



Opdivo (nivolumab) Más Yervoy (ipilimumab) Redujeron el Riesgo de Progresión de la Enfermedad o Muerte en un 79 % en Comparación con la Quimioterapia en Pacientes con Cáncer Colorrectal Metastásico con Inestabilidad de Microsatélites: Alta o Deficiente en la Reparación de Errores de Emparejamiento en el Ensayo Check Mate -8HW.

La primera presentación de los datos del ensayo aleatorizado de fase 3 muestra una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la supervivencia libre de progresión con Opdivo (nivolumab) más Yervoy en comparación con la quimioterapia como tratamiento de primera línea en esta población de pacientes.

Opdivo plus Yervoy es el primer régimen de inmunoterapia dual que demuestra un beneficio significativo de eficacia en comparación con la quimioterapia como tratamiento de primera línea en el CCRm de MSI-H/dMMR.

Los datos de última hora se presentarán en la presentación oral en el Simposio de Cánceres Gastrointestinales de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) de 2024 y se destacarán como parte del programa de prensa oficial del Congreso.

(PRINCETON, N.J., 20 de enero de 2024) - [Bristol Myers Squibb](#) (NYSE: BMY) ha anunciado hoy los resultados del ensayo de fase 3 Check Mate -8HW que evalúa Opdivo (nivolumab) más Yervoy (ipilimumab) en comparación con la quimioterapia elegida por el investigador (mFOLFOX-6 o FOLFIRI con o sin bevacizumab o cetuximab) como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o deficiente en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR). La combinación de inmunoterapia dual de Opdivo y Yervoy demostró una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente significativa en el criterio de valoración primario de supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por la Revisión Central Independiente Enmascarada (BICR), con una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en un 79% (cociente de riesgo [HR]: 0,21; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,14-0,32; $p < 0,0001$) en comparación con la quimioterapia en pacientes con CCRm de MSI-H/dMMR confirmado centralmente.

Estos datos de última hora (Resumen #LBA768) se presentarán en una presentación oral en el Simposio de Cánceres Gastrointestinales 2024 de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) el sábado 20 de enero a las 9:15 a.m., hora del Pacífico, y se destacarán como parte del programa de prensa oficial del Congreso.

Se observó una mejoría en la SSP a partir de aproximadamente los tres meses y se mantuvo durante todo el proceso. Todavía no se había alcanzado la mediana de SSP en el grupo de nivolumab más Yervoy (IC del 95%: 38,4-NE) frente a los 5,9 meses del grupo de quimioterapia (IC del 95%: 4,4-7,8). Se observó un beneficio constante de la SSP en todos los subgrupos

preespecificados, incluidos los pacientes con mutaciones en KRAS o NRAS, y aquellos con metástasis hepáticas, pulmonares o peritoneales iniciales.

El perfil de seguridad para la combinación de nivolumab más Yervoy se mantuvo consistente con los datos informados anteriormente y fue manejable con los protocolos establecidos, sin que se identificaran nuevas señales de seguridad. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento (TRAE) de grado 3/4 se presentaron en el 23 % de los pacientes del grupo de nivolumab más Yervoy y en el 48 % de los pacientes del grupo de quimioterapia. Cualquier interrupción relacionada con el grado de TRAE fue del 17 % en el grupo de nivolumab más Yervoy y del 32 % en el grupo de quimioterapia.

"Los pacientes con cáncer colorrectal metastásico MSI-H/dMMR tienen menos probabilidades de beneficiarse de la quimioterapia", dijo el Dr. Thierry Andre, Jefe del Departamento de Oncología Médica de la Universidad de la Sorbona y del Hospital Saint-Antoine, París, Francia. "En este ensayo se observó una mejoría impresionante en la SSP y un beneficio sostenido a partir de los tres meses con nivolumab más ipilimumab en comparación con la quimioterapia. Estos resultados demuestran la eficacia significativa de esta combinación con el potencial de cambio de la práctica para esta población de pacientes".

Opdivo plus Yervoy es el primer régimen de inmunoterapia dual que demuestra un beneficio significativo de eficacia en comparación con la quimioterapia como tratamiento de primera línea en el CCRm MSI-H/dMMR.

"Con la investigación del programa completo de desarrollo clínico Check Mate, BMS ha revolucionado el panorama de la oncología y ha ayudado a cambiar las expectativas de supervivencia de las personas con cáncer. Hoy, con estos datos de Check Mate -8HW, demostramos que Opdivo más Yervoy redujo el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en un 79% sin precedentes", dijo Dana Walker, M.D., M.S.C.E., vicepresidenta y líder del programa global de cánceres gastrointestinales y genitourinarios de Bristol Myers Squibb. "Estos resultados se basan en el beneficio de nivolumab y Yervoy en el cáncer colorrectal metastásico MSI-H/dMMR, como se demostró anteriormente en CheckMate-142, y refuerzan nuestro compromiso de explorar el potencial de estas terapias para ayudar a más pacientes que lo necesiten".

Check Mate -8HW está en curso para evaluar el segundo criterio de valoración primario dual de la SSP en pacientes que reciben nivolumab más Yervoy en comparación con nivolumab solo en todas las líneas de tratamiento, así como los criterios de valoración secundarios, incluida la supervivencia general (SG).

Bristol Myers Squibb agradece a los pacientes e investigadores involucrados en el ensayo clínico Check Mate -8HW.

Acerca de Check Mate -8HW

Check Mate -8HW (NCT04008030) es un ensayo aleatorizado abierto de fase 3 que evalúa nivolumab más Yervoy en comparación con nivolumab solo o quimioterapia elegida por el investigador (mFOLFOX-6 o FOLFIRI con o sin bevacizumab o cetuximab) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o deficiente en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR).

Aproximadamente 830 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab en monoterapia (nivolumab 240 mg cada 2 semanas durante seis dosis, seguido de nivolumab 480 mg cada 4 semanas), nivolumab más Yervoy (nivolumab 240 mg más 1 mg/kg cada 3 semanas durante cuatro dosis, seguido de nivolumab 480 mg cada 4 semanas) o quimioterapia elegida por el investigador. Los criterios de valoración primarios duales del ensayo son la supervivencia libre de progresión (SSP) por revisión central independiente (BICR) enmascarada para nivolumab más Yervoy en comparación con la quimioterapia elegida por el investigador en el entorno de primera línea y la SSP por BICR para nivolumab más Yervoy en comparación con nivolumab sola en todas las líneas de tratamiento. El ensayo también incluye varios criterios secundarios de valoración de seguridad y eficacia, incluida la supervivencia general (SG).

El estudio está en curso para evaluar el segundo criterio de valoración primario dual de la SSP en pacientes que reciben nivolumab más Yervoy en comparación con nivolumab solo en todas las líneas de tratamiento, así como en los criterios de valoración secundarios.

Acerca del cáncer colorrectal MSI-H o dMMR

El cáncer colorrectal (CCR) es un cáncer que se desarrolla en el colon o el recto, que forman parte del sistema digestivo o gastrointestinal del cuerpo. El CCR es el tercer cáncer más comúnmente diagnosticado en el mundo. En 2020, se estima que hubo aproximadamente 1.931.000 nuevos casos de la enfermedad; Es la segunda causa principal de muertes relacionadas con el cáncer entre hombres y mujeres combinados.

