

Nivolumab en el tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico.

Eficacia y seguridad.

Villanueva Bueno, Cristina

Nivolumab en el tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico. Eficacia y seguridad. Cristina Villanueva Bueno, Eva Rocío Alfaro Lara. – Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2017.

25 p; 24 cm. (Serie: Síntesis de evidencia: medicamentos)

ISBN: 978-84-946228-0-9

1. Linfoma de Hodgkin / Farmacoterapia. 2. Anticuerpos monoclonales 3. Síntesis de la evidencia I. Alfaro Lara, Eva Rocío II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

www.aetsa.org

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1. Planta baja.

41020, Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-946228-0-9

Cita sugerida: Villanueva Bueno C, Alfaro Lara ER. Nivolumab en el tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico. Eficacia y seguridad. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2017.

Autoría

Cristina Villanueva Bueno. *Farmacéutica Interna Residente de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).*

Eva Rocío Alfaro Lara. *Doctora en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía*

Contribución de los autores:

CVB y ERAL han llevado a cabo el planteamiento de la pregunta de investigación y la búsqueda bibliográfica. Han realizado la selección de estudios, la valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos, extracción de datos, síntesis e interpretación de los resultados, así como el establecimiento de los puntos claves del informe.

Los autores han revisado y aprobado el informe final.

Conflicto de interés:

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

1. Medicamento/Descripción/ Indicación autorizada.....	5
2. Descripción de la enfermedad.....	6
3. Tratamiento de referencia de la patología.....	7
4. Evaluación de la eficacia y seguridad.....	9
4.1. Metodología.....	9
4.2. Resultados de eficacia y seguridad.....	10
4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia.....	16
5. Puntos clave.....	20
6. Referencias.....	21
7. Anexos.....	23

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También, sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéuticos de estos fármacos.

1. Medicamento/Descripción/Indicación autorizada

En enero de 2017, nivolumab (Opdivo®) ha sido autorizado por la *European Medicines Agency* (EMA)¹ para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) clásico recidivante o refractario tras un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y tratamiento con brentuximab vedotina.

Tabla 1. Características del medicamento evaluado².

Nombre genérico (nombre comercial). Código ATC.	Nivolumab (Opdivo®). L01XC17.
Mecanismo de acción	Anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos podrían ser expresados por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2
Indicaciones aprobadas (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Tratamiento de linfoma de Hodgkin clásico recidivante o refractario tras un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y tratamiento con brentuximab vedotina en pacientes adultos. (<i>European Medicines Agency</i> , 20/1/2017) ¹
Posología recomendada	3 mg / kg cada 2 semanas.
Vía de administración	Vía intravenosa.
Presentación	10 mg / ml concentrado para solución para perfusión.
Titular de la autorización de comercialización	Bristol Myers Squibb Pharma EEIG.

2. Descripción de la enfermedad

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia hematológica caracterizada por la presencia de una célula neoplásica linfoide de estirpe B denominada célula de Reed- Sternberg sobre un fondo inflamatorio. Existen dos grupos histológicos fundamentales, el LH clásico (LHc) y el LH de predominio linfocítico nodular (LHPLN). En adultos el 95 % de los pacientes presentan LHc y el 5 % LHPLN⁴.

Representan aproximadamente el 10 % del total de neoplasias hematológicas. La incidencia en España es de 2,29 casos por cada 100 000 habitantes, diagnosticándose aproximadamente 1 100 nuevos pacientes / año. En nuestro entorno, la supervivencia global del LH a los 5 años se sitúa alrededor del 80-90 %^{3,4}.

La distribución por edades es bimodal, de 15 a 40 años (con más frecuencia entre 25 y 30) y de 55 años en adelante⁵. El mecanismo de desarrollo del LH es desconocido. Algunos factores de riesgo propuestos son: inmunodeficiencia, agentes microbianos, como el virus de Epstein-Barr (VEB), presente en el 20-80 % de las células Reed-Sternberg o historia familiar (en general, los familiares de primer grado de los pacientes con LH presentan un riesgo de hasta 5 veces mayor de sufrir LH).

La estratificación es importante para determinar el pronóstico clínico, la probabilidad de respuesta al tratamiento y la duración de este⁵. En estadios avanzados se dividen en grupos utilizando el Índice Pronóstico Internacional o Índice de Hasenclever que incorpora 7 factores⁵, a mayor número de factores negativos al diagnóstico, peor es el pronóstico para: edad; mayor de 45 años; género: masculino; estadio Ann Arbor IV; albúmina sérica inferior a 4 g / dl; niveles de hemoglobina inferior a 10,5 g / dl; leucocitosis (valores > 15 000 células / mm³) y linfocitopenia (linfocitos < 8 % o linfocitos < 600 células / mm³).

3. Tratamiento de referencia de la patología

Se realizó una búsqueda (11 de enero de 2017) de guías de práctica clínica en los últimos tres años en las siguientes bases de datos: *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines International Network (GIN)*, así como en las siguientes sociedades científicas de ámbito nacional e internacional. Se utilizaron términos libres:

- GuiaSalud: <http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica>.
- Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia: <http://www.sehh.es/es/documentos/guias-y-documentos.html>.
- *British Society for Haematology*: http://www.bcshguidelines.com/4_HAEMATOLOGY_GUIDELINES.html.
- *American Society of Hematology*: <http://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/Guidelines.aspx>.
- *European Hematology Association*: <http://www.ehaweb.org/education-science/eha-scientific-working-groups/structure-guidelines/>.

El tratamiento del LH ha evolucionado significativamente en los últimos 50 años. Existen diferentes tipos de tratamiento disponibles y este dependerá del estadio de la enfermedad⁴.

