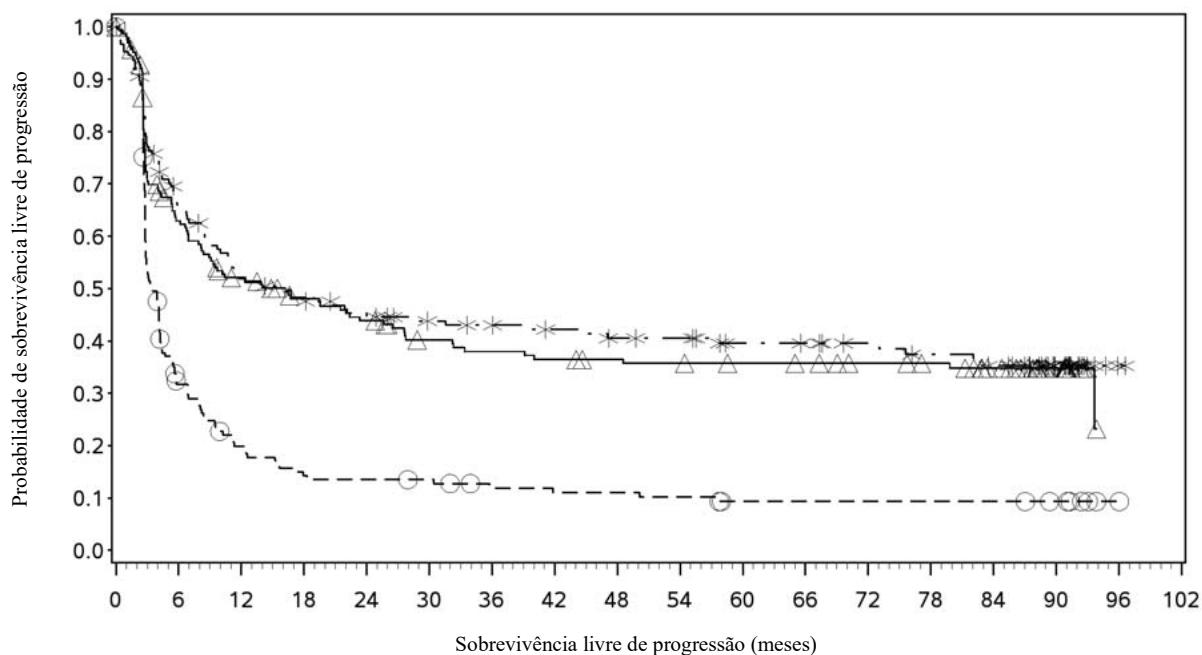
---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimentos: 76/123), mediana e 95% IC: 11,17 (6,93; 22,18)
 —△— Nivolumab (acontecimentos: 85/117), mediana e 95% IC: 2,83 (2,76; 5,62)
 ---○--- Ipilimumab (acontecimentos: 94/113), mediana e 95% IC: 2,73 (2,66; 2,83)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - taxa de risco e 95% IC: 0,39 (0,28; 0,53)

Nivolumab vs. ipilimumab - taxa de risco e 95% IC: 0,59 (0,44; 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - taxa de risco e 95% IC: 0,66 (0,48; 0,90)

Expressão de PD-L1 $\geq 1\%$



Número de indivíduos em risco

Nivolumab + ipilimumab		Nivolumab		Ipilimumab													
155	93	73	67	60	55	53	50	47	46	41	40	37	34	31	17	1	-
171	99	79	69	63	54	51	49	47	46	44	43	40	38	32	14	0	-
164	46	28	20	19	18	14	13	13	12	9	9	9	9	9	7	1	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimentos: 90/155), mediana e 95% IC: 16,13 (8,90; 45,08)
 ---△--- Nivolumab (acontecimentos: 102/171), mediana e 95% IC: 16,20 (8,11; 27,60)
 ---○--- Ipilimumab (acontecimentos: 137/164), mediana e 95% IC: 3,48 (2,83; 4,17)

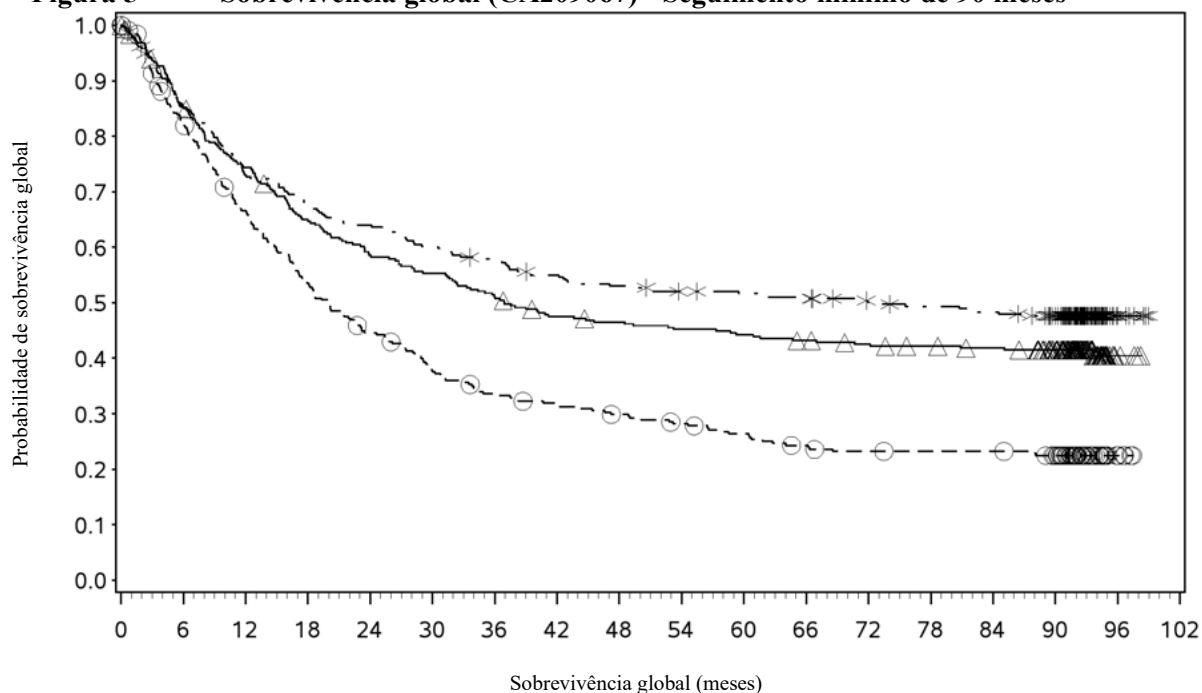
Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - taxa de risco e 95% IC: 0,42 (0,32; 0,55)
 Nivolumab vs. ipilimumab - taxa de risco e 95% IC: 0,45 (0,35; 0,59)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - taxa de risco e 95% IC: 0,92 (0,69; 1,22)

A análise final (primária) da OS ocorreu quando todos os doentes tinham um seguimento mínimo de 28 meses. Aos 28 meses a mediana da OS não foi alcançada no grupo de nivolumab em comparação com 19,98 meses no grupo de ipilimumab (HR = 0,63, 98% IC: 0,48; 0,81; p-value: < 0,0001). A mediana da OS não foi alcançada no grupo de nivolumab em associação com ipilimumab em comparação com o grupo de ipilimumab (HR = 0,55; 98% IC: 0,42; 0,72; p-value: < 0,0001).

A OS resultou numa análise descritiva adicional realizada a um seguimento mínimo de 90 meses, mostrando resultados consistentes com a análise primária original. Os resultados da OS deste seguimento estão demonstrados na figura 5 (todos aleatorizados), Figura 6 e 7 (ao *cut-off* de 1% e de 5% de PD-L1 tumoral).

A análise da OS não foi ajustada de forma a considerar terapias recebidas subsequentemente. Terapias sistémicas subsequentes foram recebidas por 36,0%, 49,1% e 66,3% dos doentes nos braços da associação, de nivolumab em monoterapia, e de ipilimumab, respetivamente. A imunoterapia subsequente (incluindo terapia anti-PD1, anticorpo anti-CTLA-4, ou outro tipo de imunoterapias), foi recebida por 19,1%, 34,2% e 48,3% dos doentes nos braços da associação, de nivolumab em monoterapia, e de ipilimumab, respetivamente.

Figura 5 Sobrevivência global (CA209067) - Seguimento mínimo de 90 meses



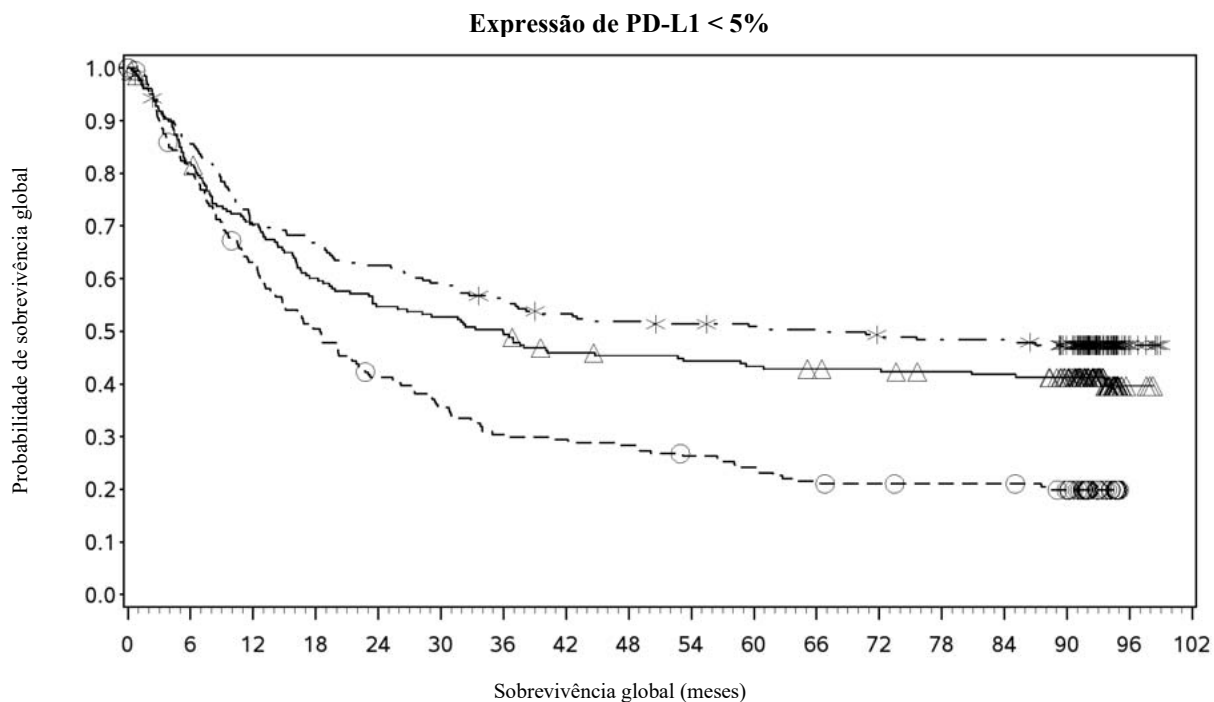
Número de indivíduos em risco

Nivolumab+ipilimumab																	
314	265	227	210	199	187	179	169	163	158	156	153	147	144	141	129	7	-
Nivolumab																	
316	266	231	201	181	171	158	145	141	137	134	130	126	123	120	107	4	-
Ipilimumab																	
315	253	203	163	135	113	100	94	87	81	75	68	64	63	63	57	5	-

- - - * - - - Nivolumab+ipilimumab (acontecimentos: 162/314), mediana e 95% IC: 72,08 (38,18; N.A.)
Taxa de OS e 95% IC aos 12 meses: 73% (68; 78), 24 meses: 64% (59; 69), 36 meses: 58% (52; 63), 60 meses: 52% (46; 57) e 90 meses: 48% (42; 53)
- △— Nivolumab (acontecimentos: 182/316), mediana e 95% IC: 36,93 meses (28,25; 58,71)
Taxa de OS e 95% IC aos 12 meses: 74% (69; 79), 24 meses: 59% (53; 64), 36 meses: 52% (46; 57), 60 meses: 44% (39; 50) e 90 meses: 42% (36; 47)
- - - ○ - - - Ipilimumab (acontecimentos: 235/315), mediana e 95% IC: 19,94 meses (16,85; 24,61)
Taxa de OS e 95% IC aos 12 meses: 67% (61; 72), 24 meses: 45% (39; 50), 36 meses: 34% (29; 39), 60 meses: 26% (22; 31) e 90 meses: 22% (18; 27)

Nivolumab+ipilimumab vs ipilimumab - HR (95% IC): 0,53 (0,44; 0,65)
 Nivolumab vs ipilimumab - HR (95% IC): 0,63 (0,52; 0,77)
 Nivolumab+ipilimumab vs nivolumab - HR (95% IC): 0,84 (0,68; 1,04)

Figura 6: Sobrevivência global por expressão de PD-L1: cut off de 5% (CA209067) - Seguimento mínimo de 90 meses



Número de indivíduos em risco

Nivolumab+ipilimumab

210 178 146 139 130 123 116 109 106 104 102 100 98 96 96 88 6 -

Nivolumab

208 169 144 123 112 108 102 92 90 88 86 84 83 80 79 70 3 -

Ipilimumab

202 158 124 99 80 69 59 57 55 50 46 41 39 38 38 33 0 -

---*---

Nivolumab+ipilimumab (acontecimentos: 109/210), mediana e 95% IC: 65,94 (32,72; N.A.)

—△—

Nivolumab (acontecimentos: 121/208), mediana e 95% IC: 35,94 meses (23,06; 60,91)

---○---

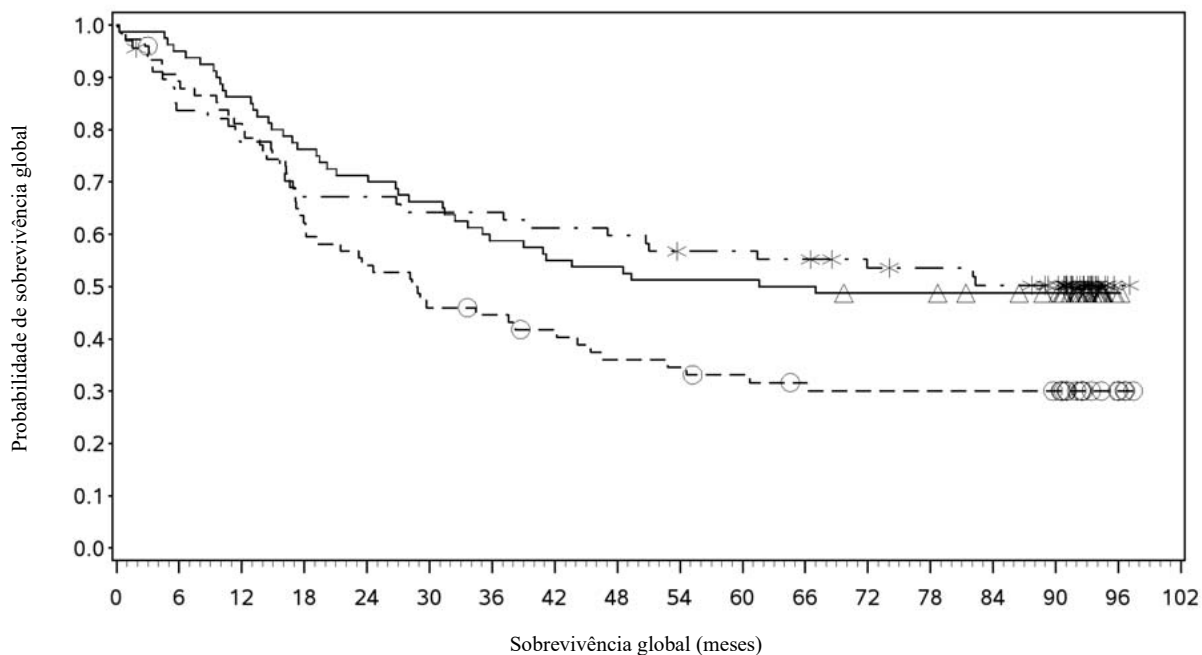
Ipilimumab (acontecimentos: 157/202), mediana e 95% IC: 18,40 meses (13,70; 22,51)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95% IC): 0,51 (0,40; 0,66)

Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95% IC): 0,62 (0,49; 0,79)

Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95% IC): 0,83 (0,64; 1,07)

Expressão de PD-L1 ≥ 5%



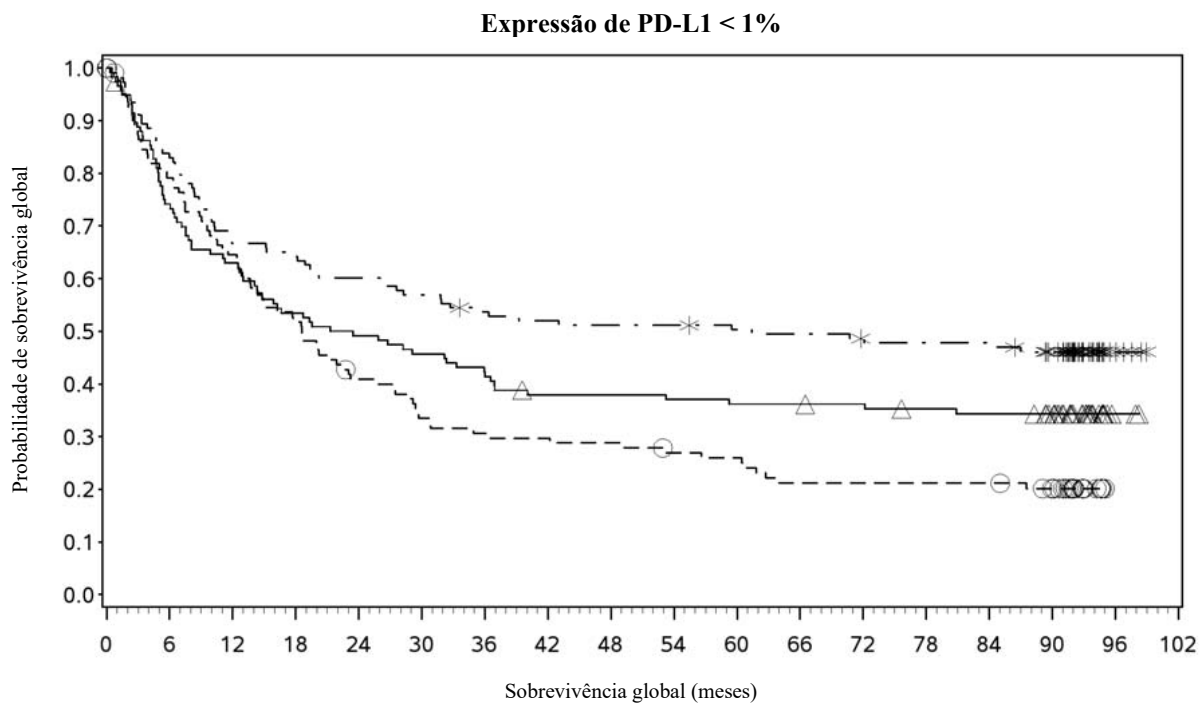
Número de indivíduos em risco

Nivolumab+ipilimumab		Nivolumab		Ipilimumab													
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1	-
Nivolumab		Ipilimumab															
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1	-
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimentos: 33/68), mediana e 95% IC: N.A. (39,06; N.A.)
 ---△--- Nivolumab (acontecimentos: 41/80), mediana e 95% IC: 64,28 meses (33,64; N.A.)
 ---○--- Ipilimumab (acontecimentos: 51/75), mediana e 95% IC: 28,88 meses (18,10; 44,16)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95% IC): 0,61 (0,39; 0,94)
 Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95% IC): 0,61 (0,41; 0,93)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95% IC): 0,99 (0,63; 1,57)

Figura 7: Sobrevivência global pela expressão de PD-L1: cut off de 1% (CA209067) - Seguimento mínimo de 90 meses



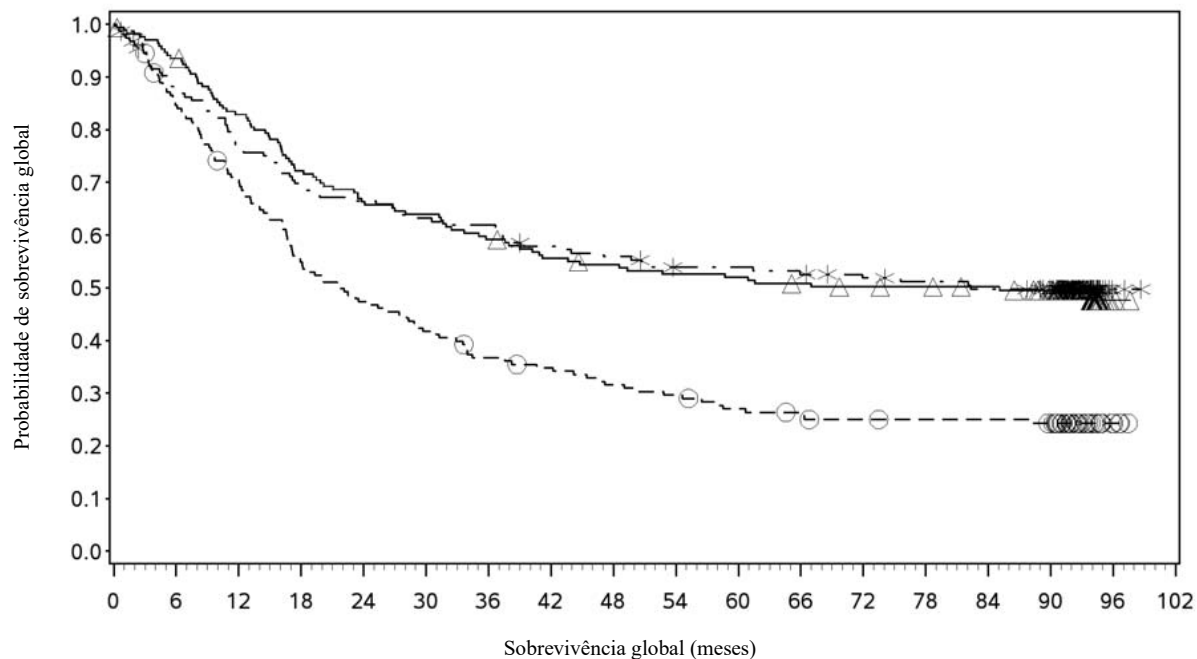
Número de indivíduos em risco

Nivolumab+ipilimumab																	
123	102	82	79	74	70	65	63	62	62	62	60	59	57	56	50	5	-
Nivolumab																	
117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	41	40	38	37	33	2	-
Ipilimumab																	
113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	22	22	22	22	18	0	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimentos: 66/123), mediana e 95% IC: 61,44 (26,45; N.A.)
 —△— Nivolumab (acontecimentos: 76/117), mediana e 95% IC: 23,46 meses (13,01; 36,53)
 ---○--- Ipilimumab (acontecimentos: 87/113), mediana e 95% IC: 18,56 meses (13,67; 23,20)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95% IC): 0,55 (0,40; 0,76)
 Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95% IC): 0,77 (0,57; 1,05)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95% IC): 0,71 (0,51; 0,99)

Expressão de PD-L1 $\geq 1\%$



Número de indivíduos em risco

Nivolumab+ipilimumab		Nivolumab		Ipilimumab	
155	132	116	105	101	96
94	87	84	79	79	77
74	72	70	65	2	-
171	159	140	122	112	108
100	93	90	87	86	83
81	80	78	70	2	-
164	137	113	88	76	67
58	54	49	46	41	39
36	35	35	33	4	-

---*--- Nivolumab+ipilimumab (acontecimentos: 76/155), mediana e 95% IC: 82,30 (39,06; N.A.)
 ---△--- Nivolumab (acontecimentos: 86/171), mediana e 95% IC: 85,09 meses. (39,00; N.A.)
 ---○--- Ipilimumab (acontecimentos: 121/164), mediana e 95% IC: 21,49 meses (16,85; 29,08)

Nivolumab+ipilimumab vs. ipilimumab - HR (95% IC): 0,52 (0,39; 0,70)
 Nivolumab vs. ipilimumab - HR (95% IC): 0,52 (0,39; 0,69)
 Nivolumab+ipilimumab vs. nivolumab - HR (95% IC): 1,01 (0,74; 1,37)

O seguimento mínimo da análise da ORR foi de 90 meses. As respostas estão detalhadas na tabela 12.

Tabela 12: Resposta objetiva (CA209067)

	nivolumab + ipilimumab (n = 314)	nivolumab (n = 316)	ipilimumab (n = 315)
Resposta objetiva	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(IC 95%)	(52,6; 63,8)	(39,4; 50,6)	(14,9; 23,8)
Taxa de probabilidades (vs. ipilimumab)	6,35	3,5	
(IC 95%)	(4,38; 9,22)	(2,49; 5,16)	
Resposta completa (RC)	71 (23%)	59 (19%)	19 (6%)
Resposta parcial (RP)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Doença estável (DE)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Duração da resposta			
Mediana (intervalo), meses	N.A. (69,1-N.A.)	90,8 (45,7-N.A.)	19,3 (8,8-47,4)
Proporção ≥ 12 meses em duração	68%	73%	44%
Proporção ≥ 24 meses em duração	58%	63%	30%
ORR (IC 95%) pelo nível de expressão de PD-L1 tumoral			
< 5%	56% (48,7; 62,5) n = 210	43% (36; 49,8) n = 208	18% (12,8; 23,8) n = 202
≥ 5%	72% (59,9; 82,3) n = 68	59% (47,2; 69,6) n = 80	21% (12,7; 32,3) n = 75
< 1%	54% (44,4; 62,7) n = 123	36% (27,2; 45,3) n = 117	18% (11,2; 26,0) n = 113
≥ 1%	65% (56,4; 72) n = 155	55% (47,2; 62,6) n = 171	20% (13,7; 26,4) n = 164

Ambos os braços com nivolumab demonstraram um benefício significativo na PFS e na OS e uma ORR superior quando comparado com ipilimumab apenas. Os resultados de PFS observados aos 18 meses de seguimento e os resultados de ORR e OS aos 28 meses de seguimento foram consistentemente demonstrados dentro de subgrupos de doentes incluindo a pontuação do estado funcional ECOG no basal, mutação BRAF, estágio M, idade, historial de metástases cerebrais e níveis basais de LDH. Esta observação foi mantida com os resultados de OS com um seguimento mínimo de 90 meses.

Nos 131 doentes que descontinuaram a associação devido a reações adversas após 28 meses de seguimento, a ORR foi 71% (93/131) com 20% (26/131) a atingirem a resposta completa, enquanto que a OS não foi atingida.

Ambos os braços com nivolumab demonstraram taxas de resposta objetiva superiores às observadas com ipilimumab independentemente do nível de expressão de PD-L1. As ORRs foram superiores para a associação de nivolumab e ipilimumab relativamente a nivolumab em monoterapia em doentes com expressão de PD-L1 no tumor (tabela 12) após os 90 meses de seguimento, com uma melhor resposta global de resposta completa correlacionando-se a uma taxa de sobrevivência melhorada.

Após 90 meses de seguimento, a mediana de duração de resposta para os doentes com níveis de expressão de PD-L1 tumorais ≥ 5% foi de 78,19 meses (intervalo: 18,07-N.A.) no braço da associação, de 77,21 meses (intervalo: 26,25-N.A.) no braço de monoterapia com nivolumab e de 31,28 meses (intervalo: 6,08-N.A.) no braço de ipilimumab. Com expressão PD-L1 tumoral < 5%, a mediana da duração de resposta não foi atingida (intervalo: 61,93-N.A.) no braço da associação, foi de 90,84 meses (intervalo: 50,43-N.A.) no braço de monoterapia com nivolumab e de 19,25 meses (intervalo: 5,32-47,44) no braço de monoterapia com ipilimumab.

Não pode ser estabelecido de forma clara qualquer *cut-off* para a expressão de PD-L1, quando considerados os resultados relevantes da resposta tumoral e a PFS e a OS. Os resultados de análises exploratórias multivariadas, identificam características dos doentes e dos tumores (por exemplo, estado funcional de ECOG, estágio M, estágio AJCC, género, região e níveis basais de LDH) que podem contribuir para o resultado de sobrevivência.

Eficácia pelo estado BRAF:

Após 90 meses de seguimento, doentes com mutação BRAF[V600] positiva e doentes sem mutação BRAF aleatorizados para nivolumab em associação com ipilimumab apresentaram uma PFS mediana de 16,76 meses (IC 95%: 8,28; 32,0) e 11,7 meses (IC 95%: 7,0; 19,32), enquanto os doentes no braço de nivolumab em monoterapia tiveram uma mediana de PFS de 5,62 meses (IC 95%: 2,79; 9,46) e 8,18 meses (IC 95%: 5,13; 19,55), respetivamente. Os doentes com mutação BRAF[V600] positiva e os doentes sem mutação BRAF aleatorizados para monoterapia com ipilimumab tiveram mediana de PFS de 3,09 meses (95% IC: 2,79; 5,19) e de 2,83 meses (95% IC: 2,76; 3,06), respetivamente.

Após 90 meses de seguimento, doentes com mutação BRAF [V600] positiva e doentes sem mutação BRAF foram aleatorizados para nivolumab em associação com ipilimumab e tiveram uma ORR de 67,0% (IC 95%: 57,0; 75,9; n = 103) e 54,0% (IC 95%: 47,1; 60,9; n = 211), enquanto que os doentes aleatorizados para nivolumab em monoterapia apresentaram uma ORR de 37,87% (IC 95%: 28,2; 48,1; n = 98) e 48,2% (IC 95%: 41,4; 55,0; n = 218), respetivamente. Os doentes com mutação BRAF[V600] positiva e os doentes sem mutação BRAF aleatorizados para monoterapia com ipilimumab tiveram uma ORR de 23,0% (IC 95%: 15,2; 32,5; n = 100) e 17,2% (IC 95%: 12,4; 22,9; n = 215).

Após 90 meses de seguimento, nos doentes com mutação BRAF [V600] positiva a mediana da OS não foi atingida no braço da associação e foi de 45,5 meses no braço de nivolumab em monoterapia. A mediana da OS para os doentes com mutação BRAF [V600] positiva no braço de monoterapia com ipilimumab foi de 24,6 meses. Nos doentes sem mutação BRAF a mediana da OS foi de 39,06 meses no braço da associação, de 34,37 meses no braço de monoterapia com nivolumab e de 18,5 meses no braço de monoterapia com ipilimumab. As taxas de risco da OS para nivolumab em associação com ipilimumab vs. nivolumab em monoterapia foram 0,66 (IC 95%: 0,44; 0,98) para os doentes com mutação BRAF [V600] positiva e 0,95 (IC 95%: 0,74, 1,22) para os doentes sem mutação BRAF.

Estudo de fase 2 aleatorizado de nivolumab em associação com ipilimumab e ipilimumab (CA209069)

O estudo CA209069 foi um estudo de fase 2, aleatorizado, em dupla ocultação, que comparou a associação de nivolumab e ipilimumab com ipilimumab apenas em 142 doentes com melanoma avançado (irressecável e metastático) com critérios de inclusão semelhantes aos do estudo CA209067 e aos da análise primária em doentes com melanoma sem mutação BRAF (77% dos doentes). A ORR avaliada pelo investigador foi 61% (IC 95%: 48,9; 72,4) no braço da associação (n = 72) versus 11% (IC 95%: 3,0; 25,4) para o braço de ipilimumab (n = 37). As taxas estimadas de OS aos 2 e 3 anos foram 68% (IC 95%: 56; 78) e 61% (IC 95%: 49; 71) respetivamente para a associação (n = 73) e 53% (IC 95%: 36; 68) e 44% (IC 95%: 28; 760) respetivamente para ipilimumab (n = 37).

Tratamento adjuvante do melanoma

Estudo de fase 3 aleatorizado de nivolumab vs. placebo (CA20976K)

A segurança e eficácia de nivolumab 480 mg em monoterapia para o tratamento de doentes com melanoma completamente ressecado foram avaliadas num estudo em dupla ocultação, aleatorizado, de fase 3 (CA20976K). O estudo incluiu doentes com uma pontuação do estado funcional ECOG de 0 ou 1 que tinham melanoma em estágio IIB ou IIC do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 8.^a edição, confirmado histologicamente e completamente ressecado cirurgicamente. A inclusão requeria a ressecção completa do melanoma primário com margens negativas e uma biopsia negativa do gânglio linfático sentinela nas 12 semanas anteriores à aleatorização. Os doentes foram incluídos independentemente do estado de PD-L1 do tumor. O estudo excluiu doentes com melanoma ocular/uveal ou das mucosas, doença autoimune ativa, qualquer condição que necessite de tratamento sistémico com corticosteroides (≥ 10 mg por dia de prednisona ou equivalente) ou com outros medicamentos imunossuppressores, bem como doentes com terapêutica prévia para melanoma, exceto cirurgia.

Um total de 790 doentes foram aleatorizados (2:1) para receber ou nivolumab (n = 526) administrado por via intravenosa durante 30 minutos a 480 mg cada 4 semanas ou placebo (n = 264) até 1 ano ou até à recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. A aleatorização foi estratificada por categoria T (T3b vs. T4a vs. T4b) de acordo com a 8.^a edição do AJCC. As avaliações do tumor foram realizadas a cada 26 semanas durante os anos 1-3 e a cada 52 semanas dos 3 aos 5 anos. O critério de avaliação primário de eficácia foi a sobrevivência livre de recorrência (SLR). A SLR, avaliada pelo investigador, foi definida como o tempo entre a data de aleatorização e a data da primeira recorrência (metástase local, regional ou distante), novo melanoma primário ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro. Os critérios de avaliação secundários incluíram a OS e a sobrevivência livre de metástase distante (SLMD).

As características basais foram geralmente equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana foi de 62 anos (intervalo: 19-92), 61% eram homens, e 98% eram caucasianos. A pontuação do estado funcional ECOG no basal foi 0 (94%) ou 1 (6%). Sessenta por cento tinha estágio IIB e 40% tinha estágio IIC.

Numa análise interina primária pré-especificada (seguimento mínimo de 7,8 meses) foi demonstrada uma melhoria da SLR estatisticamente significativa com nivolumab em comparação com placebo com uma HR de 0,42 (IC 95%: 0,30; 0,59; p < 0,0001). Numa análise descritiva atualizada da SLR (seguimento mínimo de 15,6 meses), nivolumab continuou a demonstrar uma melhoria da SLR com uma HR de 0,53 (IC 95%: 0,40; 0,71). Os dados de OS não estavam passíveis de análise. Os resultados notificados das análises com seguimento mínimo de 15,6 meses estão detalhados na Tabela 13 e na Figura 8.

Tabela 13: Resultados de eficácia (CA20976K)

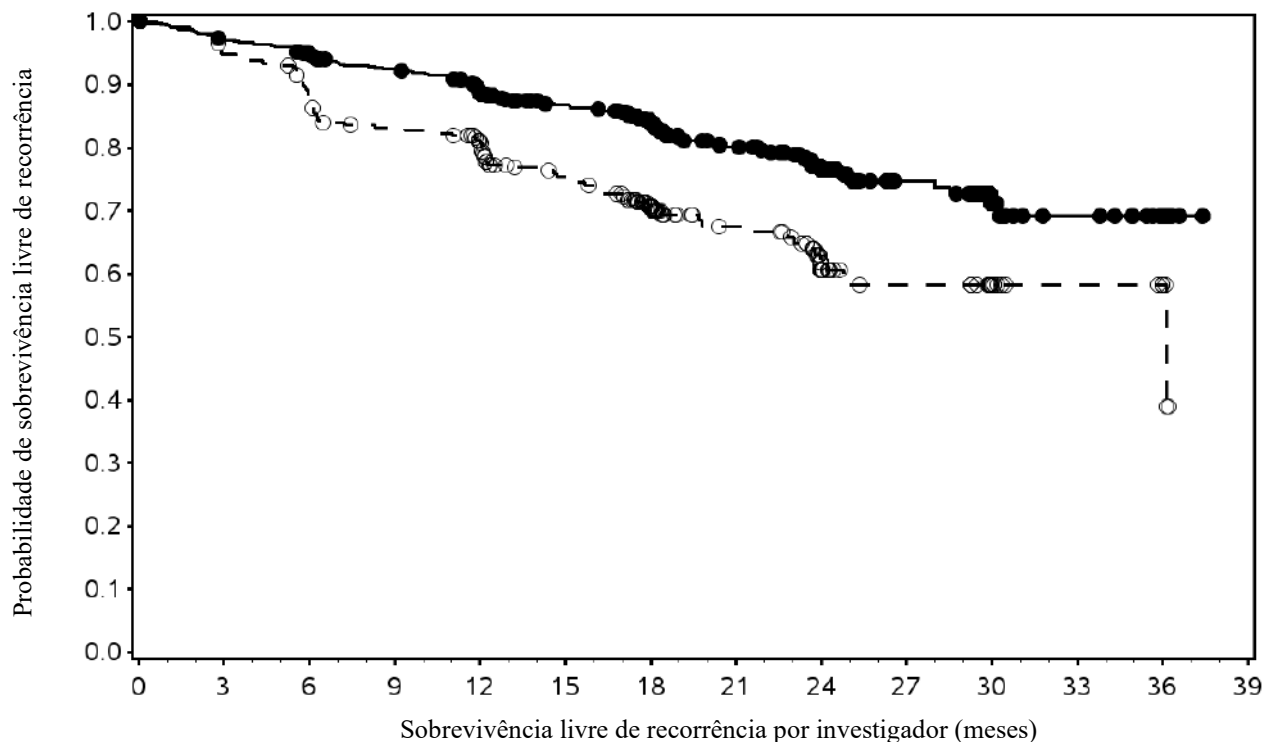
	nivolumab (n = 526)	placebo (n = 264)
Sobrevivência livre de recorrência com seguimento mínimo de 15,6 meses		
Sobrevivência livre de recorrência		
Acontecimentos	102 (19,4)	84 (31,8)
Taxa de risco ^a		0,53
IC 95%		(0,40; 0,71)
Mediana (IC 95%), meses	NR	36,14 (24,77; NR)
Taxa (IC 95%) aos 12 meses ^b	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
Taxa (IC 95%) aos 18 meses ^b	83,9 (80,3; 86,9)	70,7 (64,5; 76,1)

^a Com base no modelo de risco proporcional estratificado Cox.

^b Com base nas estimativas de Kaplan-Meier.

O benefício da SLR foi consistente nos principais subgrupos, incluindo o estágio da doença, a categoria T e a idade.

Figura 8 Sobrevivência livre de recorrência (CA20976K)



Número de indivíduos em risco

Nivolumab		Placebo	
526	492	474	456
422	386	291	210
210	122	74	40
22	13	0	0

- Nivolumab (acontecimentos: 102/526), mediana e IC 95%: NR
- Placebo (acontecimentos: 84/264), mediana e IC 95%: 36,14 (24,77; NR)
- Nivolumab vs. placebo – HR (IC 95%): 0,53 (0,40; 0,71)

Com base nos dados *cut-off*: 21-Fevereiro-2023, seguimento mínimo de 15,6 meses

Os dados da expressão de PD-L1 do tumor estavam disponíveis para 302/790 (38,2%) doentes aleatorizados (36,3% e 42,0% nos braços de nivolumab e placebo, respetivamente), dado que a expressão de PD-L1 não era um fator de estratificação para aleatorização. As análises exploratórias da SLR através da expressão de PD-L1 demonstraram uma HR para nivolumab vs. placebo de 0,43 (IC 95%: 0,22; 0,84) em doentes (N = 167) com uma expressão de PD-L1 $\geq 1\%$, 0,82 (IC 95%: 0,44; 1,54) em doentes (N = 135) com uma expressão de PD-L1 $< 1\%$ e 0,50 (IC 95%: 0,34; 0,73) em doentes (N = 488) com uma expressão de PD-L1 indeterminada/não notificada/não avaliável.