La deficiencia de reparación de errores de emparejamiento (dMMR, por sus siglas en inglés) ocurre cuando las proteínas que reparan los errores de desajuste en la replicación del ADN están ausentes o no son funcionales, lo que da lugar a tumores de alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H). Aproximadamente 5-7 % de los pacientes con CCR metastásico tienen tumores dMMR o MSI-H; Es menos probable que se beneficien de la quimioterapia convencional y, por lo general, tienen un mal pronóstico.

Bristol Myers Squibb: Creando un futuro mejor para las personas con cáncer

Bristol Myers Squibb se inspira en una sola visión: transformar la vida de los pacientes a través de la ciencia. El objetivo de la investigación oncológica de la compañía es ofrecer medicamentos que ofrezcan a cada paciente una vida mejor y más saludable y hacer que la cura sea una posibilidad. Basándose en un legado en una amplia gama de cánceres que han cambiado las expectativas de supervivencia de muchos, los investigadores de Bristol Myers Squibb están explorando nuevas fronteras en la medicina personalizada y, a través de plataformas digitales innovadoras, están convirtiendo los datos en conocimientos que agudizan su enfoque. El profundo conocimiento de la biología humana causal, las capacidades de vanguardia y los programas de investigación diferenciados posicionan a la empresa de manera única para abordar el cáncer desde todos los ángulos.

El cáncer puede tener un control implacable sobre muchas partes de la vida de un paciente, y Bristol Myers Squibb se compromete a tomar medidas para abordar todos los aspectos de la atención, desde el diagnóstico hasta la supervivencia. Como líder en la atención del cáncer, Bristol Myers Squibb trabaja para empoderar a todas las personas con cáncer para que tengan un futuro mejor.

Acerca de Opdivo

Opdivo es un inhibidor de puntos de control inmunitario de muerte programada-1 (PD-1) que está diseñado para aprovechar de manera única el propio sistema inmunitario del cuerpo para ayudar a restaurar la respuesta inmunitaria antitumoral. Al aprovechar el propio sistema inmunitario del cuerpo para combatir el cáncer, nivolumab se ha convertido en una importante opción de tratamiento para múltiples tipos de cáncer.

El programa de desarrollo global líder de Opdivo se basa en la experiencia científica de Bristol Myers Squibb en el campo de la inmunooncología e incluye una amplia gama de ensayos clínicos en todas las fases, incluida la fase 3, en una variedad de tipos de tumores. Hasta la fecha, el programa de desarrollo clínico de nivolumab ha tratado a más de 35.000 pacientes. Los ensayos de nivolumab han contribuido a obtener una comprensión más profunda del papel potencial de los biomarcadores en la atención al paciente, particularmente en lo que respecta a cómo los pacientes pueden beneficiarse de nivolumab a lo largo del continuo de expresión de PD-L1.

En julio de 2014, nivolumab fue el primer inhibidor de puntos de control inmunitario PD-1 en recibir la aprobación regulatoria en todo el mundo. Opdivo está aprobado actualmente en más de 65 países, incluidos Estados Unidos, la Unión Europea, Japón y China. En septiembre de 2015, el régimen combinado de nivolumab y Yervoy de la compañía fue la primera combinación de inmuno-oncología en recibir la aprobación regulatoria para el tratamiento del melanoma metastásico y actualmente está aprobado en más de 50 países, incluidos los Estados Unidos y la Unión Europea.

Acerca de Yervoy

Yervoy es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une al antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). CTLA-4 es un regulador negativo de la actividad de las células T. Yervoy se une a CTLA-4 y bloquea la interacción de CTLA-4 con sus ligandos, CD80/CD86. Se ha demostrado que el bloqueo de CTLA-4 aumenta la activación y proliferación de las células T, incluida la activación y proliferación de las células T efectoras infiltrantes de tumores. La inhibición de la señalización de CTLA-4 también puede reducir la función de las células T-reguladoras, lo que puede contribuir a un aumento general de la capacidad de respuesta de las células T, incluida la respuesta inmunitaria antitumoral. El 25 de marzo de 2011, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó la monoterapia con Yervoy 3 mg/kg para pacientes con melanoma irresecable o metastásico. Yervoy está aprobado para el melanoma irresecable o metastásico en más de 50 países. Existe un amplio programa de desarrollo continuo para Yervoy que abarca múltiples tipos de tumores.

INDICACIONES

El nivolumab® (nivolumab), como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos mayores de 12 años con melanoma irresecable o metastásico.

OPDIVO® (nivolumab), en combinación con YERVOY® (ipilimumab), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos mayores de 12 años con melanoma irresecable o metastásico.

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con melanoma en estadio IIB, estadio IIC, estadio III o estadio IV completamente resecado.

El nivolumab® (nivolumab), en combinación con quimioterapia doblete con platino, está indicado como tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP ≥ 4 cm o ganglios positivos) resecable.

OPDIVO® (nivolumab), en combinación con YERVOY® (ipilimumab), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 ($\geq 1\%$) según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

OPDIVO® (nivolumab), en combinación con YERVOY® (ipilimumab) y 2 ciclos de quimioterapia doblete con platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM) metastásico o recidivante, sin anomalías tumorales genómicas de EGFR o ALK.

OPDIVO® (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con progresión durante o después de la quimioterapia con derivados del platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben presentar progresión de la enfermedad con el tratamiento aprobado por la FDA para estas aberraciones antes de recibir OPDIVO.

OPDIVO® (nivolumab), en combinación con YERVOY® (ipilimumab), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno (MPM) irresecable.

OPDIVO® (nivolumab), en combinación con YERVOY® (ipilimumab), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado de riesgo intermedio o bajo.

OPDIVO® (nivolumab), en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado.

OPDIVO® (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado que han recibido tratamiento antiangiogénico previo.

El nivolumab® (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) que ha recaído o progresado después de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TCMH) y brentuximab vedotina o después de 3 o más líneas de terapia sistémica que incluye TCMH autólogo. Esta indicación se aprueba en el marco de una aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta global. La aprobación continuada de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios.

OPDIVO® (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN) recidivante o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de la terapia con derivados del platino.

El nivolumab® (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que presentan progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia con derivados del platino o que presentan progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses posteriores al tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia que contiene derivados del platino.

El nivolumab® (nivolumab), como agente único, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con carcinoma urotelial (CU) que tienen un alto riesgo de recurrencia después de someterse a una resección radical de CU.

El nivolumab® (nivolumab), como fármaco único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (a partir de los 12 años) con cáncer colorrectal metastásico (CCR) metastásico con inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o deficiente en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR) que ha progresado después del tratamiento con fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán. Esta indicación se aprueba en el marco de una aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta general y la duración de la respuesta. La aprobación continuada de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios.

OPDIVO® (nivolumab), en combinación con YERVOY® (ipilimumab), está indicado para el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más con cáncer colorrectal metastásico (CCR) metastásico con inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o deficiente en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR) que ha progresado después del tratamiento con fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán. Esta indicación se aprueba en el marco de una aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta general y la duración de la respuesta. La aprobación continuada de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios.

OPDIVO® (nivolumab), en combinación con YERVOY® (ipilimumab), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) que han sido tratados previamente con sorafenib. Esta indicación se aprueba en el marco de una aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta general y la duración de la respuesta. La aprobación continuada de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios.

OPDIVO® (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago (ESCC) avanzado, recidivante o metastásico irreseccable después de quimioterapia previa a base de fluoropirimidina y platino.