El tratamiento de pacientes con LH suele consistir en tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia o quimioterapia sola, siendo la intensidad del tratamiento dependiente del paciente. El estándar para la mayoría de los pacientes con recurrencia de la enfermedad después del tratamiento de primera línea consiste en la quimioterapia de altas dosis seguido de TAPH⁶. Sin embargo, un alto porcentaje de pacientes presentarán recaída postrasplante. En estos casos, el trasplante alogénico podría ser una opción curativa. En aquellos casos en los que la recaída aparece después del año postrasplante, se puede volver a administrar la quimioterapia previa que indujo la remisión, y para aquellas recaídas más tardías, de peor pronóstico, existen diferentes regímenes de quimioterapia disponibles, aunque ninguno considerado estándar. Para esta última indicación se ha autorizado brentuximab vedotina. El Informe de Posicionamiento Terapéutico publicado sobre el mismo establece como alternativas válidas, en relación a los pacientes refractarios o en recaída tras TAPH, brentuximab, gemcitabina en combinación y bendamustina⁶.

A continuación se detalla el tratamiento propuesto para LHc refractario o en recaída tras TAPH y brentuximab vedotina según cada una de las guías localizadas:

- ***National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical Practice Guidelines in Oncology, versión 3 (2016)***⁷: recomienda nivolumab en LHc que ha recidivado o

progresado después de la terapia de mantenimiento con quimioterapia a altas dosis y TAPH y brentuximab vedotina (categoría 2A)*, así como otros fármacos en estudio (pembrolizumab, bendamustina, everolimus, lenalidomida).

**Categoría 2A: consenso general de que la intervención debe ser aplicada, basado en evidencia de calidad baja.*

- **European Society for Medical Oncology (ESMO): Hodgkin Lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2016)⁸:** El tratamiento de elección en recaída o refractariedad consiste en regímenes de quimioterapia a altas dosis seguido TAPH (categoría IIA)*. En pacientes con múltiples recaídas que han agotado las opciones disponibles de tratamiento, se pueden lograr tasas de remisión aceptable, calidad de vida satisfactoria y supervivencia prolongada con regímenes de quimioterapia paliativa con gemcitabina o bendamustina y/o radioterapia, así como tratamiento con brentuximab vedotina.

**Categoría IIA: ensayos clínicos aleatorizados con evidencia científica de eficacia y beneficio clínico.*

- **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (2015)⁹:** En caso de fracaso a quimioterapia y TAPH se recomienda como segunda línea tratamiento brentuximab vedotina (categoría IIB)*. Además considera como posibles alternativas fármacos en ensayo clínico como nivolumab o pembrolizumab.

**Categoría IIB: al menos un ensayo clínico bien diseñado, sin aleatorización; evidencia moderada apoya la recomendación.*

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

4.1. Metodología

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad de nivolumab, se realizó una búsqueda manual en agencias reguladoras como la EMA, para localización del *European Public Assessment Report* (EPAR) o la *Food and Drug Administration* (FDA), en su defecto; y en agencias de evaluación de tecnologías sanitarias como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Agencia Catalana de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña (AQuAS), *French National Authority for Health* (HAS), *Ludwig Boltzmann Institut* (LBI), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE), *National Health Care Institute* (ZIN), *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), *Norwegian Knowledge Center for the Health Services* (NOKC), *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), y *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). También se explotaron los buscadores de la Red Internacional de Agencias de ETS (*International Network of Agencies for HTA*, INAHTA). Se revisaron los documentos publicados en el último año.

Posteriormente se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (*EuroScan International Network*) y MEDLINE (a través de Pubmed). Se revisaron los documentos publicados en los últimos dos años. Se utilizaron términos libres.

Igualmente, se buscó en los registros de estudios en desarrollo en las bases de datos de EudraCT, *EU Clinical Trials Register* (disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) y del *U.S. National Institutes of Health* (disponible en: <http://clinicaltrials.gov/>).

Dos evaluadores realizaron la selección de los artículos, y llevaron a cabo la lectura crítica, extracción y análisis de los resultados.

Para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos de intervención no aleatorizados (EINA) seleccionados se utilizó la escala TREND¹⁰.

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, los comparadores óptimos, las variables de resultados y los diseños a considerar.

Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D). (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

Población	Pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico recidivante o refractario tras TAPH y tratamiento con brentuximab vedotina.
------------------	--

Intervención	Nivolumab.
Comparadores más apropiados	Gemcitabina, bendamustina (<i>ver comentarios</i>).
Resultados de eficacia y seguridad	<p><u>Eficacia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global. • Supervivencia libre de progresión. • Calidad de vida. • Tasa de respuesta. • Tiempo hasta la respuesta. • Duración de la respuesta. <p><u>Seguridad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos (EA) asociados al tratamiento. • Interrupción del tratamiento debido al tratamiento.
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) o ensayos de intervención no aleatorizados (EINA), en su defecto.

Comentarios sobre el comparador:

Actualmente no hay un tratamiento estándar para los pacientes que progresan tras TAPH y brentuximab vedotina. Como opciones, fuera de indicación, se emplean regímenes paliativos de gemcitabina y bendamustina o radioterapia. El trasplante alogénico sería una posible opción curativa para aquellos pacientes que consiguen remisión. El retratamiento con brentuximab también podría contemplarse, indicado en ficha técnica para aquellos pacientes que presentaron respuesta previa al mismo. Por tanto, no hay un tratamiento de referencia en la práctica clínica lo que, unido a la baja incidencia de la patología y al lugar de la línea terapéutica considerada, dificulta la posibilidad de emplear un grupo control óptimo.

4.2. Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron dos informes en desarrollo en la página web del NICE cuyo objetivo fue evaluar nivolumab en el tratamiento de LH en recaída o refractario tras TAPH, pero aún no incluían resultados (previstos para enero de 2018), por lo que no se han incluido en el presente informe.