Estudo de fase 3 aleatorizado de nivolumab vs ipilimumab 10 mg/kg (CA209238)

A segurança e eficácia de nivolumab 3 mg/kg como um agente único para o tratamento de doentes com melanoma completamente ressecado foram avaliadas num estudo em dupla ocultação, aleatorizado, de fase 3 (CA209238). O estudo incluiu doentes adultos, que tiveram uma pontuação do estado funcional ECOG de 0 ou 1, com estágio IIIB/C ou estágio IV do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 7.^a edição, com melanoma confirmado histologicamente, e completamente ressecado cirurgicamente. De acordo com a 8.^a edição do AJCC, isto corresponde a doentes com envolvimento dos nódulos linfáticos ou metástases. Os doentes foram incluídos independentemente do estado de PD-L1 do tumor. Os doentes com doença autoimune prévia e qualquer condição que necessite de tratamento sistémico com corticosteróides (≥ 10 mg por dia ou prednisona ou equivalente) ou com outros medicamentos imunossupressores, bem como doentes com terapêutica prévia para melanoma (exceto doentes submetidos a cirurgia, radioterapia adjuvante após ressecção neurocirúrgica para lesões do sistema nervoso central e interferão adjuvante prévio concluído ≥ 6 meses antes da aleatorização) cuja terapêutica anterior incluía anticorpo anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4 (incluindo ipilimumab ou qualquer outro anticorpo ou medicamento

especificamente dirigido à co-estimulação de células T ou vias de controlo), foram excluídos do estudo.

Um total de 906 doentes foram aleatorizados para receber nivolumab 3 mg/kg (n = 453) a cada 2 semanas ou ipilimumab 10 mg/kg (n = 453) administrado a cada 3 semanas para 4 doses e a cada 12 semanas a partir da semana 24 durante até 1 ano. A aleatorização foi estratificada pela expressão de PD-L1 do tumor ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ /indeterminado) e estágio da doença pelo sistema de estadiamento do AJCC. As avaliações do tumor foram realizadas a cada 12 semanas nos primeiros 2 anos e depois a cada 6 meses. O parâmetro de avaliação primário foi a sobrevivência livre de recorrência (SLR). A SLR, avaliada pelo investigador, foi definida como o tempo entre a data de aleatorização e a data da primeira recorrência (metástase local, regional ou distante), novo melanoma primário ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro.

As características basais foram geralmente equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana foi de 55 anos (intervalo: 18-86), 58% eram homens, e 95% eram caucasianos. A pontuação do estado funcional ECOG no basal foi 0 (90%) ou 1 (10%). A maioria dos doentes tinha a doença no estágio III do AJCC (81%) e 19% tinham doença no estágio IV. Quarenta e oito por cento dos doentes apresentavam gânglios linfáticos macroscópicos e 32% apresentavam ulceração tumoral. Quarenta e dois por cento dos doentes eram positivos para a mutação BRAF V600, enquanto que 45% eram BRAF *wild-type* e 13% possuíam estado de BRAF desconhecido. Para tumores com expressão de PD-L1, 34% dos doentes tinham expressão $\geq 5\%$ e 62% tinham expressão $< 5\%$ tal como determinado pelo ensaio clínico. Entre os doentes com expressão tumoral de PD-L1 quantificável, a distribuição dos doentes foi equilibrada entre os grupos de tratamento. A expressão de PD-L1 tumoral foi determinada utilizando o estudo PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Numa análise interina primária pré-especificada (seguimento mínimo 18 meses) foi demonstrada uma melhoria da SLR estatisticamente significativa com nivolumab em comparação com ipilimumab com HR de 0,65 (IC 97,56%: 0,51; 0,83; log-rank estratificado $p < 0,0001$). Numa análise descritiva atualizada da SLR, com seguimento mínimo de 24 meses foi confirmada melhoria da SLR com HR de 0,66 (IC 95%: 0,54; 0,81; $p < 0,0001$) e os dados de OS não estavam passíveis de análise. Os resultados de eficácia com seguimento mínimo de 36 meses (análise final pré-especificada da SLR) e 48 meses (análise final pré-especificada da OS) são mostrados na Tabela 14 e nas Figuras 9 e 10 (toda a população aleatorizada).

Tabela 14: Resultados de eficácia (CA209238)

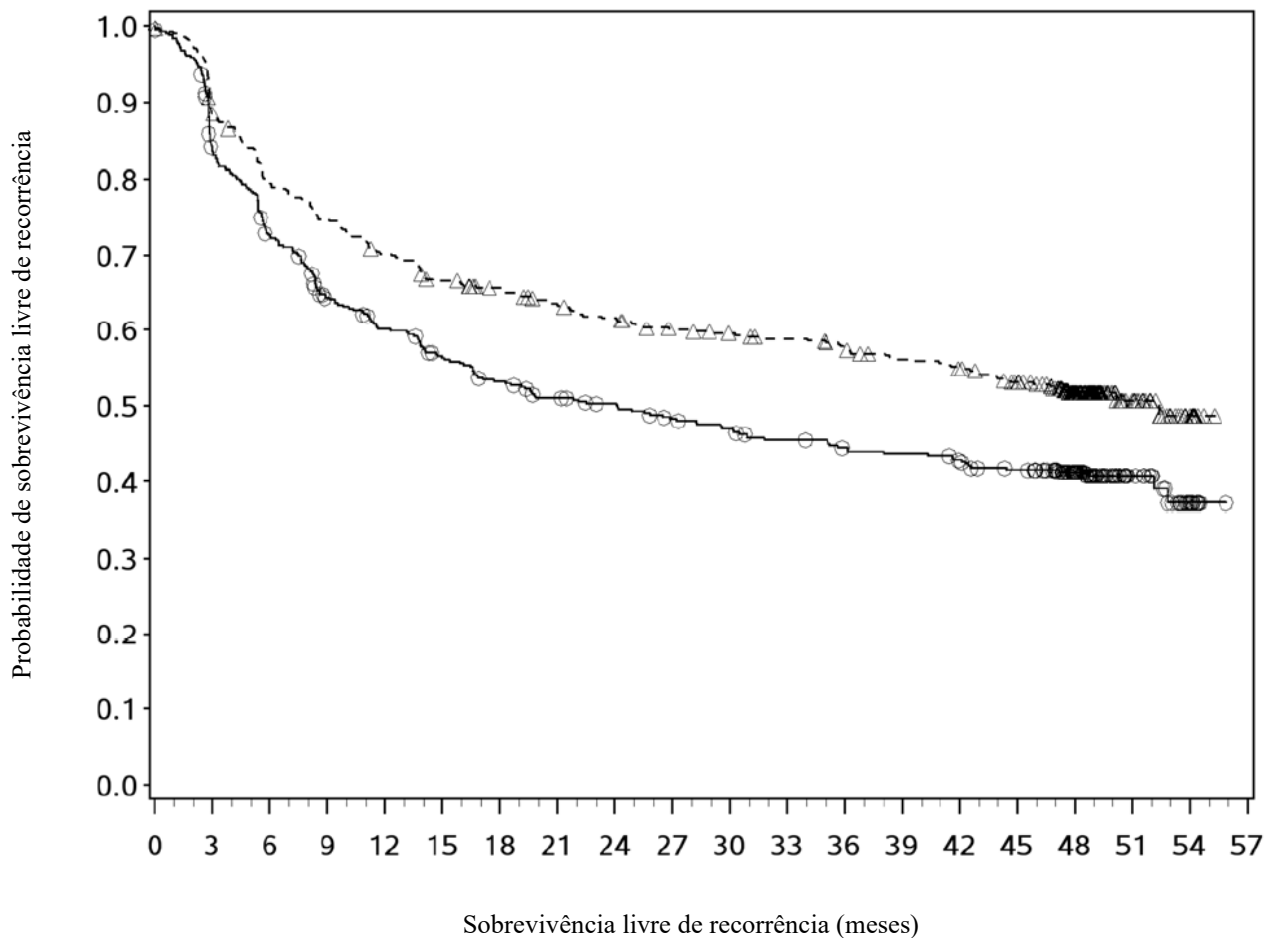
	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Análise pré-especificada final		
Sobrevivência livre de recorrência com seguimento mínimo de 36 meses		
Acontecimentos	188 (41,5%)	239 (52,8%)
Taxa de risco ^a		0,68
IC 95%		(0,56; 0,82)
Valor p		$p < 0,0001$
Mediana (IC 95%) meses	NR (38,67; NR)	24,87 (16,62; 35,12)

	nivolumab (n = 453)	ipilimumab 10 mg/kg (n = 453)
Sobrevivência livre de recorrência com seguimento mínimo de 48 meses		
Acontecimentos	212 (46,8%)	253 (55,8%)
Taxa de risco ^a		0,71
IC 95%		(0,60; 0,86)
Mediana (IC 95%) meses	52,37 (42,51; NR)	24,08 (16,56; 35,09)
Taxa (IC 95%) aos 12 meses	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
Taxa (IC 95%) aos 18 meses	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)
Taxa (IC 95%) aos 24 meses	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)
Taxa (IC 95%) aos 36 meses	57,6 (52,8; 62,1)	44,4 (39,6; 49,1)
Taxa (IC 95%) aos 48 meses	51,7 (46,8; 56,3)	41,2 (36,4; 45,9)
Análise pré-especificada final		
Sobrevivência global com seguimento mínimo de 48 meses		
Acontecimentos	100 (22,1%)	111 (24,5%)
Taxa de risco ^a		0,87
IC 95,03%		(0,66; 1,14)
Valor p		0,3148
Mediana (IC 95%) meses	Não atingida	Não atingida
Taxa (IC 95%) aos 12 meses	96,2 (93,9; 97,6)	95,3 (92,8; 96,9)
Taxa (IC 95%) aos 18 meses	91,9 (88,9; 94,1)	91,8 (88,8; 94,0)
Taxa (IC 95%) aos 24 meses	88,0 (84,6; 90,7)	87,8 (84,4; 90,6)
Taxa (IC 95%) aos 36 meses	81,7 (77,8; 85,1)	81,6 (77,6; 85,0)
Taxa (IC 95%) aos 48 meses	77,9 (73,7; 81,5)	76,6 (72,2; 80,3)

^a Derivado de um modelo estratificado de riscos proporcionais.

Com um seguimento mínimo de 36 meses, o ensaio demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na SLR para os doentes aleatorizados no braço do nivolumab em comparação com o braço do ipilimumab 10 mg/kg. O benefício da SLR foi demonstrado de forma consistente entre os subgrupos, incluindo expressão tumoral de PD-L1, estado BRAF, e estágio da doença. Com um seguimento mínimo de 48 meses, mostrado na Figura 9, o ensaio continuou a demonstrar melhoria na SLR no braço do nivolumab em comparação com o braço do ipilimumab. O benefício da SLR foi mantido em todos os subgrupos.

Figura 9: Sobrevivência livre de recorrência (CA209238)



Número de indivíduos em risco

Nivolumab

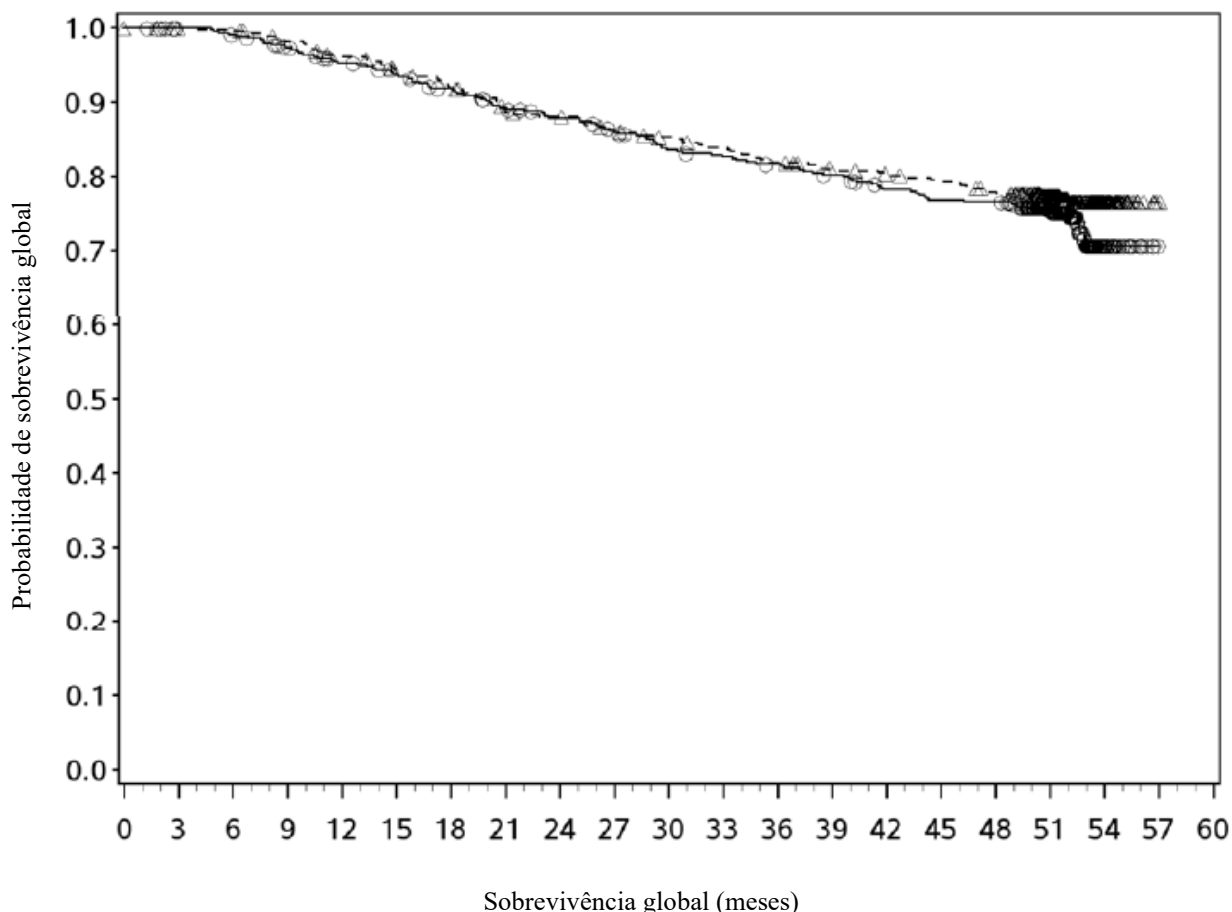
453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ipilimumab

453 366 316 273 253 234 220 208 201 191 185 177 171 168 163 154 113 32 10 0

---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

Figura 10: Sobrevivência global (CA209238)



Número de indivíduos em risco

Nivolumab	453	450	447	438	427	416	405	388	383	373	366	359	350	341	337	332	324	237	45	1	0
Ipilimumab	453	447	442	430	416	407	395	382	373	363	350	345	340	333	322	316	315	218	40	0	0

---△--- Nivolumab —○— Ipilimumab

Com um seguimento mínimo de 48 meses, mostrado na Figura 10, a mediana da OS não foi atingida em nenhum dos grupos (HR = 0,87; IC 95,03%: 0,66; 1,14; valor p: 0,3148). Os dados de sobrevivência global foram confundidos pelos efeitos das terapêuticas efectivas para o cancro subsequentes. A terapêutica sistémica subsequente foi recebida por 33% e 42% dos doentes nos braços de nivolumab e ipilimumab, respetivamente. A imunoterapia subsequente (incluindo terapêutica anti-PD1, anticorpos anti-CTLA-4, ou outra imunoterapia) foi recebida por 23% e 34% dos doentes nos braços de nivolumab e ipilimumab, respetivamente.

A qualidade de vida (*quality of life*, QoL) com nivolumab permaneceu estável e próxima dos valores basais durante o tratamento, conforme avaliado por escalas válidas e fiáveis como o QLQ-C30 da Organização Europeia para Investigação e Tratamento do Cancro (EORTC), e o índice de utilidade EQ-5D e escala visual analógica (VAS).

Cancro do pulmão de células não-pequenas

Tratamento neoadjuvante do CPCNP

Estudo de fase 3, aleatorizado, sem ocultação de nivolumab em associação com quimioterapia baseada em platina vs. quimioterapia baseada em platina (CA209816)

A segurança e eficácia de nivolumab em associação com quimioterapia baseada em platina durante 3 ciclos foram avaliadas num estudo de fase 3, aleatorizado, sem ocultação (CA209816). O estudo

incluiu doentes com estado funcional ECOG de 0 ou 1, doença mensurável (segundo RECIST versão 1.1) e cujos tumores eram CPCNP ressecável, no estágio IB (≥ 4 cm), II ou IIIA confirmado histologicamente (de acordo com os critérios de estadiamento da 7.^a edição do AJCC/*Union for International Cancer Control* (UICC)).

Os seguintes critérios de seleção definem doentes com risco elevado de recorrência que estão incluídos na indicação terapêutica e que refletem uma população de doentes com doença no estágio II a IIIA, de acordo com os critérios de estadiamento da 7.^a edição do AJCC/UICC: qualquer doente com um tamanho do tumor ≥ 5 cm; qualquer doente com doença N1 ou N2 (independentemente do tamanho do tumor primário); doentes com vários nódulos tumorais no mesmo lóbulo ou em diferentes lóbulos ipsilaterais; doentes com tumores que são invasivos das estruturas torácicas (que invadem diretamente a pleura visceral, a pleura parietal, a parede torácica, o diafragma, o nervo frénico, a pleura mediastínica, o pericárdio parietal, o mediastino, o coração, os grandes vasos, a traqueia, o nervo laríngeo recorrente, o esófago, o corpo vertebral, a carina); ou tumores que envolvem o brônquio principal; ou tumores que estão associados a atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende à região hilar ou envolve o pulmão inteiro.

O estudo excluiu doentes de estado N2 com tumores que invadiam o mediastino, o coração, os grandes vasos, a traqueia, o nervo laríngeo recorrente, o esófago, o corpo vertebral, a carina, ou com nódulo(s) tumoral(is) separado(s) num lóbulo ipsilateral diferente.

Foram excluídos do estudo os doentes com CPCNP irressecável ou metastático, mutações EGFR ou translocações ALK conhecidas (o teste para mutações EGFR ou translocações ALK não era obrigatório à entrada no estudo), neuropatia periférica de Grau 2 ou superior, doença autoimune ativa ou condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica. A aleatorização foi estratificada por nível de expressão tumoral PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ ou não quantificável), estágio da doença (IB/II vs. IIIA) e sexo (masculino vs. feminino). Os doentes foram incluídos independentemente do estado tumoral PD-L1. A expressão tumoral PD-L1 foi determinada utilizando o ensaio PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Um total de 358 doentes foram aleatorizados para receber ou nivolumab em associação com quimioterapia baseada em platina ($n = 179$) ou quimioterapia baseada em platina ($n = 179$). Os doentes no braço de nivolumab em associação com quimioterapia receberam nivolumab 360 mg administrado por via intravenosa durante 30 minutos em associação com quimioterapia baseada em platina cada 3 semanas até 3 ciclos. Os doentes no braço de quimioterapia receberam quimioterapia baseada em platina cada 3 semanas até 3 ciclos. A quimioterapia baseada em platina consistiu numa terapêutica à escolha do investigador de paclitaxel 175 mg/m² ou 200 mg/m² e carboplatina AUC 5 ou AUC 6 (qualquer histologia); pemetrexedo 500 mg/m² e cisplatina 75 mg/m² (histologia não escamosa); ou gemcitabina 1000 mg/m² ou 1250 mg/m² e cisplatina 75 mg/m² (histologia escamosa). No braço de quimioterapia, duas opções adicionais do regime de tratamento incluíram vinorelbina 25 mg/m² ou 30 mg/m² e cisplatina 75 mg/m²; ou docetaxel 60 mg/m² ou 75 mg/m² e cisplatina 75 mg/m² (qualquer histologia).

As avaliações tumorais foram realizadas no basal, no prazo de 14 dias após a cirurgia, cada 12 semanas após a cirurgia durante 2 anos, e depois cada 6 meses durante 3 anos, e cada ano durante 5 anos até à recorrência ou progressão da doença. As medidas primárias de eficácia foram a sobrevivência livre de acontecimentos (EFS) com base na avaliação da BICR e a taxa de resposta patológica completa (pCR) pelo *Blinded Independent Central Review* (BIPR). A OS foi um objetivo secundário chave de eficácia e os parâmetros de avaliação exploratórios incluíram a viabilidade da cirurgia.

As características basais na população ITT foram geralmente equilibradas entre os grupos de tratamento. A mediana da idade foi de 65 anos (intervalo: 34-84) com 51% dos doentes ≥ 65 anos e 7% dos doentes ≥ 75 anos; 50% dos doentes eram asiáticos, 47% eram caucasianos e 71% eram do sexo masculino. O estado funcional ECOG no basal foi de 0 (67%) ou 1 (33%); 50% dos doentes com PD-L1 $\geq 1\%$ e 43% com PD-L1 $< 1\%$; 5% apresentavam doença de estágio IB, 17% doença de estágio IIA, 13% doença de estágio IIB e 64% doença de estágio IIIA; 51% apresentavam histologia

escamosa e 49% histologia não escamosa; e 89% eram ex-fumadores/fumadores ativos. Foi realizada cirurgia definitiva em 83% dos doentes no braço de nivolumab em associação com quimioterapia e em 75% dos doentes no braço de quimioterapia. O tratamento sistêmico adjuvante foi recebido por 14,8% dos doentes no braço de nivolumab em associação com quimioterapia e por 25% dos doentes no braço de quimioterapia.

Na análise pCR final e na análise EFS interina pré-especificada (seguimento mínimo de 21 meses) em todos os doentes aleatorizados, foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa na pCR e na EFS dos doentes aleatorizados para nivolumab em associação com quimioterapia em comparação com apenas quimioterapia. A taxa de resposta de pCR foi de 24% no braço de nivolumab em associação com quimioterapia e de 2,2% no braço de quimioterapia (diferença de pCR 21,6, IC 99%: 13,0, 30,3; taxa de probabilidades de pCR 13,9, IC 99%: 3,49, 55,75; valor-p estratificado < 0,0001). A mediana da EFS foi de 31,6 meses no braço de nivolumab em associação com quimioterapia e de 20,8 meses no braço de quimioterapia (HR = 0,63, IC 97,38%: 0,43, 0,91; valor-p estratificado *log-rank* 0,0052). A HR para a OS foi de 0,57% (IC 99,67%: 0,30; 1,07) para nivolumab em associação com quimioterapia vs. quimioterapia.

Análise exploratória de subgrupos por expressão tumoral de PD-L1 e estágio da doença

Os principais resultados de eficácia para o subgrupo de doentes com expressão tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$ e estágio da doença II-IIIa de uma análise exploratória com um seguimento mínimo de 32,9 meses estão resumidos na Tabela 15.

Tabela 15: Resultados de eficácia em doentes com PD-L1 tumoral $\geq 1\%$ e doença no estágio II-IIIa* (CA209816)

	nivolumab + quimioterapia (n = 81)	quimioterapia (n = 86)
Sobrevivência livre de acontecimentos por BICR		
Acontecimentos	22 (27,2%)	39 (45,3%)
Taxa de risco ^a (IC 95%)		0,49 (0,29; 0,83)
Mediana (meses) ^b (IC 95%)	NR (44,42; NR)	26,71 (13,40; NR)
Resposta patológica completa por BIPR		
Respostas	26 (32,1%)	2 (2,3%)
IC 95% ^c	(22,2; 43,4)	(0,3; 8,1)
Diferença de pCR (IC 95%) ^d	29,8% (19,0; 40,7)	

^a Baseia-se num modelo de risco proporcional estratificado Cox.

^b Estimativa Kaplan-Meier.

^c Baseia-se no método de Clopper e Pearson.

^d O intervalo de confiança de 95% bilateral para a diferença não ponderada foi calculado utilizando o método de Newcombe.

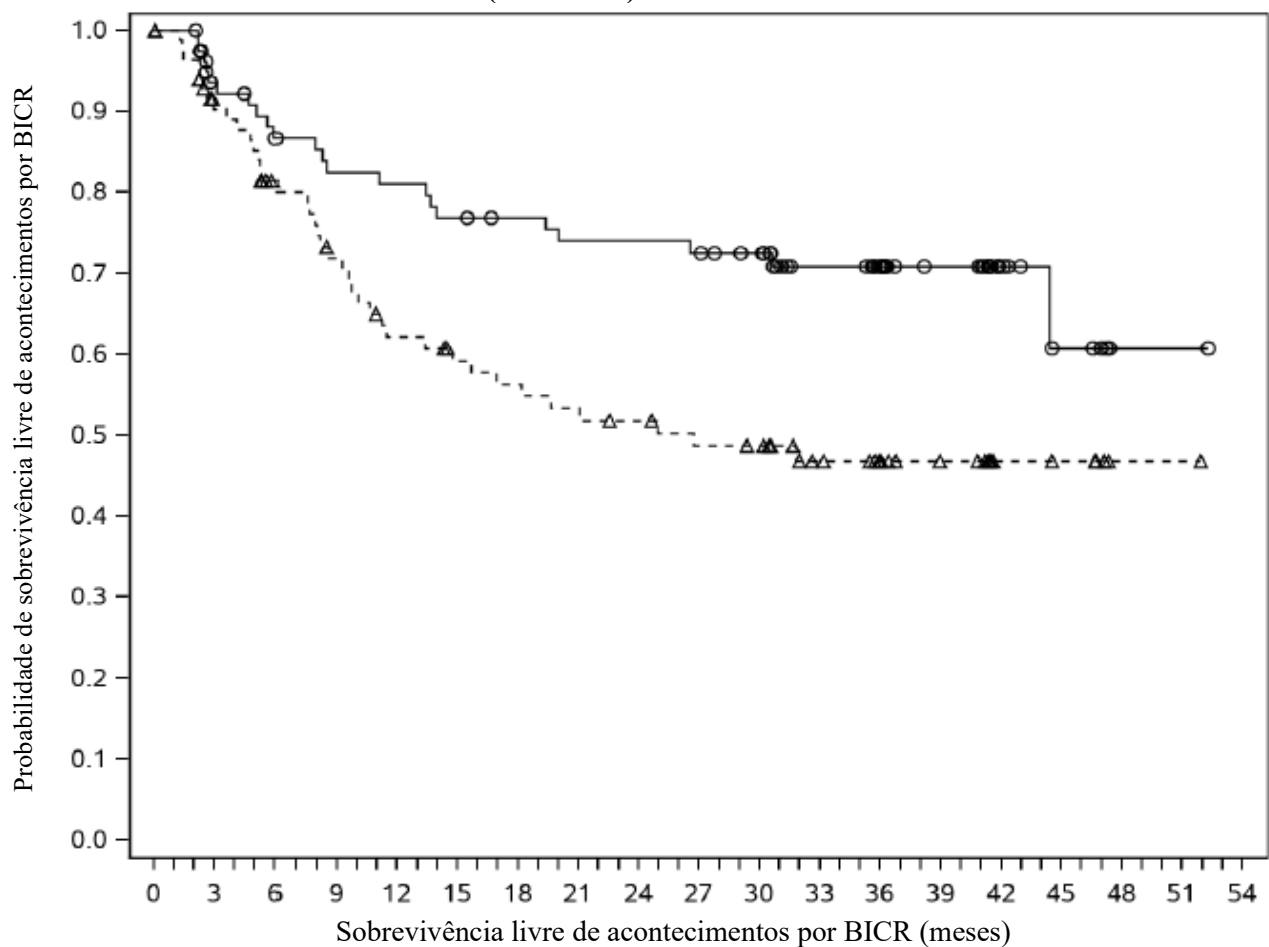
* Critérios de estadiamento da 7.^a edição do AJCC/UICC.

O seguimento mínimo para a EFS foi de 32,9 meses, dados de *cut-off*: 06-Set-2022

Dados de *cut-off* de pCR: 28-Jul-2020

As curvas de Kaplan-Meier para a EFS para o subgrupo de doentes com expressão tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$ e doença no estágio II-IIIa, com um seguimento mínimo de 32,9 meses, são apresentadas na Figura 11.

Figura 11: Curvas de Kaplan-Meier da EFS em doentes com PD-L1 tumoral $\geq 1\%$ e doença no estágio II-IIIa (CA209816)



Número de indivíduos em risco

Nivolumab + quimioterapia

81 69 62 59 58 55 53 51 51 50 47 37 32 21 10 5 1 1 0

Quimioterapia

86 71 60 52 44 40 38 36 34 31 30 23 18 14 7 6 1 1 0

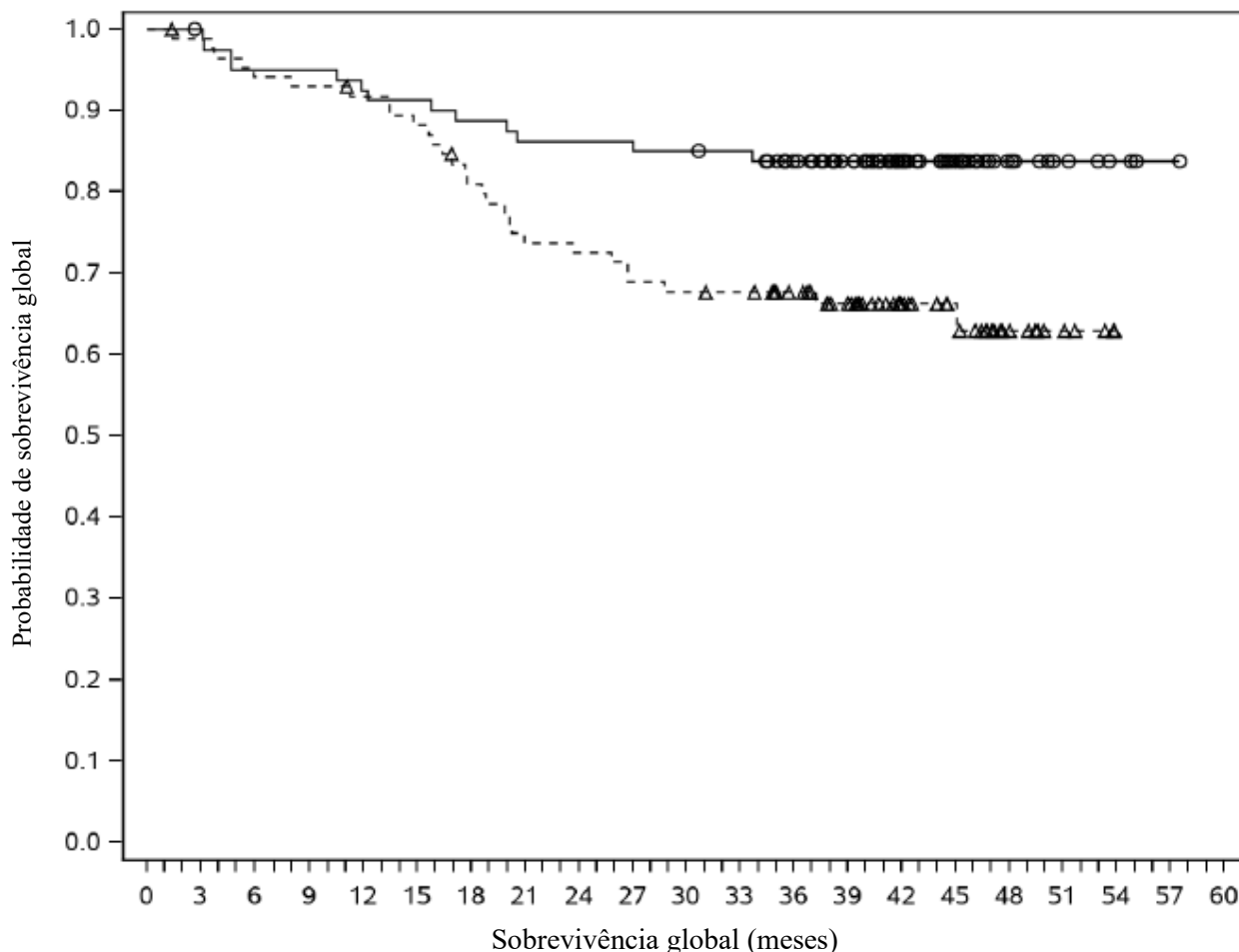
—○— Nivolumab + quimioterapia (acontecimentos: 22/81), mediana e IC 95%: NR (44,42; NR)

---△--- Quimioterapia (acontecimentos: 39/86), mediana e IC 95%: 26,71 (13,40; NR)

Com base nos dados de *cut-off*: 06-Set-2022, seguimento mínimo de 32,9 meses

No momento da análise EFS atualizada, foi realizada uma análise interina para a OS (seguimento mínimo de 32,9 meses). A HR exploratória e descritiva para a OS em doentes com expressão tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$ e doença no estágio II-IIIa foi de 0,43 (IC 95%: 0,22; 0,83) para nivolumab em associação com quimioterapia vs. quimioterapia. As curvas de Kaplan-Meier para a OS para o subgrupo de doentes com expressão tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$ e doença no estágio II-IIIa, com um seguimento mínimo de 32,9 meses, são apresentadas na Figura 12.

Figura 12: Curvas de Kaplan-Meier da OS em doentes com PD-L1 tumoral $\geq 1\%$ e doença no estágio II-IIIa (CA209816)



Número de indivíduos em risco

Nivolumab + quimioterapia

81 80 76 76 74 73 71 69 69 69 68 67 59 50 33 22 11 6 3 1 0

Quimioterapia

86 84 80 79 77 74 67 61 60 57 56 55 50 41 27 20 10 5 0 0 0

—○— Nivolumab + quimioterapia (acontecimentos: 13/81), mediana e IC 95%: NR

---△--- Quimioterapia (acontecimentos: 29/86), mediana e IC 95%: NR

Com base nos dados de *cut-off*: 06-Set-2022, seguimento mínimo de 32,9 meses

Tratamento de primeira linha do CPCNP

Estudo fase 3 aleatorizado de nivolumab em associação com ipilimumab e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina vs. 4 ciclos de quimioterapia baseada em platina (CA2099LA)

A segurança e eficácia de nivolumab 360 mg cada 3 semanas em associação com ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas e 2 ciclos de quimioterapia baseada em platina foram avaliadas num estudo de fase 3, aleatorizado, sem ocultação (CA2099LA). O estudo incluiu doentes (com 18 anos ou mais) com cancro do pulmão de células não pequenas não escamoso ou escamoso estágio IV ou CPCNP recorrente (de acordo com a classificação 7th *International Association for the Study of Lung Cancer*), pontuação do estado funcional ECOG de 0 ou 1, e sem terapêutica para cancro prévia (incluindo inibidores EGFR e ALK inhibitors). Os doentes foram incluídos independentemente do estado tumoral PD-L1.

Os doentes com mutações sensibilizantes EGFR ou translocações ALK, metástases cerebrais ativas (não tratadas), meningite carcinomatosa, doença autoimune ativa, ou condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica foram excluídos do estudo. Os doentes com metástases cerebrais tratadas foram elegíveis se neurologicamente voltaram ao basal pelo menos 2 semanas antes da

inclusão, e ou já sem corticosteróides, ou numa dose estável ou em diminuição equivalente a < 10 mg diários de prednisona. A aleatorização foi estratificada por histologia (escamoso vs não-escamoso), nível de expressão tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), e sexo (masculino vs feminino).

Um total de 719 doentes foram aleatorizados para receber ou nivolumab em associação com ipilimumab e quimioterapia baseada em platina ($n = 361$) ou quimioterapia baseada em platina ($n = 358$). Os doentes no braço de nivolumab em associação com ipilimumab e quimioterapia baseada em platina receberam nivolumab 360 mg administrado por via intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas em associação com ipilimumab 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 doentes no braço de quimioterapia receberam 4 ciclos de quimioterapia baseada em platina administrada cada 3 semanas; os doentes com histologia não escamosos puderam receber terapêutica opcional de manutenção com pemetrexedo.

A quimioterapia baseada em platina consistiu em carboplatina (AUC 5 ou 6) e pemetrexedo 500 mg/m^2 ; ou cisplatina 75 mg/m^2 e pemetrexedo 500 mg/m^2 para CPCNP não escamoso; ou carboplatina (AUC 6) e paclitaxel 200 mg/m^2 para CPCNP escamoso.

O tratamento continuou até progressão da doença, toxicidade não aceitável, ou até 24 meses. O tratamento pode ser continuado após progressão da doença se o doente estava clinicamente estável e se o investigador considerou que tinha benefício clínico. Os doentes que descontinuaram a terapêutica de associação devido a um acontecimento adverso atribuído ao ipilimumab puderam continuar o tratamento com nivolumab em monoterapia. As avaliações tumorais foram realizadas cada 6 semanas após a primeira dose do tratamento do estudo durante os primeiros 12 meses, e depois cada 12 semanas até progressão da doença ou o tratamento do estudo ser descontinuado.

As características do CA2099LA no basal foram globalmente balanceadas entre todos os grupos de tratamento. A mediana da idade foi de 65 anos (intervalo: 26-86) com $51\% \geq 65$ anos de idade e $10\% \geq 75$ anos de idade. A maioria dos doentes eram caucasianos (89%) e do sexo masculino (70%). A pontuação do estado funcional ECOG no basal foi 0 (31%) ou 1 (68%), 57% dos doentes com PD-L1 $\geq 1\%$ e 37% com PD-L1 $< 1\%$, 31% com histologia escamosa e 69% com histologia não escamosa, 17% com metástases cerebrais, e 86% fumadores prévios/atualmente. Não houve doentes que tivessem recebido imunoterapia prévia.

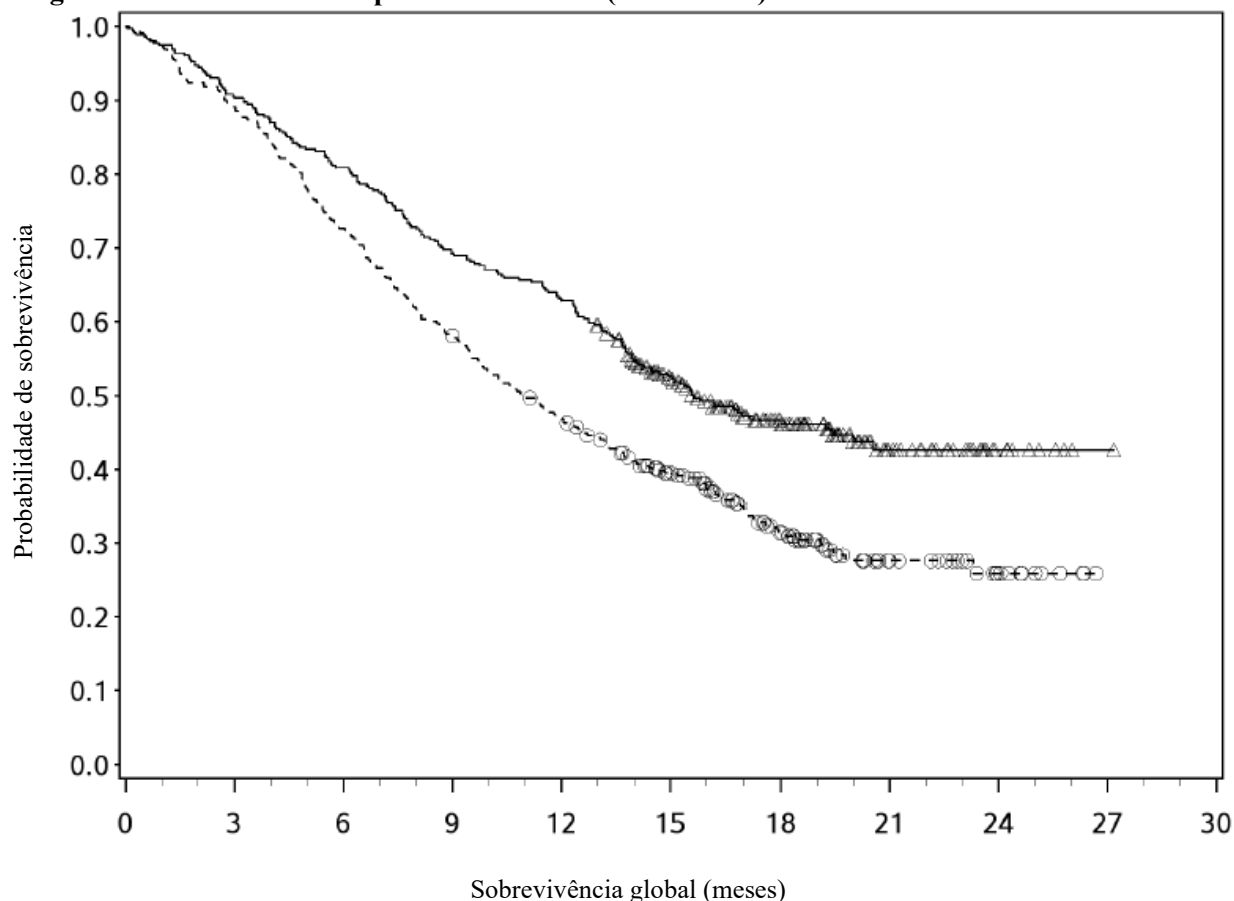
O critério de avaliação primário de eficácia do CA2099LA foi a OS. A PFS, ORR e duração de resposta, avaliada por BICR foram parâmetros de avaliação adicionais.