OPDIVO® (nivolumab) está indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica completamente reseccado con enfermedad patológica residual en pacientes adultos que han recibido quimiorradioterapia neoadyuvante (TRC).

El nivolumab® (nivolumab), en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago (ESCC) avanzado o metastásico irresecable.

OPDIVO® (nivolumab), en combinación con YERVOY® (ipilimumab), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago (ESCC) avanzado o metastásico irresecable.

El nivolumab® (nivolumab), en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado o metastásico, cáncer de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma de esófago.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

Reacciones adversas inmunomediadas graves y mortales

Es posible que las reacciones adversas inmunomediadas enumeradas en este documento no incluyan todas las posibles reacciones adversas inmunomediadas graves y mortales.

Las reacciones adversas inmunomediadas, que pueden ser graves o mortales, pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejido. Si bien las reacciones adversas inmunomediadas generalmente se manifiestan durante el tratamiento, también pueden ocurrir después de la interrupción de OPDIVO o YERVOY. La identificación y el tratamiento tempranos son esenciales para garantizar el uso seguro de nivolumab y YERVOY. Vigilar los signos y síntomas que pueden ser manifestaciones clínicas de reacciones adversas subyacentes inmunomediadas. Evaluar las sustancias químicas clínicas, incluidas las enzimas hepáticas, la creatinina, el nivel de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y la función tiroidea al inicio y periódicamente durante el tratamiento con nivolumab y antes de cada dosis de YERVOY. En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, iniciar un estudio adecuado para excluir etiologías alternativas, incluida la infección. Administrar el tratamiento médico con prontitud, incluyendo la consulta especializada según corresponda.

Suspender o suspender permanentemente OPDIVO y YERVOY dependiendo de la gravedad (consulte la sección 2 Dosis y administración en la Información de prescripción completa adjunta). En general, si se requiere la interrupción o suspensión de OPDIVO o YERVOY, administrar tratamiento sistémico con corticosteroides (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que mejore a Grado 1 o menos. Tras la mejoría a Grado 1 o menos, inicie la reducción gradual de corticosteroides y continúe disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no se controlan con tratamiento con corticosteroides. A continuación, se analizan las pautas de manejo de la toxicidad para las reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (p. ej., endocrinopatías y reacciones dermatológicas).

Neumonitis inmunomediada

OPDIVO y YERVOY pueden causar neumonitis inmunomediada. La incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa. En los pacientes que recibieron nivolumab en monoterapia, la neumonitis inmunomediada se presentó en el 3,1% (61/1994) de los pacientes, incluidos los de grado 4 (<0,1%), grado 3 (0,9%) y grado 2 (2,1%). En los pacientes que recibieron nivolumab 1 mg/kg con 3 mg/kg de YERVOY cada 3 semanas, se produjo neumonitis inmunomediada en el 7% (31/456) de los pacientes, incluidos los de grado 4 (0,2%), grado 3 (2,0%) y grado 2 (4,4%). En los pacientes que recibieron 3 mg/kg de nivolumab con 1 mg/kg de YERVOY cada 3 semanas, se produjo neumonitis inmunomediada en el 3,9% (26/666) de los pacientes, incluidos los de grado 3 (1,4%) y 2 (2,6%). En pacientes con CPNM que recibieron 3 mg/kg de nivolumab cada 2 semanas con 1 mg/kg de YERVOY cada 6 semanas, se produjo neumonitis inmunomediada en el 9% (50/576) de los pacientes, incluidos los de grado 4 (0,5%), grado 3 (3,5%) y grado 2 (4,0%). Cuatro pacientes (0,7%) fallecieron por neumonitis.

En los estudios Check Mate 205 y 039, se produjo neumonitis, incluida la enfermedad pulmonar intersticial, en el 6,0% (16/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO. La neumonitis inmunomediada se presentó en el 4,9% (13/266) de los pacientes que recibieron OPDIVO, incluidos los de grado 3 (n = 1) y 2 (n = 12).

Colitis inmunomediada

OPDIVO y YERVOY pueden causar colitis inmunomediada, que puede ser mortal. Un síntoma común incluido en la definición de colitis fue la diarrea. Se han notificado casos de infección/reactivación por citomegalovirus (CMV) en pacientes con colitis inmunomediada resistente a los corticosteroides. En los casos de colitis refractaria a los corticosteroides, se debe considerar la repetición de los estudios infecciosos para excluir etiologías alternativas. En los pacientes que recibieron nivolumab en monoterapia, la colitis inmunomediada se presentó en el 2,9% (58/1994) de los pacientes, incluidos los de grado 3 (1,7%) y grado 2 (1%).

En los pacientes que recibieron nivolumab 1 mg/kg con 3 mg/kg de YERVOY cada 3 semanas, se produjo colitis inmunomediada en el 25% (115/456) de los pacientes, incluidos los de grado 4 (0,4%), grado 3 (14%) y grado 2 (8%). En los pacientes que recibieron 3 mg/kg de nivolumab con 1 mg/kg de YERVOY cada 3 semanas, se produjo colitis inmunomediada en el 9% (60/666) de los pacientes, incluidos los de grado 3 (4,4%) y 2 (3,7%).

Hepatitis y hepatotoxicidad inmunomediadas

OPDIVO y YERVOY pueden causar hepatitis inmunomediada. En los pacientes que recibieron nivolumab en monoterapia, la hepatitis inmunomediada se presentó en el 1,8% (35/1994) de los pacientes, incluidos los de grado 4 (0,2%), grado 3 (1,3%) y grado 2 (0,4%).

En los pacientes que recibieron 1 mg/kg de nivolumab con 3 mg/kg de YERVOY cada 3 semanas, se produjo hepatitis inmunomediada en el 15 % (70/456) de los pacientes, incluidos los de grado 4 (2,4 %), 3 (11 %) y 2 (1,8 %). En los pacientes que recibieron 3 mg/kg de nivolumab con 1 mg/kg de YERVOY cada 3 semanas, se produjo hepatitis inmunomediada en el 7% (48/666) de los pacientes, incluidos los de grado 4 (1,2 %), 3 (4,9 %) y 2 (0,4 %).

La nivolumab en combinación con cabozantinib puede causar toxicidad hepática con frecuencias más altas de elevaciones de ALT y AST de grado 3 y 4 en comparación con nivolumab solo. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación con cuando los medicamentos se administran como agentes únicos. En los pacientes que recibieron nivolumab y cabozantinib, se observó un aumento de ALT o AST de los grados 3 y 4 en el 11 % de los pacientes.

Endocrinopatías inmunomediadas

OPDIVO y YERVOY pueden causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria, hipofisitis mediada por el sistema inmunitario, trastornos de la tiroides mediados por el sistema inmunitario y diabetes mellitus tipo 1, que puede presentarse con cetoacidosis diabética. Suspenda la administración de nivolumab y YERVOY en función de la gravedad (consulte la sección 2 Dosis y administración en la información de prescripción completa adjunta). Para la insuficiencia suprarrenal de grado 2 o superior, inicie el tratamiento sintomático, incluido el reemplazo hormonal según lo indique clínicamente. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con el efecto de masa, como dolor de cabeza, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo; Iniciar el reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente. La tiroiditis puede presentarse con o sin endocrinopatía. El hipotiroidismo puede seguir al hipertiroidismo; Iniciar el reemplazo hormonal o el tratamiento médico según se indique clínicamente. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes; Iniciar el tratamiento con insulina según indicación clínica.