Se identificaron (fecha de la búsqueda: 13 de enero de 2017) un total de 6 artículos (1 en The Cochrane Library, 0 en CRD y 5 en MEDLINE). Solo dos de ellos cumplieron los criterios de inclusión: Younes A *et al*¹ y Ansell S *et al*².

Para analizar los resultados de eficacia y seguridad se empleó el ensayo clínico fase II (Younes A *et al*¹) y el ensayo clínico fase I (Ansell S *et al*²). El EPAR¹ se empleó para contrastar y completar la información de la publicación de los estudios.

Las características del estudio fase II se muestran en la tabla 3 y a continuación se describen los resultados de eficacia (tabla 4) y los resultados de seguridad (tabla 5). Las

características del estudio fase I y sus resultados de eficacia y seguridad, se resumen brevemente en las tablas 6, 7 y 8, respectivamente.

Ensayo clínico CA209205 (Younes A *et al.* 2016)¹¹

Tabla 3. Principales características del estudio.

Estudio CA209205	Nivolumab en monoterapia en LH refractario a TAPH y tratamiento con brentuximab vedotina.
Diseño	Fase II, multicéntrico, multi-cohorte, no comparativo, abierto, de un único brazo. El estudio presentó tres cohortes de pacientes refractarios o en recaída tras quimioterapia a altas dosis y TAPH: - Cohorte A: Pacientes <i>naïve</i> a brentuximab vedotina. - Cohorte B: Pacientes que recibieron brentuximab vedotina tras TAPH. - Cohorte C: Pacientes que recibieron brentuximab vedotina pero sin definir el momento en que recibieron dicha terapia. (Cohorte objeto de análisis en este informe, según indicación autorizada: cohorte B).
Duración	Reclutamiento de pacientes: agosto de 2014 - febrero de 2015.
Hipótesis	Un tamaño de muestra de 60 pacientes permite (potencia 93 %) rechazar la hipótesis nula de que el porcentaje de pacientes que consiguen respuesta objetiva es del 20 % o inferior, asumiendo una respuesta objetiva del 40 % con test de doble cola y error alfa del 5 %.
Grupo tratamiento (n = 80)	Nivolumab 3 mg / kg cada 2 semanas hasta progresión, toxicidad, abandono del consentimiento, fin del estudio o muerte. Una enmienda al protocolo permitió continuar el tratamiento con nivolumab en pacientes cuya progresión, valorada por el investigador, respondiese a patrones de respuesta clínica atípica (por ejemplo, reducción del tamaño tumoral a pesar de aparición de nuevas lesiones). No se permitió reducción de dosis de nivolumab, pero sí interrupción del tratamiento por evento adverso hasta resolución del evento o por un máximo de 6 meses.
VARIABLES EVALUADAS	<u>Variable principal:</u> - Tasa de respuesta objetiva (TRO), según criterios 2007 IWG y evaluada por un comité de revisión radiológica independiente (CRI). <u>Variables secundarias:</u> - Duración de la respuesta y tasas de respuesta completa y parcial, así como la duración de las mismas. <u>Variables exploratorias:</u> - Supervivencia global (SG). - Supervivencia libre de progresión (SLP). - Eventos adversos. - Calidad de vida.
Descripción del análisis	Para el análisis de eficacia y seguridad se incluyeron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de nivolumab. El cálculo de las TRO se realizó por el método de Clopper y Pearson y la duración de dicha respuesta según Kaplan-Meier. Análisis de supervivencia según método de Kaplan-Meier. Estadística descriptiva para análisis de los cuestionarios de calidad de vida (EORTC QLQ-C3 y EQ-5D).
Criterios de Inclusión	- ≥ 18 años. - Diagnóstico de LH recurrente tras TAPH y brentuximab vedotina (tanto refractarios a brentuximab, como aquellos que presentaron respuesta y luego progresaron). - Estado funcional según ECOG de 0 - 1. - Haber recibido quimioterapia a altas dosis como acondicionamiento al TAPH.
Criterios de Exclusión	- Pacientes que recibieron los siguientes tratamientos: brentuximab vedotina previo al TAPH, TAPH en los últimos 90 días, menos de 4

	<p>semanas desde la última quimioterapia, menos de 10 semanas desde tratamiento con inmunoterapia, (excluido brentuximab vedotina), dosis de carmustina ≥ 600 mg / m² como terapia de acondicionamiento al TAPH, menos de tres semanas desde el tratamiento radioterapia, trasplante alogénico previo.</p> <p>- Pacientes con alguna de las siguientes patologías: pneumonitis intersticial activa o patología grave que contraindique uso de nivolumab, enfermedad autoinmune activa (excepto Diabetes tipo I, vitíligo, hipotiroidismo con terapia hormonal sustitutiva, psoriasis sin tratamiento sistémico).</p> <p>- Tratamiento con corticoides sistémicos u otros inmunosupresores en los últimos 14 días.</p>
Características basales	<p>Edad media (años): 37</p> <p>Varones (%): 64</p> <p>ECOG (%):</p> <p> 0: 53</p> <p> 1: 48</p> <p>Estadio de la enfermedad (%):</p> <p> - I: 1</p> <p> - II: 14</p> <p> - III: 18</p> <p> - IV: 68</p> <p>Sintomatología B basal (%):</p> <p> - Presente: 23</p> <p> - Ausente: 78</p> <p>Líneas previas de tratamiento:</p> <p> - Mediana: 4</p> <p> - 5 o más líneas previas (%): 49</p> <p> - Radioterapia previa (%): 74</p> <p> - 1 TAPH previo (%): 93</p> <p> - 2 o más TAPH previo (%): 7</p> <p>Tratamiento previo con brentuximab vedotina (%):</p> <p> - TAPH: 100</p> <p> - Más de una línea de brentuximab vedotina: 8</p> <p> - No respuesta a brentuximab vedotina: 54</p> <p> - Número de líneas en pacientes no respondedores a brentuximab vedotina:</p> <p> Una: 88</p> <p> Dos: 9</p> <p> Tres: 2</p> <p>Tiempo desde fin de los regímenes previos hasta tratamiento con nivolumab (%):</p> <p> - Menor a tres meses: 55</p> <p> - De tres a seis meses: 23</p> <p> - Mayor a seis meses: 23</p>
Seguimiento del tratamiento	<p>Valoración radiológica en las semanas 9, 17, 25, 37 y 49 durante el primer año de tratamiento y después cada 16 semanas hasta la semana 97 continuando cada 26 semanas hasta progresión de la enfermedad o inicio de tratamiento de acondicionamiento para trasplante.</p> <p>En el momento del análisis (octubre 2015), de los 80 pacientes incluidos, 51 (64 %) seguían recibiendo tratamiento y 29 habían abandonado el tratamiento por: progresión de la enfermedad (n = 13), toxicidad (n = 4), retirada del consentimiento (n = 2), pérdidas de seguimiento (n = 1), desconocido (n = 1) u otras razones: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (n = 5), trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n = 1), preparación para TAPH (n = 1) y pérdida de respuesta (n = 1). La duración mediana del seguimiento fue de 8,9 meses (7,8-9,9).</p>
<p>TRO: tasa de respuesta objetiva; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>. IWG: <i>Internacional Working Group</i> criterio for <i>Malignant Lymphoma</i> (2017 criteria)</p>	