O estudo demonstrou um benefício estatisticamente significativo na OS, PFS, e ORR para os doentes aleatorizados para nivolumab em associação com ipilimumab e quimioterapia baseada em platina em comparação com apenas quimioterapia baseada em platina na análise interina pré-especificada quando foram observados 351 acontecimentos (87% do número planeado de acontecimentos para análise final). O seguimento mínimo para a OS foi de 8,1 meses.

Os resultados de eficácia são representados na Figura 13 (análise de OS atualizada com um seguimento mínimo de 12,7 meses) e Tabela 16 (análise primária com um seguimento mínimo de 8,1 meses).

Foi realizada uma análise atualizada de eficácia quando todos os doentes tinham seguimento mínimo de 12,7 meses (ver Figura 13). Quando esta análise foi realizada, a taxa de risco para OS foi 0,66 (IC 95%: 0,55; 0,80) e a taxa de risco para PFS foi 0,68 (IC 95%: 0,57; 0,82).

Figura 13: Curva de Kaplan-Meier da OS (CA2099LA)



Número de indivíduos em risco

Nivolumab + ipilimumab + quimioterapia

361 326 292 250 227 153 86 33 10 1 0

Quimioterapia

358 319 260 208 166 116 67 26 11 0 0

—△— Nivolumab + ipilimumab + quimioterapia (acontecimentos: 190/361), mediana e IC 95%: 15,64 (13,93; 19,98)

---○--- Quimioterapia (acontecimentos: 242/358), mediana e IC 95%: 10,91 (9,46; 12,55)

Tabela 16: Resultados de eficácia (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + quimioterapia (n = 361)	quimioterapia (n = 358)
Sobrevivência global		
Acontecimentos	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Taxa de risco (IC 96,71%) ^a		0,69 (0,55; 0,87)
Valor-p estratificado <i>log-rank</i> ^b		0,0006
Mediana (meses) (IC 95%)	14,1 (13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Taxa (IC 95%) aos 6 meses	80,9 (76,4;84,6)	72,3 (67,4;76,7)

	nivolumab + ipilimumab + quimioterapia (n = 361)	quimioterapia (n = 358)
Sobrevivência livre de progressão		
Acontecimentos	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Taxa de risco (IC 97,48%) ^a		0,70 (0,57; 0,86)
Valor-p estratificado <i>log-rank</i> ^c		0,0001
Mediana (meses) ^d (IC 95%)	6,83 (5,55; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Taxa (IC 95%) aos 6 meses	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)
Taxa de resposta global^e		
(IC 95%)	136 (37,7%) (32,7; 42,9)	90 (25,1%) (20,7; 30,0)
Valor-p estratificado teste CMH ^f		0,0003
Resposta completa (RC)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Resposta parcial (RP)	129 (35,7%)	87 (24,3%)
Duração da resposta		
Mediana (meses) (IC 95%) ^d	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% com duração ≥ 6 meses ^g	74	41

^a Baseado num modelo de risco proporcional estratificado Cox.

^b Valor-p é comparado com alpha de 0,0329 alocado para esta análise interina.

^c Valor-p é comparado com alpha de 0,0252 alocado para esta análise interina.

^d estimativa Kaplan-Meier.

^e Proporção com resposta completa ou parcial; IC com base no método *Clopper and Pearson*.

^f Valor-p é comparado com alpha de 0,025 alocado para esta análise interina.

^g Baseado nas estimativas de Kaplan-Meier de duração da resposta.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Foi recebida terapêutica sistémica subsequente por 28,8% e 41,1% dos doentes nos braços de associação e quimioterapia, respetivamente. Foi recebida imunoterapia subsequente (incluindo anti-PD-1, anti-PD-L1, e anti-CTLA4) por 3,9% e 27,9% dos doentes nos braços de associação e quimioterapia, respetivamente.

No estudo CA2099LA, a análise descritiva de subgrupo relativa à quimioterapia, mostrou benefício na OS nos doentes tratados com nivolumab em associação com ipilimumab e quimioterapia com histologia escamosa (HR [IC 95%] 0,65 [0,46; 0,93], n = 227) e em doentes com histologia não escamosa (HR [IC 95%] 0,72 [0,55; 0,93], n = 492).

A Tabela 17 resume os resultados de eficácia de OS, PFS e ORR por expressão tumoral PD-L1 em análises de subgrupos pré-especificadas.

Tabela 17: Resultados de eficácia por expressão tumoral PD-L1 (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + quimioterapia	quimioterapia	nivolumab + ipilimumab + quimioterapia	quimioterapia	nivolumab + ipilimumab + quimioterapia	quimioterapia	nivolumab + ipilimumab + quimioterapia	quimioterapia
	PD-L1 < 1% (n = 264)		PD-L1 ≥ 1% (n = 406)		PD-L1 ≥ 1% a 49% (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
Taxa de risco OS (IC 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)	
Taxa de risco PFS (IC 95%)^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	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Taxa de risco baseada no modelo de risco proporcional Cox não estratificado.

Um total de 70 doentes com CPCNP de idade ≥ 75 anos foram incluídos no estudo CA2099LA (37 doentes no braço de nivolumab em associação com ipilimumab e quimioterapia e 33 doentes no braço de quimioterapia). Foi observada uma HR de 1,36 (IC 95%: 0,74; 2,52) na OS e uma HR of 1,12 (IC 95%: 0,64; 1,96) na PFS para o nivolumab em associação com ipilimumab e quimioterapia vs. quimioterapia dentro deste subgrupo de estudo. A ORR foi de 27,0% no braço de nivolumab em associação com ipilimumab e quimioterapia e de 15,2% no braço de quimioterapia. Quarenta e três por cento dos doentes de idade ≥ 75 anos descontinuaram o tratamento com nivolumab em associação com ipilimumab e quimioterapia. Os dados de eficácia e segurança de nivolumab em associação com ipilimumab e quimioterapia são limitados nesta população de doentes.

Numa análise de subgrupo foi observado, nos doentes que nunca foram fumadores, um benefício reduzido na sobrevivência para o nivolumab em associação com ipilimumab e quimioterapia e comparação com quimioterapia. No entanto, devido ao reduzido número de doentes, não se podem tirar conclusões definitivas destes dados.

Tratamento do CPCNP após quimioterapia prévia CPCNP de histologia escamosa

Estudo de fase 3 aleatorizado vs. docetaxel (CA209017)

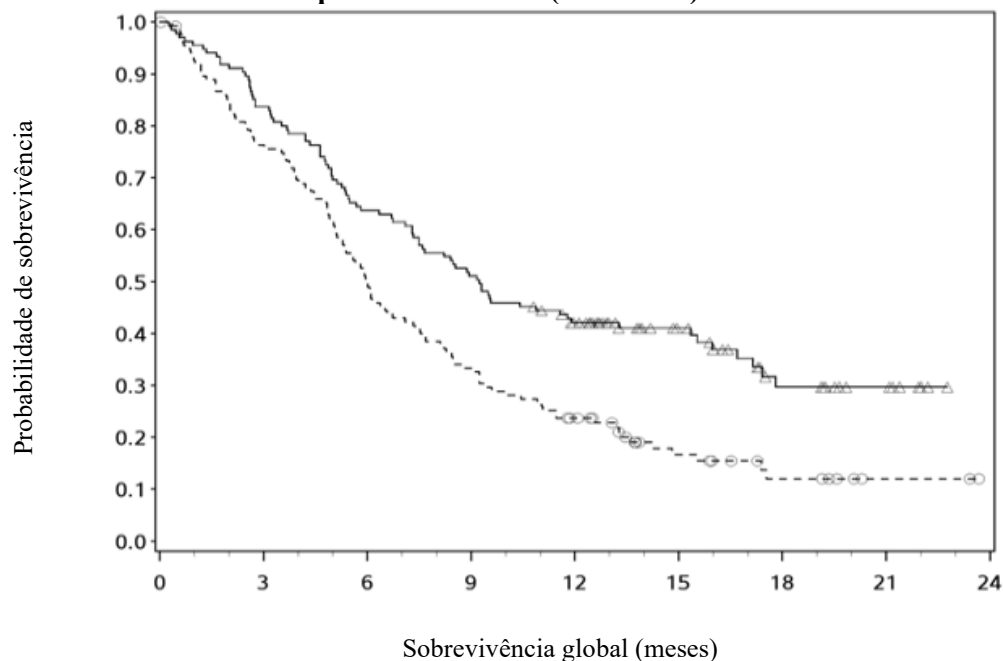
A segurança e eficácia de 3 mg/kg de nivolumab como agente único para o tratamento de CPCNP de histologia escamosa avançado ou metastático, foram avaliadas num estudo de fase 3, aleatorizado, sem ocultação (estudo CA209017). O estudo incluiu doentes (com 18 anos ou mais) que experienciaram progressão da doença durante ou após um regime prévio de quimioterapia de duplete baseado em platina e numa pontuação do estado funcional ECOG de 0 ou 1. Os doentes foram incluídos de acordo com o estágio de PD-L1 do tumor. Os doentes com doença autoimune ativa, doença intersticial pulmonar sintomática, ou metástases cerebrais ativas foram excluídos do estudo. Os doentes com metástases cerebrais tratadas foram elegíveis caso retornassem neurologicamente ao valor de base pelo menos 2 semanas antes da inclusão, e sem corticosteroides, ou numa dose diária estável ou decrescente de < 10 mg de equivalente de prednisona.

Um total de 272 doentes foram aleatorizados para receber ou nivolumab (n = 135) administrado por via intravenosa durante 60 minutos a 3 mg/kg cada 2 semanas ou docetaxel (n = 137) a 75 mg/m² cada 3 semanas. O tratamento foi continuado enquanto observado benefício clínico ou até intolerância ao tratamento. As avaliações dos tumores, de acordo com o RECIST, versão 1.1, foram realizadas 9 semanas após a aleatorização e continuadas a cada 6 semanas. O critério de avaliação primário de eficácia foi a OS. As medidas chave secundárias de eficácia foram a avaliação do investigador quanto à ORR e PSF. Adicionalmente, a melhoria dos sintomas e do estado geral de saúde foram avaliados utilizando-se o índice de carga sintomática média do *Lung Cancer Symptom Score (LCSS)* e o *EQ-5D Visual Analogue Scale (EQ-VAS)*, respetivamente.

As características no basal foram geralmente equilibradas entre os dois grupos. A mediana de idades foi de 63 anos (intervalo: 39-85), com 44% \geq 65 anos e 11% \geq 75 anos. A maioria dos doentes eram caucasianos (93%) e eram do sexo masculino (76%). Trinta e um por cento dos doentes tinha doença progressiva tendo sido notificada como a melhor resposta para o seu regime prévio mais recente e 45% receberam nivolumab no prazo de 3 meses de completar o seu regime prévio mais recente. O valor basal para o estado funcional do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) foi 0 (24%) ou 1 (76%).

As curvas de Kaplan-Meier para a OS são representadas na Figura 14.

Figura 14: Curvas de Kaplan-Meier da OS (CA209017)



Número de doentes em risco

Nivolumab 3 mg/kg		Docetaxel	
135	113	86	69
52	31	15	7
0	0	0	0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (acontecimentos: 86/135), mediana e IC 95%: 9,23 (7,33; 13,27)
 ---○--- Docetaxel (acontecimentos: 113/137), mediana e IC 95%: 6,01 (5,13; 7,33)

Os benefícios da OS observados foram consistentemente demonstrados entre os subgrupos de doentes. O benefício de sobrevivência foi observado independentemente dos doentes terem tumores designados PD-L1 negativos ou PD-L1 positivos (*cut-off* de 1%, 5% ou 10% na expressão de PD-L1 na membrana do tumor). Contudo, o papel do biomarcador (expressão de PD-L1 do tumor) não foi completamente esclarecido. Os benefícios da OS mantêm-se consistentemente demonstrados entre os subgrupos, com um mínimo de seguimento de 62,6 meses.

O estudo CA209017 incluiu um número limitado de doentes \geq 75 anos (11 no grupo de nivolumab e 18 no grupo de docetaxel). Nivolumab mostrou ter numericamente menos efeito na OS (HR 1,85; IC 95%: 0,76; 4,51), na PFS (HR = 1,76; IC 95%: 0,77; 4,05) e na ORR (9,1% vs. 16,7%). Devido ao tamanho reduzido da amostra, não poderão ser retiradas conclusões definitivas destes dados.

Os resultados de eficácia são representados na tabela 18.

Tabela 18: Resultados de eficácia (CA209017)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Análise primária Seguimento mínimo: 10,6 meses		
Sobrevivência global		
Acontecimentos	86 (63,7%)	113 (82,5%)
Taxa de risco		0,59
IC 96,85%		(0,43; 0,81)
Valor-p		0,0002
Mediana de meses (IC 95%)	9,23 (7,33; 13,27)	6.01 (5.13, 7.33)
Taxa aos 12 meses (IC 95%)	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Resposta objetiva confirmada		
(IC 95%)	27 (20,0%) (13,6; 27,7)	12 (8,8%) (4,6; 14,8)
Taxa de probabilidades (IC 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 de resposta		
Meses (intervalo)	Não atingido (2,9-20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ -15,2 ⁺)
Mediana de tempo para a resposta		
Meses (intervalo)	2,2 (1,6-11,8)	2,1 (1,8-9,5)
Sobrevivência livre de progressão		
Acontecimentos	105 (77,8%)	122 (89,1%)
Taxa de Risco		0,62
IC 95%		(0,47; 0,81)
Valor-p		< 0,0004
Mediana (IC 95%) (meses)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Taxa aos 12 meses (IC 95%)	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)
Análise atualizada Seguimento mínimo: 24,2 meses		
Sobrevivência global^a		
Acontecimentos	110 (81,4%)	128 (93,4%)
Taxa de risco		0,62
IC 95%		(0,47; 0,80)
Taxa aos 24 meses (IC 95%)	22,9 (16,2; 30,3)	8 (4,3; 13,3)
Resposta objetiva confirmada		
(IC 95%)	20,0% (13,6; 27,7)	8,8% (4,6; 14,8)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Duração mediana de resposta		
Meses (intervalo)	25,2 (2,9-30,4)	8,4 (1,4 ⁺ -18,0 ⁺)
Sobrevivência livre de progressão		
Taxa aos 24 meses (IC 95%)	15,6 (9,7; 22,7)	Todos os doentes haviam progredido, foram censurados ou perderam o seguimento
Análise atualizada Seguimento mínimo: 62,6 meses		
Sobrevivência global^a		
Acontecimentos	118 (87,4%)	133 (97,1%)
Taxa de risco		0,62
IC 95%		(0,48; 0,79)
Taxa aos 60 meses (IC 95%)	12,3 (7,4; 18,5)	3,6 (1,4; 7,8)
Resposta objetiva confirmada (IC 95%)	20,0% (13,6; 27,7)	8,8% (4,6; 14,8)
Duração mediana de resposta		
Meses (intervalo)	25,2 (2,9-70,6 ⁺)	7,5 (0,0 ⁺ -18,0 ⁺)
Sobrevivência livre de progressão		
Taxa aos 60 meses (IC 95%)	9,4 (4,8; 15,8)	Todos os doentes haviam progredido, foram censurados ou perderam o seguimento

^a Seis doentes (4%) aleatorizados para docetaxel cruzados em qualquer momento para receber tratamento com nivolumab.

“+” Indica uma observação censurada.

A taxa de melhoria dos sintomas associados à doença, tal como medidos pelo LCSS, foi semelhante entre o grupo de nivolumab (18,5%) e o grupo de docetaxel (21,2%). A média EQ-VAS aumentou ao longo do tempo para ambos os grupos de tratamento, indicando uma melhoria do estado geral de saúde para os restantes doentes em tratamento.

Estudo de fase 2 de braço único (CA209063)

O CA209063 foi um estudo de braço único, sem ocultação, realizado em 117 doentes com CPCNP com histologia escamosa, avançado ou metastático, depois de duas ou mais linhas de terapêutica. Em contrário, foram aplicados critérios de inclusão semelhantes aos do estudo CA209017.

Nivolumab 3 mg/kg mostrou uma taxa de resposta global de 14,5% (IC 95%: 8,7 - 22,2%), uma OS mediana de 8,21 meses (IC 95%: 6,05-10,9 meses), e uma mediana de PFS de 1,87 meses (IC 95% 1,77-3,15 meses). A PFS foi medida pelo RECIST, versão 1.1. A taxa estimada de sobrevivência a 1 ano foi de 41%.

Estudo de fase 2 de braço único (CA209171)

O estudo CA209171 foi um estudo sem ocultação de braço único de nivolumab em monoterapia em doentes com CPCNP com histologia escamosa, avançado ou metastático, previamente tratado. O parâmetro de avaliação primário foi a segurança e a eficácia foi um parâmetro de avaliação secundário. Dos 811 doentes tratados, 103 (13%) tinham uma pontuação funcional ECOG de 2, 686 (85%) tinham idade < 75 anos e 125 (15%) idade ≥ 75 anos. Não foram identificados novos sinais de segurança em todos os doentes tratados e o perfil global de segurança do nivolumab foi similar

entre os subgrupos. Os resultados de eficácia com base nas taxas de resposta global avaliadas pelo investigador estão apresentados na tabela 19 abaixo.

Tabela 19: Taxa de resposta global com base na resposta de doentes avaliáveis – total e por subgrupo (CA209171)

Resultados	Total	Pontuação funcional ECOG de 2	< 75 anos	≥ 75 anos
N respondedores/ N avaliáveis ^a (%)	66/671 (9,8)	1/64 (6,1)	55/568 (9,7)	11/103 (10,7)
95% IC ^b	(7,7; 12,3)	(0,0; 8,4)	(7,4; 12,4)	(5,5; 18,3)

^a inclui respostas confirmadas e não confirmadas, scans foram obrigatórios apenas semana 8/9 e semana 52.

^b RC+RP, intervalo de confiança baseado no método Clopper e Pearson

CPCNP de histologia não-escamosa

Estudo de fase 3 aleatorizado vs. docetaxel (CA209057)

A segurança e a eficácia de nivolumab 3 mg/kg, como agente individual, para o tratamento de CPCNP de histologia não-escamosa metastático ou em estágio avançado, foram avaliadas num estudo aleatorizado, de fase 3, sem ocultação (CA209057). O estudo incluiu doentes (18 anos ou mais) que experienciaram progressão da doença durante ou após um regime prévio de quimioterapia de duplete baseado em platina e numa pontuação do estado funcional ECOG de 0 ou 1. Uma linha adicional de terapêutica TKI foi permitida em doentes com mutação de EGFR conhecida ou translocação de ALK. Os doentes foram incluídos independentemente do estágio PD-L1 do tumor. Os doentes com doença autoimune ativa, doença intersticial pulmonar sintomática, ou metástases cerebrais ativas, foram excluídos do estudo. Os doentes com metástases cerebrais tratadas foram elegíveis caso retornassem neurologicamente ao valor de base pelo menos 2 semanas antes da inclusão, e sem corticosteroides, ou numa dose diária estável ou decrescente de < 10 mg de equivalente de prednisona.

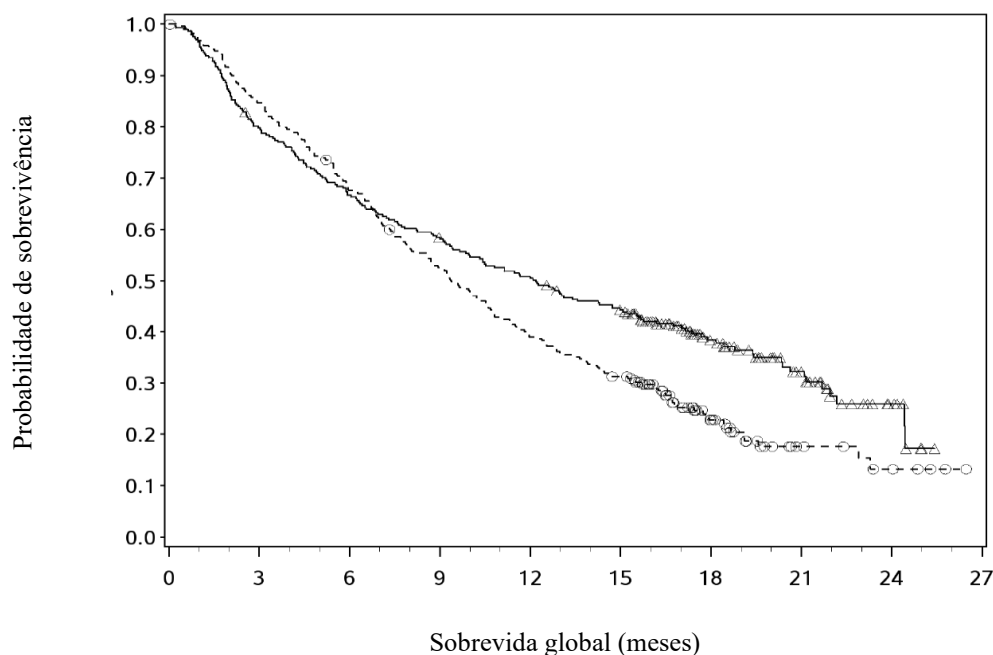
Um total de 582 doentes foram aleatorizados para receber ou nivolumab 3 mg/kg administrado por via intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n = 292) ou docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas (n = 290). O tratamento foi continuado enquanto observado benefício clínico ou até intolerância ao tratamento. As avaliações dos tumores foram efetuadas de acordo com o RECIST versão 1.1. O critério de avaliação primário de eficácia foi a OS. A medida chave secundária de eficácia foi a avaliação do investigador quanto à ORR e PSF. Adicionalmente, foram conduzidos sub-grupos pré-especificados de análises para avaliar a eficácia da expressão a níveis pré-definidos de 1%, 5% e 10% de PD-L1 do tumor. A avaliação de acordo com os intervalos discretos da expressão PD-L1 do tumor, não foram incluídos na análise pré-especificada devido ao tamanho pequeno da amostra dentro dos intervalos.

Pré-estudos de amostras de tecidos de tumores foram recolhidas sistematicamente antes da aleatorização, com o objetivo de se conduzirem análises pré-planeadas de eficácia de acordo a expressão PD-L1 do tumor. A expressão PD-L1 do tumor foi determinada utilizando-se o estudo *pharmaDx* IHC 28-8 de PD-L1.

A mediana de idades foi de 62 anos (intervalo: 21 a 85) com 34% com idade ≥ 65 anos e 7% com idade ≥ 75 anos. A maioria dos doentes era caucasiana (92%) e do sexo masculino (55%). O valor basal do estado funcional de ECOG foi 0 (31%) ou 1 (69%). Setenta e nove por cento dos doentes eram ex-fumadores/fumadores ativos.

As curvas de Kaplan-Meier para a OS são representadas na Figura 15.

Figura 15: Curvas de Kaplan-Meier da OS (CA209057)



Número de doentes em risco

Nivolumab 3 mg/kg									
292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel									
290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

—△— Nivolumab 3 mg/kg (acontecimentos: 190/292), mediana e IC 95%: 12,19 (9,66; 14,98)

---○--- Docetaxel (acontecimentos: 223/290), mediana e IC 95%: 9,36 (8,05; 10,68)

O ensaio mostrou uma melhoria estatisticamente significativa da OS em doentes aleatorizados para nivolumab quando comparado com docetaxel à análise interina pré-especificada quando foram observados 413 acontecimentos (93% do número de acontecimentos planeados para análise final). Os resultados de eficácia são demonstrados na tabela 20.

Tabela 20: Resultados de eficácia (CA209057)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Análise pré-especificada interina		
Seguimento mínimo: 13,2 meses		
Sobrevivência global		
Acontecimentos	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Taxa de risco ^a (IC 95,92%)		0,73 (0,59; 0,89)
Valor-p ^b		0,0015
Mediana de meses (IC 95%)	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Taxa aos 12 meses (IC 95%)	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Resposta objetiva confirmada	56 (19,2%)	36 (12,4%)
(IC 95%)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Taxa de probabilidades (IC 95%)		1,68 (1,07; 2,64)
p-value		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 de resposta		
Meses (intervalo)	17,15 (1,8-22,6 ⁺)	5,55 (1,2 ⁺ -15,2 ⁺)
Mediana do tempo para resposta		
Meses (intervalo)	2,10 (1,2-8,6)	2,61 (1,4-6,3)
Sobrevivência livre de progressão		
Acontecimentos	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Taxa de risco		0,92
IC 95%		(0,77; 1,11)
Valor-p		0,3932
Mediana (IC 95%) (meses)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Taxa aos 12 meses (IC 95%)	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)
Análise atualizada		
Seguimento mínimo: 24,2 meses		
Sobrevivência global^c		
Acontecimentos	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Taxa de risco ^a		0,75
(IC 95%)		(0,63; 0,91)
Taxa aos 24 meses (IC 95%)	28,7 (23,6; 34,0)	15,8 (11,9; 20,3)
Resposta objetiva confirmada	19,2%	12,4%
(IC 95%)	(14,8; 24,2)	(8,8; 16,8)
Duração mediana de resposta		
Meses (intervalo)	17,2 (1,8-33,7 ⁺)	5,6 (1,2 ⁺ -16,8)
Sobrevivência livre de progressão		
Taxa aos 24 meses (IC 95%)	11,9 (8,3; 16,2)	1,0 (0,2; 3,3)

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Análise atualizada Seguimento mínimo: 62,7 meses		
Sobrevivência global^d		
Acontecimentos	250 (85,6%)	279 (96,2%)
Taxa de risco ^a (IC 95%)		0,70 (0,58; 0,83)
Taxa aos 60 meses (IC 95%)	14,0 (10,2; 18,3)	2,1 (0,9; 4,4)
Resposta objetiva confirmada (IC 95%)	19,5% (15,1; 24,5)	12,4% (8,8; 16,8)
Duração mediana de resposta		
Meses (intervalo)	17,2 (1,8-70,4 ⁺)	5,6 (0,0 ⁺ -33,4)
Sobrevivência livre de progressão		
Taxa aos 60 meses (IC 95%)	7,5 (4,5; 11,4)	Todos os doentes haviam progredido, foram censurados ou perderam o seguimento

^a Conduzido a partir de um modelo estratificado de riscos proporcionais.

^b Valor-p é derivado de um teste de *log-rank* estratificado por terapia de manutenção prévia e linha de terapia; o nível da significância do limite de eficácia de O'Brien-Fleming correspondente é 0,0408.

^c Dezasseis doentes (6%) aleatorizados para docetaxel cruzados em qualquer momento para receber tratamento com nivolumab.

^d Dezassete doentes (6%) aleatorizados para docetaxel cruzados em qualquer momento para receber tratamento com nivolumab.

“+” Indica uma observação censurada.

A expressão quantificável de PD-L1 do tumor foi medida em 79% dos doentes no grupo de nivolumab e 77% dos doentes no grupo de docetaxel. Os níveis da expressão de PD-L1 do tumor foram balanceados entre os dois grupos de tratamento (nivolumab vs. docetaxel) a cada um dos níveis predefinidos da expressão de PD-L1 do tumor de $\geq 1\%$ (53% vs. 55%), $\geq 5\%$ (41% vs. 38%), ou $\geq 10\%$ (37% vs. 35%).

Doentes com expressão PD-L1 do tumor por todos os níveis de expressão predefinidos no grupo de nivolumab, demonstraram melhor probabilidade de melhoria de sobrevida quando comparado com docetaxel, enquanto a sobrevida foi semelhante ao docetaxel em doentes com expressão reduzida ou ausência de expressão de PD-L1 do tumor. Em termos de ORR, um aumento da expressão de PD-L1 estava associado com um aumento de ORR. Comparável à população em geral, a mediana de duração das respostas estava aumentada com nivolumab vs. docetaxel para doentes sem expressão de PD-L1 (18,3 meses vs. 5,6 meses) e para doentes com expressão de PD-L1 (16,0 meses vs. 5,6 meses).

A tabela 21 resume os resultados de ORR e OS por expressão PD-L1 do tumor.

Tabela 21: ORR e OS por expressão de PD-L1 do tumor (CA209057)

Expressão PD-L1	nivolumab	docetaxel	
ORR por expressão PD-L1 do tumor			
Seguimento mínimo: 13,2 meses			
			Taxa de probabilidades (IC 95%)
< 1%	10/108 (9,3%) IC 95%: 4,5; 16,4	15/101 (14,9%) IC 95%: 8,6; 23,3	0,59 (0,22; 1,48)
≥ 1%	38/123 (30,9%) IC 95%: 22,9; 39,9	15/123 (12,2%) IC 95%: 7,0; 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
≥ 1% a < 10% ^a	6/37 (16,2%) IC 95%: 6,2; 32,0	5/44 (11,4%) IC 95%: 3,8; 24,6	1,51 (0,35; 6,85)
≥ 10% a < 50% ^a	5/20 (25,0%) IC 95%: 8,7; 49,1	7/33 (21,2%) IC 95%: 9,0; 38,9	1,24 (0,26; 5,48)
≥ 50% ^a	27/66 (40,9%) IC 95%: 29,0; 53,7	3/46 (6,5%) IC 95%: 1,4; 17,9	9,92 (2,68; 54,09)
OS por expressão PD-L1 do tumor			
Seguimento mínimo: 13,2 meses			
	Número de acontecimentos (número de doentes)		Taxa de risco não estratificada (IC 95%)
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
≥ 1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
≥ 1% a < 10% ^a	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
≥ 10% a < 50% ^a	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30; 1,23)
≥ 50% ^a	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20; 0,53)
Análise atualizada			
Seguimento mínimo: 24,2 meses			
< 1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67; 1,22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47; 0,83)
Análise atualizada			
Seguimento mínimo: 62,7 meses			
< 1%	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66; 1,16)
≥ 1%	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42; 0,73)

^a Análise *post-hoc*; os resultados devem ser interpretados com precaução dado que o tamanho das amostras dos subgrupos é pequeno e, no momento da análise, o estudo PD-L1 IHC 28-8 *pharma Dx* não foi validado analiticamente nos níveis de expressão de 10% ou 50%

Numa proporção elevada de doentes no braço de nivolumab verificou-se morte dentro dos primeiros 3 meses (59/292; 20,2%) quando comparado com o braço de docetaxel (44/290, 15,2%). Os resultados de uma análise multivariada exploratória *post-hoc* indicaram que doentes tratados com nivolumab com prognósticos mais reservados e/ou doença agressiva, quando combinados com uma expressão mais reduzida (por exemplo, < 50%) ou ausência de expressão de PD-L1 do tumor, podem ter um risco aumentado de morte dentro dos primeiros 3 meses.

Em análises de subgrupos, os benefícios de sobrevivência comparados com o docetaxel não foram demonstrados para doentes que nunca fumaram ou para doentes com tumores com mutações de ativação EGFR; contudo, devido ao número reduzido de doentes, não foi possível tirar conclusões a partir destes dados.

Mesotelioma pleural maligno

Estudo de fase 3 aleatorizado de nivolumab em associação com ipilimumab vs. quimioterapia (CA209743)

A segurança e eficácia de nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas em associação com ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas foram avaliadas num estudo de fase 3, aleatorizado, sem ocultação (CA209743). O estudo incluiu doentes (18 anos ou mais) com mesotelioma pleural maligno histologicamente confirmado, não tratado previamente, de histologia epitelioide ou não epitelioide, estado funcional de ECOG 0 ou 1, e sem radioterapia paliativa nos 14 dias da primeira terapia do estudo. Os doentes foram incluídos independentemente do estado tumoral PD-L1.

Os doentes com mesotelioma peritoneal primitivo, mesotelioma do pericárdio, mesotelioma testicular ou mesotelioma da túnica vaginal, doença pulmonar intersticial, doença autoimune ativa, condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica, e metástases cerebrais (a não ser com ressecção cirúrgica ou tratadas com radioterapia estereotáxica e sem evolução nos 3 meses antes da inclusão no estudo) foram excluídos do ensaio. A aleatorização foi estratificada por histologia (epitelioide vs. sarcomatóide ou subtipos histologia mista) e sexo (masculino vs. feminino).

Um total de 605 doentes foram aleatorizados para receber nivolumab em associação com ipilimumab (n = 303) ou quimioterapia (n = 302). Os doentes no braço de nivolumab em associação com ipilimumab receberam nivolumab 3 mg/kg durante 30 minutos por perfusão intravenosa cada 2 semanas em associação com ipilimumab 1 mg/kg durante 30 minutos por perfusão intravenosa cada 6 semanas até 2 anos. Os doentes no braço de quimioterapia receberam quimioterapia até 6 ciclos (cada ciclo era 21 dias). A quimioterapia consistiu em cisplatina 75 mg/m² e pemetrexedo 500 mg/m² ou carboplatina 5 AUC e pemetrexedo 500 mg/m².

O tratamento continuou até progressão da doença, toxicidade não aceitável, ou até 24 meses. O tratamento podia continuar após progressão da doença se o doente estava clinicamente estável e se o investigador considerou que estava a ter benefício clínico. Aos doentes que descontinuaram terapêutica de associação devido a uma reação adversa atribuída ao ipilimumab foi permitido que continuassem monoterapia com nivolumab. As avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas após a primeira dose do tratamento em estudo durante os primeiros 12 meses, depois a cada 12 semanas até progressão da doença ou até descontinuação do tratamento em estudo.

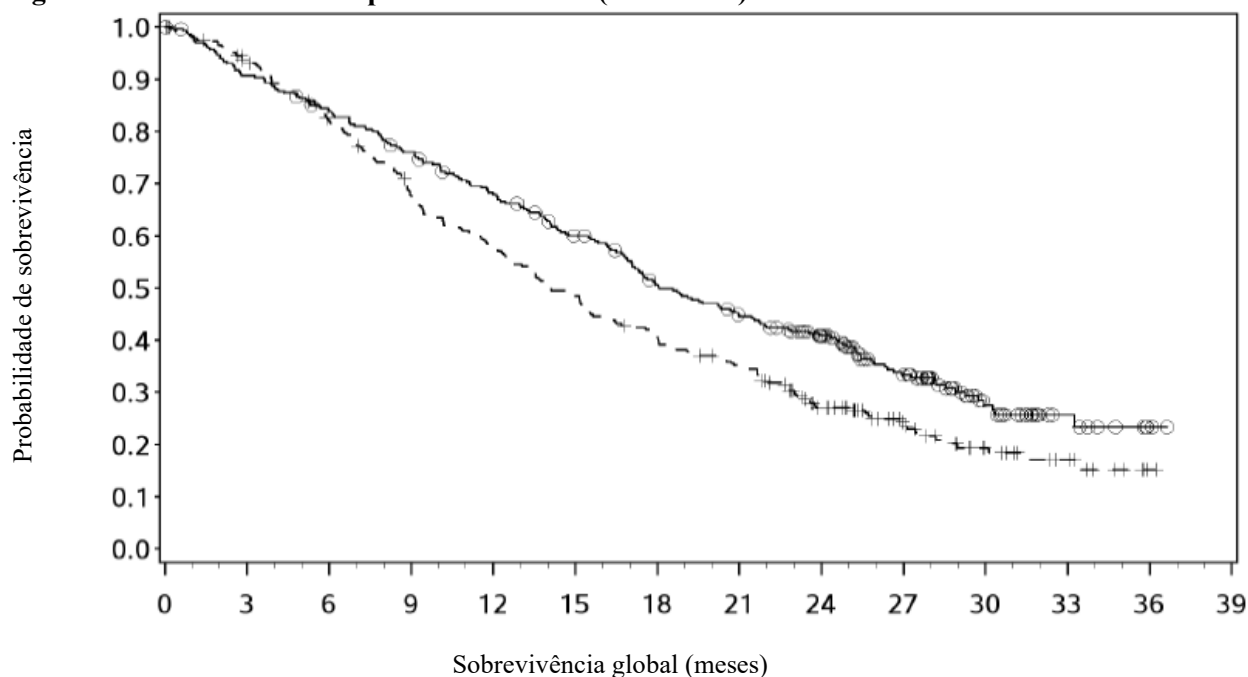
As características basais do CA209743 foram geralmente balanceadas entre todos os grupos de tratamento. A mediana da idade foi de 69 anos (intervalo: 25-89) com 72% ≥ 65 anos de idade e 26% ≥ 75 anos de idade. A maioria dos doentes eram caucasianos (85%) e do sexo masculino (77%). O estado de desempenho ECOG de linha de base foi de 0 (40%) ou 1 (60%), 80% dos doentes com PD-L1 ≥ 1% e 20% com PD-L1 < 1%, 75% tinham histologia epitelioide e 25% tinham histologia não epitelioide.

O critério de avaliação primário de eficácia do CA209743 foi a OS. As avaliações secundárias de eficácia foram PFS, ORR, e duração da resposta avaliada pelo *Blinded Independent Central Review* (BICR) utilizando critérios RECIST modificados para o mesotelioma pleural. As análises descritivas para estas avaliações secundárias estão apresentadas na tabela 22.

O estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS para os doentes aleatorizados para nivolumab em associação com ipilimumab em comparação com quimioterapia na análise interina pré-especificada quando foram observados 419 acontecimentos (89% do número de acontecimentos planeados para a análise final). O seguimento mínimo para a OS foi de 22 meses.

Os resultados de eficácia são representados na Figura 16 e Tabela 22.

Figura 16: Curvas de Kaplan-Meier de OS (CA209743)



Número de indivíduos em risco

Nivolumab + ipilimumab

303 273 251 226 200 173 143 124 101 65 30 11 2 0

Quimioterapia

302 268 233 190 162 136 113 95 62 38 20 11 1 0

---○--- Nivolumab + ipilimumab (acontecimentos: 200/303), mediana e IC 95%: 18,07 (16,82; 21,45)

---+--- Quimioterapia (acontecimentos: 219/302), mediana e IC 95%: 14,09 (12,45; 16,23)

Tabela 22: Resultados de eficácia (CA209743)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	quimioterapia (n = 302)
Sobrevivência global		
Acontecimentos	200 (66%)	219 (73%)
Taxa de risco (IC 96,6%) ^a		0,74 (0,60; 0,91)
Valor p estratificado log-rank ^b		0,002
Mediana (meses) ^c (IC 95%)	18,1 (16,8; 21,5)	14,1 (12,5; 16,2)
Taxa (IC 95%) aos 24 meses ^c	41% (35,1; 46,5)	27% (21,9; 32,4)
Sobrevivência livre de progressão		
Acontecimentos	218 (72%)	209 (69%)
Taxa de risco (IC 95%) ^a		1,0 (0,82; 1,21)
Mediana (meses) ^c (IC 95%)	6,8 (5,6; 7,4)	7,2 (6,9; 8,1)

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	quimioterapia (n = 302)
Taxa de resposta global	40%	43%
(IC 95%)	(34,1; 45,4)	(37,1; 48,5)
Resposta completa (RC)	1,7%	0
Resposta parcial (RP)	38%	43%
Duração da resposta		
Mediana (meses) ^c	11,0	6,7
(IC 95%)	(8,1; 16,5)	(5,3; 7,1)

^a Modelo de risco proporcional estratificado Cox.

^b p-value é comparado com alfa de 0,0345 alocado para esta análise interina.

^c estimativa Kaplan-Meier.

A terapêutica subsequente sistêmica foi recebida por 44,2% e 40,7% dos doentes nos braços de associação e quimioterapia, respetivamente. A imunoterapia subsequente (incluindo anti-PD-1, anti-PD-L1, e anti-CTLA-4) foi recebida por 3,3% e 20,2% dos doentes nos braços de associação e quimioterapia, respetivamente.

A tabela 23 resume os resultados de eficácia de OS, PFS e ORR por histologia em análises de subgrupo pré-especificadas.