En los pacientes que recibieron nivolumab en monoterapia, la insuficiencia suprarrenal se presentó en el 1% (20/1994), incluyendo el grado 3 (0,4%) y el grado 2 (0,6%). En los pacientes que recibieron nivolumab 1 mg/kg con YERVOY 3 mg/kg cada 3 semanas, la insuficiencia suprarrenal se produjo en el 8% (35/456), incluyendo el grado 4 (0,2%), el grado 3 (2,4%) y el grado 2 (4,2%). En los pacientes que recibieron 3 mg/kg de nivolumab con 1 mg/kg de YERVOY cada 3 semanas, se produjo insuficiencia suprarrenal en el 7% (48/666) de los pacientes, incluidos los de grado 4 (0,3 %), 3 (2,5 %) y 2 (4,1 %). En los pacientes que recibieron nivolumab y cabozantinib, se presentó insuficiencia suprarrenal en el 4,7 % (15/320) de los pacientes, incluidos los de grado 3 (2,2 %) y grado 2 (1,9 %).

En los pacientes que recibieron nivolumab en monoterapia, la hipofisitis se presentó en el 0,6% (12/1994) de los pacientes, incluidos los de grado 3 (0,2%) y grado 2 (0,3%).

En los pacientes que recibieron nivolumab 1 mg/kg con YERVOY 3 mg/kg cada 3 semanas, la hipofisitis se produjo en el 9% (42/456), incluyendo el grado 3 (2,4%) y el grado 2 (6%). En los pacientes que recibieron 3 mg/kg de nivolumab con 1 mg/kg de YERVOY cada 3 semanas, se produjo hipofisitis en el 4,4% (29/666) de los pacientes, incluidos los de grado 4 (0,3 %), 3 (2,4 %) y 2 (0,9 %).

En los pacientes que recibían nivolumab en monoterapia, la tiroiditis se presentó en el 0,6% (12/1994) de los pacientes, incluido el grado 2 (0,2%). En los pacientes que recibieron 3 mg/kg de nivolumab con 1 mg/kg de YERVOY cada 3 semanas, se produjo tiroiditis en el 2,7% (22/666) de los pacientes, incluidos los de grado 3 (4,5%) y 2 (2,2%).

En los pacientes que recibieron nivolumab en monoterapia, el 2,7% (54/1994) de los pacientes presentaron hipertiroidismo, incluidos los de grado 3 (<0,1%) y 2 (1,2%). En los pacientes que recibieron nivolumab 1 mg/kg con YERVOY 3 mg/kg cada 3 semanas, el hipertiroidismo se produjo en el 9% (42/456) de los pacientes, incluidos los de grado 3 (0,9%) y 2 (4,2%). En los pacientes que recibieron 3 mg/kg de nivolumab con 1 mg/kg de YERVOY cada 3 semanas, se produjo hipertiroidismo en el 12% (80/666) de los pacientes, incluidos los de grado 3 (0,6%) y 2 (4,5%).

En los pacientes que recibieron nivolumab en monoterapia, el hipotiroidismo se presentó en el 8% (163/1994) de los pacientes, incluidos los de grado 3 (0,2%) y 2 (4,8%). En los pacientes que recibieron nivolumab 1 mg/kg con YERVOY 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo hipotiroidismo en el 20% (91/456) de los pacientes, incluidos los de grado 3 (0,4%) y 2 (11%). En los pacientes que recibieron 3 mg/kg de nivolumab con 1 mg/kg de YERVOY cada 3 semanas, se produjo hipotiroidismo en el 18% (122/666) de los pacientes, incluidos los de grado 3 (0,6%) y 2 (11%).

En los pacientes que recibieron nivolumab en monoterapia, la diabetes se presentó en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluyendo el grado 3 (0,4%) y el grado 2 (0,3%), y 2 casos de cetoacidosis diabética. En los pacientes que recibieron 3 mg/kg de nivolumab con 1 mg/kg de YERVOY cada 3 semanas, la diabetes se presentó en el 2,7% (15/666) de los pacientes, incluidos los de grado 4 (0,6%), grado 3 (0,3%) y grado 2 (0,9%).

Nefritis inmunomediada con disfunción renal

OPDIVO y YERVOY pueden causar nefritis inmunomediada. En los pacientes que recibieron nivolumab en monoterapia, se presentó nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 1,2% (23/1994) de los pacientes, incluidos los de grado 4 (<0,1%), grado 3 (0,5%) y grado 2 (0,6%). En los pacientes que recibieron 3 mg/kg de nivolumab con 1 mg/kg de YERVOY cada 3 semanas, se produjo nefritis inmunomediada con disfunción renal en el 4,1% (27/666) de los pacientes, incluidos los de grado 4 (0,6%), grado 3 (1,1%) y grado 2 (2,2%).

Reacciones adversas dermatológicas inmunomediadas

El nivolumab puede causar erupción cutánea o dermatitis mediada por el sistema inmunitario. Se ha producido dermatitis exfoliativa, que incluye el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la erupción cutánea farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar las erupciones cutáneas no exfoliativas de leves a moderadas.

YERVOY puede causar erupción cutánea o dermatitis mediada por el sistema inmunitario, incluida la dermatitis ampullosa y exfoliativa, SJS, TEN y DRESS. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar las erupciones cutáneas no ampullosas/exfoliativas de leves a moderadas.

Suspender o suspender permanentemente OPDIVO y YERVOY dependiendo de la gravedad (consulte la sección 2 Dosis y administración en la Información de prescripción completa adjunta).

En los pacientes que recibieron nivolumab en monoterapia, se produjo erupción cutánea inmunomediada en el 9% (171/1994) de los pacientes, incluidos los de grado 3 (1,1%) y 2 (2,2%).

En los pacientes que recibieron nivolumab 1 mg/kg con YERVOY 3 mg/kg cada 3 semanas, se produjo erupción cutánea inmunomediada en el 28% (127/456) de los pacientes, incluidos los de grado 3 (4,8%) y grado 2 (10%). En los pacientes que recibieron 3 mg/kg de nivolumab con 1 mg/kg de YERVOY cada 3 semanas, se produjo erupción cutánea mediada por el sistema inmunitario en el 16% (108/666) de los pacientes, incluidos los de grado 3 (3,5%) y 2 (4,2%).

Otras reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario

Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas ocurrieron con una incidencia del <1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron nivolumab en monoterapia u OPDIVO en combinación con YERVOY, o que se notificaron con el uso de otros anticuerpos bloqueantes de PD-1/PD-L1. Se han notificado casos graves o mortales de algunas de estas reacciones adversas: cardíacas/vasculares: miocarditis, pericarditis, vasculitis; sistema nervioso: meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluida la exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune; ocular: puede ocurrir uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares; gastrointestinales: pancreatitis que incluye aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis; tejido musculoesquelético y conectivo: miositis/polimiositis, rabdomiólisis y secuelas asociadas, como insuficiencia renal, artritis, polimialgia reumática; endocrino: hipoparatiroidismo; otros (hematológicos/inmunes): anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica (HLH), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmune, rechazo de trasplante de órgano sólido.