Tabla 4. Principales resultados de eficacia del estudio.

Variables evaluadas por CRI	Nivolumab (n = 80) (fecha de análisis: octubre 2015)	Nivolumab (n = 80) (fecha del análisis: abril 2016)
Tasa de respuesta objetiva, n (%) (IC 95 %)	53 (66,3) (54,8-76,4)	54 (67,5) (56,1-77,6)
- Respuesta completa, n (%)	7 (9)	6 (7,5)
- Respuesta parcial, n (%)	46 (58)	48 (66)
Enfermedad estable, n (%)	18 (23)	17 (21,3)
Enfermedad progresiva, n (%)	6 (8)	7 (8,8)
No evaluable, n (%)	3 (4)	2 (2,5)
Duración de la respuesta objetiva, mediana (meses) (IC 95 %)	7,8 (6,6-ND)	13,14 (8,74-ND)
Tiempo hasta primera respuesta objetiva, mediana (meses) (IC 95 %)	2,10 (1,9-3)	2,10 (1,6-11,1)
SLP, mediana (meses) (IC 95 %)	9,99 (8,41-ND)	14,78 (11,33-ND)
SG, mediana (meses) (IC 95 %)	ND	ND
ND: no disponible.		

La respuesta objetiva, evaluada por el investigador, se logró en 58 pacientes (72,5 %, IC 95 % 61,4 - 81,9), de los cuales 22 pacientes (28 %) presentaron remisión completa y 36 pacientes (45 %) remisión parcial. La concordancia entre las valoraciones del CRI y de los investigadores fue de 76,3 % para TRO.

La mediana de tiempo desde el último ciclo de tratamiento con brentuximab vedotina y la primera dosis de nivolumab fue de 0,7 años (0,2 - 1,7) y la mediana de tiempo entre la quimioterapia a dosis altas seguida de TAPH y la primera dosis de nivolumab de 3,4 años (1,9 - 5,9).

De los 53 pacientes que respondieron, 33 (62 %) mantenían la respuesta (fecha de corte: octubre 2015) y de los 20 respondedores que no mantuvieron respuesta: 11 presentaron progresión (n = 10) o muerte (n = 1), 5 se sometieron a tratamiento posterior (4 se sometieron a trasplante de progenitores hematopoyéticos), 3 fueron excluidos debido a la censura 14 semanas antes de la fecha de corte del análisis (2 todavía en tratamiento), y 1 decidió suspender el estudio. En abril de 2016, con 15,44 meses de mediana de seguimiento, 10/54 (18,5 %) pacientes mantuvieron la respuesta.

Respecto a la calidad de vida, la puntuación en EQ-5D (puntuación 0-100) aumentó de 62 ± 30 (n = 76) al inicio del estudio a 80 ± 18 (n = 44) en la semana 33. Los resultados procedentes del cuestionario EORTC QLQ-C30 se mantuvieron estables en el tiempo.

En análisis *post hoc* se pudo estudiar la expresión de PD-L1 en 63 de los 80 pacientes incluidos, de los cuales, el 90,5 % expresaban PD-L1 ≥ 1 %. No se observaron diferencias entre los subgrupos con expresión de PD-L1 superior e inferior al 1 % en cuanto a la TRO alcanzada. De los 80 pacientes incluidos, 37 no habían respondido al tratamiento previo con brentuximab vedotina. La TRO alcanzada con nivolumab en este grupo de pacientes fue del 59,5 % (22/37), con una duración de la respuesta de 13,14 meses.

Tabla 5. Principales resultados de seguridad del estudio.

Evento	Eventos adversos generales			Eventos adversos asociados al fármaco		
	Grado 1-2	Grado 3	Grado 4	Grado 1-2	Grado 3	Grado 4
Cualquier evento adverso, n (%)	46 (58)	26 (33)	6 (8)	51 (64)	17 (21)	3 (4)
Fatiga o astenia	29 (36)	0	0	20 (25)	0	0
Reacciones infusionales	16 (20)	0	0	16 (20)	0	0
Rash	15 (19)	2 (3)	0	12 (15)	1 (1)	0
Artralgia	17 (21)	0	0	11 (14)	0	0
Pirexia	24 (30)	1 (1)	0	11 (14)	0	0
Nauseas	19 (24)	0	0	10 (13)	0	0
Diarrea	21 (26)	0	0	8 (10)	0	0
Prurito	18 (23)	0	0	8 (10)	0	0

De los 80 pacientes que iniciaron el tratamiento, 5 (6 %) interrumpieron la administración y 48 (60 %) tuvieron algún retraso, siendo el 85 % de los retrasos inferiores a 14 días. El retraso por EA supuso el 55 % de los casos.