Tabela 23: Resultados de eficácia por histologia (CA209743)

	Epitelióide (n = 471)		Não epitelióide (n = 134)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 236)	quimioterapia (n = 235)	nivolumab + ipilimumab (n = 67)	quimioterapia (n = 67)
Sobrevivência global				
Acontecimentos	157	164	43	55
Taxa de risco (IC 95%) ^a		0,85 (0,68, 1,06)		0,46 (0,31, 0,70)
Mediana (meses) (IC 95%)	18,73 (17,05, 21,72)	16,23 (14,09, 19,15)	16,89 (11,83, 25,20)	8,80 (7,62, 11,76)
Taxa (IC 95%) aos 24 meses	41,2 (34,7, 47,6)	31,8 (25,7, 38,1)	39,5 (27,5, 51,2)	9,7 (3,8, 18,9)
Sobrevivência livre de progressão				
Taxa de risco (IC 95%) ^a		1,14 (0,92; 1,41)		0,58 (0,38; 0,90)
Mediana (meses) (IC 95%)	6,18 (5,49; 7,03)	7,66 (7,03; 8,31)	8,31 (3,84; 11,01)	5,59 (5,13; 7,16)
Taxa de resposta global (IC 95%) ^b	38,6% (32,3; 45,1)	47,2% (40,7; 53,8)	43,3% (31,2; 56,0)	26,9% (16,8; 39,1)
Duração da resposta				
Mediana (meses) (IC 95%) ^c	8,44 (7,16; 14,59)	6,83 (5,59; 7,13)	24,02 (8,31; N.A.)	4,21 (2,79; 7,03)

^a Taxa de risco baseada no modelo de risco proporcional não estratificado Cox

^b Intervalo de confiança baseado no método Clopper and Pearson

^c Mediana computadorizada utilizando método Kaplan-Meier

A tabela 24 resume os resultados de eficácia de OS, PFS e ORR pela expressão tumoral basal de PD-L1 nas análises de subgrupos pré-especificadas.

Tabela 24: Resultados de eficácia por expressão tumoral PD-L1 (CA209743)

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	quimioterapia (n = 78)	nivolumab + ipilimumab (n = 232)	quimioterapia (n = 219)
Sobrevivência global				
Acontecimentos	40	58	150	157
Taxa de risco (IC 95%) ^a	0,94 (0,62; 1,40)		0,69 (0,55; 0,87)	
Mediana (meses) (IC 95%) ^b	17,3 (10,1; 24,3)	16,5 (13,4; 20,5)	18,0 (16,8; 21,5)	13,3 (11,6; 15,4)
Taxa (IC 95%) aos 24 meses	38,7 (25,9; 51,3)	24,6 (15,5; 35,0)	40,8 (34,3; 47,2)	28,3 (22,1; 34,7)
Sobrevivência livre de progressão				
Taxa de risco (IC 95%) ^a	1,79 (1,21; 2,64)		0,81 (0,64; 1,01)	
Mediana (meses) (IC 95%) ^b	4,1 (2,7; 5,6)	8,3 (7,0; 11,1)	7,0 (5,8; 8,5)	7,1 (6,2; 7,6)
Taxa de resposta global (IC 95%) ^c	21,1% (11,4; 33,9)	38,5% (27,7; 50,2)	43,5% (37,1; 50,2)	44,3% (37,6; 51,1)

^a Taxa de risco baseada no modelo de risco proporcional não estratificado Cox.

^b Mediana computadorizada utilizando método Kaplan-Meier.

^c Intervalo de confiança baseado no método Clopper and Pearson.

Foi incluído um total de 157 doentes com MPM e idade ≥ 75 anos no estudo CA209743 (78 no braço de nivolumab em associação com ipilimumab e 79 no braço de quimioterapia). Foi observada HR de 1,02 (IC 95%: 0,70; 1,48) na OS para nivolumab em associação com ipilimumab vs. quimioterapia neste subgrupo do estudo. Foi mostrada uma maior taxa de reações adversas graves e de taxa de descontinuação devido a reações adversas em doentes com 75 anos de idade ou mais em relação a todos os doentes que receberam nivolumab em associação com ipilimumab (ver secção 4.8). No entanto, devido à natureza exploratória desta análise de subgrupo, não se podem tirar conclusões definitivas.

Carcinoma de células renais

Estudo de fase 3 aleatorizado de nivolumab em monoterapia vs. everolimus (CA209025)

A segurança e eficácia de nivolumab 3 mg/kg, como agente único para o tratamento de CCR avançado, com um componente de células claras, foi avaliado num estudo de fase 3 sem ocultação, aleatorizado (CA209025). O estudo incluiu doentes (com 18 anos ou mais) que experienciaram progressão da doença durante ou após 1 ou 2 regimes terapêuticos antiangiogénicos prévios e não mais de um total de 3 regimes terapêuticos sistémicos prévios. Os doentes tinham de apresentar uma pontuação ≥ 70% na escala de desempenho de Karnofsky (EDK). Este estudo incluiu doentes independentemente do estágio de PD-L1 do tumor. Foram excluídos do estudo doentes com história de ou com metástases cerebrais concomitantes, doentes com tratamento prévio com um inibidor do alvo da rapamicina nos mamíferos (mTOR), doentes com doença autoimune ativa, ou doentes com condições médicas que requeriam imunossupressão sistémica.

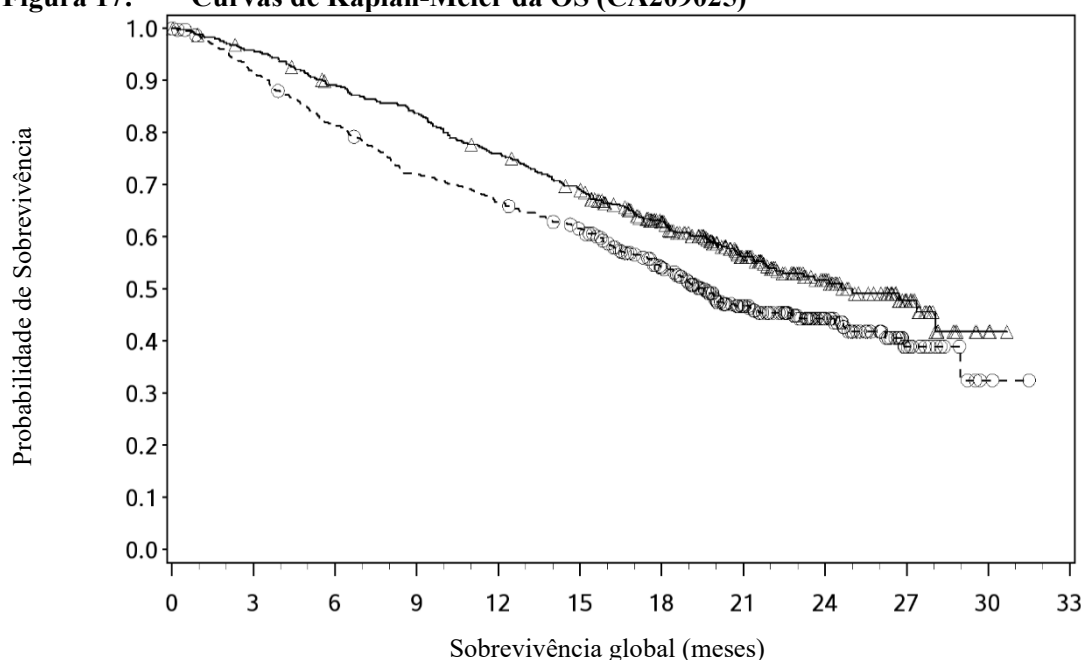
Um total de 821 doentes foram aleatorizados para receberem ou nivolumab 3 mg/kg (n = 410) administrado por via intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas ou everolimus (n = 411) 10 mg por dia, administrado oralmente. O tratamento foi continuado enquanto observado benefício clínico ou até intolerância ao tratamento. As primeiras avaliações ao tumor foram conduzidas 8 semanas após a

aleatorização e continuadas em intervalos de 8 semanas para o primeiro ano e depois a cada 12 semanas até progressão ou descontinuação do tratamento, o que ocorrer mais tarde. As avaliações ao tumor foram continuadas após a descontinuação do tratamento em doentes que descontinuaram o tratamento por outras razões que não a progressão. Foi permitido o tratamento para além da avaliação inicial do tumor efetuada pelo investigador, de acordo com o RECIST, versão 1.1, de modo a definir a progressão caso o doente tenha benefício clínico e se o medicamento do estudo foi tolerado, tal como determinado pelo investigador. O critério de avaliação primário de eficácia foi a OS. As avaliações secundárias de eficácia incluíram a avaliação do investigador da ORR e a PFS.

As características no basal foram geralmente equilibradas entre os dois grupos. A mediana de idades foi de 62 anos (intervalo: 18-88) com 40% \geq 65 anos de idade e 9% \geq 75 anos de idade. A maioria dos doentes era do sexo masculino (75%) e caucasianos (88%), todos os grupos de risco do *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) foram representados, e 34% e 66% dos doentes apresentaram um KPS basal de 70 a 80% e 90 a 100%, respetivamente. A maioria dos doentes (72%) foram tratados com uma terapêutica antiangiogénica prévia. O tempo mediano de duração do diagnóstico à aleatorização foi de 2,6 anos em ambos os grupos de nivolumab e everolímus. A duração mediana de tratamento foi de 5,5 meses (intervalo: 0-29,6⁺ meses) em doentes tratados com nivolumab e foi de 3,7 meses (intervalo: 6 dias-25,7⁺ meses) em doentes tratados com everolímus. Nivolumab foi continuado para além da progressão em 44% dos doentes.

As curvas de Kaplan-Meier para a OS são representadas na Figura 17.

Figura 17: Curvas de Kaplan-Meier da OS (CA209025)



Número de doentes em risco

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

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

---○--- Everolímus 10 mg (acontecimentos: 215/411), mediana e IC 95%: 19,55 (17,64; 23,06)

O ensaio demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa da OS em doentes aleatorizados para nivolumab quando comparado com everolímus na análise interina pré-especificada quando 398 acontecimentos foram observados (70% do número de acontecimentos planeados para análise final) (tabela 25 e figura 17). O benefício da OS foi observado independentemente do nível de expressão de PD-L1 do tumor.

Os resultados de eficácia são demonstrados na tabela 25.

Tabela 25: Resultados de eficácia (CA209025)

	nivolumab (n = 410)	everolímus (n = 411)
Sobrevivência global		
Acontecimentos	183 (45)	215 (52)
Taxa de risco		0,73
IC 98,52%		(0,57; 0,93)
Valor-p		0,0018
Mediana (IC 95%)	25,0 (21,7; NE)	19,6 (17,6; 23,1)
Taxa (IC 95%)		
Aos 6 meses	89,2 (85,7; 91,8)	81,2 (77,0; 84,7)
Aos 12 meses	76,0 (71,5; 79,9)	66,7 (61,8; 71,0)
Resposta objetiva		
	103 (25,1%)	22 (5,4%)
(IC 95%)	(21,0; 29,6)	(3,4; 8,0)
Taxa de probabilidades (IC 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 (intervalo)	11,99 (0,0-27,6 ⁺)	11,99 (0,0 ⁺ -22,2 ⁺)
Mediana de tempo para resposta		
Meses (intervalo)	3,5 (1,4-24,8)	3,7 (1,5-11,2)
Sobrevivência livre de progressão		
Acontecimentos	318 (77,6%)	322 (78,3%)
Taxa de risco		0,88
IC 95%		(0,75; 1,03)
Valor-p		0,1135
Mediana (IC 95%)	4,6 (3,71; 5,39)	4,4 (3,71; 5,52)

“+” indica uma observação censurada

NE = não estimável

O período de tempo para a resposta objetiva foi de 3,5 meses (intervalo: 1,4-24,8 meses) após o início do tratamento de nivolumab. Quarenta e nove (47,6%) respondedores apresentaram respostas em curso com uma duração de 0,0-27,6⁺ meses.

A sobrevivência global pode ser acompanhada por uma melhoria, ao longo do tempo, dos sintomas relacionados com a doença e da QoL não específica da doença como avaliado utilizando-se escalas válidas e credíveis no *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms* (FKSI-DRS) e no *EuroQoL EQ-5D*. A melhoria dos sintomas aparentemente significativa (alteração MID = 2 na escala FKSI-DRS; $p < 0,001$) e o tempo de melhoria (Taxa de risco = 1,66 (1,33; 2,08) $p < 0,001$) foram significativamente melhores para os doentes no braço de nivolumab. Enquanto ambos os braços do estudo receberam terapêutica ativa, dados da QoL devem

ser interpretados no contexto do desenho do estudo sem ocultação e devem ser avaliados cuidadosamente.

Estudo de segurança de fase 3b/4 (CA209374)

Estão disponíveis dados adicionais de segurança e de eficácia descritiva no estudo CA209374, um estudo de segurança de fase 3b/4, aberto, de nivolumab em monoterapia (tratados com 240 mg a cada 2 semanas) para o tratamento de doentes com CCR avançado ou metastático (n = 142), incluindo 44 doentes com histologia celular não clara.

Em indivíduos com histologia celular não clara, num seguimento mínimo de aproximadamente 16,7 meses, a ORR e a mediana de duração da resposta foram de 13,6% e 10,2 meses, respetivamente. Foi observada atividade clínica independentemente do estado de expressão do tumor PD-L1.

Estudo de fase 3 aleatorizado de nivolumab em associação com ipilimumab vs. sunitinib (CA209214)

A segurança e eficácia de nivolumab 3 mg/kg em associação com ipilimumab 1 mg/kg para o tratamento de CCR avançado/metastático foi avaliado num estudo de fase 3 aberto, aleatorizado (CA209214). O estudo incluiu doentes (com 18 anos ou mais) com carcinoma das células renais avançado ou metastático, com um componente de células claras, não tratados previamente. A população de eficácia primária incluiu os doentes de risco intermédio/alto com pelo menos 1 ou mais de 6 fatores prognósticos de acordo com os critérios do Consórcio Internacional de CCR Metastático (IMDC) (menos de um ano desde o diagnóstico inicial de carcinoma de células renais até à aleatorização, escala de desempenho de Karnofsky < 80%, hemoglobina inferior ao limite inferior normal, cálcio corrigido superior a 10 mg/dL, contagem de plaquetas superior ao limite superior normal, e contagem absoluta de neutrófilos superior ao limite superior do normal). Este estudo incluiu doentes independentemente do estado de PD-L1 do tumor. Foram excluídos do estudo doentes com escala de desempenho de Karnofsky < 70% e doentes com história de ou com metástases cerebrais concomitantes, doentes com doença autoimune ativa ou doentes com condições médicas que requeriam imunossupressão sistémica. Os doentes foram estratificados de acordo com a pontuação de prognóstico IMDC e por região.

No estudo foram aleatorizados um total de 1096 doentes, dos quais 847 tinham CCR de risco intermédio/alto e receberam ou nivolumab 3 mg/kg (n = 425) administrado por via intravenosa durante 60 minutos em associação com ipilimumab 1 mg/kg administrado por via intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas para 4 doses, seguido de nivolumab 3 mg/kg em monoterapia cada 2 semanas ou sunitinib (n = 422) 50 mg diariamente, administrado por via oral durante 4 semanas, seguido de 2 semanas de descanso, cada ciclo. O tratamento foi continuado enquanto observado benefício clínico ou até intolerância ao tratamento. As primeiras avaliações ao tumor foram conduzidas 12 semanas após a aleatorização e continuadas a cada 6 semanas para o primeiro ano e depois a cada 12 semanas até progressão ou descontinuação do tratamento, conforme o que ocorrer mais tarde. As avaliações ao tumor foram continuadas após a descontinuação do tratamento em doentes que descontinuaram o tratamento por outras razões que não a progressão. Foi permitido o tratamento para além da avaliação inicial do tumor efetuada pelo investigador, de acordo com o RECIST, versão 1.1, de modo a definir a progressão caso o doente tenha benefício clínico e se o medicamento do estudo foi tolerado, tal como determinado pelo investigador. Os critérios de avaliação primários de eficácia foram a OS, a ORR e a PFS conforme determinado pela BICR em doentes de risco intermédio/alto.

As características no basal foram geralmente equilibradas entre os dois grupos. A mediana de idades foi de 61 anos (intervalo: 21-85) com 38% \geq 65 anos de idade e 8% \geq 75 anos de idade. A maioria dos doentes era do sexo masculino (73%) e caucasianos (87%), e 31% e 69% dos doentes apresentaram um KPS basal de 70 a 80% e 90 a 100%, respetivamente. O tempo mediano de duração do diagnóstico à aleatorização foi de 0,4 anos em ambos os grupos de nivolumab 3 mg/kg em associação com ipilimumab 1 mg/kg e sunitinib. A duração mediana de tratamento foi de 7,9 meses (intervalo: 1 dia-21,4+ meses) em doentes tratados com nivolumab e ipilimumab e foi de 7,8 meses (intervalo: 1 dia-20,2+ meses) em doentes tratados com sunitinib. O tratamento com nivolumab e ipilimumab foi continuado para além da progressão em 29% dos doentes.

Os resultados de eficácia da análise primária para os doentes de risco intermédio/alto são apresentados na Tabela 26 (análise primária com um seguimento mínimo de 17,5 meses e com um seguimento mínimo de 60 meses) e na Figura 18 (seguimento mínimo de 60 meses).

Os resultados de OS numa análise descritiva adicional realizada com um seguimento mínimo de 60 meses mostrou resultados consistentes com a análise primária original.

Tabela 26: Resultados de eficácia em doentes de risco intermédio/alto (CA209214)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Análise primária seguimento mínimo: 17,5 meses		
Sobrevivência Global		
Acontecimentos	140 (33%)	188 (45%)
Taxa de Risco ^a		0,63
IC 99,8%		(0,44; 0,89)
valor-p ^{b,c}		< 0,0001
Mediana (IC 95%)	NE (28,2; NE)	25,9 (22,1; NE)
Taxa (IC 95%)		
Até 6 meses	89,5 (86,1; 92,1)	86,2 (82,4; 89,1)
Até 12 meses	80,1 (75,9; 83,6)	72,1 (67,4; 76,2)
Sobrevivência Livre de Progressão		
Acontecimentos	228 (53,6%)	228 (54,0%)
Taxa de Risco ^a		0,82
IC 99,1%		(0,64; 1,05)
valor-p ^{b,h}		0,0331
Mediana (IC 95%)	11,6 (8,71; 15,51)	8,4 (7,03; 10,81)
Resposta objetiva confirmada (BICR)		
	177 (41,6%)	112 (26,5%)
(IC 95%)	(36,9; 46,5)	(22,4; 31,0)
Diferença na Taxa de Resposta Global (IC 95%) ^d		16,0 (9,8; 22,2)
valor-p ^{e,f}		< 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^g		
Meses (intervalo)	NE (1,4 ⁺ -25,5 ⁺)	18,17 (1,3 ⁺ -23,6 ⁺)
Mediana de tempo para resposta		
Meses (intervalo)	2,8 (0,9-11,3)	3,0 (0,6-15,0)

	nivolumab + ipilimumab (n = 425)	sunitinib (n = 422)
Análise atualizada* seguimento mínimo: 60 meses		
Sobrevivência Global		
Acontecimentos	242 (57%)	282 (67%)
Taxa de risco ^a		0,68
IC 95%		(0,58; 0,81)
Mediana (IC 95%)	46,95 (35,35; 57,43)	26,64 (22,08; 33,54)
Taxa (IC 95%)		
Aos 24 meses	66,3 (61,5; 70,6)	52,4 (47,4; 57,1)
Aos 36 meses	54,6 (49,7; 59,3)	43,7 (38,7; 48,5)
Aos 48 meses	49,9 (44,9; 54,6)	35,8 (31,1; 40,5)
Aos 60 meses	43,0 (38,1; 47,7)	31,3 (26,8; 35,9)
Sobrevivência livre de progressão		
Acontecimentos	245 (57,6%)	253 (60,0%)
Taxa de risco ^a		0,73
IC 95%		(0,61; 0,87)
Mediana (IC 95%)	11,6 (8,44; 16,63)	8,3 (7,03; 10,41)
Resposta objetiva confirmada (BICR)		
(IC 95%)	(37,4; 47,0)	(22,6; 31,3)
Diferença na ORR (IC 95%) ^{d,e}		16,2 (10,0; 22,5)
Resposta completa (RC)	48 (11,3%)	9 (2,1%)
Resposta parcial (RP)	131 (30,8%)	104 (24,6%)
Doença estável (DE)	131 (30,8%)	187 (44,3%)
Duração mediana da resposta^g		
Meses (intervalo)	NE (50,89-NE)	19,38 (15,38-25,10)
Mediana de tempo para resposta		
Meses (intervalo)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

^a Baseia-se num modelo estratificado de riscos proporcionais.

^b Baseia-se num teste *log-rank* estratificado.

^c valor-p é comparado a alfa 0,002 de forma a alcançar significância estatística.

^d Diferença ajustada por extratos.

^e Baseia-se no texto DerSimonian-Laird estratificado.

^f valor-p é comparado a alfa 0,001 de forma a alcançar significância estatística.

^g Determinado utilizando o método de Kaplan-Meier.

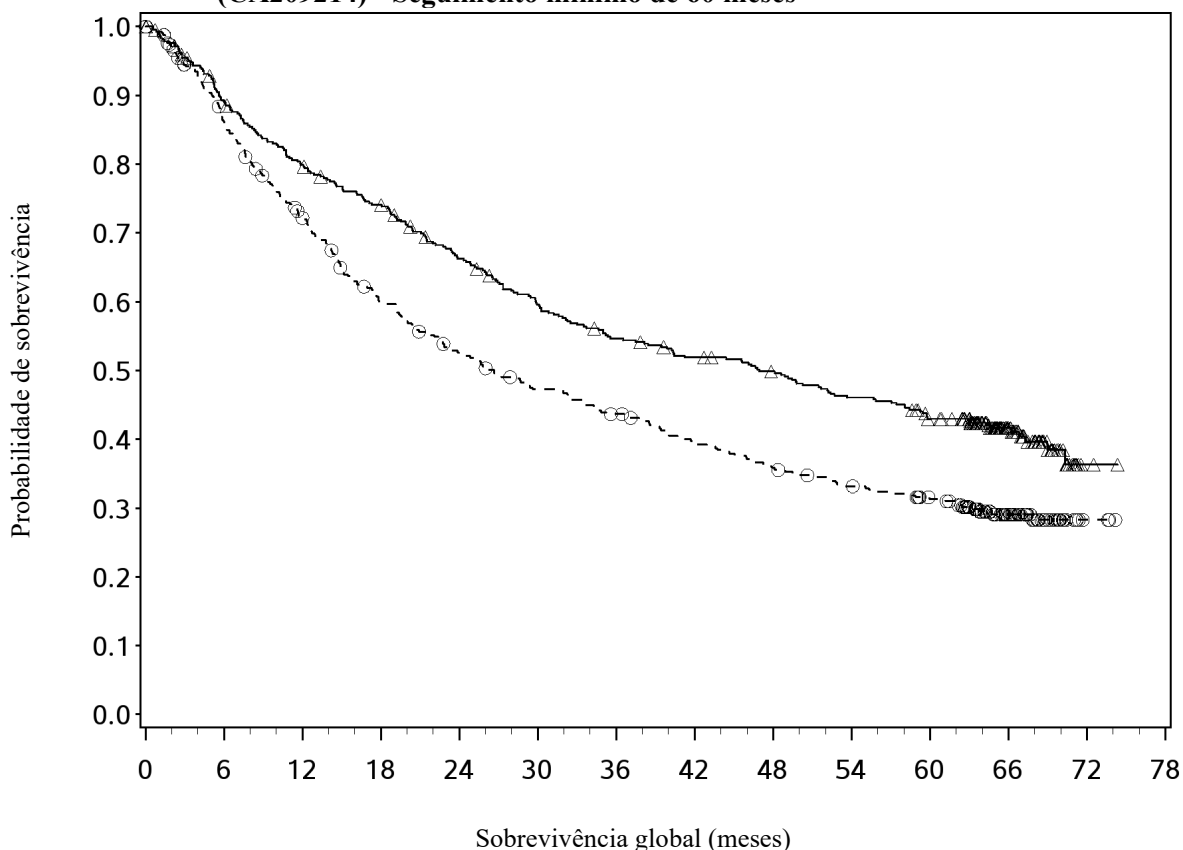
^h valor-p é comparado a alfa 0,009 de forma a alcançar significância estatística.

"+" denota uma observação censurada

NE = não estimado

* Análise descritiva baseada nos dados de *cut-off*: 26-Fev-2021.

Figura 18: Curvas de Kaplan-Meier da OS para doentes de risco intermédio/alto (CA209214) - Seguimento mínimo de 60 meses



Número de doentes em risco

Nivolumab + ipilimumab													
425	372	332	306	270	241	220	207	196	181	163	79	2	0
Sunitinib													
422	353	291	237	206	184	169	151	137	125	112	58	3	0

—△— Nivolumab + ipilimumab (acontecimentos: 242/425), mediana e IC 95,0%: 46,95 (35,35; 57,43)
 ---○--- Sunitinib (acontecimentos: 282/422), mediana e IC 95,0%: 26,64 (22,08; 33,54)

Foi realizada uma análise descritiva atualizada à OS quando todos os doentes apresentaram um seguimento mínimo de 24 meses. No momento desta análise, a taxa de risco foi de 0,66 (IC 99,8%: 0,48-0,91) com 166/425 acontecimentos no braço da associação e 209/422 acontecimentos no braço de sunitinib. Nos doentes de risco intermédio/alto, o benefício na OS foi observado no braço de nivolumab em associação com ipilimumab vs sunitinib independentemente da expressão tumoral PD-L1. Para a expressão tumoral PD-L1 \geq 1%, a mediana da OS não foi alcançada para nivolumab em associação com ipilimumab, e foi de 19,61 meses no braço de sunitinib (HR = 0,52; 95% IC: 0,34, 0,78). Para a expressão tumoral PD-L1 < 1%, a mediana da OS foi de 34,7 meses para o nivolumab em associação com o ipilimumab e de 32,2 meses para o braço de sunitinib (HR = 0,70; IC 95%: 0,54; 0,92).

O CA209214 também aleatorizou 249 doentes de risco favorável para nivolumab em associação com ipilimumab (n = 125) ou para sunitinib (n = 124), de acordo com os critérios IMDC. Estes doentes não foram avaliados como parte da população de eficácia primária. Com um seguimento mínimo de 24 meses, a OS em doentes de risco favorável a receber a associação de nivolumab e ipilimumab, em comparação com sunitinib, apresentou uma taxa de risco de 1,13 (95% IC: 0,64, 1,99; p = 0,6710). Com 60 meses de seguimento mínimo, a taxa de risco para a OS foi de 0,94 (IC 95%: 0,65; 1,37).

Não existem dados sobre a utilização de nivolumab em associação com ipilimumab em doentes com histologia de células não claras no CCR de primeira linha.

Os doentes com idade ≥ 75 anos representaram 8% de todos os doentes de risco intermédio/alto no CA209214, e a associação de nivolumab e ipilimumab demonstrou um efeito numericamente inferior da OS (HR 0,97, 95% IC: 0,48, 1,95) neste subgrupo versus a população total num seguimento mínimo de 17,5 meses. Dado o tamanho reduzido deste subgrupo não podem ser retiradas nenhuma conclusões definitivas a partir destes dados.

Estudo de fase 3 aleatorizado de nivolumab em associação com cabozantinib vs. sunitinib (CA2099ER)

A segurança e eficácia de nivolumab 240 mg em associação com cabozantinib 40 mg para o tratamento de primeira linha do CCR avançado/metastático foram avaliadas num estudo sem ocultação de fase 3, aleatorizado (CA2099ER). O estudo incluiu doentes (com idade igual ou superior a 18 anos) com CCR avançado ou metastático com um componente de células claras, com escala de desempenho de Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$ e doença mensurável segundo RECIST v1.1, independentemente do nível de expressão de PD-L1 ou grupo de risco IMDC. O estudo excluiu doentes com doença autoimune ou outras situações clínicas que requeriam imunossupressão sistémica, doentes com tratamento prévio com anticorpos anti-PD-1, anti PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4, hipertensão mal controlada apesar de terapêutica antihipertensora, metástases cerebrais ativas e insuficiência suprarrenal não controlada. Os doentes foram estratificados de acordo com a pontuação de prognóstico IMDC, por expressão tumoral de PD-L1 e por região.

Foram aleatorizados no total 651 doentes para receber ou nivolumab 240 mg (n = 323) administrado por via intravenosa a cada 2 semanas em associação com cabozantinib 40 mg uma vez ao dia por via oral ou sunitinib (n = 328) 50 mg ao dia, por via oral durante 4 semanas, seguido por 2 semanas de descanso. O tratamento foi continuado até progressão de doença ou toxicidade não aceitável, com administração de nivolumab até aos 24 meses. Foi permitido o tratamento para além da progressão definida inicialmente por avaliação pelos critérios RECIST, versão 1.1, pelo investigador, caso o doente tenha benefício clínico e se o medicamento do estudo fosse tolerado, tal como determinado pelo investigador. A primeira avaliação tumoral pós-basal foi realizada às 12 semanas (± 7 dias) após a aleatorização. As avaliações tumorais subsequentes foram realizadas a cada 6 semanas (± 7 dias) até à Semana 60 e depois a cada 12 semanas (± 14 dias) até progressão radiográfica, confirmada por revisão central independente e em ocultação (*Blinded Independent Central review* - BICR). O critério de avaliação primário de eficácia foi a PFS, conforme determinada por BICR. As medidas secundárias de eficácia incluíram a taxa de resposta objetiva (ORR) e sobrevivência global (OS).

As características no basal foram geralmente equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana foi de 61 anos (intervalo: 28-90) com 38,4% com ≥ 65 anos de idade e 9,5% com ≥ 75 anos de idade. A maioria dos doentes eram do sexo masculino (73,9%) e caucasianos (81,9%). Oito por cento dos doentes eram asiáticos, 23,2% e 76,5% dos doentes tinham um KPS basal de 70 a 80% e 90 a 100%, respetivamente. A distribuição dos doentes por categorias de risco IMDC foi de 22,6% favorável, 57,6% intermédio e 19,7% alto. Quanto à expressão tumoral para PD-L1, 72,5% dos doentes tinham expressão PD-L1 $< 1\%$ ou indeterminada e 24,9% dos doentes tinham expressão PD-L1 $\geq 1\%$. 11,5% dos doentes tinham tumores com características sarcomatóides. A duração mediana de tratamento foi de 14,26 meses (intervalo: 0,2-27,3 meses) nos doentes tratados com nivolumab em associação com cabozantinib e de 9,23 meses (intervalo: 0,8-27,6 meses) nos doentes tratados com sunitinib.

O estudo demonstrou um benefício estatisticamente significativo na PFS, OS e ORR nos doentes aleatorizados para nivolumab em associação com cabozantinib em comparação com sunitinib. Os resultados de eficácia da análise primária (seguimento mínimo de 10,6 meses; seguimento mediano de 18,1 meses) são apresentados na Tabela 27.

Tabela 27: Resultados de eficácia (CA2099ER)

	nivolumab + cabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Sobrevivência livre de progressão		
Acontecimentos	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Taxa de risco ^a		0,51
IC 95%		(0,41; 0,64)
valor-p ^{b, c}		< 0,0001
Mediana (IC 95%) ^d	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Sobrevivência global		
Acontecimentos	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Taxa de risco ^a		0,60
IC 98,89%		(0,40; 0,89)
valor-p ^{b, c, e}		0,0010
Mediana (IC 95%)	N.E.	N.E. (22,6; N.E.)
Taxa (IC 95%)		
Aos 6 meses	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
Resposta objetiva confirmada (BICR)		
	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(IC 95%) ^f	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Diferença na ORR (IC 95%) ^g		28,6 (21,7; 35,6)
valor-p ^h		< 0,0001
Resposta completa (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Resposta parcial (PR)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Doença estável (SD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Duração mediana da resposta^d		
Meses (intervalo)	20,17 (17,31, N.E.)	11,47 (8,31; 18,43)
Mediana do tempo para a resposta		
Meses (intervalo)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Modelo de risco proporcional estratificado Cox. A taxa de risco (Hazard Ratio; HR) é de nivolumab e cabozantinib em relação ao sunitinib.

^b Teste de *Log-rank* estratificado por categoria de risco de prognóstico IMDC (0, 1-2, 3-6), expressão tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ ou indeterminada) e região (EUA/Canadá/Europa Ocidental/Europa do Norte, Resto do Mundo) conforme incluído no IRT.

^c valor-p 2-sided do teste de Log-rank regular estratificado.

^d Com base nas estimativas de Kaplan-Meier.

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

^f IC com base no método de Clopper e Pearson.

^g Diferença da taxa de resposta objetiva ajustada aos estratos (nivolumab+cabozantinib - Sunitinib) com base em DerSimonian e Laird

^h valor-p 2-sided do teste de CMH.

NE = não-estimável

A análise primária da PFS incluiu a censura de novos tratamentos anti-cancerígenos (Tabela 26). Os resultados da PFS com e sem censura de novos tratamentos anti-cancerígenos foram consistentes.

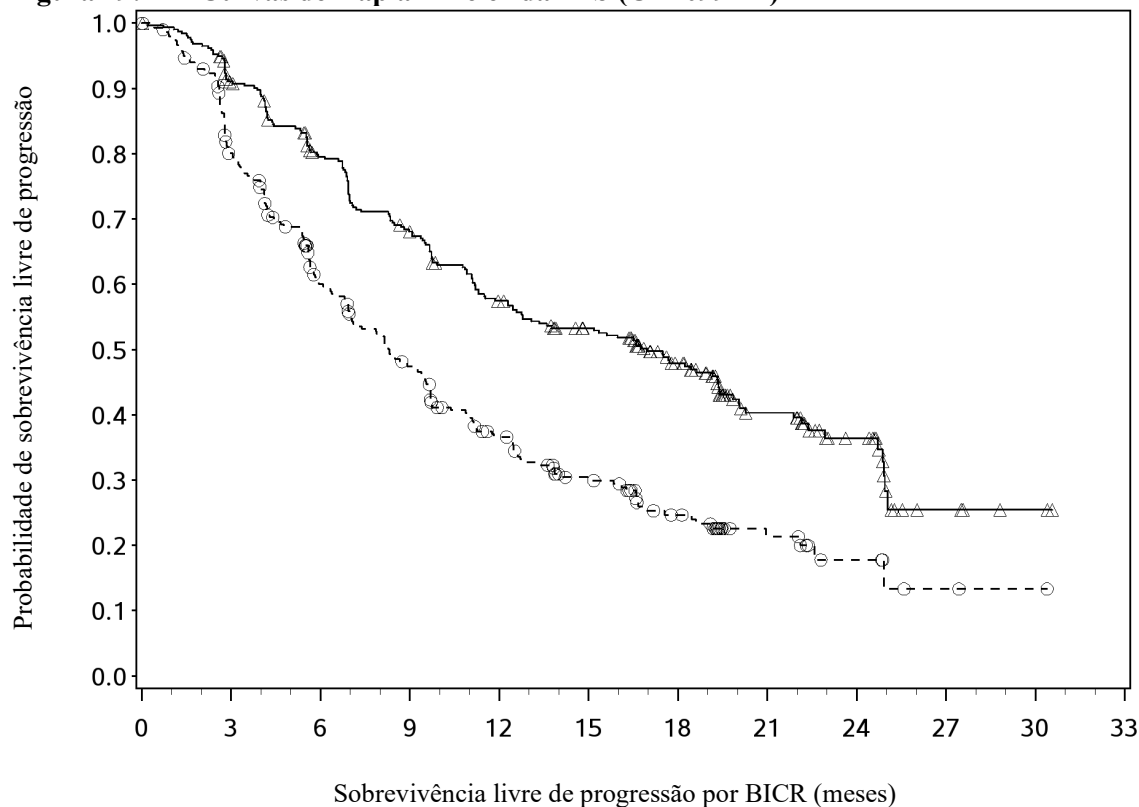
Foi observado benefício na PFS no braço de nivolumab em associação com cabozantinib vs. sunitinib independentemente da categoria de risco (IMDC). A mediana da PFS para o grupo de risco favorável não foi alcançada para nivolumab em associação com cabozantinib e foi de 12,81 meses no braço de sunitinib (HR = 0,60; IC 95%: 0,37, 0,98). A mediana da PFS do grupo de risco intermédio foi de 17,71 meses para nivolumab em associação com cabozantinib e de 8,38 meses no braço de sunitinib

(HR = 0,54; IC 95%: 0,41, 0,73). A mediana da PFS no grupo de risco alto foi de 12,29 meses para nivolumab em associação com cabozantinib e de 4,21 meses no braço de sunitinib (HR = 0,36; IC 95%: 0,23, 0,58).

Foi observado benefício na PFS no braço de nivolumab em associação com cabozantinib vs. sunitinib independentemente da expressão tumoral de PD-L1. A mediana da PFS para uma expressão tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$ foi de 13,08 meses para nivolumab em associação com cabozantinib e de 4,67 meses no braço de sunitinib (HR = 0,45; IC 95%: 0,29, 0,68). Para uma expressão tumoral de PD-L1 $< 1\%$, a mediana da PFS foi de 19,84 meses para nivolumab em associação com cabozantinib e de 9,26 meses no braço de sunitinib (HR = 0,50; IC 95%: 0,38, 0,65).

Foi efetuada uma atualização da análise da PFS e da OS quando todos os doentes tinham tido um seguimento mínimo de 16,0 meses e um seguimento mediano de 23,5 meses (ver figuras 19 e 20). A taxa de risco (HR) da PFS foi de 0,52 (IC 95%: 0,43; 0,64). A taxa de risco (HR) da OS foi de 0,66; (IC 95%: 0,50-0,87). Os dados atualizados de eficácia (PFS e OS) nos subgrupos de categorias de risco de prognóstico IMDC e níveis de expressão PD-L1 confirmaram os resultados originais. Com a atualização da análise, foi atingida a mediana da PFS para o grupo de risco favorável.

Figura 19: Curvas de Kaplan-Meier da PFS (CA2099ER)

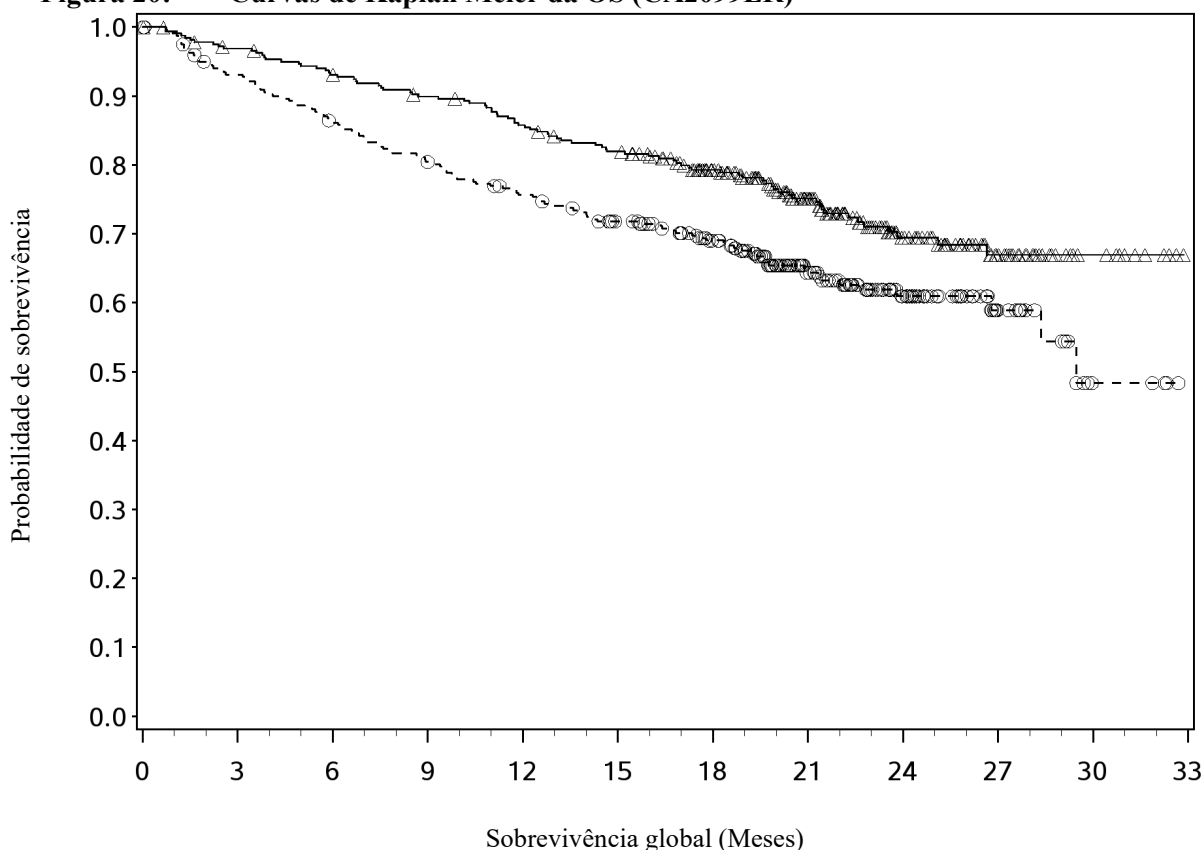


Número de indivíduos em risco

	Nivolumab + cabozantinib	Sunitinib
323	280	236
201	166	145
102	56	26
56	26	5
26	5	2
5	2	1
2	1	0
1	0	0
0	0	0

—△— Nivolumab + cabozantinib (acontecimentos: 175/323), mediana e IC 95,0%: 16,95 (12,58, 19,38)
 ---○--- Sunitinib (acontecimentos: 206/328), mediana e IC 95,0%: 8,31 (6,93, 9,69)

Figura 20: Curvas de Kaplan Meier da OS (CA2099ER)



Número de indivíduos em risco

Nivolumab + cabozantinib											
323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0
Sunitinib											
328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

—△— Nivolumab + cabozantinib (acontecimentos: 86/323), mediana e IC 95%: NE
 ---○--- Sunitinib (acontecimentos: 116/328), mediana e IC 95%: 29,47 (28,35, NE)

Linfoma de Hodgkin clássico

A segurança e eficácia de nivolumab 3 mg/kg como um agente único para o tratamento de LHc refratário ou em casos de recidiva, seguido de transplante alogênico, foram avaliadas em dois estudos multicêntricos, de braço único, sem ocultação (CA209205 e CA209039).