Además de las reacciones adversas inmunomediadas enumeradas anteriormente, en los ensayos clínicos de YERVOY en monoterapia o en combinación con OPDIVO, se produjeron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas, algunas con desenlace mortal, en el <1% de los pacientes, a menos que se especifique lo contrario: sistema nervioso: neuropatía autoinmune (2%), síndrome miasténico/miastenia gravis, disfunción motora; cardiovasculares: angiopatía, arteritis temporal; oculares: blefaritis, epiescleritis, miositis orbitaria, escleritis; gastrointestinales: pancreatitis (1,3%); Otros (hematológicos/inmunes): conjuntivitis, citopenias (2,5%), eosinofilia (2,1%), eritema multiforme, vasculitis por hipersensibilidad, hipoacusia neurosensorial, psoriasis.

Algunos casos de IMAR ocular pueden estar asociados con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir varios grados de discapacidad visual, incluida la ceguera. Si la uveítis se presenta en combinación con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, que se ha observado en pacientes que reciben nivolumab y YERVOY, ya que esto puede requerir tratamiento con corticosteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Reacciones relacionadas con la infusión

OPDIVO y YERVOY pueden causar reacciones graves relacionadas con la perfusión. Suspenda OPDIVO y YERVOY en pacientes con reacciones graves (Grado 3) o potencialmente mortales (Grado 4) relacionadas con la perfusión. Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión en pacientes con reacciones leves (Grado 1) o moderadas (Grado 2) relacionadas con la perfusión. En los pacientes que recibieron nivolumab en monoterapia en perfusión de 60 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes. En

un ensayo separado en el que los pacientes recibieron nivolumab en monoterapia como una infusión de 60 minutos o una infusión de 30 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,2% (8/368) y el 2,7% (10/369) de los pacientes, respectivamente. Además, el 0,5% (2/368) y el 1,4% (5/369) de los pacientes, respectivamente, experimentaron reacciones adversas dentro de las 48 horas posteriores a la infusión que condujeron a un retraso de la dosis, interrupción permanente o suspensión de OPDIVO. En pacientes con melanoma que recibieron nivolumab 1 mg/kg con 3 mg/kg de YERVOY cada 3 semanas, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes. En los pacientes con CHC que recibieron nivolumab 1 mg/kg con 3 mg/kg de YERVOY cada 3 semanas, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 8% (4/49) de los pacientes. En los pacientes con CCR que recibieron 3 mg/kg de nivolumab con 1 mg/kg de YERVOY cada 3 semanas, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 5,1% (28/547) de los pacientes. En los pacientes con CCRm MSI-H/dMMR que recibieron 3 mg/kg de nivolumab con 1 mg/kg de YERVOY cada 3 semanas, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 4,2% (5/119) de los pacientes. En pacientes con MPM que recibieron 3 mg/kg de nivolumab cada 2 semanas con 1 mg/kg de YERVOY cada 6 semanas, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 12% (37/300) de los pacientes.

Complicaciones del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas

Pueden ocurrir complicaciones mortales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) antes o después de ser tratados con nivolumab o YERVOY. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen la enfermedad hiperaguda de injerto contra huésped (EICH), la EICH aguda, la EICH crónica, la enfermedad venooclusiva hepática (VOD) después de un acondicionamiento de intensidad reducida y el síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada). Es posible que estas complicaciones se presenten a pesar de la intervención entre nivolumab o YERVOY y el TCMH alogénico.

Siga de cerca a los pacientes para detectar evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenga con prontitud. Considerar los beneficios versus los riesgos del tratamiento con nivolumab y YERVOY antes o después de un TCMH alogénico.

Toxicidad embrio-fetal

Según su mecanismo de acción y los hallazgos de estudios en animales, OPDIVO y YERVOY pueden causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada. Es probable que los efectos de YERVOY sean mayores durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con nivolumab y YERVOY y durante al menos 5 meses después de la última dosis.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando se añade nivolumab a un análogo de la talidomida y dexametasona

En ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con mieloma múltiple, la adición de nivolumab a un análogo de talidomida más dexametasona dio lugar a un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de talidomida más dexametasona fuera de ensayos clínicos controlados.

Lactación

No hay datos sobre la presencia de nivolumab o YERVOY en la leche materna, los efectos en el niño amamantado o los efectos en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los niños amamantados, aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento y durante 5 meses después de la última dosis.

Reacciones Adversas Graves

En el estudio Check Mate 037, se produjeron reacciones adversas graves en el 41% de los pacientes que recibieron nivolumab (n = 268). Las reacciones adversas de grado 3 y 4 ocurrieron en el 42% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas a medicamentos de grado 3 y 4 notificadas en el 2% al <5% de los pacientes que recibieron nivolumab fueron dolor abdominal, hiponatremia, aumento del aspartato aminotransferasa y aumento de la lipasa. En el estudio Check Mate 066, se produjeron reacciones adversas graves en el 36% de los pacientes que recibieron nivolumab (n = 206). Las reacciones adversas de grado 3 y 4 ocurrieron en el 41% de los pacientes que recibieron OPDIVO. Las reacciones adversas de grado 3 y 4 más frecuentes notificadas en el $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con nivolumab fueron aumento de la gamma-glutamilttransferasa (3,9%) y diarrea (3,4%). En Check Mate 067, las reacciones adversas graves (74% y 44%), las reacciones adversas que condujeron a la interrupción permanente (47% y 18%) o a retrasos en la dosificación (58% y 36%) y las reacciones adversas de grado 3 o 4 (72% y 51%) ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de nivolumab más YERVOY (n = 313) en relación con el grupo de nivolumab (n = 313). Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 10\%$) en el grupo de nivolumab más YERVOY y en el grupo de nivolumab fueron diarrea (13% y 2,2%), colitis (10% y 1,9%) y pirexia (10% y 1,0%). En el estudio Check Mate 238, se produjeron reacciones adversas graves en el 18% de los pacientes que recibieron nivolumab (n = 452). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 ocurrieron en el 25% de los pacientes tratados con OPDIVO (n = 452). Las reacciones adversas de grado 3 y 4 más frecuentes notificadas en el $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO fueron diarrea y aumento de la lipasa y la amilasa. En Check Mate 816, se produjeron reacciones adversas graves en el 30% de los pacientes (n = 176) que fueron tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia con doble platino. Las reacciones adversas graves en el $> 2\%$ incluyeron neumonía y vómitos. No se produjeron reacciones adversas mortales en los pacientes que recibieron nivolumab en combinación con quimioterapia con doble platino. En Check Mate 227, se produjeron reacciones adversas graves en el 58% de los pacientes (n = 576). Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron neumonía, diarrea/colitis, neumonitis, hepatitis, embolia pulmonar, insuficiencia suprarrenal e hipofisitis. Las reacciones adversas mortales ocurrieron en el 1,7% de los pacientes; estos incluyeron eventos de neumonitis (4 pacientes), miocarditis, lesión renal aguda, shock, hiperglucemia, insuficiencia orgánica multisistémica e insuficiencia renal. En Check Mate 9LA, se produjeron reacciones adversas graves en el 57% de los pacientes (n = 358). Las reacciones adversas graves más frecuentes ($> 2\%$) fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales en 7 (2%) pacientes e incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, sepsis, neumonitis, diarrea con hipopotasemia y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia. En los programas Check Mate 017 y 057, se produjeron reacciones adversas graves en el 46% de los pacientes que recibieron nivolumab (n