De los 80 pacientes, 71 (89 %) tuvieron un EA relacionado con el fármaco. Los EA grado 3 y 4 relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron el incremento de la lipasa 4 (5 %) y la neutropenia grado 4. Se notificó neumonitis (independientemente de la causa) en dos pacientes (3 %), uno de grado 2 y otro de grado 3, entre la primera dosis y 35 días después de la última dosis; ambos resueltos con tratamiento con corticosteroides.

Los EA que condujeron al abandono fueron: hepatitis autoinmune relacionada con el tratamiento (un paciente), concentraciones aumentadas de ALT y AST relacionadas con el tratamiento (un paciente) y muerte por fracaso multiorgánico, no considerado asociado al tratamiento.

Tres pacientes murieron durante el estudio: uno por progresión de la enfermedad, otro por causa indeterminada tras pérdida del seguimiento y el último por fallo multiorgánico en un paciente con linfoma de células T asociado a VEB, no relacionado con el fármaco, según confirmó la autopsia.

Seis pacientes se sometieron a trasplante tras el tratamiento con nivolumab (un TAPH y cinco trasplantes alogénico). Tres de estos seis pacientes presentaron enfermedad injerto contra huésped (dos de ellos fueron de grado 1 y uno de grado 2).

Calidad del ensayo:

En base al cuestionario TREND¹⁰, el ensayo clínico cumple la mayoría de los criterios establecidos en el mismo (todos excepto algunos aspectos de los criterios 9, 21). Ver Anexo I.

Ensayo clínico CA209039 (Ansell S et al. 2015)¹²

Tabla 6. Principales características del estudio.

Estudio CA209039	Nivolumab en enfermedad hematológica maligna en recaída o refractaria.
Diseño	Fase I, abierto, multicéntrico, 4 cohortes de pacientes: A) Mieloma múltiple. B) Linfoma células B. C) Linfoma células T. D) Linfoma Hodgkin clásico. Dentro del ensayo la cohorte D, pacientes en recaída o refractarios a LHC (n = 23), se diferenciaron tres grupos: 1. Pacientes que fracasaron tras trasplante de progenitores hematopoyéticos y brentuximab vedotina. 2. Pacientes que fracasaron a brentuximab vedotina pero no sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. 3. Pacientes que no han recibido brentuximab vedotina. (Cohorte objeto de análisis en este informe, según indicación autorizada: cohorte D, grupo 1).
Duración	Fase de reclutamiento: Agosto 2012 – aún activo.
Grupo tratamiento (n = 15)	Nivolumab 3 mg / kg en la semana 1, semana 4 y posteriormente cada 2 semanas hasta respuesta completa, progresión o hasta un máximo de 2 años.
VARIABLES EVALUADAS	Eventos adversos. TRO y duración de la misma, tiempo hasta la respuesta, SLP.
Descripción del análisis	Para el estudio de seguridad y eficacia se incluyeron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de nivolumab. Estimación de SLP según método de Kaplan-Meier.
Criterios de inclusión	> 18 años. Linfoma Hodgkin en recaída o refractario con al menos una lesión. > 1,5 cm. ECOG 0 - 1. Al menos un tratamiento de quimioterapia previo. No TAPH en los 100 días previos.
Criterios de exclusión	Neoplasia con afectación del sistema nervioso central, enfermedad autoinmune activa, un segundo cáncer concomitante o trasplante alogénico previo.
Características basales de la cohorte D (n = 23)	- Edad media (años): 35 - Varones (%): 52 - ECOG (%): 0:26 1:74 - Número de regímenes previos (%): 2-3: 35 4-5: 30 >6: 35 - Número de tratamiento previo (%): Brentuximab vedotina:78 TAPH:78 Radioterapia:83
Seguimiento del tratamiento	Los eventos adversos se recogieron durante el estudio y hasta 100 días después de la última dosis de nivolumab.
TRO: tasa de respuesta objetiva; SLP: supervivencia libre de progresión; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> .	

Tabla 7. Principales resultados de eficacia del estudio.

Nivolumab tras fracaso a TAPH y brentuximab vedotin (n = 15)	VARIABLES EVALUADAS por CRI	VARIABLES EVALUADAS por el investigador
Tasa de respuesta objetiva, n (%) (IC 95 %)	9 (60) (32,3-83,7)	13 (87) (60-98)
- Respuesta completa, n (%)	0	2 (13)
- Respuesta parcial, n (%)	9 (60)	11 (73)

Enfermedad estable, n (%)	5 (33)	2 (13)
Enfermedad progresiva, n (%)	1 (6,7)	0
Tiempo hasta primera respuesta objetiva, mediana (meses) (IC 95 %)	0,8 (0,7-4,1)	1,7 (0,7-5,7)
Duración de la respuesta objetiva, mediana (meses) (IC 95 %)	11,96 (1,84-ND)	ND (8,3-ND)
SLP, mediana (meses) (IC 95 %)	12,65 (5,91-ND)	ND
SG, mediana (meses) (IC 95 %)	ND	ND
ND: no disponible.		

Tabla 8. Principales resultados de seguridad del estudio.