CA209205 é um estudo de fase 2, multi-coorte, sem ocultação, de braço único de nivolumab em LHc. Incluiu 243 doentes com TAPH; a coorte A incluiu 63 doentes (26%) sem tratamento prévio com brentuximab vedotina; a coorte B incluiu 80 doentes (33%) que receberam brentuximab vedotina após falha de TAPH; e a coorte C incluiu 100 doentes (41%) que receberam brentuximab vedotina antes e/ou depois do TAPH dos quais 33 dos doentes (14%) receberam brentuximab vedotina apenas antes do TAPH. Todos os doentes receberam nivolumab 3 mg/kg em monoterapia, administrado por via intravenosa, durante 60 minutos a cada 2 semanas. As primeiras avaliações foram conduzidas 9 semanas após o início do tratamento e depois continuadas até progressão de doença ou descontinuação do tratamento. O critério de avaliação primário de eficácia foi a ORR, determinada por um IRRC. As medidas adicionais de eficácia incluíram a duração da resposta, PFS e OS.

CA209039 é um estudo de fase 1b, multicêntrico, sem ocultação, de escalonamento de dose, e de multidose de nivolumab em casos refratários, incluindo 23 doentes com LHc tratados com nivolumab 3 mg/kg em monoterapia; através do qual, 15 doentes receberam tratamento prévio de brentuximab vedotina como uma terapêutica de recurso seguida de transplante alogênico, semelhante à coorte B do estudo CA209205. As primeiras avaliações tumorais foram conduzidas 4 semanas após o início do

tratamento e depois continuaram até progressão da doença ou descontinuação do tratamento. As avaliações de eficácia incluíram a avaliação da ORR pelo investigador, retrospectivamente avaliadas pelo IRRC, e a duração da resposta.

Foram integrados os dados dos 80 doentes da coorte B CA209205 e dos 15 doentes do ensaio CA209039 que receberam tratamento prévio de brentuximab vedotina seguido de transplante alogénico. Também foram apresentados dados adicionais de 100 doentes da coorte C do CA209205 que receberam brentuximab antes e/ou depois do TAPH. As características no basal eram semelhantes ao longo dos dois estudos e coortes (ver tabela 28 abaixo).

Tabela 28: Características dos doentes no basal na coorte B e na coorte C do CA209205 e CA209039

	Coorte B CA209205 e CA209039 (n = 95)	Coorte B CA209205^a (n = 80)	CA209039 (n = 15)	Coorte C^b CA209205 (n = 100)
Mediana de idades, anos (intervalo)	37,0 (18–72)	37,0 (18–72)	40,0 (24–54)	32,0 (19-69)
Sexo	61 (64%)M / 34 (36%)F	51 (64%)M / 29 (36%)F	10 (67%)M / 5 (33%)F	56 (56%) M 44 (44%) F
Estado ECOG				
0	49 (52%)	42 (52,5%)	7 (47%)	50 (50%)
1	46 (48%)	38 (47,5%)	8 (53%)	50 (50%)
≥ 5 linhas anteriores de terapia sistémica	49 (52%)	39 (49%)	10 (67%)	30 (30%)
Terapia por radiação prévia	72 (76%)	59 (74%)	13 (87%)	69 (69%)
TAPH prévio				
1	87 (92%)	74 (92,5%)	13 (87%)	100 (100%)
≥ 2	8 (8%)	6 (7,5%)	2 (13%)	0 (0%)
Anos do transplante mais recente à primeira dose da terapia do estudo, mediana (min-max)	3,5 (0,2–19,0)	3,4 (0,2–19,0)	5,6 (0,5–15,0)	1,7 (0,2-17,0)

^a 18/80 (25%) dos doentes na coorte B CA209205 apresentaram sintomas-B no basal.

^b 25/100 (25%) dos doentes na coorte C CA209205 apresentaram sintomas-B no basal.

A eficácia em ambos os estudos foi avaliada através do mesmo IRRC. Os resultados são detalhados na tabela 29.

Tabela 29: Resultados de eficácia em doentes com reincidência ou linfoma de Hodgkin clássico refratário

	Coorte B CA209205^a e CA209039 (n = 95/12,0)	Coorte B CA209205^a (n = 80/12,0)	CA209039 (n = 15/12,0)
Número (n)/ seguimento mínimo (meses)			
Taxa de Resposta Objetiva, n (%); (IC 95%)	63 (66%); (56; 76)	54 (68%); (56, 78)	9 (60%); (32; 84)
Taxa de remissão completa (RC), n (%); (IC 95%)	6 (6%); (2; 13)	6 (8%); (3, 16)	0 (0%); (0; 22)
Taxa de remissão parcial (RP), n (%); (IC 95%)	57 (60%); (49; 70)	48 (60%); (48, 71)	9 (60%); (32; 84)
Doença estável, n (%)	22 (23)	17 (21)	5 (33)
Duração da resposta (meses)^b			
Mediana (IC 95%)	13,1 (9,5; NE)	13,1 (8,7; NE)	12,0 (1,8; NE)
Intervalo	0,0 ⁺ -23,1 ⁺	0,0 ⁺ -14,2 ⁺	1,8-23,1 ⁺
Mediana de tempo para resposta			
Meses (intervalo)	2,0 (0,7-11,1)	2,1 (1,6-11,1)	0,8 (0,7-4,1)

	Coorte B CA209205 ^a e CA209039	Coorte B CA209205 ^a	CA209039
Número (n)/ seguimento mínimo (meses)	(n = 95/12,0)	(n = 80/12,0)	(n = 15/12,0)
Mediana de duração do seguimento			
Meses (intervalo)	15,8 (1,9- 27,6)	15,4 (1,9- 18,5)	21,9 (11,2- 27,6)
Sobrevivência livre de progressão			
Taxa (IC 95%) aos 12 meses	57 (45; 68)	55 (41; 66)	69 (37; 88)

“+” indica uma observação censurada

^a O seguimento estava a decorrer no momento da apresentação dos dados.

^b Dados instáveis devido a duração de resposta limitada para o estudo coorte B resultante da censura.

NE = Não estimável

Os resultados de eficácia atualizados de seguimento mais longo da coorte B (mínimo 68,7 meses) e da coorte C (mínimo 61,9 meses) do CA209205 são apresentados abaixo, na tabela 30.

Tabela 30: Resultados de eficácia atualizados em doentes com reincidência ou linfoma de Hodgkin clássico refratário a partir de um seguimento mais longo do estudo CA209205

	Coorte B CA209205 (n = 80/68,7)	Coorte C CA209205 (n = 100/61,9) ^a
Número (n)/ seguimento mínimo (meses)		
Taxa de resposta objetiva, n (%); (IC 95%)	57 (71%); (60; 81)	75 (75%); (65; 83)
Taxa de remissão completa (RC), n (%); (IC 95%)	11 (14%); (7; 23)	21 (21%); (14; 30)
Taxa de remissão parcial (RP), n (%); (IC 95%)	46 (58%); (46; 69)	54 (54%); (44; 64)
Doença estável, n (%)	14 (18%)	12 (12%)
Duração da resposta em todos os respondedores (meses)^b		
Mediana (IC 95%)	16,6 (9,3; 25,7)	18,2 (11,6; 30,9)
Intervalo	0,0 ⁺ -71,0 ⁺	0,0 ⁺ ; 59,8 ⁺
Duração da resposta em RC (meses)		
Mediana (IC 95%)	30,3 (2,4; NE)	26,4 (7,1; NE)
Intervalo	0,7 ⁺ -50,0 ⁺	0,0 ⁺ ; 55,7 ⁺
Duração da resposta em RP (meses)		
Mediana (IC 95%)	10,6 (7,5; 25,3)	14,7 (9,4; 30,4)
Intervalo	0,0 ⁺ -67,9 ⁺	0,0 ⁺ ; 55,9 ⁺
Mediana de tempo para resposta		
Meses (intervalo)	2,2 (1,6-11,1)	2,1 (0,8; 17,9)
Mediana de duração do seguimento		
Meses (intervalo)	58,5 (1,9-74,3)	53,5 (1,4; 70,4)
Sobrevivência livre de progressão		
Mediana (IC 95%)	14,8 (11,0; 19,8)	15,1 (11,1; 19,1)
Taxa (IC 95%) aos 12 meses	52 (39; 63)	53 (42; 64)
Taxa (IC 95%) aos 24 meses	36 (24, 48)	37 (25, 48)
Taxa (IC 95%) aos 60 meses	16 (6, 29)	15 (6, 28)
Sobrevivência global		
Mediana	Não alcançada	Não alcançada
Taxa (IC 95%) aos 12 meses	95 (87; 98)	90 (82; 94)
Taxa (IC 95%) aos 24 meses	87 (77, 93)	86 (77, 91)
Taxa (IC 95%) aos 60 meses	72 (60, 81)	67 (56, 75)

“+” Indica uma observação censurada.

^a Doentes na coorte C (n = 33) que receberam brentuximab vedotina apenas antes do TAPH tinham uma ORR de 73% (IC 95%: 55; 87), RC de 21% (IC 95%: 9; 39), RM de 52% (IC 95%: 34; 69). A mediana de duração da resposta foi de 13,5 meses (IC 95%: 9,4; 30,9NE)

^b Determinada para indivíduos com RC ou RP

NE = Não estimável

Verificou-se a presença de sintomas-B em 22% dos doentes (53/243) no CA209205 no basal. O tratamento com nivolumab levou a uma rápida resolução dos sintomas-B em 88,7% dos doentes (47/53), com uma mediana de tempo até à resolução de 1,9 meses.

Numa análise posterior dos 80 doentes da coorte B do estudo CA209205, 37 doentes não tiveram resposta ao tratamento prévio com brentuximab vedotina. Entre estes 37 doentes, o tratamento com nivolumab resultou numa ORR de 62,2% (23/37). A duração mediana de resposta é de 25,6 meses (10,6; 56,5) para os 23 respondedores a nivolumab que falharam a resposta à terapêutica prévia com brentuximab vedotina.

Cancro de células escamosas da cabeça e pescoço

A segurança e eficácia de nivolumab 3 mg/kg como agente único para o tratamento de CCECP metastático ou recorrente, foram avaliadas num estudo de fase 3, aleatorizado, sem ocultação (CA209141). O estudo incluiu doentes (com pelo menos 18 anos), com CCECP (cavidade oral, faringe, laringe) recorrente ou metastático confirmado histologicamente, estágio III/IV e que não responde a terapêutica local com objetivo de cura (cirurgia ou terapêutica com radioterapia com ou sem quimioterapia) e que experienciaram progressão de doença durante ou dentro dos 6 meses após lhes ser administrada terapêutica baseada em platina e que tiveram uma pontuação do estado funcional de ECOG de 0 ou 1. A terapêutica anterior à base de platina foi administrada tanto em ambiente adjuvante, neoadjuvante, primário, recorrente ou metastático. Os doentes foram incluídos no estudo independentemente do PD-L1 tumoral ou do estágio do papiloma vírus humano (PVH). Os doentes com doença autoimune ativa, condições médicas que requeiram imunossupressão, carcinoma recorrente ou metastático da nasofaringe, cancro das células escamosas de histologia primária desconhecida, da glândula salivar ou de histologias não-escamosa (por exemplo, melanoma das mucosas), ou metástases cerebrais ativas ou metástases leptomeníngicas, foram excluídos do estudo. Os doentes com metástases cerebrais tratadas foram elegíveis caso retornassem neurologicamente ao valor de base pelo menos 2 semanas antes da inclusão, e sem corticosteroides, ou numa dose diária estável ou decrescente de < 10 mg de equivalente de prednisona.

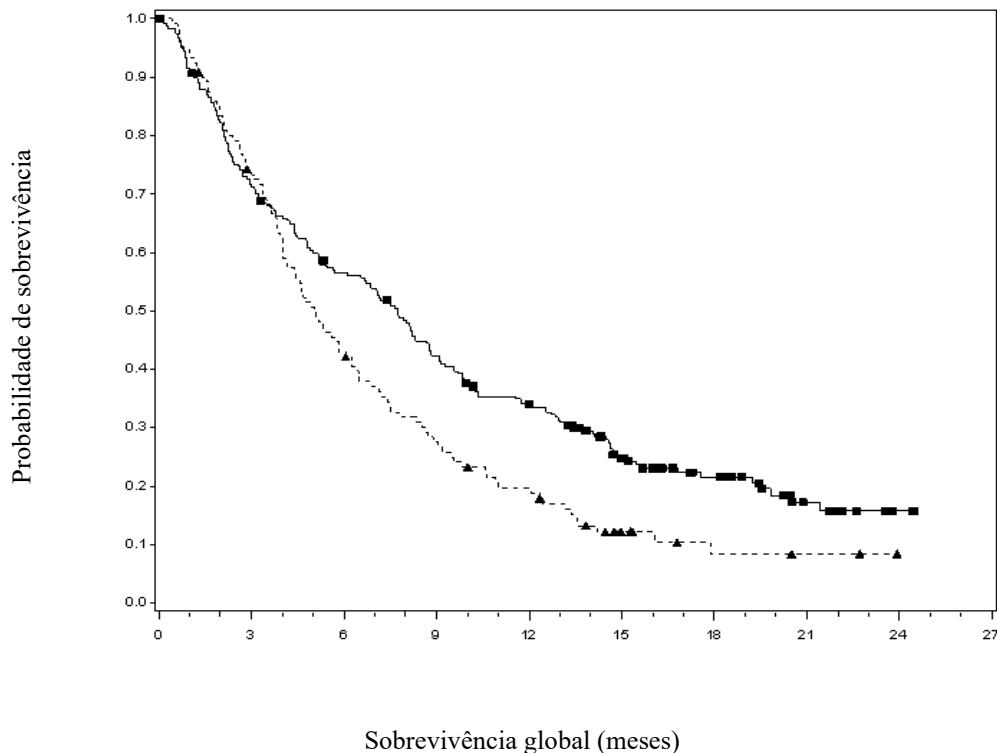
Um total de 361 doentes foram aleatorizados para receberem ou nivolumab 3 mg/kg (n = 240) administrado por via intravenosa durante um período de 60 minutos a cada 2 semanas, ou a escolha do investigador de cetuximab (n = 15), 400 mg/m² de dose de carga seguida de 250 mg/m² administrada semanalmente, ou metotrexato (n = 52) 40 a 60 mg/m² administrado semanalmente, ou docetaxel (n = 54) 30 a 40 mg/m² administrado semanalmente. A aleatorização foi estratificada por terapêutica prévia com cetuximab. O tratamento foi continuado desde que o benefício clínico fosse observado ou até o tratamento não ser mais tolerado. A avaliação do tumor, de acordo com o RECIST versão 1.1, foi realizada 9 semanas após a aleatorização, tendo sido continuada a cada 6 semanas. O tratamento, para além da avaliação inicial efetuada pelo investigador através do RECIST versão 1.1, de definição de progressão, foi permitido em doentes a receber nivolumab caso os doentes tivessem benefício clínico e tolerassem os medicamentos do estudo, tal como determinado pelo investigador. Os critérios de avaliação primários de eficácia foram a OS. As medidas secundárias dos resultados de eficácia foram a avaliação da PFS e da ORR. Análises pré-especificadas de subgrupos adicionais foram realizadas de forma a avaliar a eficácia através da expressão tumoral de PD-L1 a níveis pré-definidos de 1%, 5%, e 10%.

Previamente à aleatorização, foi recolhido tecido tumoral em fase de pré-estudo com o objetivo de realizar análises pré-planeadas de eficácia de acordo com a expressão tumoral PD-L1. A expressão de PD-L1 tumoral foi determinada utilizando-se o estudo *PD-L1 IHC 28-8 pharmDx*.

As características no basal foram geralmente equilibradas entre os dois grupos. A média de idades foi de 60 anos (intervalo: 28-83) com 31% com idade ≥ 65 anos e 5% com idade ≥ 75 anos de idade, 83% eram homens, e 83% eram caucasianos. A pontuação do estado funcional ECOG no basal foi 0 (20%) ou 1 (78%), 77% eram fumadores/ex-fumadores, 90% tinham estágio IV de doença, 66% tinham duas ou mais lesões, 45%, 34% e 20% receberam 1, 2, ou 3 ou mais linhas prévias de terapêutica sistémica, respetivamente e 25% eram PVH-16 positivo.

Com um mínimo de seguimento de 11,4 meses, o ensaio demonstrou ter significância estatística na melhoria da OS para doentes aleatorizados para nivolumab quando comprado com o grupo da escolha do investigador. A curva de Kaplan-Meier para a OS encontra-se na Figura 21. Os resultados de eficácia encontram-se na Tabela 31.

Figura 21: Curvas de Kaplan-Meier da OS (CA209141)



Número de doentes em risco

Nivolumab									
240	169	132	98	76	45	27	12	3	
Escolha do investigador									
121	88	51	32	22	9	4	3	0	

- Nivolumab 3 mg/kg (acontecimentos: 184/240), mediana e IC 95%: 7,72 (5,68; 8,77)
- -▲- - Escolha do investigador (acontecimentos: 105/121), mediana e IC 95%: 5,06 4,04; 6,24)

Tabela 31: Resultados de eficácia (CA209141)

	nivolumab (n = 240)	escolha do investigador (n = 121)
Sobrevivência global		
Acontecimentos	184 (76,7%)	105 (86,8%)
Taxa de risco ^a (IC 95%)		0,71 (0,55; 0,90)
Valor-p ^b		0,0048
Mediana (IC 95%) (meses)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Taxa (IC 95%) aos 6 meses	56,5 (49,9; 62,5)	43,0 (34,0; 51,7)
Taxa (IC 95%) aos 12 meses	34,0 (28,0; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Taxa (IC 95%) aos 18 meses	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)

	nivolumab (n = 240)	escolha do investigador (n = 121)
Sobrevivência livre de progressão		
Acontecimentos	204 (85,0%)	104 (86,0%)
Taxas de risco		0,87
IC 95%		(0,69; 1,11)
Valor-p		0,2597
Mediana (IC 95%) (meses)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Taxa (IC 95%) aos 6 meses	21,0 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Taxa (IC 95%) aos 12 meses	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)
Resposta objetiva confirmada^c		
(IC 95%)	32 (13,3%) (9,3; 18,3)	7 (5,8%) (2,4; 11,6)
Taxa de probabilidades (IC 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%)
Mediana de tempo para resposta		
Meses (intervalo)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
Duração mediana da resposta		
Meses (intervalo)	9,7 (2,8-20,3+)	4,0 (1,5+-8,5+)

^a Conduzido a partir de um modelo estratificado de riscos proporcionais.

^b Valor-p é derivado de um teste de *log-rank* estratificado por cetuximab prévio; o nível da significância do limite de eficácia de O'Brien-Fleming correspondente é 0,0227.

^c No grupo de nivolumab verificaram-se dois doentes com RCs e sete doentes com RPs, que apresentavam níveis de expressão de PD-L1 tumoral < 1%.

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

Doentes com expressão tumoral de PD-L1 por todos os níveis de expressão predefinidos em nivolumab, demonstraram maior probabilidade de sobrevivência melhorada quando comparado com o grupo da escolha do investigador. A magnitude dos benefícios da OS foi consistente para níveis de expressão tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ ou $\geq 10\%$ (ver tabela 32).

Tabela 32: OS pela expressão de PD-L1 tumoral (CA209141)

Expressão de PD-L1	OS pela expressão de PD-L1 tumoral		Taxa de risco não estratificada (IC 95%)
	nivolumab	escolha do investigador	
	Número de acontecimentos (numero de doentes)		
< 1%	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54; 1,29)
$\geq 1\%$	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37; 0,77)
$\geq 5\%$	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32; 0,80)
$\geq 10\%$	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34; 0,95)

Numa análise exploratória *post-hoc* utilizando-se um ensaio não validado, tanto a expressão de PD-L1 pelas células tumorais como a expressão de PD-L1 tumoral por células imunitárias foram analisadas relativamente à magnitude do efeito do tratamento de nivolumab quando comparado com a escolha do investigador. Esta análise mostrou que não só a expressão de PD-L1 pelas células tumorais mas também a expressão de PD-L1 tumoral por células imunitárias pareceram estar associadas com o benefício de nivolumab relativamente à escolha do investigador (ver tabela 33). Devido ao número reduzido de doentes nos subgrupos, e na natureza exploratória da análise, não é possível retirar conclusões definitivas a partir destes dados.

Tabela 33: Eficácia pelas células tumorais e pela expressão tumoral de PD-L1 nas células imunitárias

	Mediana da OS ^a (meses)		Mediana da PFS ^a (meses)		ORR (%)	
	Taxa de risco ^b (IC 95%)		Taxa de risco ^b (IC 95%)		(IC 95%) ^c	
	nivolumab	escolha do investigador	nivolumab	Escolha do investigador	nivolumab	escolha do investigador
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ células imunitárias abundantes associadas ao tumor^d (61 nivolumab, 47 escolha do investigador)	9,10 0,43 (0,28; 0,67)	4,60	3,19 0,48 (0,31; 0,75)	1,97	19,7 (10,6; 31,8)	0 (0; 7,5)
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ células imunitárias raras associadas ao tumor^d (27 nivolumab, 14 escolha do investigador)	6,67 0,89 (0,44; 1,80)	4,93	1,99 0,93 (0,46; 1,88)	2,04	11,1 (2,4; 29,2)	7,1 (0,2; 33,9)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ células imunitárias abundantes associadas ao tumor^d (43 nivolumab, 25 escolha do investigador)	11,73 0,67 (0,38; 1,18)	6,51	2,10 0,96 (0,55; 1,67)	2,73	18,6 (8,4; 33,4)	12,0 (2,5; 31,2)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ células imunitárias raras associadas ao tumor^d (27 nivolumab, 10 escolha do investigador)	3,71 1,09 (0,50; 2,36)	4,85	1,84 1,91 (0,84; 4,36)	2,12	3,7 (< 0,1; 19,0)	10,0 (0,3; 44,5)

^a A OS e a PFS foram estimadas utilizando-se o método de Kaplan-Meier.

^b A taxa de risco em cada subgrupo derivou de um modelo de riscos proporcionais de Cox com o tratamento como a única covariável.

^c Intervalo de confiança para o ORR calculado, utilizando-se o método Clopper-Pearson.

^d PD-L1+ células imunitárias associadas ao tumor, no ambiente tumoral foram avaliadas qualitativamente, e caracterizadas como "numerosas", "intermediárias", e "raras" com base na avaliação pelo patologista. Os grupos das "numerosas" e "intermediárias" foram combinados de forma a definir o grupo "abundante".

Os doentes com a avaliação da localização primária do cancro da orofaringe pelo investigador foram testados para o PVH (determinado por imunohistoquímica p16 [IHC]). O benefício da OS foi observado independentemente do estado do PVH (PVH-positivo: Taxa de risco = 0,63; IC 95%: 0,98, 1,04, PVH-negativo: Taxa de risco = 0,64; IC 95%: 0,40, 1,03, e PVH-desconhecido: Taxa de Risco = 0,78; IC 95%: 0,55, 1,10).

As notificações dos resultados dos doentes foram avaliadas utilizando-se o EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, e o nível 3 EQ-5D. Em mais de 15 semanas de seguimento, os doentes tratados com nivolumab exibiram uma notificação de resultados estável, enquanto que os doentes a

administrar a terapêutica escolhida pelo investigador exibiram declínios significativos no funcionamento (por exemplo, físico, funcional, social) e no estado de saúde, assim como na sintomatologia (por exemplo, fadiga, dispneia, perda de apetite, dor, problemas sensoriais, problemas de contacto social). Os dados das notificações dos resultados dos doentes devem ser interpretados no contexto de um desenho de estudo aberto e, portanto, devem ser avaliados cuidadosamente.

Carcinoma urotelial

Tratamento do carcinoma urotelial avançado

Estudo de fase 2 sem ocultação (CA209275)

A segurança e eficácia de nivolumab 3 mg/kg como agente único no tratamento de doentes com carcinoma urotelial, localmente avançado ou metastático, foi avaliado num estudo de fase 2, multicêntrico, de braço único e sem ocultação (CA209275).

O estudo inclui doentes (18 anos ou mais) que apresentassem progressão de doença durante ou após regimes de quimioterapia contendo platina em situação de doença avançada ou metastática, ou em que se verificou progressão de doença nos 12 meses após tratamento neo-adjuvante ou adjuvante com quimioterapia contendo platina. Os doentes apresentaram um estado funcional de 0 ou 1 e foram incluídos independentemente do estado de PD-L1 tumoral. Doentes com metástases cerebrais ativas ou metástases leptomeníngeas, doença autoimune ativa, ou condições médicas que requirem imunossupressão sistémica foram excluídos do estudo. Foram excluídos doentes com metástases hepáticas que receberam mais de 2 linhas prévias de quimioterapia.

Um total de 270 doentes que receberam nivolumab 3 mg/kg administrado por via endovenosa durante 60 minutos a cada 2 semanas com um seguimento mínimo de 8,3 meses, foram avaliados quanto à eficácia. O tratamento foi continuado desde que observado benefício clínico ou até que o tratamento deixasse de ser tolerado. As primeiras avaliações do tumor foram realizadas 8 semanas após o início do tratamento e continuaram a cada 8 semanas até às 48 semanas, depois a cada 12 semanas até progressão de doença ou descontinuação do tratamento, o que ocorrer mais tarde. A avaliação tumoral foi mantida após a descontinuação do tratamento em doentes que descontinuaram a terapêutica por outras razões que não a progressão de doença. Foi permitido o tratamento para além da avaliação inicial de progressão de doença definida de acordo com o RECIST, versão 1.1, caso o doente apresentasse benefício clínico, não apresentasse progressão rápida de doença, e tolerasse o fármaco do estudo tal como determinado pelo investigador. O critério de avaliação primário de eficácia foi a ORR tal como determinado pelo BICR. Medidas adicionais de eficácia incluíram duração da resposta, PFS e OS.

A idade mediana foi de 66 anos (intervalo: 38 a 90) com 55% \geq 65 anos de idade e 14% \geq 75 anos de idade. A maioria dos doentes eram caucasianos (86%) e do género masculino (78%). A pontuação do estado funcional ECOG no basal foi 0 (54%) ou 1 (46%).

Tabela 34: Resultados de eficácia (CA209275)^a

	nivolumab (n = 270)
Resposta objetiva confirmada	54 (20,0%)
(IC 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 de resposta^b	
Meses (intervalo)	10,4 (1,9 ⁺ -12,0 ⁺)
Mediana de tempo até resposta	
Meses (intervalo)	1,9 (1,6; 7,2)

		nivolumab (n = 270)
Sobrevivência livre de progressão		
Acontecimentos (%)		216 (80%)
Mediana (IC 95%) meses		2,0 (1,9; 2,6)
Taxa aos 6 meses (IC 95%)		26,1 (20,9; 31,5)
Sobrevivência global^c		
Acontecimentos (%)		154 (57%)
Mediana (IC 95%) meses		8,6 (6,05; 11,27)
Taxa aos (IC 95% CI) 12 meses		41,0 (34,8; 47,1)
Nível de expressão tumoral de PD-L1		
		< 1%
		≥ 1%
Resposta objetiva confirmada (IC 95%)		
	16% (10,3; 22,7) n=146	25% (17,7; 33,6) n = 124
Duração mediana de resposta Meses (intervalo)		
	10,4 (3,7; 12,0 ⁺)	Não atingido (1,9 ⁺ ; 12,0 ⁺)
Sobrevivência livre de progressão		
Mediana (IC 95%) meses	1,9 (1,8; 2,0)	3,6 (1,9; 3,7)
Taxa aos 6 meses (IC 95%)	22,0 (15,6; 29,2)	30,8 (22,7; 39,3)
Sobrevivência global		
Mediana (IC 95%) meses	5,9 (4,37; 8,08)	11,6 (9,10; NE)
Taxa aos 12 meses (IC 95%)	34,0 (26,1; 42,1)	49,2 (39,6; 58,1)

^{“+”} indica uma observação censurada.

^a seguimento mediano de 11,5 meses.

^b Dados instáveis devido à duração limitada da resposta.

^c inclui 4 mortes relacionadas com o medicamento: 1 pneumonite, 1 falência respiratória aguda, 1 falência respiratória, e 1 falência cardiovascular.

NE: não-estimável

Verificou-se a partir de resultados de uma análise exploratória *post-hoc* que em doentes com expressão tumoral PD-L1 reduzida (por ex. < 1%) ou sem expressão, outras características dos doentes podem contribuir para o resultado clínico (por ex. metástases hepáticas, metástases viscerais, hemoglobina no basal < 10g/dl e um estado de desempenho de ECOG = 1).

Estudo de fase 1/2 sem ocultação (CA209032)

O CA209032 foi um estudo de fase 1/2, aberto, multi-coorte, sem ocultação, que incluiu uma coorte de 78 doentes (incluindo 18 doentes que receberam um tratamento cruzado com nivolumab 3 mg/kg em associação com ipilimumab 1 mg/kg) com critérios de inclusão semelhantes aos do estudo CA209275, tratados com nivolumab em monoterapia a 3 mg/kg para carcinoma urotelial. Num seguimento mínimo de 9 meses, a avaliação do investigador confirmou que a ORR foi de 24,4% (IC 95%: 15,3; 35,4). A duração mediana da resposta não foi atingida (intervalo: 4,4-16,6⁺ meses). A mediana da OS foi de 9,7 meses (IC 95%: 7,26; 16,16) e a taxa estimada de OS foi de 69,2% (IC: 57,7; 78,2) aos 6 meses e 45,6% (IC: 34,2; 56,3) aos 12 meses.

Tratamento adjuvante do carcinoma urotelial

Estudo de fase 3 aleatorizado de nivolumab adjuvante vs. placebo (CA209274)

A segurança e eficácia de nivolumab em monoterapia para o tratamento adjuvante do carcinoma urotelial foram avaliadas num estudo de fase 3 multicêntrico, aleatorizado, controlado por placebo, em dupla ocultação (CA209274). O estudo incluiu doentes (idade igual ou superior a 18 anos) após ressecção radical do carcinoma urotelial músculo invasivo com origem na bexiga ou vias urinárias superiores (pélvis renal ou uréter) e que estejam em risco elevado de recorrência. O critério de estadiamento patológico do carcinoma urotelial músculo invasivo que define os doentes de risco

elevado foi ypT2-ypT4a ou ypN⁺ para doentes adultos que receberam quimioterapia neoadjuvante com cisplatina e que não eram elegíveis ou que recusaram quimioterapia adjuvante com cisplatina. O estudo incluiu doentes independentemente do estado PD-L1, com pontuação do estado funcional ECOG de 0 ou 1 (foi permitida pontuação ECOG de 2 para os doentes não elegíveis para a quimioterapia neoadjuvante com cisplatina). A expressão celular tumoral PD-L1 foi determinada usando o ensaio PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Foram excluídos do estudo os doentes com doença autoimune ativa, conhecida ou suspeita, doentes que tinham sido tratados com quimioterapia, radiação, medicamentos biológicos para o cancro, terapia intravesical ou terapia investigacional nos 28 dias da primeira administração do tratamento do estudo.

Foi aleatorizado um total de 709 doentes para receber ou nivolumab 240 mg (n = 353) cada 2 semanas ou placebo (n = 356) cada 2 semanas até à recorrência ou toxicidade não aceitável durante uma duração de tratamento máxima de 1 ano. Destes, 282 doentes tiveram expressão celular tumoral de PD-L1 $\geq 1\%$; 140 no braço de nivolumab e 142 no braço de placebo. A aleatorização foi estratificada por estado nodal patológico (N⁺ vs. N0/x com < 10 nódulos removidos vs. N0 com ≥ 10 nódulos removidos), expressão celular tumoral PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ /indeterminada), e utilização da quimioterapia neoadjuvante com cisplatina. As avaliações imagiológicas tumorais foram realizadas cada 12 semanas desde a data da primeira dose até à semana 96, depois cada 16 semanas desde a semana 96 até à semana 160, depois cada 24 semanas até à não recorrência no trato urotelial ou descontinuação do tratamento (o que ocorresse posteriormente) durante um máximo de 5 anos. Os critérios de avaliação primários de eficácia foram a sobrevivência livre de doença (*disease-free survival*, DFS) em todos os doentes aleatorizados e DFS nos doentes aleatorizados com expressão celular tumoral PD-L1 $\geq 1\%$. DFS foi definida como o tempo entre a data de aleatorização e a data da primeira recorrência documentada avaliada pelo investigador (trato urotelial localizado, trato não urotelial localizado ou à distância), ou morte (de qualquer causa), o que ocorrer primeiro. Os critérios de avaliação secundária de eficácia incluíram a sobrevivência global (*overall survival*, OS).

As características basais foram geralmente equilibradas entre os grupos de tratamento. Nos doentes com expressão celular tumoral PD-L1 $\geq 1\%$, a mediana da idade foi 66 anos (intervalo: 34 - 92 anos), 76% eram do sexo masculino e 76% eram caucasianos. Oitenta e dois por cento tinham carcinoma da bexiga músculo invasivo (MIBC), 18% tinham carcinoma urotelial das vias superiores (pélvis renal e uréter), 42% dos doentes receberam previamente cisplatina como neoadjuvante, 45% dos doentes eram N⁺ na ressecção radical, os doentes tinham pontuação do estado funcional ECOG de 0 (61%), 1 (37%), ou 2 (2%), e 7% dos doentes tinham hemoglobina < 10 g/dl.

Na análise interina pré-especificada primária nos doentes com expressão celular tumoral PD-L1 $\geq 1\%$ (seguimento mínimo de 6,3 meses e mediana de seguimento de 22,1 meses para o braço de nivolumab), o estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na DFS para os doentes aleatorizados para nivolumab em comparação com placebo. A mediana da DFS determinada pelo investigador não foi alcançada (IC 95%: 21,19; N.A.) para o nivolumab *versus* 8,41 meses (IC 95%: 5,59; 21,19) para o placebo, HR 0,55 (98,72% IC: 0,35; 0,85), valor-p = 0,0005. A análise primária da DFS incluiu a censura de novos tratamentos anti-cancro. Os resultados da DFS com e sem censura de novos tratamentos anti-cancro foram consistentes.

Numa análise da DFS descritiva atualizada em doentes com expressão celular tumoral PD-L1 $\geq 1\%$ (seguimento mínimo de 11,4 meses e mediana do seguimento de 25,5 meses para o braço do nivolumab), foi confirmada a melhoria da DFS.

Os resultados de eficácia desta análise descritiva atualizada encontram-se na Tabela 35 e Figura 22.

Tabela 35: Resultados de eficácia nos doentes com células tumorais PD-L1 \geq 1% (CA209274)

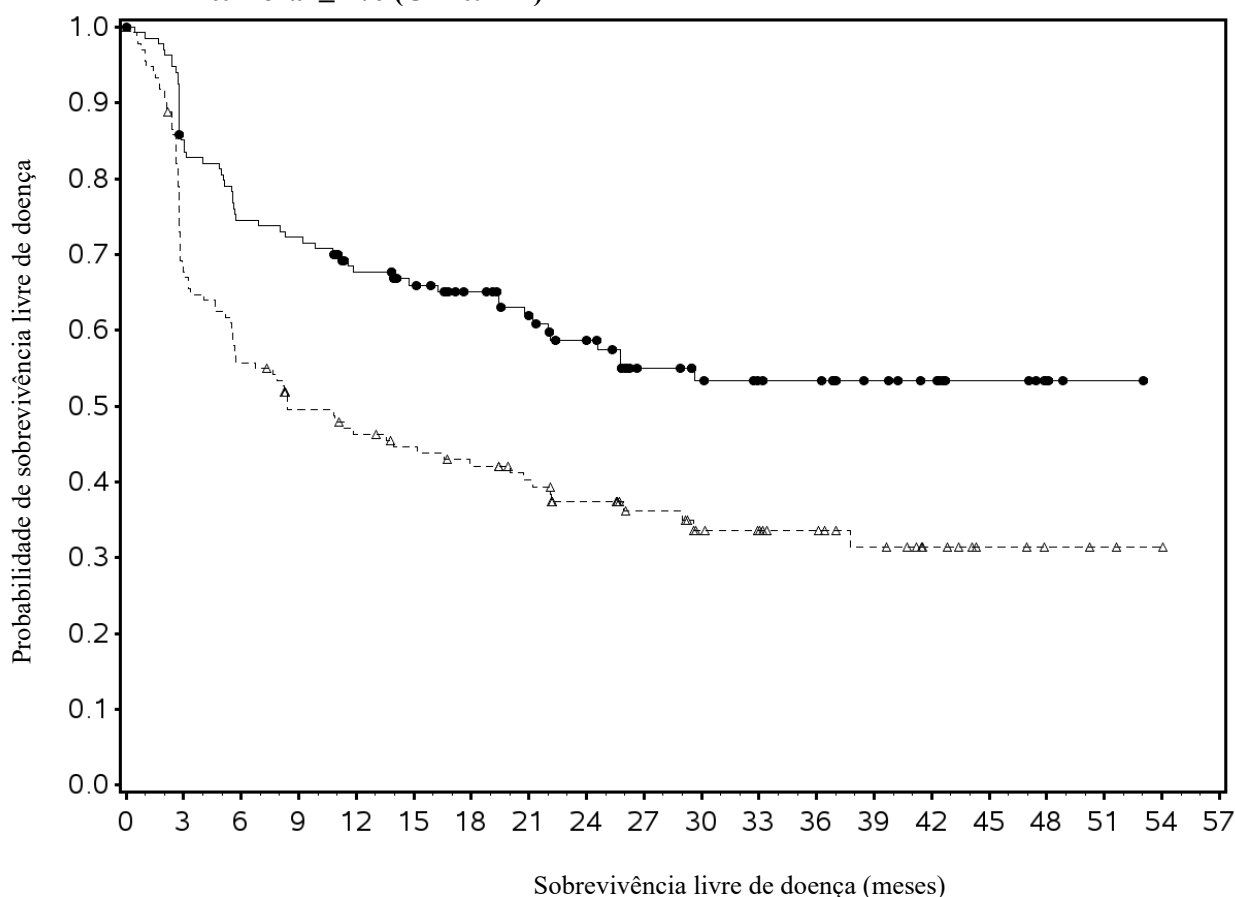
	nivolumab (n = 140)	placebo (n = 142)
Sobrevivência livre de doença		
Seguimento mínimo 11,4 meses		
Acontecimentos (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Taxa de risco (IC 95%) ^a	0,53 (0,38; 0,75)	
Mediana (IC 95%) (meses) ^b	NA (22,11; NE)	8,41 (5,59; 20,04)
Taxa (IC 95%) aos 6 meses	74,5 (66,2; 81,1)	55,7 (46,8; 63,6)
Taxa (IC 95%) aos 12 meses	67,6 (59,0; 74,9)	46,3 (37,6; 54,5)
Taxa (IC 95%) aos 24 meses	58,6 (49,3; 66,9)	37,4 (29,0; 45,8)

NA: não atingido, NE: não estimável.