= 418). Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en el $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab fueron neumonía, embolia pulmonar, disnea, pirexia, derrame pleural, neumonitis e insuficiencia respiratoria. En el Check Mate 057 se produjeron reacciones adversas fatales; estos incluyeron eventos de infección (7 pacientes, incluido un caso de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*), embolia pulmonar (4 pacientes) y encefalitis límbica (1 paciente). En el estudio Check Mate 743, se produjeron reacciones adversas graves en el 54% de los pacientes que recibieron nivolumab más YERVOY. Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en el $\geq 2\%$ de los pacientes fueron neumonía, pirexia, diarrea, neumonitis, derrame pleural, disnea, lesión renal aguda, reacción relacionada con la perfusión, dolor musculoesquelético y embolia pulmonar. Las reacciones adversas mortales ocurrieron en 4 (1,3%) pacientes e incluyeron neumonitis, insuficiencia cardíaca aguda, sepsis y encefalitis. En Check Mate 214, se produjeron reacciones adversas graves en el 59% de los pacientes que recibieron nivolumab más YERVOY (n = 547). Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en el $\geq 2\%$ de los pacientes fueron diarrea, pirexia, neumonía, neumonitis, hipofisitis, lesión renal aguda, disnea, insuficiencia suprarrenal y colitis. En Check Mate 9ER, se produjeron reacciones adversas graves en el 48% de los pacientes que recibieron nivolumab y cabozantinib (n = 320). Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en el $\geq 2\%$ de los pacientes fueron diarrea, neumonía, neumonitis, embolia pulmonar, infección del tracto urinario e hiponatremia. Las perforaciones intestinales mortales ocurrieron en 3 (0,9%) pacientes. En el estudio Check Mate 025, se produjeron reacciones adversas graves en el 47% de los pacientes que recibieron nivolumab (n = 406). Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en el $\geq 2\%$ de los pacientes fueron lesión renal aguda, derrame pleural, neumonía, diarrea e hipercalcemia. En Check Mate 205 y 039, las reacciones adversas que condujeron a la interrupción ocurrieron en el 7% y los retrasos en la dosis debido a reacciones adversas ocurrieron en el 34% de los pacientes (n = 266). Se produjeron reacciones adversas graves en el 26% de los pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en el $\geq 1\%$ de los pacientes fueron neumonía, reacción relacionada con la perfusión, pirexia, colitis o diarrea, derrame pleural, neumonitis y erupción cutánea. Once pacientes fallecieron por causas distintas a la progresión de la enfermedad: 3 por reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de nivolumab u OPDIVO, 2 por infección entre 8 y 9 meses después de completar OPDIVO y 6 por complicaciones del TCMH alogénico. En Check Mate 141, se produjeron reacciones adversas graves en el 49% de los pacientes que recibieron nivolumab (n = 236). Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia en el $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab fueron neumonía, disnea, insuficiencia respiratoria, infección del tracto respiratorio y sepsis. En el estudio Check Mate 275, se produjeron reacciones adversas graves en el 54% de los pacientes que recibieron nivolumab (n = 270). Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en el $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab fueron infección del tracto urinario, sepsis, diarrea, obstrucción del intestino delgado y deterioro general de la salud física. En Check Mate 274, se produjeron reacciones adversas graves en el 30% de los pacientes que recibieron nivolumab (n = 351). La reacción adversa grave más frecuente notificada en el $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab fue la infección del tracto urinario. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1% de los pacientes; Entre ellos, los eventos de neumonitis (0,6%). En el estudio Check Mate 142 en pacientes con CCRm con MSI-H/dMMR que recibieron nivolumab con YERVOY (n = 119), se produjeron reacciones adversas graves en el 47% de los pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en el $\geq 2\%$ de los pacientes fueron colitis/diarrea, eventos hepáticos, dolor abdominal, lesión renal aguda, pirexia y deshidratación. En el estudio Check

Mate 040, se produjeron reacciones adversas graves en el 59% de los pacientes tratados con nivolumab con YERVOY (n = 49). Las reacciones adversas graves notificadas en el $\geq 4\%$ de los pacientes fueron pirexia, diarrea, anemia, aumento de la AST, insuficiencia suprarrenal, ascitis, hemorragia por várices esofágicas, hiponatremia, aumento de la bilirrubina en sangre y neumonitis. En Attraction-3, se produjeron reacciones adversas graves en el 38% de los pacientes que recibieron nivolumab (n = 209). Las reacciones adversas graves notificadas en el $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab fueron neumonía, fístula esofágica, enfermedad pulmonar intersticial y pirexia. Las siguientes reacciones adversas mortales ocurrieron en pacientes que recibieron OPDIVO: enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis (1,4%), neumonía (1,0%), shock séptico (0,5%), fístula esofágica (0,5%), hemorragia gastrointestinal (0,5%), embolia pulmonar (0,5%) y muerte súbita (0,5%). En el estudio Check Mate 577, se produjeron reacciones adversas graves en el 33% de los pacientes que recibieron nivolumab (n = 532). Una reacción adversa grave notificada en el $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab fue neumonitis. Se produjo una reacción mortal de infarto de miocardio en un paciente que recibió OPDIVO. En Check Mate 648, se produjeron reacciones adversas graves en el 62% de los pacientes que recibieron nivolumab en combinación con quimioterapia (n = 310). Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en el $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab con quimioterapia fueron neumonía (11 %), disfagia (7 %), estenosis esofágica (2,9 %), lesión renal aguda (2,9 %) y pirexia (2,3 %). Se presentaron reacciones adversas mortales en 5 (1,6%) pacientes que recibieron nivolumab en combinación con quimioterapia; Estos incluyeron neumonitis, neumatosis intestinal, neumonía y lesión renal aguda. En Check Mate 648, se produjeron reacciones adversas graves en el 69% de los pacientes que recibieron nivolumab en combinación con YERVOY (n = 322). Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en el $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron nivolumab en combinación con YERVOY fueron neumonía (10%), pirexia (4,3%), neumonitis (4,0%), neumonía por aspiración (3,7%), disfagia (3,7%), función hepática anormal (2,8%), disminución del apetito (2,8%), insuficiencia suprarrenal (2,5%) y deshidratación (2,5%). Se produjeron reacciones adversas mortales en 5 (1,6%) pacientes que recibieron nivolumab en combinación con YERVOY; Estos incluyeron neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda. En Check Mate 649, se produjeron reacciones adversas graves en el 52% de los pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia (n = 782). Las reacciones adversas graves más frecuentes notificadas en el $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia fueron vómitos (3,7%), neumonía (3,6%), anemia (3,6%), pirexia (2,8%), diarrea (2,7%), neutropenia febril (2,6%) y neumonitis (2,4%). Se produjeron reacciones adversas mortales en 16 (2,0%) pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia; Estos incluyeron neumonitis (4 pacientes), neutropenia febril (2 pacientes), accidente cerebrovascular (2 pacientes), toxicidad gastrointestinal, mucositis intestinal, shock séptico, neumonía, infección, hemorragia gastrointestinal, trombosis de vasos mesentéricos y coagulación intravascular diseminada. En Check Mate 76K, se produjeron reacciones adversas graves en el 18% de los pacientes que recibieron nivolumab (n = 524). Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción permanente de nivolumab en el $>1\%$ de los pacientes incluyeron artralgia (1,7%), erupción cutánea (1,7%) y diarrea (1,1%). Se produjo una reacción adversa mortal en 1 (0,2%) paciente (insuficiencia cardíaca y lesión renal aguda). Las anomalías de laboratorio de grado 3-4 más frecuentes notificadas en el $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO fueron el aumento de la lipasa (2,9%), el aumento de la AST (2,2%), el aumento de la ALT (2,1%), la linfopenia (1,1%) y la disminución del potasio (1,0%).