Evento	Eventos adversos asociado al fármaco (n = 23)	
	Grado 1-2 n (%)	Grado 3 n (%)
Cualquier evento adverso	18 (78)	5 (22)
<i>Rash</i>	5 (22)	0
Plaquetopenia	4 (17)	0
Fatiga	3 (13)	0
Pirexia	3 (13)	0
Diarrea	3 (13)	0
Nauseas	3 (13)	0
Prurito	3 (13)	0
Hipotiroidismo	2 (9)	0
Resfriado	2 (9)	0
Linfopenia	2 (9)	1 (4)
Hipofosfatemia	2 (9)	0
Hipercalcemia	2 (9)	0
Incremento lipasa	2 (9)	1 (4)
Estomatitis	2 (9)	1 (4)
Síndrome mielodisplásico	1 (4)	1 (4)
Dolor nódulo linfático	1 (4)	0
Pancreatitis	1 (4)	1 (4)

Trece (86,7 %) de los 15 pacientes suspendieron el tratamiento, 5 (33,3 %) por progresión de la enfermedad, 2 (13,3 %) por toxicidad, 2 (13,3 %) por abandono del estudio, 3 (20 %) por alcanzar beneficio máximo del estudio y 1 (6,7 %) por otras razones.

Calidad del ensayo:

En base al cuestionario TREND¹⁰, el ensayo clínico cumple la mayoría de los criterios establecidos en el mismo (todos excepto algunos aspectos de los criterios 1, 3, 7, 14, 19, 20). Ver Anexo I.

4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Las principales limitaciones de la evidencia disponible son las propias de las fases iniciales de los ensayos clínicos, cuyos objetivos están centrados en análisis de seguridad, biomarcadores y, en menor grado, eficacia.

Así, la evidencia que sustenta la indicación autorizada para nivolumab en LHc procede de un bajo número de pacientes (95 pacientes, 80 de un ensayo fase II y 15 de un ensayo fase I), que han sido incluidos en ensayos de un solo brazo y cuya variable principal, en el caso del fase II, es TRO. A la temprana fase del ensayo, se unen la baja incidencia de la patología y la avanzada línea terapéutica, que dificultan disponer de un mayor tamaño muestral. Las variables consideradas relevantes para el paciente, como calidad de vida, SG y SLP, sólo han sido variables exploratorias y aunque se dispone de resultados en supervivencia, el bajo número de eventos no permite aún extraer conclusiones sólidas al respecto.

A pesar del carácter abierto del ensayo, la TRO ha sido en ambos ensayos valorada por CRI. Asumiendo las limitaciones propias de esta variable, la TRO-CRI alcanzada en los ensayos ha sido considerable (60-67 %), teniendo en cuenta el pronóstico y las alternativas terapéuticas del escenario clínico en cuestión, así como la duración de la misma (11-13 meses). Como fortaleza también cabe destacar la población incluida, altamente pretratada, con una mediana de 4 líneas de tratamiento previo. Los resultados en calidad de vida, dado el carácter abierto y no comparativo del ensayo, no quedan libres de riesgo de sesgo.

En relación al comparador, el ensayo fase II no comporta ningún grupo control, justificado en parte por la ausencia de tratamiento estándar para la indicación planteada. Aunque en la práctica clínica habitual se emplean diferentes fármacos, de carácter paliativo y/o fuera de indicación, no hay un tratamiento empleado como estándar. Sí cabe destacar como opción el retratamiento con brentuximab vedotina en aquellos pacientes que respondieron al mismo (respuesta parcial o completa), con tasas de respuesta en torno al 60 %¹³. En este sentido, lo ideal sería estudiar en un ensayo clínico aleatorizado fase III la eficacia y seguridad de nivolumab frente a brentuximab vedotina en pacientes que fracasan o recaen tras TAPH, con una variable final como principal.

Respecto a la validez externa, de modo general, los efectos observados pueden reflejar los resultados esperados cuando la intervención se aplique a la población de interés, el estudio presenta una población representativa de la misma, si bien el ensayo incluyó un número muy limitado de pacientes con edad superior o igual a los 60 años (7 pacientes).

Tabla 9. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico refractario o en recaída tras TAPH y tratamiento con brentuximab vedotina, ECOG 0-1. Se excluyen pacientes con neumonitis y patologías autoinmunes activas para los que la utilización de este fármaco no es seguro.
Intervención	La dosis y la posología empleada (nivolumab 3 mg / kg cada 2 semanas) es la autorizada y aprobada en ficha técnica.
Comparadores	No se ha utilizado comparador. En la actualidad no hay tratamiento de referencia para pacientes que progresan tras TAPH y brentuximab vedotina.
Resultados	Se emplea TRO como variable principal y no se dispone de resultados robustos

	en cuanto a SG, SLP ni calidad de vida.
Entorno	El entorno geográfico y clínico del estudio refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

En la tabla a continuación se identifican los *gaps* de evidencia (ausencia de evidencia o evidencia con bajo nivel de confianza). Para ello, en primer lugar se refleja la pregunta de investigación planteada, según el modelo PICO (D) (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*), para la evaluación de eficacia y seguridad de nivolumab en la indicación evaluada. En segundo lugar, se refleja el número y el diseño de los estudios identificados que responden a dicha pregunta, según variable resultado (“estado actual de la evidencia disponible”). En último lugar, se describen los *gaps* de evidencia obtenidos al contrastar y analizar los resultados del informe frente a la pregunta de investigación inicialmente planteada. La ausencia de estudios o falta de evidencia en alguno de los elementos de la pregunta PICO (D) indican la existencia de lagunas de conocimiento.

Tabla 10. Gaps de evidencia.