^a Modelo de risco proporcional estratificado Cox. Taxa de risco de nivolumab sobre placebo.

^b Com base estimativas Kaplan-Meier.

Figura 22: Curvas de Kaplan-Meier da DFS em doentes com expressão celular tumoral \geq 1% (CA209274)



Número de indivíduos em risco

Placebo	142	90	74	62	57	53	49	44	36	29	23	21	18	14	9	5	3	2	1	0
Nivolumab	140	113	99	96	85	75	67	58	50	38	33	30	29	22	19	8	3	1	0	0

---△--- Placebo (acontecimentos: 85/142), mediana e IC 95%: 8,41 (5,59; 20,04)

—■— Nivolumab (acontecimentos: 56/140), mediana e IC 95%: N.A. (22,11; N.A.)

Seguimento mínimo de 11,4 meses

Foram realizadas análises descritivas de subgrupos pré-especificadas exploratórias em doentes com base no tratamento prévio com cisplatina como neoadjuvante.

No subgrupo de doentes com expressão celular tumoral PD-L1 $\geq 1\%$ que tinham recebido previamente cisplatina como neoadjuvante (n = 118), a HR da DFS foi 0,37 (IC 95%: 0,22; 0,64) com mediana da DFS não atingida e 8,41 meses para os braços de nivolumab e placebo, respetivamente. No subgrupo de doentes com expressão celular tumoral PD-L1 $\geq 1\%$ que não tinham recebido previamente cisplatina como neoadjuvante (n = 164), a HR da DFS foi 0,69 (IC 95%: 0,44; 1,08) com mediana da DFS de 29,67 e 11,37 meses para os braços de nivolumab e placebo, respetivamente.

Carcinoma colorretal dMMR ou MSI-H

A segurança e eficácia de nivolumab 3 mg/kg em associação com ipilimumab 1 mg/kg para o tratamento de CRC dMMR ou MSI-H metastático foram avaliadas num estudo de fase 2, multicêntrico, sem ocultação, com um braço (CA209142).

O estudo incluiu doentes (idade igual ou superior a 18 anos) com estado dMMR ou MSI-H determinado localmente, que tivessem progressão da doença durante, após, ou que fossem intolerantes, a terapêutica prévia com fluoropirimidina e oxaliplatina ou irinotecano. Os doentes que tivessem o seu tratamento prévio mais recente adjuvante tinham de ter progredido durante ou nos 6 meses após completar a quimioterapia adjuvante. Os doentes com estado de desempenho ECOG de 0 ou 1 foram incluídos independentemente do estado tumoral PD-L1. Foram excluídos do estudo os doentes com metástases cerebrais ativas, doença autoimune ativa ou com condições médicas que requeriam imunossupressão sistémica.

Um total de 119 doentes foi tratado com nivolumab 3 mg/kg administrado por via intravenosa durante 60 minutos em associação com ipilimumab 1 mg/kg administrado por via intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas, durante 4 doses seguidas de nivolumab em monoterapia 3 mg/kg cada 2 semanas. O tratamento foi mantido enquanto foi observado benefício clínico ou até o tratamento não ser tolerado. Foram realizadas avaliações tumorais de acordo com RECIST versão 1.1 cada 6 semanas durante as primeiras 24 semanas e cada 12 semanas de seguida. O critério de avaliação primário foi a ORR avaliada pelo investigador. Os critérios de avaliação secundários foram ORR avaliado por BICR e taxa de controlo da doença. A análise da ORR incluiu duração e tempo para resposta. Os critérios de avaliação exploratórios incluíram PFS e OS.

A mediana da idade foi 58 anos (intervalo: 21-88) com 32% ≥ 65 anos de idade e 9% ≥ 75 anos de idade, 59% eram do sexo masculino e 92% eram caucasianos. O estado de desempenho ECOG no basal foi de 0 (45%) ou 1 (55%), 25% dos doentes tinham mutações BRAF, 37% tinham mutações KRAS, e em 12% era desconhecido. Dos 119 doentes tratados, 109 tinham recebido quimioterapia prévia baseada em fluoropirimidina no contexto metastático e 9 no contexto adjuvante. Antes da inclusão no estudo, dos 119 doentes tratados, 118 (99%) tinham recebido fluorouracil, 111 (93%) tinham recebido oxaliplatina, 87 (73%) tinham recebido irinotecano como parte de terapias prévias; 82 (69%) tinham recebido tratamento prévio com fluoropirimidina, oxaliplatina, e irinotecano. Vinte e três por cento, 36%, 24%, e 16% receberam 1, 2, 3, ou 4 ou mais terapias prévias, respetivamente, e 29% dos doentes tinha recebido um inibidor EGFR.

Os resultados de eficácia (seguimento mínimo de 46,9 meses; seguimento mediano de 51,1 meses) estão descritos na tabela 36.

Tabela 36: Resultados de eficácia (CA209142)*

	nivolumab + ipilimumab (n = 119)
Resposta objetiva confirmada, n (%)	77 (64,7)
(95% CI)	(55,4; 73,2)
Resposta completa (RC), n (%)	15 (12,6)
Resposta parcial (RP), n (%)	62 (52,1)
Doença estável (DE), n (%)	25 (21,0)
Duração da resposta	
Mediana (intervalo) meses	NA (1,4; 58,0+)
Mediana tempo para resposta	
Meses (intervalo)	2,8 (1,1; 37,1)

* por avaliação do investigador

“+” indica uma observação censurada.

NA = não alcançada

A ORR avaliada por BICR foi de 61,3% (IC 95%: 52,0; 70,1), incluiu taxa RC de 20,2% (IC 95%: 13,4; 28,5), taxa RP de 41,2% (IC 95%: 32,2; 50,6) e doença estável notificada em 22,7%. As avaliações BICR foram geralmente consistentes com a avaliação do investigador. Foram observadas respostas confirmadas independentemente do estado de mutação BRAF ou KRAS e dos níveis de expressão tumoral PD-L1.

Dos 119 doentes, 11 (9,2%) dos doentes tinham ≥ 75 anos. A ORR avaliada pelo investigador em doentes ≥ 75 anos foi 45,5% (IC 95%: 16,7; 76,6).

Carcinoma pavimentocelular do esófago

Estudo de fase 3 aleatorizado de nivolumab em monoterapia em doentes previamente tratados (ONO-4538-24/ CA209473)

A segurança e eficácia de nivolumab 240 mg em monoterapia para o tratamento do carcinoma pavimentocelular do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático foi avaliado num estudo de fase 3 aleatorizado, com controlo ativo, sem ocultação (ONO-4538-24/CA209473). O estudo incluiu doentes adultos (idade igual ou superior a 20 anos) refratários ou intolerantes a pelo menos um regime baseado na associação contendo fluoropirimidina e platina, e os doentes foram incluídos independentemente do nível de expressão tumoral PD-L1. Foram excluídos do estudo doentes que eram refratários ou intolerantes à terapêutica com taxanos, com metástases cerebrais sintomáticas ou que requeriam tratamento, com doença autoimune ativa, com condições médicas que requeriam imunossupressão sistémica e doentes com invasão tumoral aparente nos órgãos adjacentes ao esófago (por exemplo aorta ou aparelho respiratório).

Um total de 419 doentes foi aleatorizado 1:1 para receber ou nivolumab 240 mg administrado por via intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n = 210) ou escolha do investigador de quimioterapia com taxanos: ou docetaxel (n = 65) 75 mg/m² por via intravenosa cada 3 semanas, ou paclitaxel (n = 144) 100 mg/m² por via intravenosa uma vez por semana durante 6 semanas seguido de 1 semana de descanso. A aleatorização foi estratificada por localização (Japão vs. resto do mundo), número de órgãos com metástases (≤ 1 vs. ≥ 2) e expressão tumoral PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ ou indeterminada). O tratamento foi continuado até progressão da doença, avaliada pelo investigador por RECIST versão 1.1, ou toxicidade não aceitável. As avaliações tumorais foram realizadas cada 6 semanas durante 1 ano, e depois cada 12 semanas. Foi permitido o tratamento após avaliação inicial de progressão pelo investigador em doentes a receber nivolumab sem progressão rápida, com benefício avaliado pelo investigador, com tolerância ao tratamento, com estado funcional estável e para os quais o tratamento após progressão não atrasou uma intervenção iminente para prevenir complicações graves associadas a progressão da doença (por exemplo metástases cerebrais). O critério de avaliação primário de eficácia foi a OS. Os critérios de avaliação secundários de eficácia, OSS e PFS, foram avaliados pelo investigador. Foram realizadas análises pré-especificadas adicionais para avaliar a

eficácia por expressão tumoral PD-L1 num nível pré-definido de 1%. A expressão tumoral de PD-L1 foi determinada utilizando o ensaio IHC 28-8 pharmDx de PD-L1.

As características no basal foram geralmente equilibradas entre os dois grupos. A mediana da idade foi 65 anos (intervalo: 33 - 87), 53% tinham idade \geq 65 anos, 10% tinham idade \geq 75 anos, 87% eram do sexo masculino, 96% eram Asiáticos e 4% eram caucasianos. O estado de desempenho ECOG no basal foi 0 (50%) ou 1 (50%).

Com um seguimento mínimo de 17,6 meses, o estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS para os doentes aleatorizados para o nivolumab em comparação com a escolha do investigador de quimioterapia com taxanos. Os resultados de eficácia encontram-se na Tabela 37 e Figura 23.

Houve uma maior proporção de mortes nos primeiros 2.5 meses nos doentes no braço de nivolumab (32/210, 15,2%) em comparação com o braço de quimioterapia (15/209, 7,2%). Não foram identificados fatores específicos associados a morte precoce.

Tabela 37: Resultados de eficácia (ONO-4538-24/CA209473)

	nivolumab (n = 210)	escolha do investigador (n = 209)
Sobrevivência global^a		
Acontecimentos	160 (76%)	173 (83%)
Taxa de risco (95% IC) ^b	0,77 (0,62; 0,96)	
Valor-p ^c	0,0189	
Mediana (95% IC) (meses)	10,9 (9,2; 13,3)	8,4 (7,2; 9,9)
Taxa de resposta objetiva^{d,e}		
(95% IC)	33 (19,3%) (13,7; 26,0)	34 (21,5%) (15,4; 28,8)
Resposta completa	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Resposta parcial	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Doença estável	31 (18,1%)	65 (41,1%)
Mediana da duração da resposta (95% IC) (meses)	6,9 (5,4; 11,1)	3,9 (2,8; 4,2)
Sobrevivência livre de progressão^a		
Acontecimentos	187 (89%)	176 (84%)
Mediana (95% IC) (meses)	1,7 (1,5; 2,7)	3,4 (3,0; 4,2)
Taxa de risco (95% IC) ^b	1,1 (0,9; 1,3)	

^a Baseado na análise de ITT.

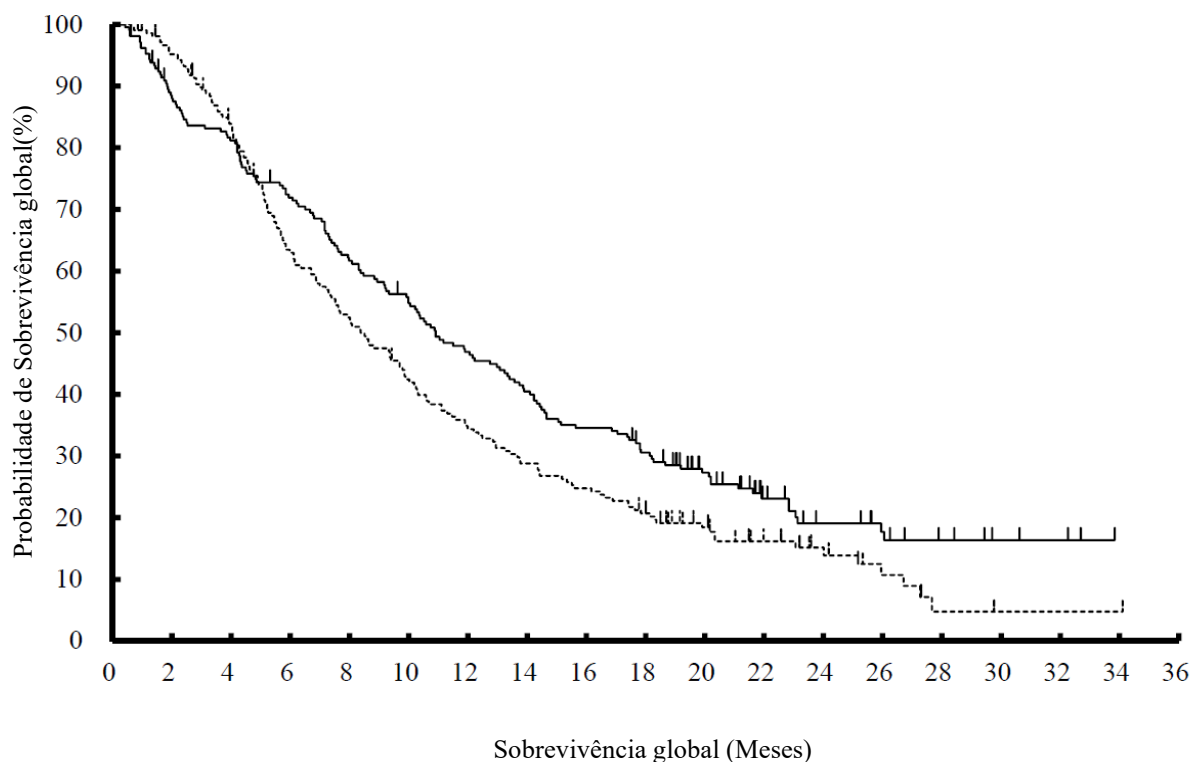
^b Baseado no modelo estratificado de risco proporcional.

^c Baseado no teste *log-rank* estratificado.

^d Baseado na análise do grupo de respostas avaliáveis, *Response Evaluable Set* (RES), n=171 no grupo do nivolumab e n=158 no grupo da escolha do investigador.

^e Não significativo, valor-p 0,6323.

Figura 23: Curvas de Kaplan-Meier da OS (ONO-4538-24/CA209473)



Número de indivíduos em risco

Nivolumab

210 182 167 147 126 111 95 82 70 60 43 25 17 13 7 4 3 0 0

Escolha do investigador

209 196 169 126 105 84 68 57 49 40 27 17 12 6 2 1 1 1 0

———— Nivolumab - - - - - Escolha do investigador

Dos 419 doentes, 48% tinham expressão tumoral PD-L1 \geq 1%. Os restantes 52% dos doentes tinham expressão tumoral PD-L1 $<$ 1%. A taxa de risco (HR) para a OS foi de 0,69 (95% IC: 0,51; 0,94) com medianas de sobrevivência de 10,9 e 8,1 meses para os braços de nivolumab e escolha do investigador para a quimioterapia com taxanos, respetivamente, no subgrupo tumoral positivo para PD-L1. No subgrupo do carcinoma pavimentocelular do esófago tumoral negativo para PD-L1, a HR para a OS foi de 0,84 (95% IC: 0,62; 1,14) com medianas de sobrevivência de 10,9 e 9,3 meses para os braços de nivolumab e quimioterapia, respetivamente.

Estudo de fase 3 aleatorizado de nivolumab em associação com ipilimumab vs. quimioterapia e nivolumab em associação com quimioterapia vs. quimioterapia como tratamento em primeira linha (CA209648)

A segurança e eficácia de nivolumab em associação com ipilimumab e de nivolumab em associação com quimioterapia foram avaliadas num estudo sem ocultação, com controlo ativo e aleatorizado (CA209648). O estudo incluiu doentes adultos (idade igual ou superior a 18 anos) com carcinoma pavimentocelular do esófago avançado irressecável, recorrente ou metastático não tratado previamente. Os doentes foram incluídos independentemente do estado tumoral PD-L1, e a expressão celular tumoral PD-L1 foi determinada utilizando o ensaio PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Os doentes tinham de ter carcinoma pavimentocelular ou carcinoma adenopavimentoso do esófago, não passível de quimiorradioterapia e/ou cirurgia. Foi permitido prévia quimioterapia, radioterapia ou quimiorradioterapia, adjuvante, neoadjuvante ou definitiva se administrada como parte de regime com intuito curativo antes da inclusão no ensaio. Os doentes que tiveram uma pontuação de desempenho inicial \geq 2, metástases cerebrais sintomáticas, doença autoimune ativa, que utilizaram corticosteróides ou imunossuppressores sistémicos, ou os doentes em risco elevado de hemorragia ou fistula devido à aparente invasão do tumor aos órgãos adjacentes ao tumor esofágico foram excluídos do estudo. A

aleatorização foi estratificada por estado celular tumoral PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ ou não determinado), região (este da Ásia vs. resto da Ásia vs. resto do mundo), estado do desempenho ECOG (0 vs. 1), e número de órgãos com metástases (≤ 1 vs. ≥ 2).

Um total de 970 doentes foi aleatorizado para receber ou nivolumab em associação com ipilimumab, (n = 325), nivolumab em associação com quimioterapia (n = 321), ou quimioterapia (n = 324). Destes, 473 doentes tinham expressão celular tumoral PD-L1 $\geq 1\%$, 158 no braço de nivolumab com ipilimumab, 158 no braço de nivolumab com quimioterapia, e 157 no braço de quimioterapia. Os doentes no braço de nivolumab com ipilimumab receberam nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas em associação com ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, e os doentes no braço de nivolumab com quimioterapia receberam nivolumab 240 mg cada 2 semanas nos dias 1 e 15, fluorouracilo 800 mg/m²/dia por via intravenosa nos dias 1 a 5 (durante 5 dias), e cisplatina 80 mg/m² por via intravenosa no dia 1 (de um ciclo de 4-semanas). Os doentes no braço de quimioterapia receberam fluorouracilo 800 mg/m²/dia por via intravenosa nos dias 1 a 5 (durante 5 dias), e cisplatina 80 mg/m² por via intravenosa no dia 1 (de um ciclo de 4-semanas). O tratamento continuou até progressão da doença, toxicidade não aceitável, ou até 24 meses. Foi permitido aos doentes no braço de nivolumab com ipilimumab que descontinuaram a terapia de associação devido a uma reação adversa atribuída ao ipilimumab que continuassem nivolumab como único agente. Aos doentes no braço de nivolumab com quimioterapia nos quais ou fluorouracilo e/ou cisplatina foram descontinuados, foi permitida a continuação de outros componentes do regime de tratamento.

As características basais foram geralmente equilibradas entre grupos de tratamento. Nos doentes com expressão celular tumoral PD-L1 $\geq 1\%$, a mediana da idade foi 63 anos (intervalo: 26-85), 8,2% tinham ≥ 75 anos de idade, 81,8% eram do sexo masculino, 73,1% eram asiáticos, e 23,3% eram caucasianos. Os doentes tinham confirmação histológica de carcinoma pavimentocelular (98,9%) ou de carcinoma adenopavimentoso (1,1%) no esófago. O estado de desempenho ECOG no basal foi 0 (45,2%) ou 1 (54,8%).

Nivolumab em associação com ipilimumab vs. quimioterapia

Os critérios de avaliação primários de eficácia foram PFS (por BICR) e OS avaliadas em doentes com expressão celular tumoral PD-L1 $\geq 1\%$. Os critérios de avaliação secundários de acordo com os testes hierárquicos pré-especificados incluíram OS, PFS (por BICR), e ORR (por BICR) em todos os doentes aleatorizados. As avaliações tumorais por RECIST v1.1 foram realizadas cada 6 semanas até e incluindo a semana 48, depois a cada 12 semanas.

Na análise primária pré-especificada, com um seguimento mínimo de 13,1 meses, o estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS nos doentes com expressão celular tumoral PD-L1 $\geq 1\%$. Os resultados de eficácia encontram-se na Tabela 38.

Tabela 38: Resultados de eficácia em doentes com células tumorais PD-L1 $\geq 1\%$ (CA209648)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	quimioterapia^a (n = 157)
Sobrevivência global		
Acontecimentos	106 (67,1%)	121 (77,1%)
Taxa de risco (IC 98,6%) ^b		0,64 (0,46; 0,90)
Valor-p ^c		0,0010
Mediana (IC 95%) (meses) ^d	13,70 (11,24; 17,02)	9,07 (7,69; 9,95)
Taxa (IC 95%) aos 12 meses ^d	57,1 (49,0; 64,4)	37,1 (29,2; 44,9)
Sobrevivência livre de progressão^e		
Acontecimentos	123 (77,8%)	100 (63,7%)
Taxa de risco (IC 98,5%) ^b		1,02 (0,73; 1,43)
Valor-p ^c		0,8958
Mediana (IC 95%) (meses) ^d	4,04 (2,40; 4,93)	4,44 (2,89; 5,82)
Taxa (IC 95%) aos 12 meses ^d	26,4 (19,5; 33,9)	10,5 (4,7; 18,8)

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)	quimioterapia^a (n = 157)
Taxa de resposta global, n (%)^e	56 (35,4)	31 (19,7)
(IC 95%)	(28,0; 43,4)	(13,8; 26,8)
Resposta completa	28 (17,7)	8 (5,1)
Resposta parcial	28 (17,7)	23 (14,6)
Duração da resposta^e		
Mediana (IC 95%) (meses) ^d	11,83 (7,10; 27,43)	5,68 (4,40; 8,67)
Intervalo	1,4 ⁺ ; 34,5 ⁺	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

^a Fluorouracilo e cisplatina.

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

^c Com base no teste estratificado *2-sided log-rank*.

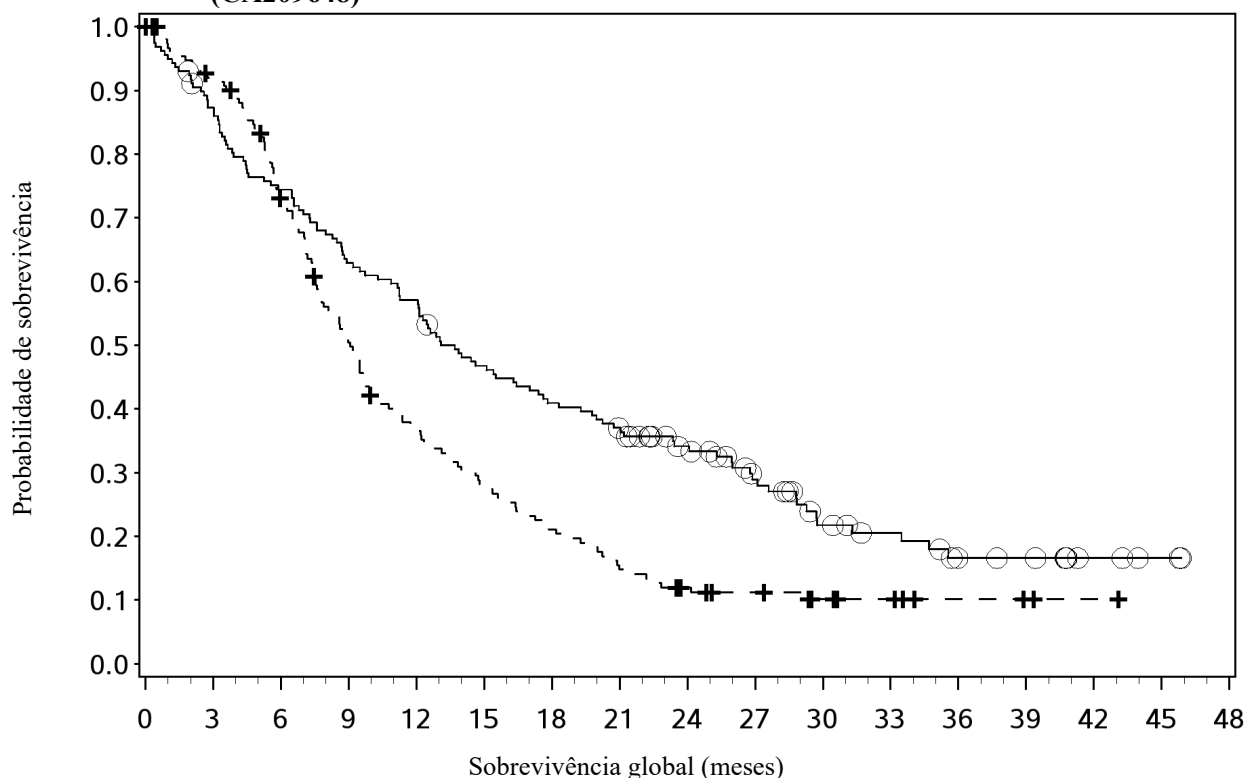
^d Com base nas estimativas Kaplan-Meier.

^e Avaliado por BICR.

Numa análise descritiva atualizada com seguimento mínimo de 20 meses, as melhorias na OS foram consistentes com a análise primária. A mediana da OS foi de 13,70 meses (IC 95%: 11,24; 17,41) para nivolumab com ipilimumab vs. 9,07 meses (IC 95%: 7,69; 10,02) para a quimioterapia (HR = 0,63; IC 95%: 0,49; 0,82). A mediana da PFS foi 4,04 meses (IC 95%: 2,40; 4,93) para nivolumab com ipilimumab vs. 4,44 meses (IC 95%: 2,89; 5,82) para a quimioterapia (HR = 1,02; IC 95%: 0,77; 1,34). A ORR foi de 35,4% (IC 95%: 28,0; 43,4) para nivolumab com ipilimumab vs. 19,7% (IC 95%: 13,8; 26,8) para a quimioterapia.

As curvas de Kaplan-Meier para a OS com um seguimento mínimo de 20 meses encontram-se na Figura 24.

Figura 24: Curvas de Kaplan-Meier da OS em doentes com células tumorais PD-L1 \geq 1% (CA209648)



Número de sujeitos em risco

Nivolumab + ipilimumab

158 136 116 98 89 72 63 55 43 31 20 16 10 9 4 2 0

Quimioterapia

157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0 0

—○— Nivolumab + ipilimumab (acontecimentos: 119/158), mediana e IC 95%: 13,70 (11,24; 17,41)

---+--- Quimioterapia (acontecimentos: 130/157), mediana e IC 95%: 9,07 (7,69; 10,02)

Com base nos dados *cut-off*: 23-Agosto-2021, seguimento mínimo de 20 meses

Nivolumab em associação com quimioterapia vs. quimioterapia

Os critérios de avaliação primários de eficácia foram PFS (por BICR) e OS em doentes com expressão celular tumoral PD-L1 \geq 1%. Os critérios de avaliação secundários de acordo com os testes hierárquicos pré-especificados incluíram OS, PFS (por BICR), e ORR (por BICR) em todos os doentes aleatorizados. As avaliações tumorais por RECIST v1.1 foram realizadas cada 6 semanas até e incluindo a semana 48, depois a cada 12 semanas.

Na análise primária pré-especificada, com um seguimento mínimo de 12,9 meses, o estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS e PFS nos doentes com expressão celular tumoral PD-L1 \geq 1%. Os resultados de eficácia encontram-se na Tabela 39.

Tabela 39: Resultados de eficácia em doentes com células tumorais PD-L1 \geq 1% (CA209648)

	nivolumab + quimioterapia (n = 158)	quimioterapia ^a (n = 157)
Sobrevivência global		
Acontecimentos	98 (62,0%)	121 (77,1%)
Taxa de risco (IC 99,5%) ^b		0,54 (0,37; 0,80)
Valor-p ^c		< 0,0001
Mediana (IC 95%) (meses) ^d	15,44 (11,93; 19,52)	9,07 (7,69; 9,95)
Taxa (IC 95%) aos 12 meses ^d	58,0 (49,8; 65,3)	37,1 (29,2; 44,9)

	nivolumab + quimioterapia (n = 158)	quimioterapia^a (n = 157)
Sobrevivência livre de progressão^e		
Acontecimentos	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Taxa de risco (IC 98,5%) ^b		0,65 (0,46; 0,92)
Valor-p ^c		0,0023
Mediana (IC 95%) (meses) ^d	6,93 (5,68; 8,34)	4,44 (2,89; 5,82)
Taxa (IC 95%) aos 12 meses ^d	25,4 (18,2; 33,2)	10,5 (4,7; 18,8)
Taxa de resposta global, n (%)^e		
(IC 95%)	84 (53,2) (45,1; 61,1)	31 (19,7) (13,8; 26,8)
Resposta completa	26 (16,5)	8 (5,1)
Resposta parcial	58 (36,7)	23 (14,6)
Duração da resposta^e		
Mediana (IC 95%) (meses) ^d	8,38 (6,90; 12,35)	5,68 (4,40; 8,67)
Intervalo	1,4 ⁺ ; 34,6	1,4 ⁺ ; 31,8 ⁺

^a Fluorouracilo e cisplatina.

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

^c Com base no teste estratificado *2-sided log-rank*.

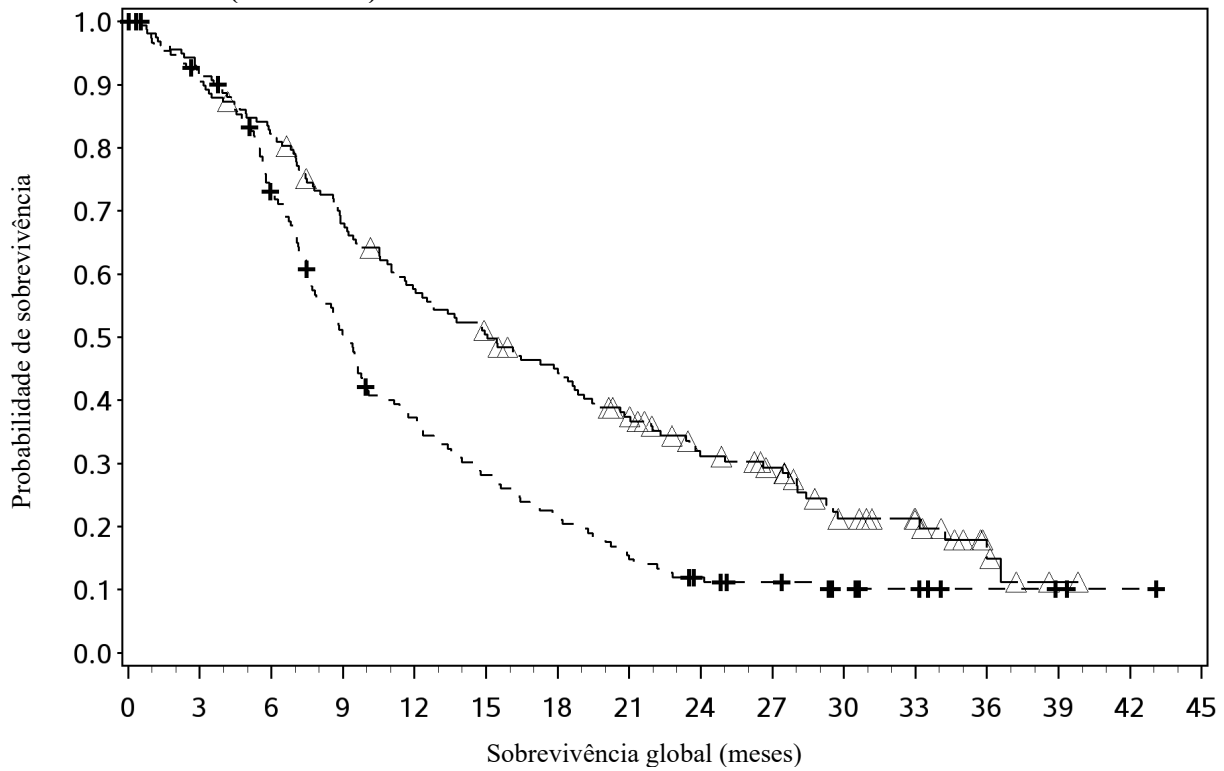
^d Com base nas estimativas Kaplan-Meier.

^e Avaliado por BICR

Numa análise descritiva atualizada com um seguimento mínimo de 20 meses, as melhorias na OS foram consistentes com a análise primária. A mediana da OS foi 15,05 meses (IC 95%: 11,93; 18,63) para nivolumab com a quimioterapia *vs.* 9,07 meses (IC 95%: 7,69; 10,02) para a quimioterapia (HR = 0,59; IC 95%: 0,46; 0,76). A mediana da PFS foi 6,93 meses (IC 95%: 5,68; 8,35) para nivolumab com a quimioterapia *vs.* 4,44 meses (IC 95%: 2,89; 5,82) para a quimioterapia (HR = 0,66; IC 95%: 0,50; 0,87). A ORR foi 53,2% (IC 95%: 45,1; 61,1) para nivolumab com a quimioterapia *vs.* 19,7% (IC 95%: 13,8; 26,8) para a quimioterapia.

As curvas de Kaplan-Meier para a OS e PFS com um seguimento mínimo de 20 meses encontram-se nas Figuras 25 e 26.

Figura 25: Curvas de Kaplan-Meier da OS em doentes com células tumorais PD-L1 \geq 1% (CA209648)



Número de sujeitos em risco

Nivolumab + quimioterapia

158 143 129 105 88 76 66 52 38 32 19 15 5 1 0 0

Quimioterapia

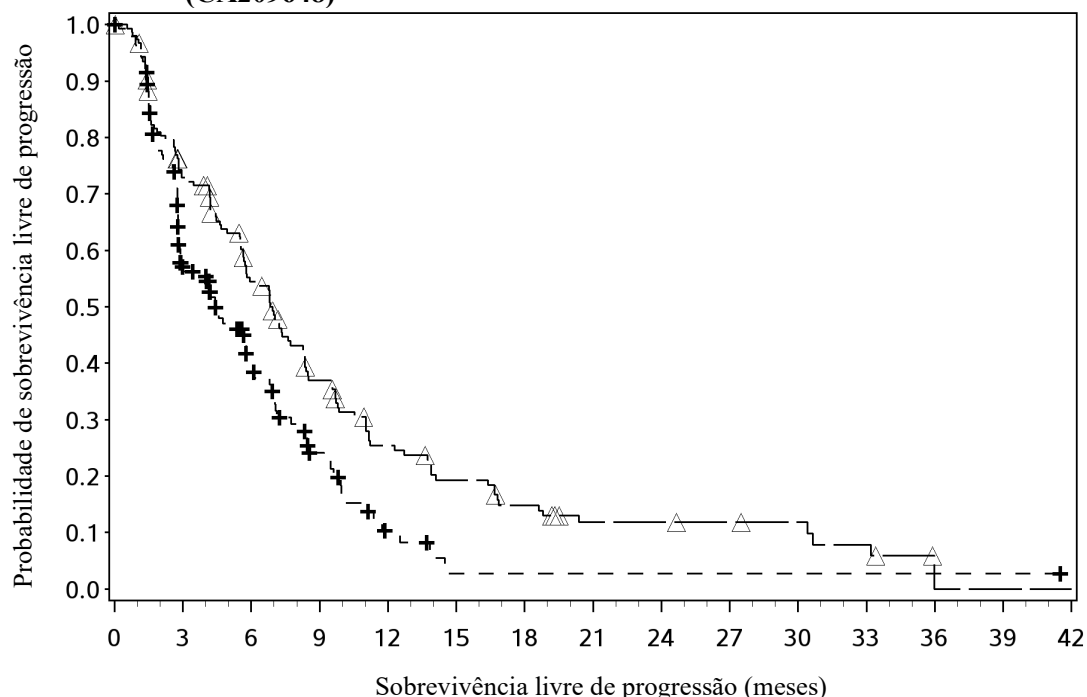
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumab + quimioterapia (acontecimentos: 118/158), mediana e IC 95%: 15,05 (11,93; 18,63)

---+--- Quimioterapia (acontecimentos: 130/157), mediana e IC 95%: 9,07 (7,69; 10,02)

Com base nos dados *cut-off*: 23-Agosto-2021, seguimento mínimo de 20 meses

Figura 26: Curvas de Kaplan-Meier da PFS em doentes com células tumorais PD-L1 \geq 1% (CA209648)



Número de indivíduos em risco

Nivolumab + quimioterapia

158 107 75 47 30 22 16 10 10 7 6 4 0 0 0

Quimioterapia

157 68 36 17 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0

---△--- Nivolumab + quimioterapia (acontecimentos: 123/158), mediana e IC 95%: 6,93 (5,65; 8,35)

---+--- Quimioterapia (acontecimentos: 101/157), mediana e IC 95%: 4,44 (2,89; 5,82)

Com base nos dados *cut-off*: 23-Agosto-2021, seguimento mínimo de 20 meses

Tratamento adjuvante do cancro do esófago ou da junção gastroesofágica

A segurança e eficácia de nivolumab em monoterapia para o tratamento adjuvante do cancro do esófago ou da junção gastroesofágica foi avaliado num estudo de fase 3 multicêntrico, aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação (CA209577). O estudo incluiu doentes adultos que tinham recebido quimiorradioterapia, seguida da ressecção cirúrgica completa do carcinoma nas 16 semanas antes da aleatorização, e que tinham doença patológica residual confirmada pelo investigador, com pelo menos ypN1 ou ypT1. Os doentes com estado funcional inicial \geq 2, que não receberam quimiorradioterapia concomitante antes da cirurgia, com doença ressecável de estágio IV, doença autoimune ativa, ou condições médicas que requeiram imunossupressão sistémica foram excluídos do estudo. Os doentes foram incluídos independentemente do nível de expressão tumoral PD-L1.

Um total de 794 doentes foi aleatorizado 2:1 para receber ou nivolumab 240 mg (n = 532) ou placebo (n = 262). Foi administrado aos doentes nivolumab por via intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas durante 16 semanas seguido de perfusão de 480 mg durante 30 minutos cada 4 semanas iniciando-se na semana 17. Foi administrado aos doentes placebo durante 30 minutos com o mesmo esquema posológico do que com nivolumab. A aleatorização foi estratificada por estado tumoral PD-L1 (\geq 1% vs. < 1% ou indeterminado ou não avaliável), estado patológico do nódulo linfático (positivo \geq ypN1 vs. negativo ypN0), e histologia (escamosa vs. adenocarcinoma). O tratamento continuou até recidiva da doença, toxicidade não aceitável, ou até 1 ano de duração total. O critério de avaliação primário de eficácia foi sobrevivência livre de doença (*disease-free survival*, DFS), avaliada pelo investigador, definida como o tempo entre a data de aleatorização e a data da primeira recidiva (local, regional, ou distante do local de ressecção primária) ou morte de qualquer causa, o que ocorrer

primeiro. Aos doentes em tratamento foi feita imagiologia para recidiva tumoral a cada 12 semanas durante 2 anos, e, no mínimo, um scan a cada 6 a 12 meses nos anos 3 a 5.

As características no basal foram geralmente equilibradas entre os dois grupos. A mediana da idade foi de 62 anos (intervalo: 26-86) com 36% \geq 65 anos de idade e 5% \geq 75 anos de idade. A maioria dos doentes eram caucasianos (82%) e do sexo masculino (85%). O estado de desempenho ECOG no basal foi 0 (58%) ou 1 (42%).

Na análise interina pré-especificada primária (mínimo de 6,2 meses e mediana de 24,4 meses de seguimento), o estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na DFS para os doentes aleatorizados para nivolumab em comparação com placebo. A mediana da DFS determinada pelo investigador foi 22,41 meses (IC 95%: 16,62; 34,00) para nivolumab *versus* 11,04 meses (IC 95%: 8,34; 14,32) para placebo, HR 0,69 (IC 96.4%: 0,56; 0,86), valor-p < 0,0003. A análise primária de DFS incluiu censura para novos tratamentos anti-cancro. Os resultados para DFS com e sem censura para novos tratamentos anti-cancro foram consistentes. Numa análise DFS descritiva atualizada com mínimo de 14 meses e mediana de 32,2 meses de seguimento, a melhoria de DFS foi confirmada. Os resultados de eficácia desta análise descritiva secundária estão na Tabela 40 e Figura 27.