Reacciones Adversas Comunes

En el programa Check Mate 037, la reacción adversa más frecuente ($\geq 20\%$) notificada con nivolumab (n=268) fue erupción cutánea (21%). En Check Mate 066, las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) reportadas con nivolumab (n = 206) frente a dacarbazina (n = 205) fueron fatiga (49% frente a 39%), dolor musculoesquelético (32% frente a 25%), erupción cutánea (28% frente a 12%) y prurito (23% frente a 12%). En Check Mate 067, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en el grupo de nivolumab más YERVOY (n=313) fueron fatiga (62%), diarrea (54%), erupción cutánea (53%), náuseas (44%), pirexia (40%), prurito (39%), dolor musculoesquelético (32%), vómitos (31%), disminución del apetito (29%), tos (27%), cefalea (26%), disnea (24%), infección del tracto respiratorio superior (23%), artralgia (21%) y aumento de las transaminasas (25%). En Check Mate 067, las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en el brazo de nivolumab (n = 313) fueron fatiga (59%), erupción cutánea (40%), dolor musculoesquelético (42%), diarrea (36%), náuseas (30%), tos (28%), prurito (27%), infección del tracto respiratorio superior (22%), disminución del apetito (22%), dolor de cabeza (22%), estreñimiento (21%), artralgia (21%) y vómitos (20%). En Check Mate 238, las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) notificadas en los pacientes tratados con OPDIVO (n = 452) frente a los pacientes tratados con ipilimumab (n = 453) fueron fatiga (57% frente a 55%), diarrea (37% frente a 55%), erupción cutánea (35% frente a 47%), dolor musculoesquelético (32% frente a 27%), prurito (28% frente a 37%), dolor de cabeza (23% frente a 31%), náuseas (23% frente a 28%), infección de las vías respiratorias superiores (22% frente a 15%), y dolor abdominal (21% vs 23%). Las reacciones adversas inmunomediadas más comunes fueron erupción cutánea (16%), diarrea/colitis (6%) y hepatitis (3%). En Check Mate 816, las reacciones adversas más comunes ($>20\%$) en el grupo de nivolumab más quimioterapia (n = 176) fueron náuseas (38%), estreñimiento (34%), fatiga (26%), disminución del apetito (20%) y erupción cutánea (20%). En Check Mate 227, las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga (44%), erupción cutánea (34%), disminución del apetito (31%), dolor musculoesquelético (27%), diarrea/colitis (26%), disnea (26%), tos (23%), hepatitis (21%), náuseas (21%) y prurito (21%). En Check Mate 9LA, las reacciones adversas más comunes ($>20\%$) fueron fatiga (49%), dolor musculoesquelético (39%), náuseas (32%), diarrea (31%), erupción cutánea (30%), disminución del apetito (28%), estreñimiento (21%) y prurito (21%). En los programas Check Mate 017 y 057, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en los pacientes que recibieron nivolumab (n=418) fueron fatiga, dolor musculoesquelético, tos, disnea y disminución del apetito. En Check Mate 743, las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en los pacientes que recibieron nivolumab más YERVOY fueron fatiga (43%), dolor musculoesquelético (38%), erupción cutánea (34%), diarrea (32%), disnea (27%), náuseas (24%), disminución del apetito (24%), tos (23%) y prurito (21%). En Check Mate 214, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) notificadas en los pacientes tratados con nivolumab más YERVOY (n=547) fueron fatiga (58%), erupción cutánea (39%), diarrea (38%), dolor musculoesquelético (37%), prurito (33%), náuseas (30%), tos (28%), pirexia (25%), artralgia (23%), disminución del apetito (21%), disnea (20%) y vómitos (20%). En Check Mate 9ER, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en pacientes tratados con nivolumab y cabozantinib (n=320) fueron diarrea (64%), fatiga (51%), hepatotoxicidad (44%), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (40%), estomatitis (37%), erupción cutánea (36%), hipertensión (36%), hipotiroidismo (34%), dolor musculoesquelético (33%), disminución del apetito (28%), náuseas (27%), disgeusia (24%), dolor abdominal (22%), tos (20%) e infección del tracto respiratorio

superior (20%). En Check Mate 025, las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) notificadas en los pacientes que recibieron nivolumab (n = 406) frente a everolimus (n = 397) fueron fatiga (56% frente a 57%), tos (34% frente a 38%), náuseas (28% frente a 29%), erupción cutánea (28% frente a 36%), disnea (27% frente a 31%), diarrea (25% frente a 32%), estreñimiento (23% frente a 18%), disminución del apetito (23% frente a 30%), dolor de espalda (21% frente a 16%), y artralgia (20% vs 14%). En Check Mate 205 y 039, las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) notificadas en los pacientes que recibieron nivolumab (n=266) fueron infección del tracto respiratorio superior (44%), fatiga (39%), tos (36%), diarrea (33%), pirexia (29%), dolor musculoesquelético (26%), erupción cutánea (24%), náuseas (20%) y prurito (20%). En Check Mate 141, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) en los pacientes que recibieron nivolumab (n=236) fueron tos (14%) y disnea (14%) con una incidencia mayor que la elegida por el investigador. En Check Mate 275, las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) notificadas en los pacientes que recibieron nivolumab (n=270) fueron fatiga (46%), dolor musculoesquelético (30%), náuseas (22%) y disminución del apetito (22%). En Check Mate 274, las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) notificadas en los pacientes que recibieron nivolumab (n = 351) fueron erupción cutánea (36%), fatiga (36%), diarrea (30%), prurito (30%), dolor musculoesquelético (28%) e infección del tracto urinario (22%). En Check Mate 142 en pacientes con CCRm con MSI-H/dMMR que recibieron nivolumab como agente único (n = 74), las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron fatiga (54%), diarrea (43%), dolor abdominal (34%), náuseas (34%), vómitos (28%), dolor musculoesquelético (28%), tos (26%), pirexia (24%), erupción cutánea (23%), estreñimiento (20%) e infección del tracto respiratorio superior (20%). En Check Mate 142 en pacientes con CCRm con MSI-H/dMMR que recibieron nivolumab con YERVOY (n = 119), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron fatiga (49%), diarrea (45%), pirexia (36%), dolor musculoesquelético (36%), dolor abdominal (30%), prurito (28%), náuseas (26%), erupción cutánea (25%), disminución del apetito (20%) y vómitos (20%). En Check Mate 040, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en pacientes tratados con nivolumab con YERVOY (n=49), fueron erupción cutánea (53%), prurito (53%), dolor musculoesquelético (41%), diarrea (39%), tos (37%), disminución del apetito (35%), fatiga (27%), pirexia (27%), dolor abdominal (22%), cefalea (22%), náuseas (20%), mareos (20%), hipotiroidismo (20%) y el peso disminuyó (20%). En Attraction-3, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en los pacientes tratados con OPDIVO (n=209) fueron erupción cutánea (22%) y disminución del apetito (21%). En Check Mate 577, las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en los pacientes que recibieron nivolumab (n = 532) fueron fatiga (34%), diarrea (29%), náuseas (23%), erupción cutánea (21%), dolor musculoesquelético (21%) y tos (20%). En Check Mate 648, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia (n=310) fueron náuseas (65%), disminución del apetito (51%), fatiga (47%), estreñimiento (44%), estomatitis (44%), diarrea (29%) y vómitos (23%). En Check Mate 648, las reacciones adversas más comunes notificadas en el $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab en combinación con YERVOY fueron erupción cutánea (31%), fatiga (28%), pirexia (23%), náuseas (22%), diarrea (22%) y estreñimiento (20%). En Check Mate 649, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en pacientes tratados con nivolumab en combinación con quimioterapia (n=782) fueron neuropatía periférica (53%), náuseas (48%), fatiga (44%), diarrea (39%), vómitos (31%), disminución del apetito (29%), dolor abdominal (27%), estreñimiento (25%) y dolor musculoesquelético (20%). En Check Mate 76K, las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) reportadas con nivolumab (n = 524) fueron fatiga (36%), dolor musculoesquelético (30%), erupción cutánea (28%), diarrea (23%) y prurito (20%).