Pregunta de investigación				
Justificación para el uso del fármaco.				
Nivolumab es un fármaco que se ha aprobado, en monoterapia, para el tratamiento de LH en pacientes refractarios o en recaída tras TAPH y brentuximab vedotina. (EMA 20.01.2017). Para esta línea de tratamiento no existe ninguna otra alternativa considerada estándar ni con indicación aprobada, empleándose diferentes opciones sin buenos resultados.				
Pacientes	Intervención		Comparador/es	
Pacientes con LH recaída o refractario al TAPH y brentuximab vedotina	Nivolumab 3 mg / kg cada dos semanas en monoterapia		Gemcitabina, bendamustina.	
Diseños de los estudios				
Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o ensayos de intervención no aleatorizados (EINA), en su defecto.				
Variable Resultado - 1	Variable Resultado - 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5
Supervivencia global	Supervivencia libre de progresión	Calidad de vida	Eventos adversos graves relacionados con el tratamiento	Abandonos por eventos adversos relacionados con el tratamiento
Estado actual de la evidencia disponible				
Variable Resultado - 1	Variable Resultado - 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5
-	1 EINA	1 EINA	2 EINA	2 EINA
Gaps de evidencia				
<i>Población</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparador</i>	<i>Resultados</i>	<i>Diseño</i>

<p>LH de predominio linfocítico nodular, linfoma del sistema nervioso central, enfermedad autoinmune activa, enfermedad pulmonar intersticial, ECOG ≥ 2.</p> <p>Evidencia muy limitada en población > 65 años.</p>	<p>-</p>	<p>No hay datos comparativos, sin embargo la ausencia de tratamiento estándar para la indicación autorizada dificulta la elección de un grupo control.</p>	<p>Supervivencia global</p> <p>Evidencia muy limitada en supervivencia libre de progresión</p> <p>Evidencia muy limitada en calidad de vida</p>	<p>Ensayos clínicos aleatorizados</p>
---	----------	--	---	---------------------------------------

Con el objetivo de valorar posibles *gaps* que vayan a ser resueltos por los estudios en marcha, se ha consultado la página web <https://clinicaltrials.gov/>. Actualmente no hay ningún ensayo clínico en marcha que responda a la pregunta de investigación planteada.

5. Puntos clave

Nivolumab en pacientes con LHc refractarios o en recaída tras TAPH y brentuximab vedotina ha demostrado ser eficaz, en términos de TRO (66 %), lo que puede considerarse significativo en la práctica clínica. Aunque parece que resultados preliminares en SLP confirman dicho beneficio, no se dispone de datos robustos en SLP, ni SG, ni calidad de vida, por lo que sería necesaria evidencia adicional que confirmara dichos hallazgos.

Nivolumab no se ha evaluado en pacientes con predominio linfocítico nodular, linfoma del sistema nervioso central, enfermedad autoinmune activa, enfermedad pulmonar intersticial, o capacidad funcional disminuida (ECOG \geq 2). La evidencia en población mayor de 65 años es muy limitada.

Respecto al perfil de seguridad, los eventos adversos más frecuentes relacionados con nivolumab, en su mayoría de grado 1 y 2, fueron: fatiga, diarrea, náuseas, reacciones asociadas a la infusión. Entre los grado 3 y 4, destacan: aumento de la lipasa, aumento de transaminasas, neumonitis y neutropenia. Es necesario ser cauteloso en el trasplante de progenitores hematopoyéticos tras el tratamiento con nivolumab, por el posible aumento de complicaciones asociadas al fármaco.

6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Opdivo. [Internet]. Procedure number: EMEA/H/C/003985/II/0012. Londres: EMA; oct 2016 [consultado 20.01.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500219972.pdf
2. European Medicines Agency (EMA). Opdivo®. Anexo 1. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. Londres: EMA; jul 2015 [consultado 11.01.2017] URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [consultado 09.01.2017]. URL: <http://globocan.iarc.fr>
4. Aster JC, Pozdnyakova O. Epidemiology, pathologic features and diagnosis of classical Hodgkin Lymphoma. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2016 [consultado 11.01.2017]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathologic-features-and-diagnosis-of-classical-hodgkinlymphoma>
5. Rueda A. Linfoma de Hodgkin [Internet]. Madrid: SEOM; 2015 [consultado 11.01.2017] URL: <http://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/linfoma-hodgkin>
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Brentuximab (Adcetris®). Informe de posicionamiento terapéutico IPT-Brentuximab/V1/19112014. [Internet]. Madrid: AEMPS; 2014. [consultado 11.01.2017] URL: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-brentuximab-adcetris.pdf>
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hodgkin Lymphoma. Version 3.2016. [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2016. [consultado 11.01.2017]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf
8. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;3(suppl 3):iii70-5.

9. Rueda A, Alfaro J, de la Cruz L, Gumá J, Quero C, Gómez J, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):1005–13.
10. Vallvé C, Artés M, Cobo E. Estudios de intervención no aleatorizados. *Med Clin*. 2005; 125 Suppl 1:38-42.
11. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicenter, multi cohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1283-94.
12. Ansell SM, Lesokhin AM, Bordello I, Halwani A, Scott EC, Martín Gutiérrez MD, et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311-9.
13. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotinafor patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2183-9.

7. Anexos

Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos no aleatorizados, según la escala comprobación TREND.

Cuestionario TREND. Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados.		
	N	Descripción
Título y resumen	1	<p>Información sobre el procedimiento de asignación de las intervenciones. Resumen estructurado.</p> <p>Información de la población objetivo y de la estudiada. Antecedentes científicos y justificación del método empleado</p>
Introducción		Teorías en las que se basa el diseño de intervenciones sobre el comportamiento
Antecedentes	2	
Métodos	3	Criterios de selección de participantes, incluidos criterios de inclusión en los diferentes niveles de reclutamiento y el plan de muestreo (ejemplo: ciudades, clínicas, sujetos).
Participantes		<p>Métodos de reclutamiento (ejemplo: derivación, selección propia), incluido el método de muestreo si se utilizó un plan sistemático de muestreo.</p> <p>Lugares e instalaciones en que se efectuó el registro de datos.</p>
Intervenciones	4	<p>Detalles de las intervenciones propuestas para cada alternativa en estudio, y cómo y cuándo se las administró, incluyendo específicamente: elemento/sustancia; ¿qué fue lo que se administró?</p> <p>Método de administración: ¿cómo se administró el elemento o la sustancia?</p> <p>Unidad de administración: ¿cómo agrupó a los sujetos durante el proceso de administración?</p> <p>¿Quién administró la intervención?</p>
		<p>Instalaciones en las que se administró la intervención</p> <p>Cantidad y duración de la exposición: ¿cuántas sesiones o episodios o acontecimientos se propuso? ¿Cuánto tiempo se propuso que duraran?</p> <p>Cronología: ¿cuánto tiempo se consideró necesario para administrar la intervención a cada unidad?</p> <p>Medidas propuestas para mejorar el cumplimiento o la adhesión al estudio (ejemplo: incentivos)</p>
Objetivos	5	Objetivos específicos e hipótesis
Variables	6	<p>Variables principales y secundarias que miden la respuesta, claramente definidas.</p> <p>Métodos utilizados para registrar los datos y todos los métodos utilizados para mejorar la calidad de las determinaciones. Información sobre el empleo de instrumentos validados, tales como pruebas psicométricas o biométricas</p>