Tabela 40: Resultados de eficácia (CA209577)

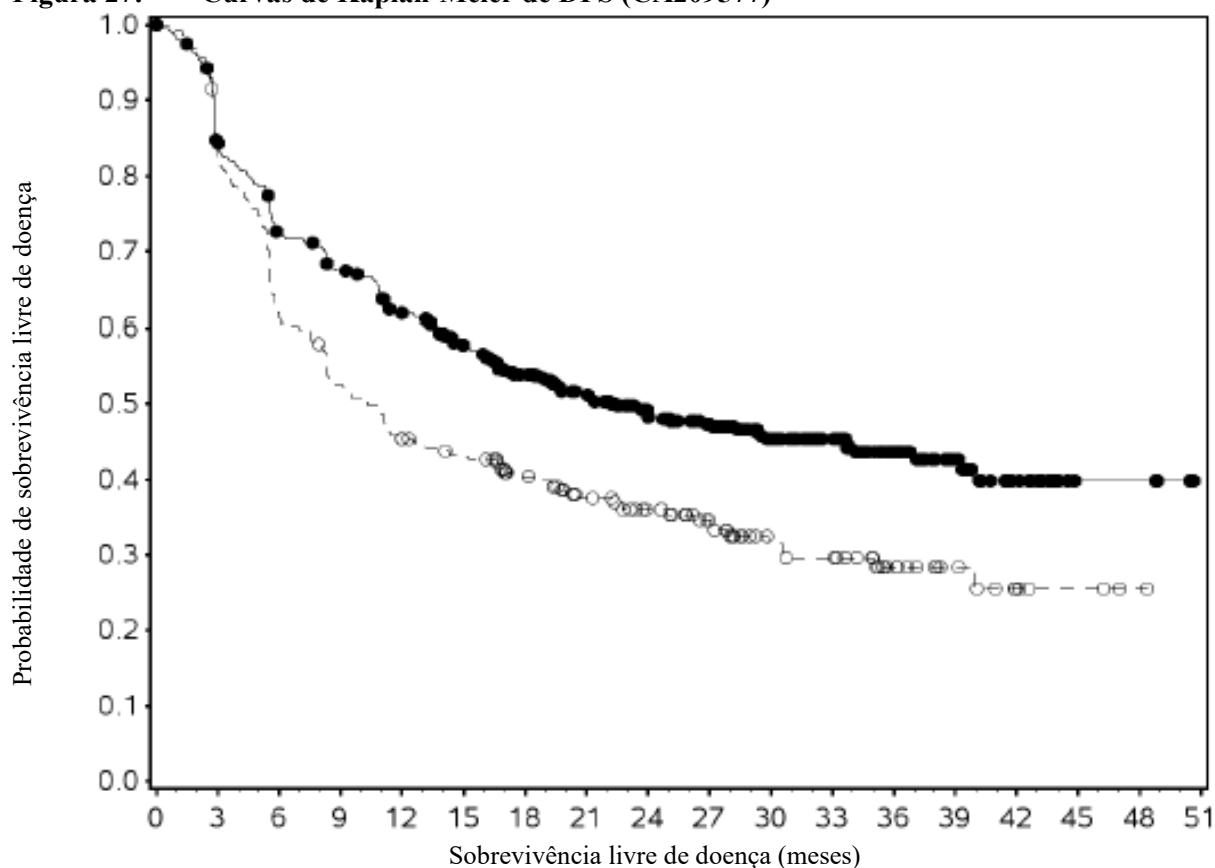
	nivolumab (n = 532)	placebo (n = 262)
Sobrevivência livre de doença^a com seguimento mínimo de 14 meses^c		
Acontecimentos (%)	268 (50)	171 (65)
Taxa de risco (IC 95%) ^b	0,67 (0,55; 0,81)	
Mediana (IC 95%) (meses)	22,4 (17,0; 33,6)	10,4 (8,3; 13,9)
Taxa (IC 95%) aos 6 meses	72,6 (68,5; 76,3)	61,5 (55,3; 67,1)
Taxa (IC 95%) aos 12 meses	61,8 (57,4; 65,8)	45,5 (39,3; 51,4)
Taxa (IC 95%) aos 24 meses	48,3 (43,7; 52,8)	36,0 (29,9; 42,0)

^a Baseado em todos os doentes aleatorizados.

^b Baseado num modelo de risco proporcional cox estratificado.

^c Análise descritiva baseada *cut-off* dados:18-Fev-2021.

Figura 27: Curvas de Kaplan-Meier de DFS (CA209577)



Número de indivíduos em risco

Nivolumab	532	433	371	342	307	272	228	194	160	137	106	84	57	34	19	4	4	0
Placebo	262	211	158	134	114	107	88	73	62	50	33	30	18	11	5	3	1	0

—■— Nivolumab (acontecimentos: 268/532), mediana e IC 95%: 22,41 (16,95; 33,64)

---○--- Placebo (acontecimentos: 171/262), mediana e IC 95%: 10,35 (8,31; 13,93)

Baseado *cut-off* dados: 18-Fev-2021, seguimento mínimo de 14 meses

Foi observado benefício DFS independentemente da histologia e expressão PD-L1.

Adenocarcinoma gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico

A segurança e eficácia de nivolumab 240 mg cada 2 semanas ou 360 mg cada 3 semanas em associação com quimioterapia (dose e esquema de nivolumab seleccionados dependem do regime de quimioterapia utilizado, ver abaixo) foram avaliadas num estudo de fase 3, sem ocultação, aleatorizado (CA209649). O estudo incluiu doentes adultos (18 anos de idade ou mais) com adenocarcinoma não tratado previamente, avançado ou metastático, gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico, sem tratamento sistémico prévio (incluindo inibidores HER2), e estado funcional ECOG 0 ou 1. Os doentes foram incluídos independentemente do estado PD-L1 das células do tumor e a expressão PDL-1 das células do tumor foi determinada utilizando o ensaio PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Foi realizada uma reclassificação retrospectiva do estado PD-L1 do tumor do doente por CPS utilizando as amostras retidas do tumor utilizadas para a aleatorização com base no PD-L1. Os doentes com tumores HER2-positivos conhecidos, que tinham estado funcional ECOG inicial ≥ 2 , metástases do sistema nervoso central não tratadas, ou doença autoimune ativa, conhecida ou suspeita, ou condições médicas que requeriam imunossupressão foram excluídos do estudo. Um total de 643 doentes com estado HER2 não determinado (40,3% da população do estudo) foi incluído no estudo. A aleatorização foi estratificada por estado PDL1 das células do tumor ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ ou indeterminado), região (Ásia vs. EUA vs. resto do mundo), estado funcional ECOG (0 vs. 1), e regime de quimioterapia. A quimioterapia

consistiu em FOLFOX (fluorouracilo, leucovorina and oxaliplatina) ou CapeOX (capecitabina e oxaliplatina).

Um total de 1581 doentes foi aleatorizado para receber ou nivolumab em associação com quimioterapia ou quimioterapia. Destes, 955 doentes tinham CPS PD-L1 ≥ 5 ; 473 no braço de nivolumab mais quimioterapia e 482 no braço de quimioterapia. Os doentes no braço de nivolumab mais quimioterapia receberam ou nivolumab 240 mg por perfusão intravenosa durante 30 minutos em associação com FOLFOX (oxaliplatina 85 mg/m², leucovorina 400 mg/m² e fluorouracilo 400 mg/m² por via intravenosa no dia 1 e fluorouracilo 1200 mg/m² por via intravenosa por perfusão contínua durante 24 horas diariamente ou de acordo com as orientação locais nos dias 1 e 2) cada 2 semanas, ou nivolumab 360 mg por perfusão intravenosa durante 30 minutos em associação com CapeOX (oxaliplatina 130 mg/m² por via intravenosa no dia 1 e capecitabina 1000 mg/m² por via oral duas vezes por dia nos dias 1-14) cada 3 semanas. O tratamento continuou até progressão da doença, toxicidade não aceitável, ou até 24 meses apenas para nivolumab. Nos doentes que receberam nivolumab mais quimioterapia e que descontinuaram a quimioterapia, a monoterapia com nivolumab foi permitida que fosse administrada a 240 mg cada 2 semanas, 360 mg cada 3 semanas ou 480 mg cada 4 semanas até 24 meses após o início do tratamento. As avaliações do tumor foram realizadas cada 6 semanas até e incluindo a semana 48, depois cada 12 semanas de seguida.

As características iniciais foram geralmente balanceadas entre os grupos de tratamento. Nos doentes com CPS PD-L1 ≥ 5 , a mediana da idade foi 62 anos (intervalo: 18-90), 11% tinham ≥ 75 anos de idade, 71% eram do sexo masculino, 25% eram Asiáticos e 69% eram caucasianos. O estado funcional ECOG inicial foi 0 (42%) ou 1 (58%). As localizações do tumor foram distribuídas como gástrico (70%), junção gastroesofágica (18%) e esofágico (12%).

Os critérios de avaliação primários de eficácia foram a PFS (por BICR) e OS avaliadas em doentes com CPS PD-L1 ≥ 5 com base no PD-L1 IHC 28-8 pharmDX. Os critérios de avaliação secundários de acordo com teste hierárquico pré-especificado foram OS em doentes com CPS PD-L1 ≥ 1 e em todos os doentes aleatorizados; medidas adicionais incluíram ORR (BICR) em CPS PD-L1 ≥ 5 e todos os doentes aleatorizados. Na análise pré-especificada primária, com um seguimento mínimo de 12,1 meses, o estudo demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS e na PFS em doentes com CPS PD-L1 ≥ 5 . A mediana da OS foi 14,4 meses (IC 95%: 13,1; 16,2) para nivolumab em associação com quimioterapia vs. 11,1 meses (IC 95%: 10,0; 12,1) para quimioterapia (HR = 0,71; IC 98,4%: 0,59; 0,86; valor p < 0,0001). A mediana da PFS foi 7,69 meses (IC 95%: 7,03; 9,17) para nivolumab em associação com quimioterapia vs. 6,05 meses (IC 95%: 5,55; 6,90) para quimioterapia (HR = 0,68; IC 98%: 0,56; 0,81; valor p < 0,0001). A ORR foi 60% (IC 95%: 55; 65) para nivolumab em associação com quimioterapia vs. 45% (IC 95%: 40; 50) para quimioterapia.

Numa análise descritiva atualizada com um seguimento mínimo de 19,4 meses, as melhorias na OS foram consistentes com a análise primária. Os resultados de eficácia estão na Tabela 41, e nas Figuras 28 e 29.

Tabela 41: Resultados de eficácia em doentes com CPS PD-L1 ≥ 5 (CA209649)

	nivolumab + quimioterapia (n = 473)	quimioterapia (n = 482)
Seguimento mínimo de 19,4 meses ^a		
Sobrevivência global		
Acontecimentos	344 (73%)	397 (82%)
Taxa de risco (IC 95%) ^b	0,69 (0,60; 0,81)	
Mediana (IC 95%) (meses) ^c	14,4 (13,1; 16,3)	11,1 (10,0; 12,1)
Taxa (IC 95%) aos 12 meses	57,3 (52,6; 61,6)	46,4 (41,8; 50,8)
Sobrevivência livre de progressão^d		
Acontecimentos	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Taxa de risco (IC 95%) ^b	0,68 (0,59; 0,79)	
Mediana (IC 95%) (meses) ^c	8,31 (7,03; 9,26)	6,05 (5,55; 6,90)
Taxa (IC 95%) aos 12 meses	36,3 (31,7; 41,0)	21,9 (17,8; 26,1)

	nivolumab + quimioterapia (n = 473)	quimioterapia (n = 482)
Taxa de resposta objetiva, n^{d,e}	227/378 (60%)	176/390 (45%)
(IC 95%)	(54,9, 65,0)	(40,1; 50,2)
Resposta completa	12,2%	6,7%
Resposta parcial	47,9%	38,5%
Duração da resposta^{d,e}		
Mediana (IC 95%) (meses) ^e	9,69 (8,25; 12,22)	6,97 (5,62; 7,85)

^a Análise descritiva com base nos dados de *cut-off*: 04-Jan-2021.

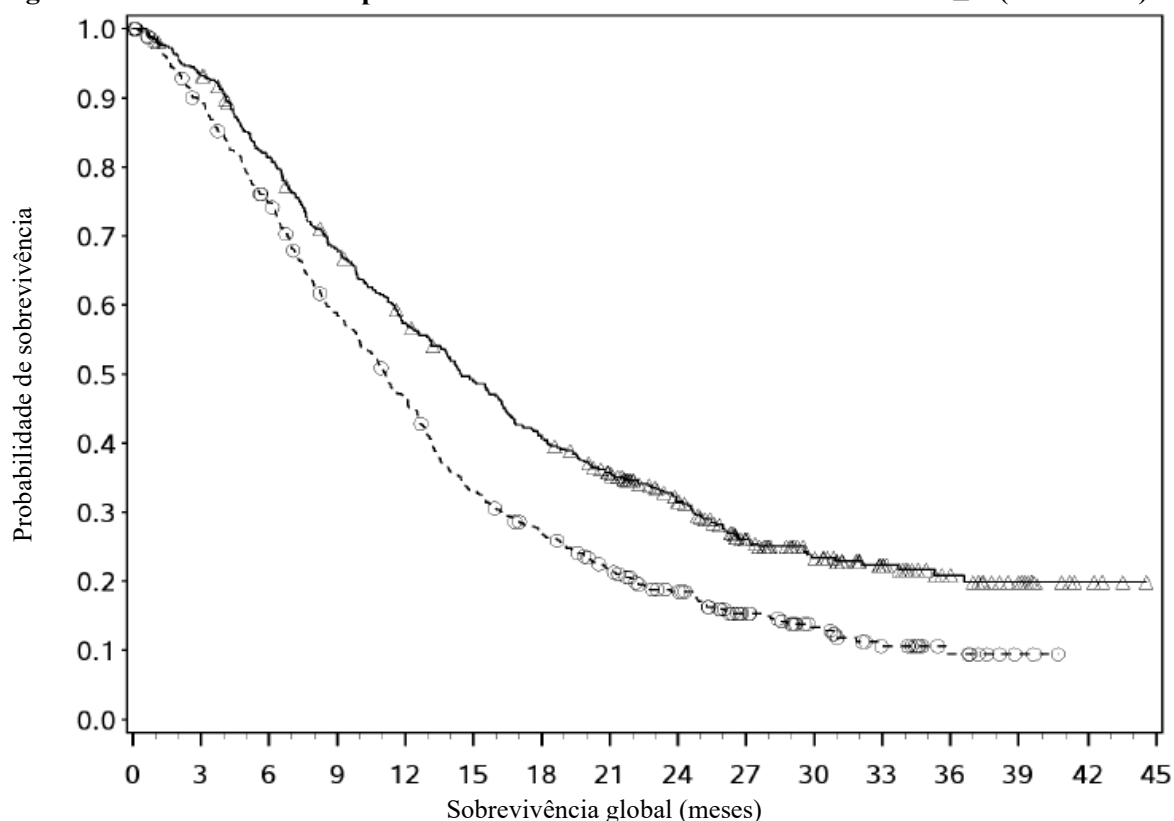
^b Com base no modelo taxa de risco proporcional estratificado *long Cox*.

^c Estimativa Kaplan-Meier.

^d Confirmado por BICR.

^e Com base nos doentes com doença inicial mensurável.

Figura 28: Curvas de Kaplan-Meier da OS em doentes com CPS PD-L1 ≥ 5 (CA209649)



Número de indivíduos em risco

Nivolumab + quimioterapia

473 439 378 314 263 223 187 155 118 78 56 37 23 13 4 0

Quimioterapia

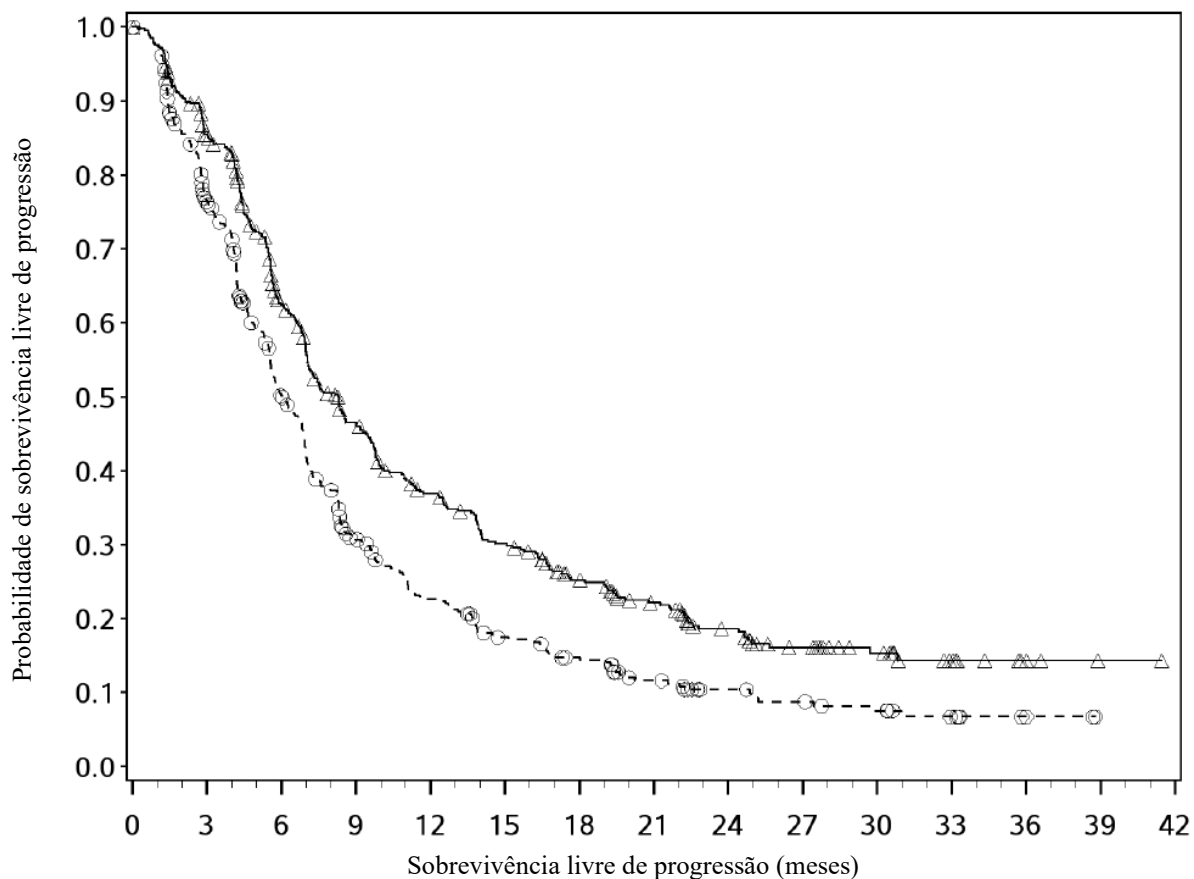
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + quimioterapia (acontecimentos: 344/473), mediana e IC 95%: 14,42 (13,14; 16,26)

---○--- Quimioterapia (acontecimentos: 397/482), mediana e IC 95%: 11,10 (10,02; 12,09)

Seguimento mínimo de 19,4 meses

Figura 29: Curvas de Kaplan-Meier da PFS em doentes com CPS PD-L1 ≥ 5 (CA209649)



Número de indivíduos em risco

Nivolumab + quimioterapia

473 386 259 186 143 115 88 67 47 31 20 11 4 1 0

Quimioterapia

482 328 202 114 81 58 46 30 20 16 12 7 3 0 0

—△— Nivolumab + quimioterapia (acontecimentos: 342/473), mediana e IC 95%: 8,31 (7,03; 9,26)

---○--- Quimioterapia (acontecimentos: 397/482), mediana e IC 95%: 6,05 (5,55; 6,90)

Seguimento mínimo de 19,4 meses

População pediátrica

Estudo de fase 1/2 sem ocultação (CA209070)

O estudo CA209070 foi um estudo de fase 1/2 sem ocultação, de braço único, de confirmação e aumento de dose, de nivolumab como agente único e em associação com ipilimumab em doentes pediátricos e doentes jovens adultos com tumores hematológicos ou sólidos, recorrentes ou refratários, incluindo neuroblastoma, osteossarcoma, rabdomiossarcoma, sarcoma de Ewing, melanoma avançado, LHc e linfoma não-Hodgkin (LNH). Dos 126 doentes tratados, 97 eram doentes pediátricos com idades entre 12 meses a < 18 anos. Dos 97 doentes pediátricos, 64 foram tratados com nivolumab em monoterapia (3 mg/kg administrados por via intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas) e 33 foram tratados com nivolumab em associação com ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg ou 3 mg/kg administrado por via intravenosa durante 60 minutos em associação com ipilimumab 1 mg/kg administrado por via intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas nas primeiras 4 doses, seguido de nivolumab 3 mg/kg em monoterapia cada 2 semanas). Os doentes receberam nivolumab em monoterapia numa mediana de 2 doses (intervalo: 1; 89) ou nivolumab em associação com ipilimumab numa mediana de 2 doses (intervalo: 1; 24). Os principais critérios de avaliação primários foram a segurança, a tolerabilidade e a atividade antitumoral, avaliada pelas ORR e OS descritivas.

Dos 64 doentes pediátricos tratados com nivolumab em monoterapia, 60 eram doentes com respostas avaliáveis (melanoma n = 1, tumores sólidos n = 47 e tumores hematológicos n = 12). Nos 48 doentes pediátricos com melanoma ou tumores sólidos com respostas avaliáveis, não foram observadas respostas objetivas. Nos 12 doentes pediátricos com tumores hematológicos com respostas avaliáveis, a ORR foi 25,0% (IC 95%: 5,5; 57,2), incluindo 1 resposta completa em LHc e 2 respostas parciais, uma em LHc e outra em LNH. Nas análises descritivas dos 64 doentes pediátricos tratados com nivolumab em monoterapia, a mediana da OS foi de 6,67 meses (IC 95%: 5,98; NA): 6,14 meses (IC 95%: 5,39; 24,67) para doentes com melanoma ou tumores sólidos e não atingida para doentes com tumores hematológicos.

Entre os 30 doentes pediátricos com respostas avaliáveis tratados com nivolumab em associação com ipilimumab (tumores sólidos para além de apenas melanoma), não foram observadas respostas objetivas. Para os 33 doentes pediátricos tratados com nivolumab em associação com ipilimumab, a mediana da OS foi de 8,25 meses (IC 95%: 5,45; 16,95) numa análise descritiva.

Estudo de fase 1b/2 sem ocultação (CA209908)

O estudo CA209908 foi um estudo clínico sem ocultação, de braços sequenciais, de fase 1b/2 de nivolumab em monoterapia e de nivolumab em associação com ipilimumab em doentes pediátricos e doentes adultos jovens com malignidades primárias de grau elevado do SNC, incluindo glioma pontino intrínseco difuso (*diffuse intrinsic pontine glioma*, DIPG), glioma de grau elevado, meduloblastoma, ependimoma e outros subtipos de malignidades recorrentes do SNC de grau elevado (por ex., pineoblastoma, tumor teratóide/rabdóide atípico, e tumores embrionários do SNC). Dos 151 doentes pediátricos (de ≥ 6 meses a < 18 anos de idade) incluídos no estudo, 77 foram tratados com nivolumab em monoterapia (3 mg/kg cada 2 semanas) e 74 foram tratados com nivolumab em associação com ipilimumab (3 mg/kg nivolumab seguidos de 1 mg/kg ipilimumab, cada 3 semanas durante 4 doses, seguido de nivolumab em monoterapia 3 mg/kg cada 2 semanas). Os critérios de avaliação primários de eficácia foram OS no grupo de DIPG e, para todos os outros tipos de tumor, PFS avaliada pelo investigador com base no critério RANO. A mediana da OS no grupo DIPG foi de 10,97 meses (80% IC: 9,92; 12,16) nos doentes tratados com nivolumab em monoterapia e 10,50 meses (80% IC: 9,10; 12,32) nos doentes tratados com nivolumab em associação com ipilimumab. Para todos os outros tipos de tumor pediátrico do SNC estudados, a mediana da PFS variou de 1,23 a 2,35 meses nos doentes tratados com nivolumab em monoterapia e de 1,45 a 3,09 meses nos doentes tratados com nivolumab em associação com ipilimumab. Não foram observadas respostas objetivas no estudo com a exceção de um doente com ependimoma tratado com nivolumab em monoterapia que teve uma resposta parcial. Os resultados de OS, PFS, e ORR observados no estudo CA209908 não sugerem benefício clinicamente significativo em relação ao que poderá ser esperado nestas populações de doentes.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com nivolumab em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de tumores malignos do tecido linfóide (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Segurança e eficácia em doentes idosos

Não foram notificadas diferenças quanto à segurança ou eficácia entre idosos (≥ 65 anos) e doentes mais jovens (< 65 anos). Os dados relativos a doentes com CCECP, melanoma adjuvante e cancro do esófago ou da junção gastroesofágica adjuvante com 75 anos ou mais, são demasiado limitados para que se possam tirar conclusões acerca desta população. Dados de doentes com LHc e 65 anos ou mais, são muito limitados para tirar conclusões sobre esta população. Os dados de doentes com MPM mostraram uma taxa superior de reações adversas graves e de taxa de descontinuação devido a reações adversas em doentes com 75 anos ou mais (68% e 35%, respetivamente) em relação a todos os doentes que receberam nivolumab em associação com ipilimumab (54% e 28%, respetivamente).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nivolumab em monoterapia

A farmacocinética (PK) de nivolumab é linear no intervalo de doses de 0,1 a 10 mg/kg. A média geométrica da depuração (Cl), a semi-vida terminal, e a exposição média em estado estacionário a

3 mg/kg cada 2 semanas de nivolumab foram de 7,9 ml/h, 25,0 dias, e 86,6 µg/ml, respetivamente, baseada numa análise PK de uma população.

A Cl de nivolumab em doentes com LHC foi aproximadamente 32% inferior em relação à dos doentes com CPNPC. Em relação ao melanoma avançado, a Cl basal de nivolumab em doentes submetidos a tratamento adjuvante de melanoma foi aproximadamente 40% mais baixa assim como a Cl em estado estacionário, que foi aproximadamente 20% mais baixa. Com os dados de segurança disponíveis, estas diminuições na Cl não foram clinicamente significativas.

A via metabólica de nivolumab não foi caracterizada. É expectável que nivolumab seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos por via catabólica, da mesma forma que a IgG endógena.

Nivolumab em associação com ipilimumab

Quando nivolumab 1 mg/kg foi administrado em associação com ipilimumab 3 mg/kg, a Cl de nivolumab aumentou em 29% e a Cl de ipilimumab aumentou em 9%, o que não foi considerado clinicamente relevante. Quando nivolumab 3 mg/kg foi administrado em associação com ipilimumab 1 mg/kg, a Cl de nivolumab aumentou em 1% e a Cl de ipilimumab diminuiu em 1,5%, o que não foi considerado clinicamente relevante.

Quando administrado em associação com ipilimumab, a Cl de nivolumab aumentou em 20% na presença de anticorpos anti-nivolumab e a Cl de ipilimumab aumentou em 5,7% na presença de anticorpos anti-nivolumab. Estas alterações não foram consideradas clinicamente relevantes.

Nivolumab em associação com ipilimumab e quimioterapia

Quando nivolumab 360 mg foi administrado em associação com ipilimumab 1 mg/kg e com 2 ciclos de quimioterapia, a Cl de nivolumab diminuiu aproximadamente 10% e a Cl do ipilimumab aumentou aproximadamente 22%, o que não foi considerado clinicamente relevante.

Populações especiais

A análise PK da população sugere que não há diferença entre a Cl de nivolumab com base na idade, sexo, raça, tipo de tumor sólido, tamanho do tumor, e compromisso hepático. Embora o estado ECOG, a taxa de filtração glomerular basal (*glomerular filtration rate*, GFR), a albumina, o peso corporal, e o compromisso hepático ligeiro, tenham um efeito na Cl de nivolumab, o efeito não foi clinicamente significativo.

População pediátrica

Para nivolumab em monoterapia, espera-se que as exposições de nivolumab em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com um peso de, pelo menos, 50 kg sejam comparáveis às verificadas em doentes adultos que recebem a dose recomendada. Recomenda-se a administração de doses baseadas no peso corporal em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com um peso inferior a 50 kg.

Para nivolumab em associação com ipilimumab, espera-se que as exposições de nivolumab e ipilimumab em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos sejam comparáveis às verificadas em doentes adultos que recebem a dose recomendada.

Compromisso renal

O efeito do compromisso renal na Cl de nivolumab foi avaliado em doentes com compromisso renal ligeiro (GFR < 90 e ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), moderado (GFR < 60 e ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179), ou grave (GFR < 30 e ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) em comparação com o de doentes com função renal normal (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n = 342) numa análise PK da população. Não foram encontradas diferenças clinicamente significativas na Cl de nivolumab entre doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado e doentes com função renal normal. Os dados de doentes com compromisso renal grave são demasiado limitados para definir conclusões nesta população (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

O efeito do compromisso hepático na *Cl* de nivolumab foi avaliado em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total $1,0 \times$ a $1,5 \times$ LSN ou AST $>$ LSN como definida usando os critérios do *National Cancer Institute* para a disfunção hepática; n = 92) em comparação com o de doentes com função hepática normal (bilirrubina total e AST \leq LSN; n = 804) numa análise PK da população. Não foram encontradas diferenças clinicamente significativas na *Cl* de nivolumab entre doentes com compromisso hepático ligeiro e função hepática normal. Nivolumab não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina total $>$ $1,5 \times$ a $3 \times$ LSN e qualquer valor de AST) ou grave (bilirrubina total $>$ $3 \times$ LSN e qualquer valor de AST) (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em modelos murinos de gravidez o bloqueio da sinalização PD-L1 tem demonstrado interromper a tolerância para o feto e aumentado a perda fetal. Os efeitos de nivolumab no desenvolvimento pré-natal e pós-natal foram avaliados em macacos que receberam nivolumab duas vezes por semana desde o início da organogénese no primeiro trimestre até ao parto, em níveis de exposição 8 ou 35 vezes superiores aos observados na dose clínica de 3 mg/kg de nivolumab (com base na AUC). Verificou-se um aumento de perda fetal dependente da dose e aumento da mortalidade neonatal a partir do terceiro trimestre.

A restante descendência das fêmeas tratadas com nivolumab sobreviveu até ao término da gravidez sem sinais clínicos relacionados com o tratamento, alterações no desenvolvimento normal, efeitos no peso dos órgãos, nem alterações patológicas macro ou microscópicas. Os resultados para os índices de crescimento, tal como para os parâmetros teratogénicos, neurocomportamentais, imunológicos e clínicos patológicos ao longo do período de 6 meses pós-natal foram comparáveis aos do grupo de controlo. Contudo, com base no seu mecanismo de ação, a exposição fetal a nivolumab pode aumentar o risco de desenvolvimento de doenças imunitárias ou alterar a resposta imunitária normal, tendo sido notificadas doenças imunitárias em ratinhos *knockout* PD-1.

Não foram realizados estudos de fertilidade com nivolumab.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio di-hidratado
Cloreto de sódio
Manitol (E421)
Ácido pentético (Dietilenotriamina do ácido penta acético)
Polissorbato 80 (E433)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos. A perfusão de OPDIVO não deve ser administrada concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos

Após preparação da perfusão

A estabilidade química e física durante a utilização desde o tempo de preparação foi demonstrada da seguinte forma (os tempos incluem o período de administração):

Preparação da perfusão	Estabilidade química e física durante a utilização	
	Conservação de 2°C a 8°C protegido da luz	Conservação a temperatura ambiente ($\leq 25^{\circ}\text{C}$) e com luz ambiente
Sem diluição ou diluição com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)	30 dias	24 horas (do total de 30 dias de conservação)
Diluição com solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%)	7 dias	8 horas (do total de 7 dias de conservação)

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão preparada, independentemente do solvente, deve ser utilizada imediatamente. Caso não seja utilizada imediatamente, os tempos e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem exceder 7 dias a 2°C a 8°C ou 8 horas (do total de 7 dias de conservação) a temperatura ambiente ($\leq 25^{\circ}\text{C}$). Deve ser assegurada manipulação asséptica durante a preparação da perfusão (ver secção 6.6).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C–8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O frasco para injetáveis fechado pode ser conservado a temperatura ambiente controlada até 25 °C com luz ambiente até 48 horas.

Condições de conservação do medicamento após preparação da perfusão, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

4 ml de concentrado num frasco para injetáveis de 10 ml (vidro do tipo I) com rolha (borracha de butilo revestida) e um selo de abertura fácil azul escuro (alumínio). Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

10 ml de concentrado num frasco para injetáveis de 10 ml (vidro do tipo I) com rolha (borracha de butilo revestida) e um selo de abertura fácil cinzento (alumínio). Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

12 ml de concentrado num frasco para injetáveis de 25 ml (vidro do tipo I) com rolha (borracha de butilo revestida) e um selo de abertura fácil azul (alumínio). Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

24 ml de concentrado num frasco para injetáveis de 25 ml (vidro do tipo I) com rolha (borracha de butilo revestida) e um selo de abertura fácil vermelho mate (alumínio). Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A preparação deve ser realizada por pessoal treinado de acordo com as boas práticas, especialmente em relação à assepsia.

Preparação e administração

Cálculo da dose:

Pode ser necessário mais do que um frasco para injetáveis de concentrado de OPDIVO para administrar a dose total ao doente.

Nivolumab em monoterapia

A dose prescrita para o doente adulto é de 240 mg ou 480 mg independentemente do peso corporal dependendo da indicação (ver secção 4.2).

Melanoma (avançado ou tratamento adjuvante) em adolescentes. A dose prescrita para adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com um peso de, pelo menos, 50 kg é de 240 mg ou 480 mg. Para adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e com um peso inferior a 50 kg, a dose prescrita é administrada em mg/kg. Com base nesta dose prescrita, calcular a dose total a ser administrada.

- A dose total de nivolumab em mg = o peso do doente em kg × a dose prescrita em mg/kg.
- O volume de concentrado de OPDIVO para preparar a dose (ml) = dose total de nivolumab em mg, dividida por 10 (a concentração de OPDIVO é de 10 mg/ml).

Nivolumab em associação com ipilimumab

A dose prescrita para o doente é em mg/kg. Com base nesta dose prescrita, calcular a dose total a ser administrada (ver indicações acima).

Nivolumab em associação com ipilimumab no MPM

A dose prescrita para o doente é de 360 mg independentemente do peso corporal.

Nivolumab em associação com ipilimumab no carcinoma pavimentocelular do esófago

A dose prescrita para o doente pode ser baseada no peso corporal (3 mg/kg) ou 360 mg independentemente do peso corporal.

Nivolumab em associação com quimioterapia no CPCNP ressecável

A dose prescrita para o doente é de 360 mg administrados independentemente do peso corporal.

Nivolumab em associação com quimioterapia no carcinoma pavimentocelular do esófago

A dose prescrita para o doente é de 240 mg ou 480 mg independentemente do peso corporal.

Nivolumab em associação com quimioterapia no adenocarcinoma gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico

A dose prescrita para o doente é de 360 mg ou 240 mg administrados independentemente do peso corporal.

Nivolumab em associação com ipilimumab e quimioterapia

A dose prescrita para o doente é de 360 mg administrados independentemente do peso corporal.

Nivolumab em associação com cabozantinib

A dose prescrita para o doente é de nivolumab 240 mg ou 480 mg administrados independentemente do peso corporal.

Preparação da perfusão

Assegurar manipulação asséptica durante a preparação da perfusão.

OPDIVO pode ser utilizado para administração intravenosa:

- sem diluição, após ser transferido para um recipiente de perfusão utilizando uma seringa estéril apropriada; ou

- após diluição de acordo com as seguintes instruções:
 - a concentração final para perfusão deve estar entre 1 e 10 mg/ml
 - o volume total de perfusão não pode exceder 160 ml. Para doentes com peso inferior a 40 kg o volume total de perfusão não pode exceder 4 ml por quilograma de peso corporal do doente.

Para diluir o concentrado de OPDIVO, pode ser utilizado quer:

- solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%); ou
- solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%)

ETAPA 1

- Inspeccionar o concentrado de OPDIVO quanto a partículas ou alteração de cor. Não agitar o frasco para injetáveis. O concentrado de OPDIVO é um líquido límpido a opalescente, incolor a amarelo pálido. Deite fora o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, descolorada, ou caso contenha partículas, para além de algumas partículas translúcidas a brancas.
- Retirar o volume necessário de concentrado de OPDIVO utilizando uma seringa estéril apropriada.

ETAPA 2

- Transferir o concentrado para um frasco para injetáveis estéril de vidro ou recipiente para administração intravenosa (PVC ou poliolefina).
- Se aplicável, diluir com o volume necessário de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Para facilitar a preparação, o concentrado pode também ser transferido diretamente para um saco pré-cheio contendo o volume apropriado de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%).
- Misturar suavemente a perfusão por rotação manual. Não agitar.

Administração

A perfusão de OPDIVO não pode ser administrada por via intravenosa rápida nem como injeção em bólus.

Administrar a perfusão de OPDIVO por via intravenosa durante um período de 30 ou 60 minutos dependendo da dose.

A perfusão de OPDIVO não deve ser perfundido simultaneamente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos. Para a perfusão utilizar uma linha de perfusão separada.

Utilizar um recipiente de perfusão e um filtro em linha estéril, não pirogénico, de baixa ligação às proteínas (tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm).

A perfusão de OPDIVO é compatível com recipientes de PVC e poliolefinas, frascos para injetáveis de vidro, conjuntos de perfusão em PVC e filtros em linha com membrana de polietersulfona com tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm

No final da perfusão de nivolumab, fazer correr na linha a solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%).

Eliminação

Não conserve para reutilização qualquer porção não utilizada de solução para perfusão. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1014/001
EU/1/15/1014/002
EU/1/15/1014/003
EU/1/15/1014/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de junho de 2015
Data da última renovação: 23 de Abril de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricante da substância ativa de origem biológica

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlanda

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes encontram-se publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
 - Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM deve assegurar que em cada Estado Membro onde o OPDIVO é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores expectáveis a prescrever e a utilizar OPDIVO tenham acesso a/sejam fornecidos com o cartão de alerta para o doente.

- **O cartão de alerta para o doente** deve conter as seguintes mensagens-chave:
- Que o tratamento com OPDIVO pode aumentar o risco de:
 - Pneumonite imunitária
 - Colite imunitária
 - Hepatite imunitária
 - Nefrite imunitária e disfunção renal
 - Endocrinopatias imunitárias
 - Reações adversas cutâneas imunitárias
 - Outras RAM imunitárias
- Sinais ou sintomas de questões de segurança e quando deverá ser consultado um Profissional de Saúde
- Detalhes dos contactos do prescriptor de OPDIVO
- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
1. Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): Para melhor esclarecer a contribuição de ipilimumab para a eficácia e toxicidade do regime de associação de nivolumab e ipilimumab, o Titular da AIM deve realizar e apresentar os resultados de um estudo clínico aleatorizado comparando a eficácia e segurança da associação de nivolumab e ipilimumab face a nivolumab em monoterapia em doentes adultos não tratados previamente com carcinoma de células renais avançado de risco intermédio/alto e com um espetro adequado de níveis de expressão de PD-L1. Este estudo deve ser conduzido de acordo com um protocolo acordado.	31 outubro 2024
2. Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): Para melhor caracterizar a eficácia de nivolumab como tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro do esófago ou da junção gastroesofágica, o Titular da AIM deve submeter os dados de OS da segunda análise interina e a análise final de OS do estudo de Fase III CA209577.	Até 30 setembro 2024
3. Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): Para melhor caracterizar a eficácia de nivolumab como tratamento neoadjuvante de adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas, o Titular da AIM deve submeter os dados de OS da análise final de OS do estudo de Fase 3 CA209816.	Até 30 junho 2025
4. Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): Para melhor caracterizar a eficácia de nivolumab como tratamento adjuvante de adultos com carcinoma urotelial músculo invasivo, o titular da AIM deve submeter os dados de OS da 2ª AI e a análise final de OS do estudo de Fase 3 CA209274 na população PD-L1 \geq 1%.	Até 31 dezembro 2027
5. Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): Para melhor caracterizar a eficácia de nivolumab como tratamento adjuvante de melanoma em estágio IIB ou IIC em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, o titular da AIM deve submeter os dados de OS da primeira análise de OS interina do estudo de Fase III CA20976K.	Até 31 março 2029

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

OPDIVO 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão
nivolumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de concentrado contém 10 mg de nivolumab.
Cada frasco para injetáveis de 4 ml contém 40 mg de nivolumab.
Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de nivolumab.
Cada frasco para injetáveis de 12 ml contém 120 mg de nivolumab.
Cada frasco para injetáveis de 24 ml contém 240 mg de nivolumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, manitol (E421), ácido pentético (dietilenotriamina do ácido penta acético), polissorbato 80 (E433), hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para preparações injetáveis.

Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml
120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1014/001 frasco para injetáveis de 40 mg
EU/1/15/1014/002 frasco para injetáveis de 100 mg
EU/1/15/1014/003 frasco para injetáveis de 240 mg
EU/1/15/1014/004 frasco para injetáveis de 120 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

OPDIVO 10 mg/ml concentrado estéril
nivolumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de concentrado contém 10 mg de nivolumab.
Cada frasco para injetáveis de 12 ml contém 120 mg de nivolumab.
Cada frasco para injetáveis de 24 ml contém 240 mg de nivolumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, manitol (E421), ácido pentético (dietilenotriamina do ácido penta acético), polissorbato 80 (E433), hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado estéril

120 mg/12 ml
240 mg/24 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via IV
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1014/003 frasco para injetáveis de 240 mg
EU/1/15/1014/004 frasco para injetáveis de 120 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

OPDIVO 10 mg/ml concentrado estéril
nivolumab
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para utilização única

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

40 mg/4 ml
100 mg/10 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

OPDIVO 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão nivolumab

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- É importante que guarde consigo o cartão de alerta durante o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é OPDIVO e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar OPDIVO
3. Como utilizar OPDIVO
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar OPDIVO
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é OPDIVO e para que é utilizado

OPDIVO é um medicamento utilizado para o tratamento do:

- melanoma avançado (um tipo de cancro da pele) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos
- melanoma após ressecção completa em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos (o tratamento após cirurgia é chamado de terapêutica adjuvante)
- cancro do pulmão de células não-pequenas avançado (um tipo de cancro do pulmão) em adultos
- cancro do pulmão de células não-pequenas (um tipo de cancro do pulmão) antes da ressecção em adultos (o tratamento que antecede a cirurgia é chamado de terapêutica neoadjuvante)
- mesotelioma pleural maligno (um tipo de cancro que afeta o revestimento dos pulmões) em adultos
- carcinoma avançado das células renais (cancro avançado do rim) em adultos
- linfoma de Hodgkin clássico que recidivou ou que não respondeu às terapêuticas anteriores, incluindo transplante autólogo hematopoiético (um transplante das suas próprias células produtoras de sangue) em adultos
- cancro avançado da cabeça e pescoço em adultos
- carcinoma urotelial avançado (cancro do trato urinário e da bexiga) em adultos
- carcinoma urotelial após ressecção completa em adultos
- carcinoma colorretal avançado (cancro do cólon ou recto) em adultos
- cancro esofágico avançado (cancro da garganta) em adultos
- cancro do esófago (garganta) ou da junção gastroesofágica com doença patológica residual após quimiorradioterapia seguida de cirurgia em adultos
- adenocarcinoma gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico (cancro do estômago ou da garganta) em adultos.

Contém a substância ativa nivolumab, que é um anticorpo monoclonal. Um tipo de proteína desenvolvida para reconhecer e para se ligar a uma substância alvo específica do organismo.

Nivolumab liga-se a uma proteína alvo designada recetor de morte programada 1 (PD-1) que pode bloquear a atividade das células T (um tipo de glóbulos brancos que faz parte do sistema imunitário, as defesas naturais do organismo). Pela fixação ao PD-1, nivolumab bloqueia a sua ação e previne o bloqueio das células T. Isto ajuda no aumento da sua atividade contra as células cancerígenas do

melanoma, do pulmão, do rim, do tecido linfóide, da cabeça e pescoço, da bexiga, cólon, recto, do estômago, do esófago ou da junção gastroesofágica.

OPDIVO pode ser administrado em associação com outros medicamentos anti-cancro. É importante que também leia o folheto informativo destes medicamentos. Fale com o seu médico se tiver dúvidas acerca destes medicamentos.

2. O que precisa de saber antes de utilizar OPDIVO

OPDIVO não lhe deve ser administrado

- se tem **alergia** a nivolumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 "Conteúdo da embalagem e outras informações"). **Fale com o seu médico** se tiver dúvidas.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar OPDIVO, pois pode causar:

- **Problemas com o seu coração**, como alterações no ritmo ou na frequência do batimento cardíaco ou um ritmo cardíaco anormal.
- **Problemas com os seus pulmões** tais como dificuldade em respirar ou tosse. Estes podem ser sinais de inflamação dos pulmões (pneumonite ou doença pulmonar intersticial).
- **Diarreia** (fezes aquosas, soltas ou moles), ou quaisquer outros sintomas de **inflamação dos intestinos** (colite), tais como dor de estômago, e muco ou sangue nas fezes.
- **Inflamação do fígado (hepatite)**. Os sinais e sintomas de hepatite podem incluir testes da função hepática alterados, amarelecimento da pele ou olhos (icterícia), dor na zona direita do estômago, ou cansaço.
- **Inflamação ou problemas com os seus rins**. Os sinais e sintomas podem incluir testes da função renal alterados, ou diminuição do volume de urina.
- **Problemas das glândulas que produzem hormonas** (incluindo a hipófise, a tiroide, a paratiroide e as glândulas suprarrenais) que podem afetar o funcionamento destas glândulas. Os sinais e sintomas de que estas glândulas não estão a funcionar devidamente podem incluir fadiga (cansaço extremo), alterações no peso ou dor de cabeça diminuição dos níveis de cálcio no sangue e distúrbios visuais.
- **Diabetes** incluindo um problema grave, por vezes potencialmente fatal devido ao ácido no sangue produzido pela diabetes (cetoacidose diabética). Os sintomas podem incluir sentir mais apetite ou sede do que habitualmente, necessidade de urinar com mais frequência, perda de peso, sensação de cansaço ou ter dificuldade em pensar com clareza, hálito com cheiro doce ou frutado, gosto doce ou metálico na boca, urina ou transpiração com cheiro diferente do habitual, sensação de doença ou estar doente, dor no estômago, respiração profunda ou rápida.
- **Inflamação da pele** que pode levar a reações graves da pele (conhecidas como necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson). Os sinais e sintomas de reações graves da pele podem incluir erupção na pele, comichão, e descamação da pele (possivelmente fatal).
- **Inflamação dos músculos** tal como miocardite (inflamação do músculo do coração), miosite (inflamação dos músculos) e rabdomiólise (rigidez nos músculos e articulações, espasmos musculares). Os sinais e sintomas podem incluir dor muscular, rigidez, fraqueza, dor no peito, ou fadiga acentuada.
- **Rejeição de transplante de órgão sólido.**
- **Doença do enxerto contra o hospedeiro.**
- **Linfocitose hemofagocítica.** Uma doença rara em que o nosso sistema imunitário produz demasiadas células normais de combate à infeção denominadas histiócitos e linfócitos. Os sintomas podem incluir aumento do fígado e/ou baço, erupção da pele, aumento dos nódulos linfáticos, problemas respiratórios, facilidade no aparecimento de nódoas negras, anomalias nos rins e problemas de coração.

Informe o seu médico imediatamente se tiver algum destes sinais ou sintomas ou se estes se agravarem. **Não tente tratar os seus sintomas com outros medicamentos.** O seu médico poderá

- dar-lhe outros medicamentos para prevenir complicações e para diminuir os seus sintomas,

- suspender a dose seguinte de OPDIVO,
- ou parar por completo o seu tratamento com OPDIVO.

Ter em atenção que estes sinais e sintomas são **por vezes retardados**, e podem-se desenvolver semanas ou meses após a última dose. Antes do tratamento, o seu médico irá avaliar o seu estado de saúde geral. Também terá de realizar **análises ao sangue** durante o tratamento.

Confirme com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado OPDIVO se:

- tiver uma **doença autoimune** (uma condição em que o organismo ataca as suas próprias células);
- tiver **melanoma do olho**;
- já lhe foi administrado previamente ipilimumab, outro medicamento para tratar o melanoma, e teve **efeitos adversos graves** devido a esse medicamento;
- lhe tiver sido informado que o **cancro alastrou-se para o cérebro**;
- tiver historial de **inflamação nos pulmões**;
- lhe foram administrados previamente **medicamentos para suprimir o sistema imunitário**.

Complicações do transplante de células hematopoiéticas que utiliza células do dador (alógeno) após tratamento com OPDIVO. Estas complicações podem ser graves a fatais. O seu médico irá monitorizá-lo para sinais de complicações caso tenha sido sujeito a transplante alógeno.

Crianças e adolescentes

OPDIVO não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, exceto adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que tenham melanoma.

Outros medicamentos e OPDIVO

Antes de lhe ser administrado OPDIVO, informe o seu médico se está a tomar algum medicamento que suprima o seu sistema imunitário, tal como os corticosteroides, pois estes medicamentos podem interferir com o efeito de OPDIVO. Contudo, quando estiver a ser tratado com OPDIVO, o seu médico poderá dar-lhe corticosteroides para reduzir qualquer efeito indesejável que poderá ter durante o seu tratamento e isto não irá afetar o efeito do medicamento.

Informe o seu médico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente outros medicamentos. **Não tome quaisquer outros medicamentos** durante o seu tratamento sem falar primeiro com o seu médico.

Gravidez e amamentação

Informe o seu médico se estiver grávida ou pensa estar grávida, a planear engravidar ou se estiver a amamentar.

Não utilize OPDIVO se estiver grávida, a não ser que o seu médico tenha dito para o fazer. Os efeitos de OPDIVO na mulher grávida não são conhecidos, mas é possível que a substância ativa, nivolumab, possa prejudicar um bebé ainda por nascer.

- Se estiver em risco de engravidar, tem de utilizar **métodos contraceptivos eficazes** durante o tratamento com OPDIVO e durante pelo menos 5 meses após a última dose de OPDIVO.
- Se engravidar durante o tratamento com OPDIVO **informe o seu médico**.

Não se sabe se OPDIVO passa para o leite materno. Não se pode excluir o risco para o lactente que é amamentado. **Fale com o seu médico** para saber se pode amamentar durante ou após o tratamento com OPDIVO.

Condução de veículos e utilização de máquinas

OPDIVO ou OPDIVO em associação com ipilimumab pode ter uma influência *minor* na capacidade de conduzir e utilizar máquinas; no entanto, tenha precaução quando realiza essas atividades até estar certo de que OPDIVO não o afeta.

OPDIVO contém sódio

Informe o seu médico se estiver numa dieta com baixo teor de sódio (baixo teor de sal) antes de lhe ser administrado OPDIVO. Este medicamento contém 2,5 mg de sódio (principal componente de sal

de cozinha/sal de mesa) em cada ml de concentrado. OPDIVO contém 10 mg de sódio por frasco para injetáveis de 4 ml, 25 mg de sódio por frasco para injetáveis de 10 ml, 30 mg de sódio por frasco para injetáveis por 12 ml ou 60 mg de sódio por frasco para injetáveis de 24 ml, o que é equivalente a 0,5%, 1,25%, 1,5% ou 3% respetivamente, da ingestão diária máxima recomendada para um adulto.

Também encontrará informação relevante deste folheto informativo no cartão de alerta para o doente que lhe foi dado pelo seu médico. É importante que guarde este cartão de alerta para o doente e que o mostre ao seu acompanhante ou ao prestador de cuidados de saúde.

3. Como utilizar OPDIVO

Que quantidade de OPDIVO é administrada

Quando OPDIVO é administrado isoladamente a dose recomendada é 240 mg cada 2 semanas ou 480 mg cada 4 semanas, dependendo da indicação.

Quando OPDIVO é administrado isoladamente para o tratamento do cancro da pele em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e com um peso de, pelo menos, 50 kg, a dose recomendada é 240 mg cada 2 semanas ou 480 mg cada 4 semanas. Para adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e com um peso inferior a 50 kg, a dose recomendada é 3 mg de nivolumab por quilograma de peso corporal cada 2 semanas ou 6 mg de nivolumab por quilograma de peso corporal cada 4 semanas.

Quando OPDIVO é administrado em associação com ipilimumab para o tratamento do cancro da pele em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, a dose recomendada de OPDIVO é 1 mg de nivolumab por quilograma de peso corporal para as primeiras 4 doses (fase de associação). Posteriormente, a dose recomendada de OPDIVO (fase de agente único) é 240 mg cada 2 semanas ou 480 mg cada 4 semanas em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e com um peso de, pelo menos, 50 kg ou 3 mg de nivolumab por quilograma de peso corporal cada 2 semanas ou 6 mg de nivolumab por quilograma de peso corporal cada 4 semanas para adolescentes com idade igual ou superior 12 anos e com um peso inferior a 50 kg.

Quando OPDIVO é administrado em associação com ipilimumab para o tratamento do cancro renal avançado, a dose recomendada de OPDIVO é 3 mg de nivolumab por quilograma de peso corporal para as primeiras 4 doses (fase de associação). Posteriormente, a dose recomendada de OPDIVO é 240 mg cada 2 semanas ou 480 mg cada 4 semanas (fase de agente único).

Quando OPDIVO é administrado em associação com ipilimumab para o tratamento do cancro do cólon ou recto avançado, a dose recomendada de OPDIVO é 3 mg de nivolumab por quilograma de peso corporal para as primeiras 4 doses (fase de associação). Posteriormente, a dose recomendada de OPDIVO é 240 mg cada 2 semanas (fase de agente único).

Quando OPDIVO é administrado em associação com ipilimumab para o tratamento do mesotelioma pleural maligno, a dose recomendada de OPDIVO é 360 mg cada 3 semanas.

Quando OPDIVO é administrado em associação com ipilimumab para o tratamento do cancro esofágico avançado, a dose recomendada de OPDIVO é 3 mg de nivolumab por quilograma de peso corporal cada 2 semanas ou 360 mg cada 3 semanas.

Quando OPDIVO é administrado em associação com quimioterapia para o tratamento neoadjuvante do cancro do pulmão das células não-pequenas, a dose recomendada de OPDIVO é 360 mg cada 3 semanas.

Quando OPDIVO é administrado em associação com quimioterapia para o tratamento do cancro esofágico avançado, a dose recomendada de OPDIVO é 240 mg cada 2 semanas ou 480 mg cada 4 semanas.

Quando OPDIVO é administrado em associação com quimioterapia para o tratamento do adenocarcinoma avançado gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico, a dose recomendada de OPDIVO é 360 mg cada 3 semanas ou 240 mg cada 2 semanas.

Quando OPDIVO é administrado em associação com ipilimumab e quimioterapia para o tratamento do cancro do pulmão das células não pequenas avançado, a dose recomendada de OPDIVO é 360 mg cada 3 semanas. Após os 2 ciclos de quimioterapia estarem completados, OPDIVO é administrado em associação com ipilimumab, a dose recomendada de OPDIVO é 360 mg cada 3 semanas.

Quando OPDIVO é administrado em associação com cabozantinib para o tratamento do cancro renal avançado, a dose recomendada de OPDIVO é 240 mg administrados cada 2 semanas ou 480 mg administrados cada 4 semanas.

Dependendo da sua dose, a quantidade apropriada de OPDIVO será diluída, antes da administração, com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Pode ser necessário mais do que um frasco para injetáveis de OPDIVO para se ter a dose necessária.

Como OPDIVO é administrado

OPDIVO será administrado num hospital ou numa clínica sob a supervisão de um médico com experiência.

OPDIVO será administrado como perfusão (gota a gota) numa veia (por via intravenosa) durante um período de 30 ou 60 minutos, a cada 2 semanas ou 4 semanas, dependendo da dose que estiver a receber. O seu médico continuará a dar-lhe OPDIVO enquanto beneficiar dele ou até não tolerar o tratamento.

Quando OPDIVO é administrado em associação com ipilimumab para o tratamento do cancro da pele, do rim avançado ou do cancro do cólon ou recto avançado, ser-lhe-á administrada uma perfusão durante um período de 30 minutos, a cada 3 semanas para as 4 primeiras doses (fase de associação). Posteriormente, ser-lhe-á administrada uma perfusão durante um período de 30 ou 60 minutos, a cada 2 semanas ou 4 semanas, dependendo da dose que estiver a receber (fase de agente único).

Quando OPDIVO é administrado em associação com ipilimumab para o tratamento do mesotelioma pleural maligno, ser-lhe-á administrada uma perfusão durante um período de 30 minutos, cada 3 semanas.

Quando OPDIVO é administrado em associação com ipilimumab para o tratamento do cancro esofágico avançado, ser-lhe-á administrada uma perfusão durante um período de 30 minutos, cada 2 ou 3 semanas, dependendo da dose que estiver a receber.

Quando OPDIVO é administrado em associação com quimioterapia para o tratamento neoadjuvante do cancro do pulmão das células não-pequenas, ser-lhe-á administrada uma perfusão durante um período de 30 minutos, cada 3 semanas.

Quando OPDIVO é administrado em associação com quimioterapia para o tratamento do cancro esofágico avançado, ser-lhe-á administrada uma perfusão durante um período de 30 minutos, cada 2 ou 4 semanas, dependendo da dose que estiver a receber.

Quando OPDIVO é administrado em associação com quimioterapia para o tratamento do adenocarcinoma avançado gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico, ser-lhe-á administrada uma perfusão durante um período de 30 minutos cada 3 semanas ou cada 2 semanas, dependendo da dose que estiver a receber.

Quando OPDIVO é administrado em associação com ipilimumab e quimioterapia para o tratamento do cancro do pulmão das células não pequenas avançado, ser-lhe-á administrada uma perfusão durante um período de 30 minutos, cada 3 semanas.

Quando OPDIVO é administrado em associação com cabozantinib, ser-lhe-á administrada uma perfusão durante um período de 30 minutos ou 60 minutos, cada 2 semanas ou 4 semanas, dependendo da dose que estiver a receber.

Se lhe faltar uma dose de OPDIVO

É muito importante que receba todas as doses de OPDIVO. Se falhou uma administração da dose, pergunte ao médico quando deverá receber a dose seguinte.

Se parar de utilizar OPDIVO

A interrupção do tratamento pode parar o efeito do medicamento. Não pare o tratamento com OPDIVO a não ser que o tenha discutido com o médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o seu tratamento ou a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

Quando OPDIVO é administrado em associação com outros medicamentos anti-cancro, primeiro ser-lhe-á administrado OPDIVO, seguido do outro medicamento.

Por favor, consulte o folheto informativo destes outros medicamentos de modo a compreender a utilização destes medicamentos. Fale com o seu médico se tiver dúvidas acerca destes medicamentos.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. O seu médico discutirá o assunto consigo e explicará os riscos e benefícios do tratamento.

Tenha conhecimento de sintomas de inflamação importantes. OPDIVO atua no seu sistema imunitário e pode causar inflamação em algumas partes do seu organismo. A inflamação pode causar lesões graves ao seu organismo e algumas situações inflamatórias podem ser potencialmente fatais necessitando de tratamento ou que OPDIVO seja retirado.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados **com OPDIVO apenas**:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Infecções do trato respiratório superior
- Uma diminuição do número de glóbulos vermelhos (que transportam o oxigénio) no sangue, dos glóbulos brancos (que são importantes no combate às infeções) no sangue ou das plaquetas (células que ajudam o sangue a coagular)
- Diminuição do apetite, níveis de açúcar no sangue elevados (hiperglicemia)
- Dor de cabeça
- Falta de ar (dispneia), tosse
- Diarreia (fezes aquosas, soltas ou moles), vômitos, náuseas, dor no estômago, obstipação
- Erupção na pele por vezes com bolhas, comichão
- Dor nos músculos, ossos (dor musculoesquelética) e articulações (artralgia)
- Sentir-se cansado ou fraco, febre

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Infeção grave dos pulmões (pneumonia), bronquite
- Reações relacionadas com a perfusão do medicamento, reações alérgicas (incluindo reação alérgica com risco de vida)
- Função diminuída da glândula tiroide (que pode causar cansaço ou ganho de peso), função aumentada da glândula tiroide (que pode causar batimento cardíaco rápido, sudação e perda de peso), inchaço da glândula da tiroide
- Desidratação, diminuição do peso corporal, níveis de açúcar no sangue baixos (hipoglicemia)

- Inflamação dos nervos (causando dormência, fraqueza, sensação de formiguelo ou queimadura nos braços e pernas), tonturas
- Visão turva, olhos secos
- Ritmo cardíaco acelerado, ritmo cardíaco anormal
- Tensão arterial elevada (hipertensão)
- Inflamação dos pulmões (pneumonite, caracterizada por tosse e dificuldade em respirar), flúido em torno dos pulmões
- Inflamação do intestino (colite), úlceras na boca e feridas herpéticas (estomatite), boca seca
- Alteração da coloração da pele em manchas (vitiligo), pele seca, rubor da pele, perda ou enfraquecimento do cabelo não habitual
- Inflamação das articulações (artrite)
- Insuficiência renal (incluindo perda abrupta da função renal)
- Dor, dor no peito, edema (inchaço)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Aumento de alguns glóbulos brancos
- Doenças crônicas associadas à acumulação de células inflamatórias em vários órgãos e tecidos, mais frequentemente nos pulmões (sarcoidose)
- Redução da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais (glândulas situadas por cima dos rins), função hipoativa (hipopituitarismo) ou inflamação (hipofisite) da hipófise situada na base do cérebro, diabetes
- Aumento dos níveis de ácido no sangue (acidose metabólica)
- Dano nos nervos causando dormência e fraqueza (polineuropatia), inflamação dos nervos causada pelo ataque do organismo a si mesmo, causando dormência, fraqueza, formiguelo ou dor ardente (neuropatia auto-imune)
- Inflamação do olho (que causa dor e vermelhidão)
- Inflamação do músculo do coração, inflamação da membrana que reveste o coração e acumulação de fluidos em volta do coração (afeções do pericárdio), alterações no ritmo ou na frequência do batimento cardíaco
- Líquido nos pulmões
- Inflamação do pâncreas (pancreatite), inflamação do estômago (gastrite)
- Inflamação do fígado (hepatite), obstrução dos ductos biliares (colestase)
- Doenças da pele com manchas vermelhas engrossadas, muitas vezes com escamas prateadas (psoríase), condições da pele onde o nariz e a face estão invulgarmente vermelhos (rosácea), condições graves da pele que causam manchas vermelhas, que causam comichão, semelhantes às erupções cutâneas do sarampo, que começam nos membros e, por vezes, na face e no resto do corpo (eritema multiforme), urticária (prurido, erupção na pele irregular)
- Inflamação dos músculos causando dor ou rigidez (polimialgia reumática)

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- Inflamação não infecciosa temporária e reversível das membranas protetoras que rodeiam o cérebro e a medula espinal (meningite asséptica)
- Doença que causa inflamação ou inchaço de um glânglio linfático (linfadenite de Kikuchi)
- Ácido no sangue produzido pela diabetes (cetoacidose diabética), função diminuída da glândula paratiroide
- Inflamação temporária dos nervos que causa dor, fraqueza e paralisia nas extremidades (síndrome de Guillian-Barré), perda da bainha protetora em volta dos nervos (desmielinização), uma condição em que os músculos tornam-se fracos e cansam-se facilmente (síndrome miasténico), inflamação do cérebro
- Doença inflamatória dos vasos sanguíneos
- Úlcera do intestino delgado
- Descamação grave e possivelmente fatal da pele (necrólise epidérmica tóxica ou síndrome de Stevens-Johnson)
- Doença em que o sistema imunitário ataca algumas glândulas do organismo que têm a finalidade de libertar substâncias para o exterior, tais como as que produzem lágrimas e saliva (síndrome de Sjögren), dores musculares, sensibilidade ou fraqueza muscular, não causadas pelo

exercício (miosite), inflamação dos músculos (miosite), rigidez dos músculos e articulações, espasmo muscular (rabdomiólise)

- Inflamação do rim, inflamação da bexiga. Os sinais e sintomas podem incluir micção frequente e/ou dolorosa, necessidade urgente de urinar, sangue na urina, dor ou pressão na parte inferior do abdómen.

Outros efeitos indesejáveis que foram notificados com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Uma afeção em que o sistema imunitário produz demasiadas células de combate à infeção denominadas histiócitos e linfócitos, que pode causar vários sintomas (denominada linfocitose hemofagocítica)
- Rejeição de transplante de órgão sólido
- Um grupo de complicações metabólicas que ocorrem após tratamento para cancro caracterizado por níveis sanguíneos elevados de potássio e de fosfato, e níveis sanguíneos baixos de cálcio (síndrome de lise tumoral)
- Um distúrbio inflamatório (mais provavelmente de origem auto-imune) que afecta os olhos, a pele e as membranas das orelhas, cérebro e medula espinal (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada)
- Dor, dormência, formigueiro, ou fraqueza nos braços ou pernas; problemas na bexiga ou intestinos incluindo necessidade de urinar com maior frequência, incontinência urinária, dificuldade em urinar e obstipação (mielite/mielite transversa)
- Alterações em qualquer zona da pele e/ou área genital associadas a secura, diminuição da espessura, comichão e dor (líquen esclero-atrófico ou outras afeções líquen)

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados **com OPDIVO em associação com outros medicamentos anti-cancro** (a frequência e gravidade dos efeitos indesejáveis podem variar com a associação de medicamentos anti-cancro recebida):

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Infeções do trato respiratório superior
- Uma diminuição do número de glóbulos vermelhos (que transportam o oxigénio) no sangue, dos glóbulos brancos (que são importantes no combate às infeções) no sangue ou das plaquetas (células que ajudam o sangue a coagular)
- Função diminuída da glândula da tiroide (que pode provocar cansaço ou ganho de peso), função aumentada da glândula da tiroide (que pode causar aumento do ritmo cardíaco, suor e perda de peso)
- Diminuição de apetite, diminuição do peso corporal, diminuição dos níveis de albumina no sangue, níveis de açúcar no sangue elevados (hiperglicemia) ou baixos (hipoglicemia)
- Inflamação dos nervos (causando dormência, fraqueza, formigueiro ou dor ardente nos braços e pernas), dor de cabeça, tonturas, paladar alterado
- Pressão arterial elevada (hipertensão)
- Falta de ar (dispneia), tosse, alterações na voz (disfonia)
- Diarreia (fezes aquosas, soltas ou moles), obstipação, vômitos, náuseas, dores de estômago, úlceras na boca e feridas labiais (estomatite), indigestão (dispepsia)
- Erupção na pele por vezes com bolhas, comichão, dor na palma das mãos ou plantas dos pés: erupção cutânea ou vermelhidão da pele, formigueiro e sensibilidade que se desenvolvem para vermelhidão simétrica, inchaço e dor principalmente na palma das mãos e planta dos pés (síndrome de eritrodisestesia palmoplantar)
- Dor nas articulações (artralgia), dor nos músculos e nos ossos (dor musculoesquelética), espasmo muscular
- Excesso de proteínas na urina
- Sentir-se cansado ou fraco, febre, edema (inchaço)

Frequentemente (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Infeção grave nos pulmões (pneumonia), bronquite, infeção do olho (conjuntivite)
- Aumento de alguns glóbulos brancos, diminuição dos neutrófilos com febre
- Reações alérgicas, reações relacionadas com a perfusão do medicamento

- Redução da secreção de hormonas produzidas pelas glândulas suprarrenais (glândulas situadas por cima dos rins), função hipoativa (hipopituitarismo) ou inflamação (hipofisite) da hipófise situada na base do cérebro, inchaço da glândula da tiroide, diabetes
- Desidratação, diminuição dos níveis de fosfato no sangue
- Sensações do tipo dormência, e formigueiro (parestesia)
- Ouvir um som persistente no ouvido sem existência de som (acufenos)
- Visão turva, olhos secos
- Ritmo cardíaco acelerado, ritmo cardíaco anormal, doença inflamatória dos vasos sanguíneos
- Formação de um coágulo de sangue dentro de um vaso sanguíneo (trombose)
- Inflamação dos pulmões (pneumonia, caracterizada por tosse e dificuldade em respirar), fluido em torno dos pulmões, coágulos sanguíneos, hemorragia nasal
- Inflamação dos intestinos (colite), inflamação do pâncreas (pancreatite), boca seca, inflamação do estômago (gastrite), dor na boca, hemorroidas
- Inflamação do fígado
- Alterações na cor da pele em manchas (incluindo vitiligo), vermelhidão da pele, perda de cabelo pouco comum ou enfraquecimento, alterações da cor do cabelo, urticária (erupção na pele com comichão), alteração da cor ou escurecimento anormal da pele (hiperpigmentação cutânea), pele seca
- Inflamação das articulações (artrite), fraqueza muscular, dores musculares
- Falência renal (incluindo perda abrupta da função renal)
- Dor, dor no peito, arrepios
- Sensação de mal-estar geral

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Ácido no sangue produzido pela diabetes (cetoacidose diabética)
- Aumento dos níveis de ácido no sangue
- Inflamação temporária dos nervos que causa dor, fraqueza e paralisia nas extremidades (síndrome de Guillain-Barré); danos nos nervos que podem causar dormência ou fraqueza (polineuropatia); pé caído (paralisia do nervo peroneal); inflamação dos nervos causada pelo ataque do corpo a si próprio, causando dormência, fraqueza, formigueiro ou dor ardente (neuropatia autoimune); fraqueza muscular e cansaço sem atrofia (miastenia gravis ou síndrome)
- Inflamação do cérebro
- Inflamação do olho (que causa dor e vermelhidão)
- Alterações no ritmo ou na frequência do batimento cardíaco, ritmo cardíaco diminuído, inflamação do músculo do coração
- Perfuração intestinal, inflamação do duodeno, sensação de queimadura ou dor na língua (glossodinia)
- Descamação grave e possivelmente fatal da pele (síndrome de Stevens-Johnson), doenças da pele com manchas vermelhas engrossadas, muitas vezes com escamas prateadas (psoríase), condição severa da pele que provoca manchas vermelhas, muitas vezes com comichão, semelhantes à erupção do sarampo, que se inicia nos membros e às vezes na face e no resto do corpo (eritema multiforme)
- Sensibilidade ou fraqueza muscular, não causadas pelo exercício (miopatia), inflamação dos músculos (miosite), rigidez nos músculos e articulações, inflamação dos músculos que provoca dor e rigidez (polimialgia reumática), dano ósseo na mandíbula, abertura anormal entre duas zonas do corpo, tais como um órgão ou vaso sanguíneo e outra estrutura (fístula)
- Inflamação do rim, inflamação da bexiga. Os sinais e sintomas podem incluir micção frequente e/ou dolorosa, necessidade urgente de urinar, sangue na urina, dor ou pressão na parte inferior do abdómen.

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- Inflamação não infecciosa temporária e reversível das membranas protetoras que rodeiam o cérebro e a medula espinal (meningite asséptica)
- Doenças crónicas associadas à acumulação de células inflamatórias em vários órgãos e tecidos, mais frequentemente nos pulmões (sarcoidose)
- Função diminuída da glândula paratiroide

- Um grupo de complicações metabólicas que ocorrem após tratamento para cancro caracterizado por níveis sanguíneos elevados de potássio e de fosfato, e níveis sanguíneos baixos de cálcio (síndrome de lise tumoral)
- Um distúrbio inflamatório (mais provavelmente de origem auto-imune) que afeta os olhos, a pele e as membranas das orelhas, cérebro e medula espinal (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada)
- Inflamação dos nervos
- Dor, dormência, formigamento, ou fraqueza nos braços ou pernas; problemas na bexiga ou intestinos incluindo necessidade de urinar com maior frequência, incontinência urinária, dificuldade em urinar e obstipação (mielite/mielite transversa)
- Descamação grave e possivelmente fatal da pele (necrólise epidérmica tóxica), alterações em qualquer zona da pele e/ou área genital associadas a secura, diminuição da espessura, comichão e dor (líquen esclero-atrófico ou outras afeções líquen)
- Doença crónica das articulações (espondiloartropatia), doença em que o sistema imunitário ataca as glândulas que têm a finalidade de libertar substâncias para o exterior, tais como lágrimas e saliva (síndrome de Sjögren), espasmo muscular (rabdomiólise)

Outros efeitos indesejáveis que foram notificados com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Uma afeção em que o sistema imunitário produz demasiadas células de combate à infeção denominadas histiócitos e linfócitos, que pode causar vários sintomas (denominada linfocitose hemofagocítica)
- Rejeição de transplante de órgão sólido
- Inflamação da membrana que reveste o coração e acumulação de fluidos em volta do coração (afeções do pericárdio)

Informe o seu médico imediatamente se tiver algum destes efeitos indesejáveis listados acima. Não tente tratar os sintomas com outros medicamentos.

Alterações nos resultados dos testes

OPDIVO utilizado isoladamente ou em associação pode causar alterações nos resultados dos testes realizados pelo médico. Estão incluídos:

- Testes da função hepática alterados (aumentos das enzimas hepáticas aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, gama-glutamilttransferase ou fosfatase alcalina no sangue, níveis aumentados do produto residual bilirrubina no sangue)
- Testes de função renal alterados (níveis aumentados de creatinina no sangue)
- Um aumento dos níveis da enzima que degrada as gorduras e da enzima que degrada o amido
- Aumento ou diminuição dos níveis sanguíneos de cálcio ou potássio
- Aumento ou diminuição dos níveis sanguíneos de magnésio ou sódio
- Quantidade aumentada de hormona estimulante da tiroide
- Aumento dos níveis de triglicéridos no sangue
- Aumento dos níveis de colesterol no sangue

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, **fale com o seu médico**. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar OPDIVO

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O frasco para injetáveis fechado pode ser conservado a temperatura ambiente controlada até 25°C com luz ambiente até 48 horas.

Não conserve para reutilização qualquer porção não utilizada da solução para perfusão. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de OPDIVO

- A substância ativa é nivolumab.

Cada ml do concentrado de solução para perfusão contém 10 mg de nivolumab.

Cada frasco para injetáveis contém 40 mg (em 4 ml), 100 mg (em 10 ml), 120 mg (em 12 ml) ou 240 mg (em 24 ml) de nivolumab

- Os outros componentes são citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio (ver secção 2 "OPDIVO contém sódio"), manitol (E421), ácido pentético (dietilenotriamina do ácido penta acético), polissorbato 80 (E433), hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de OPDIVO e conteúdo da embalagem

OPDIVO concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) é límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido e pode conter algumas partículas claras.

Está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis de 4 ml, 1 frasco para injetáveis de 10 ml, 1 frasco para injetáveis de 12 ml ou 1 frasco para injetáveis de 24 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

Fabricante

Swords Laboratories Unlimited Company t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics

Cruiserath Road, Mulhuddart

Dublin 15, D15 H6EF

Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Preparação e administração de OPDIVO

A preparação deve ser realizada por pessoal treinado de acordo com as boas práticas, especialmente em relação à assepsia.

Cálculo da dose

Pode ser necessário mais do que um frasco para injetáveis de concentrado de OPDIVO para administrar a dose total ao doente.

Nivolumab em monoterapia

A dose prescrita para adultos é de 240 mg ou 480 mg independentemente do peso corporal dependendo da indicação.

Melanoma (avançado ou tratamento adjuvante) em adolescentes. A dose prescrita para adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com um peso de, pelo menos, 50 kg é de 240 mg ou 480 mg. Para adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e com um peso inferior a 50 kg, a dose prescrita é administrada em mg/kg. Com base nesta dose prescrita, calcular a dose total a ser administrada.

- A **dose total de nivolumab** em mg = o peso do doente em kg × a dose prescrita em mg/kg.
- O **volume de concentrado de OPDIVO** para preparar a dose (ml) = dose total de nivolumab em mg, dividida por 10 (a concentração de OPDIVO é de 10 mg/ml).

Nivolumab em associação com ipilimumab

A **dose prescrita** para o doente é administrada em mg/kg. Com base nesta dose prescrita, calcular a dose total a ser administrada (ver indicações acima).

Nivolumab em associação com ipilimumab no mesotelioma pleural maligno

A dose prescrita para o doente é de 360 mg independentemente do peso corporal.

Nivolumab em associação com ipilimumab no cancro esofágico avançado

A dose prescrita para o doente pode ser baseada no peso corporal (3 mg/kg) ou é 360 mg independentemente do peso corporal.

Nivolumab em associação com quimioterapia no cancro do pulmão de células não-pequenas ressecável

A dose prescrita para o doente é de 360 mg administrados independentemente do peso corporal.

Nivolumab em associação com quimioterapia no cancro esofágico avançado

A dose prescrita para o doente é de 240 mg ou 480 mg independentemente do peso corporal.

Nivolumab em associação com quimioterapia no adenocarcinoma gástrico, da junção gastroesofágica ou esofágico

A dose prescrita para o doente é de 360 mg ou 240 mg administrados independentemente do peso corporal.

Nivolumab em associação com ipilimumab e quimioterapia

A dose prescrita para o doente é de 360 mg administrados independentemente do peso corporal.

Nivolumab em associação com cabozantinib

A dose prescrita para o doente é de nivolumab 240 mg ou 480 mg administrados independentemente do peso corporal.

Preparação da perfusão

Assegurar manipulação asséptica durante a preparação da perfusão.

OPDIVO pode ser utilizado para administração intravenosa:

- **sem diluição**, após ser transferido para um recipiente de perfusão utilizando uma seringa estéril apropriada;
- ou
- **após diluição** de acordo com as seguintes instruções:
 - a concentração final da perfusão deve estar entre 1 e 10 mg/ml
 - o volume total de perfusão não pode exceder 160 ml. Para doentes com peso inferior a 40 kg o volume total de perfusão não pode exceder 4 ml por quilograma de peso corporal do doente.
 - Para diluir o concentrado de OPDIVO, pode utilizar quer:
 - solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%); ou
 - solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%)

ETAPA 1

- Inspeccionar o concentrado de OPDIVO quanto a partículas ou alteração de cor. Não agitar o frasco para injetáveis. O concentrado de OPDIVO é um líquido límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido. Deite fora o frasco para injetáveis se a solução estiver turva, descolorada, ou caso contenha partículas, para além de algumas partículas translúcidas a brancas.
- Retirar o volume necessário de concentrado OPDIVO utilizando uma seringa estéril apropriada.

ETAPA 2

- Transferir o concentrado para um frasco para injetáveis estéril de vidro ou recipiente para administração intravenosa (PVC ou poliolefina).
- Se aplicável, diluir com o volume necessário de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%). Para facilitar a preparação, o concentrado pode também ser transferido diretamente para um saco pré-cheio contendo o volume apropriado de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%).
- Misturar suavemente a perfusão por rotação manual. Não agitar.

Administração

A perfusão de OPDIVO não pode ser administrada por via intravenosa rápida nem como injeção em bólus.

Administrar a perfusão de OPDIVO por **via intravenosa durante um período de 30 ou 60 minutos dependendo da dose e da indicação.**

OPDIVO não deve ser perfundido simultaneamente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos. Para a perfusão utilizar uma linha de perfusão separada.

Utilizar um recipiente de perfusão e um filtro em linha estéril, não pirogénico, de baixa ligação às proteínas (tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm).

A perfusão de OPDIVO é compatível com:

- Recipientes de PVC
- Recipientes de poliolefinas
- Frascos para injetáveis de vidro
- Conjuntos de perfusão em PVC
- Filtros em linha com membrana de polietersulfona com tamanho dos poros de 0,2 µm a 1,2 µm

Após administração da dose de nivolumab, fazer correr na linha solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%).

Condições de conservação e prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura

OPDIVO tem de ser **conservado no frigorífico** (2°C a 8°C). Os frascos para injetáveis têm de ser conservados na embalagem de origem para proteger da luz. OPDIVO não deve ser congelado. O frasco para injetáveis fechado pode ser conservado a temperatura ambiente controlada até 25°C com luz ambiente até 48 horas.

Não utilize OPDIVO após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Perfusão de OPDIVO

A estabilidade química e física durante a utilização desde o tempo de preparação foi demonstrada da seguinte forma (os tempos incluem o período de administração):

Preparação da perfusão	Estabilidade química e física durante a utilização	
	Conservação de 2°C a 8°C protegido da luz	Conservação a temperatura ambiente ($\leq 25^\circ\text{C}$) e com luz ambiente
Sem diluição ou diluição com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%)	30 dias	24 horas (do total de 30 dias de conservação)
Diluição com solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%)	7 dias	8 horas (do total de 7 dias de conservação)

Do ponto de vista microbiológico, a solução para perfusão preparada, independentemente do solvente, deve ser utilizada imediatamente. Caso não seja utilizada imediatamente, os tempos e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem exceder 7 dias a 2°C a 8°C ou 8 horas (do total de 7 dias de conservação) a temperatura ambiente ($\leq 25^\circ\text{C}$). Deve ser assegurada manipulação asséptica durante a preparação da perfusão.

Eliminação

Não conserve para reutilização qualquer porção não utilizada de solução para perfusão. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.