Consulte la información de prescripción completa de OPDIVO y YERVOY en EE. UU.

Ensayos clínicos y poblaciones de pacientes

Check Mate 227: cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas no tratado previamente, en combinación con YERVOY; Check Mate 9LA: cáncer de pulmón de células no pequeñas recurrente o metastásico no tratado previamente en combinación con YERVOY y 2 ciclos de quimioterapia doblete con platino por histología; Check Mate 649: cáncer gástrico avanzado o metastásico, unión gastroesofágica y adenocarcinoma de esófago no tratados previamente; Check Mate 577: tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica; Check Mate 238: tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III o estadio IV completamente resecado; Check Mate 76K: tratamiento adyuvante de pacientes de 12 años o más con melanoma en estadio IIB o estadio IIC completamente resecado; Check Mate 274: tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial; Check Mate 275: carcinoma urotelial avanzado o metastásico previamente tratado; Cáncer colorrectal metastásico Checkmate 142-MSI-H o dMMR, como agente único o en combinación con YERVOY; Cáncer colorrectal metastásico Check Mate 142-MSI-H o dMMR, como agente único o en combinación con YERVOY; Carcinoma de células escamosas de esófago de atracción-3; Check Mate 648: carcinoma de células escamosas de esófago avanzado recurrente o metastásico no tratado previamente, irresecable; Check Mate 648: carcinoma de células escamosas de esófago avanzado recurrente o metastásico no tratado previamente, irresecable; Check Mate 040-carcinoma hepatocelular, en combinación con YERVOY; Check Mate 743: mesotelioma pleural maligno irresecable no tratado previamente, en combinación con YERVOY; Check Mate 037: melanoma metastásico previamente tratado; Check Mate 066: melanoma metastásico no tratado previamente; Check Mate 067: melanoma metastásico no tratado previamente, como agente único o en combinación con YERVOY; Check Mate 017: tratamiento de segunda línea del cáncer de pulmón escamoso no microcítico metastásico; Check Mate 057-tratamiento de segunda línea del cáncer de pulmón metastásico no escamoso de células no pequeñas; Check Mate 816-cáncer de pulmón neoadyuvante de células no pequeñas, en combinación con quimioterapia doblete de platino; Check Mate 141: carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recidivante o metastásico; Check Mate 025 - carcinoma de células renales previamente tratado; Check Mate 214: carcinoma de células renales no tratado previamente, en combinación con YERVOY; Check Mate 9ER: carcinoma de células renales no tratado previamente, en combinación con cabozantinib; Check Mate 205/039: linfoma de Hodgkin clásico.

Acerca de la colaboración farmacéutica de Bristol Myers Squibb y Ono

En 2011, a través de un acuerdo de colaboración con Ono Pharmaceutical Co., Bristol Myers Squibb amplió sus derechos territoriales para desarrollar y comercializar nivolumab a nivel mundial, excepto en Japón, Corea del Sur y Taiwán, donde Ono había conservado todos los derechos sobre el compuesto en ese momento. El 23 de julio de 2014, Ono y Bristol Myers Squibb ampliaron aún más el acuerdo de colaboración estratégica de las compañías para desarrollar y comercializar conjuntamente múltiples inmunoterapias, como agentes únicos y regímenes combinados, para pacientes con cáncer en Japón, Corea del Sur y Taiwán.

Acerca de Bristol Myers Squibb

Bristol Myers Squibb es una compañía biofarmacéutica global cuya misión es descubrir, desarrollar y ofrecer medicamentos innovadores que ayuden a los pacientes a superar

enfermedades graves. Para obtener más información sobre Bristol Myers Squibb, visítenos en BMS.com o síganos en LinkedIn, Twitter, YouTube, Facebook e Instagram.

Declaración de advertencia con respecto a las declaraciones prospectivas

Este comunicado de prensa contiene "declaraciones prospectivas" en el sentido de la Ley de Reforma de Litigios sobre Valores Privados de 1995 con respecto a, entre otras cosas, la investigación, el desarrollo y la comercialización de productos farmacéuticos. Todas las declaraciones que no son declaraciones de hechos históricos son, o pueden considerarse como tales, declaraciones prospectivas. Dichas declaraciones prospectivas se basan en las expectativas y proyecciones actuales sobre nuestros resultados financieros, metas, planes y objetivos futuros e implican riesgos, suposiciones e incertidumbres inherentes, incluidos factores internos o externos que podrían retrasar, desviar o cambiar cualquiera de ellos en los próximos años, que son difíciles de predecir, pueden estar fuera de nuestro control y podrían causar nuestros resultados financieros futuros. metas, planes y objetivos que difieran materialmente de los expresados o implícitos en las declaraciones. Estos riesgos, suposiciones, incertidumbres y otros factores incluyen, entre otros, que los resultados de estudios futuros pueden no ser consistentes con los resultados hasta la fecha, que nivolumab en combinación con Yervoy puede no recibir la aprobación regulatoria para la indicación adicional descrita en este comunicado en el cronograma previsto actualmente o en absoluto, que cualquier aprobación de comercialización, si se otorga, pueden tener limitaciones significativas en su uso y, si se aprueba, si dicho tratamiento combinado para dicha indicación adicional descrita en este comunicado tendrá éxito comercial. No se puede garantizar ninguna declaración prospectiva. Las declaraciones prospectivas en este comunicado de prensa deben evaluarse junto con los muchos riesgos e incertidumbres que afectan el negocio y el mercado de Bristol Myers Squibb, en particular los identificados en la declaración de advertencia y la discusión de factores de riesgo en el Informe Anual de Bristol Myers Squibb en el Formulario 10-K para el año finalizado el 31 de diciembre de 2022, según lo actualizado por nuestros Informes Trimestrales posteriores en el Formulario 10-Q. Informes actuales en el Formulario 8-K y otras presentaciones ante la Comisión de Bolsa y Valores. Las declaraciones prospectivas incluidas en este documento se realizan únicamente a partir de la fecha de este documento y, salvo que la ley aplicable exija lo contrario, Bristol Myers Squibb no asume ninguna obligación de actualizar o revisar públicamente ninguna declaración prospectiva, ya sea como resultado de nueva información, eventos futuros, cambios en las circunstancias o de otro tipo.

corporativofinanciero-noticias

###

Bristol Myers Squibb

Consultas de los medios de comunicación:

media@bms.com

Inversionistas:

investor.relations@bms.com