Tamaño muestral	7	Forma de determinar el tamaño muestral y, cuando resulte adecuado, descripción de los análisis intermedios y de las reglas de parada del estudio
Método de asignación	8	Unidad de asignación (si la unidad que se asigna a cada alternativa en comparación es un individuo, grupo o comunidad). Procedimiento usado para asignar las unidades, incluida la información sobre cualquier criterio de exclusión. Inclusión de los métodos utilizados para reducir los sesgos potenciales por no haber distribuido la muestra de forma aleatoria
Enmascaramiento	9	Especificación de si los participantes, los que administraron la intervención y los que valoraron los resultados desconocían o no la asignación de los participantes a las alternativas estudiadas. En caso afirmativo, información acerca de cómo se cumplió el anonimato y las medidas utilizadas para verificarlo.
Unidad de análisis	10	Descripción de la unidad más pequeña analizada para valorar los efectos de la intervención. Si la unidad analizada difiere de la unidad asignada en el estudio, qué método analítico se ha usado para controlar esta diferencia
Métodos estadísticos	11	Métodos estadísticos empleados para analizar las variables principales, incluidas las técnicas más sofisticadas de análisis de datos. Métodos estadísticos utilizados para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados. Métodos para gestionar los valores faltantes y, si se incluyen, determinar sus valores. Programas estadísticos utilizados.
Resultados		Flujo de participantes en las diferentes etapas del estudio: reclutamiento, asignación, inclusión y exposición a la intervención, seguimiento y análisis (se recomienda utilizar un diagrama)
Flujo de Participantes	12	<p>Reclutamiento: número de participantes cribados; elegibles; no elegibles; que rechazaron la inclusión, e incluidos en el estudio</p> <p>Asignación: número de participantes asignados de acuerdo con las condiciones del estudio</p> <p>Inclusión y exposición a la intervención: número de participantes asignados a cada alternativa del estudio y número de participantes que recibieron estas alternativas</p> <p>Seguimiento: número de participantes en cada alternativa del estudio; número de los que completaron y no completaron el seguimiento (ejemplo: pérdidas de seguimiento)</p> <p>Análisis: número de participantes incluidos y excluidos del análisis principal, para cada alternativa estudiada</p> <p>Descripción de las desviaciones del protocolo, junto con los respectivos motivos</p>
Reclutamiento	13	Fechas correspondientes a los períodos de reclutamiento y de seguimiento
Datos basales	14	Datos demográficos basales y características clínicas de los participantes según cada alternativa del estudio. Comparación de los datos basales de las pérdidas de seguimiento y de los participantes que completaron el estudio, en conjunto y según las alternativas estudiadas. Comparaciones entre los datos basales de la población estudiada y de la población diana
Datos basales, equivalencia	15	Información sobre la equivalencia basal de los grupos estudiados y métodos estadísticos utilizados para controlar las diferencias basales
Análisis cuantitativo	16	Número de participantes (denominador) incluidos en el análisis de cada alternativa del estudio especialmente cuando los

		<p>denominadores cambian en diferentes resultados; exposición de los resultados en cifras absolutas cuando sea posible</p> <p>Indicación de si la estrategia del análisis se basa en la «intención de tratar» o, en caso contrario, descripción de cómo se analiza a los participantes que no cumplen con el protocolo</p>
Resultados y tendencias	17	<p>Para cada variable principal y secundaria, un resumen de los resultados de cada alternativa del estudio, junto con la estimación del efecto (effect size) y un intervalo de confianza para indicar la precisión de su estimación</p> <p>Inclusión de los resultados no modificados o negativos</p> <p>Inclusión de los resultados obtenidos en la comprobación de los mecanismos causales que se supone que explican el efecto de la intervención, en caso de que existan</p>
Análisis secundarios	18	<p>Resumen de otros análisis efectuados, incluidos análisis de subgrupos o análisis restringidos indicando si estaban previstos y si son de carácter exploratorio</p>
Acontecimientos adversos	19	<p>Resumen de todos los acontecimientos adversos importantes o de los efectos no esperados en cada alternativa del estudio (medidas adoptadas, estimación del tamaño del efecto e intervalos de confianza)</p>
Discusión		<p>Interpretación de los resultados, teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes potenciales de sesgos, imprecisión de las determinaciones, análisis repetitivos y otras limitaciones o debilidades del estudio</p>
Interpretación	20	<p>Discusión de los resultados, considerando los mecanismos mediante los que actúa la intervención (vías causativas), o los mecanismos o explicaciones alternativas, problemas para ponerlos en práctica y para implementarlos</p> <p>Discusión de la investigación: programática, o implicaciones prácticas</p>
Extrapolación	21	<p>Extrapolación (validez externa) de los resultados del ensayo, considerando: población estudiada, características de la intervención, duración del seguimiento, incentivos, proporción de cumplimiento, lugares e instalaciones específicas que han participado en el estudio, y otros aspectos relacionados con este contexto</p>
Evidencias en conjunto	22	<p>Interpretación general de los resultados en el marco de la información aportada y de las teorías aceptadas en general.</p>