

Índice

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada	2
2. Descripción de la enfermedad.....	3
3. Tratamiento de referencia de la patología	4
4. Evaluación de la eficacia y seguridad	5
4.1. Metodología.....	5
4.2. Resultados de eficacia y seguridad.....	6
4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia.....	21
5.Puntos clave.....	24
6.Referencias	25
7.Anexos	27

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 terapéutico de estos fármacos

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

En julio de 2015, nivolumab (Opdivo®) recibió la autorización de la *European Medicine Agency* (EMA)¹ para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.

Tabla 1. Características del medicamento evaluado.

Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC.	Nivolumab. Opdivo®. L01XC17.
Mecanismo de acción	Nivolumab es un 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.
Indicación aprobada (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Nivolumab como monoterapia está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos. EMA, 19/06/15 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 melanoma es un tumor maligno procedente de los melanocitos. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95 %) y menos frecuentemente (5 %) en mucosas (oral, tubo digestivo, genital), retina y meninges. El melanoma representa el 4 % de todos los tumores malignos de la piel, aunque es el responsable del 80 % de las muertes por este tipo de tumores².

La tasa ajustada de incidencia de melanoma en España es del orden de 5,2 por cada 100.000 habitantes/año. Es más común en las mujeres (57,2 %), con una edad media en el momento del diagnóstico de 55 años en las mujeres y 57 años en los hombres². La incidencia se ha visto incrementada en las últimas décadas de manera continua y afecta a todas las edades³.

Cerca de un 15 % de los pacientes con melanoma desarrollan estadio avanzado de la enfermedad⁴.

3. Tratamiento de referencia de la patología

El tratamiento establecido para el melanoma avanzado incluye cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica. La resección total de metástasis aisladas y restringidas a un único lugar anatómico puede, en algunos casos, prolongar significativamente la supervivencia citada. La radioterapia paliativa estaría indicada en el alivio sintomático de las metástasis cerebrales, tejido óseo y vísceras. La terapia sistémica consiste en la administración de inmunoterapia (interleukina-2 - IL-2 e interferón alfa) o quimioterapia (dacarbazina, temozolomida, fotemustina, platinos y taxanos o la combinación de estos). Posteriormente se han autorizado nuevos medicamentos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastático: ipilimumab, vemurafenib y dabrafenib (estos dos últimos para pacientes que presenten mutación BRAF V600 positiva). Nivolumab y pembrolizumab han sido autorizados recientemente, en julio de 2015, por la EMA para el tratamiento en monoterapia del melanoma avanzado (irresecable o metastático) en adultos^{1,5}. Actualmente la elección de la terapia de primera línea depende de factores como las mutaciones en la ruta MAPK (BRAF V600), el *tempo* de la enfermedad y la presencia de sintomatología relacionada con el cáncer⁶.

Se realizó una búsqueda (7 de julio de 2015) de guías de práctica clínica de los últimos tres años en las siguientes bases de datos: *National Guideline Clearinghouse*, *The New Zealand Guidelines Group* y en las páginas webs de las sociedades científicas correspondientes (sociedades científicas americana, británica y española). Se utilizaron términos libres. A continuación se detalla el tratamiento sistémico de elección para el melanoma avanzado o metastático en cada una de las guías localizadas:

- **Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team. Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma, 2013⁷.** Recomiendan como primera línea de tratamiento en pacientes con la mutación BRAF positiva: ensayos clínicos, vemurafenib, ipilimumab y regímenes de quimioterapia basados en dacarbazina o paclitaxel. Y en pacientes con la mutación BRAF negativa: ensayos clínicos, ipilimumab, terapia dirigida basada en el estado mutacional del tumor y regímenes de quimioterapia basados en dacarbazina o paclitaxel. Para la segunda línea recomiendan: ensayos clínicos, tratamiento con un agente distinto al utilizado en la primera línea e ipilimumab (si el paciente recibió vemurafenib como primera línea).
- **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2015⁸.** Contempla como tratamiento tanto para la primera como para la segunda línea en pacientes con la mutación BRAF negativa: pembrolizumab (2A), nivolumab (1), ipilimumab (1), altas dosis de IL-2 (2A), agentes citotóxicos (dacarbazina, temozolomida, paclitaxel, paclitaxel-albúmina o carboplatino/paclitaxel) (2A), imatinib para tumores con mutaciones activas c-KIT (2A) y bioquimioterapia (2B). Para pacientes con mutación BRAF positiva, tanto en la primera como en la segunda línea, además de los indicados anteriormente: dabrafenib+trametinib (1), dabrafenib (1) y vemurafenib (1).

- **Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2012⁹:** opciones de primera y segunda línea incluyen ipilimumab para todos los pacientes y vemurafenib para pacientes con mutación BRAF (IIB). Si no están disponibles los nuevos fármacos puede emplearse dacarbazina o temozolamida (IIC).

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

Metodología

Para identificar la evidencia disponible en los últimos tres años sobre eficacia y seguridad de nivolumab, se realizó una búsqueda (9 de julio de 2015) en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* y *MEDLINE* (a través de *Pubmed*). Se utilizaron términos libres.

Además, se realizó una búsqueda manual en agencias reguladoras como la EMA [para localización del *European Public Assessment Report (EPAR)*] y 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)*.

La selección de los artículos, lectura crítica, extracción y análisis de los resultados fue realizada por dos evaluadores.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁰.

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, el comparador/es óptimos, las variables de resultado 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 melanoma avanzado (irresecable o metastático).
Intervención	Nivolumab
Comparador (es) más apropiado (s)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con la mutación BRAF negativa: ipilimumab, pembrolizumab y regímenes de quimioterapia basados en dacarbazina, temozolamida o paclitaxel. • Pacientes con la mutación BRAF positiva: además de los anteriores, vemurafenib y dabrafenib.
Resultados de eficacia	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión

	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de respuesta • Tasa de control de la enfermedad • Tiempo hasta la respuesta • Duración de la respuesta
Resultados de seguridad	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos • Eventos adversos graves
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicional, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos pivotales [ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios de intervención no aleatorizados (EINA), en el caso de que no existan ECA].

Comentarios:

- **Comparadores:**

Tanto para la primera línea como para la segunda los comparadores, en base las recomendaciones de las guías de práctica clínica disponibles⁷⁻⁹, son similares; con el matiz de utilizar en la segunda línea un agente distinto al utilizado en la primera.

Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron un total de 118 artículos (4 en *The Cochrane Library*, esos mismos 4 en el CRD y 110 en *MEDLINE*). Tres de ellos cumplieron los criterios de inclusión (ECA pivotales^{11,12} y otro ECA fase III en primera línea¹³).

Se identificaron los siguientes informes de evaluación de tecnologías sanitarias:

- NICE ha propuesto el desarrollo de cuatro proyectos individuales:
 1. Nivolumab para el tratamiento del melanoma avanzado, no resecable tras progresión con terapia anti-CTLA-4.
 2. Nivolumab para melanoma no tratado, avanzado, no resecable, sin mutación BRAF.
 3. Nivolumab para melanoma no tratado, avanzado, no resecable, con mutación BRAF.
 4. Nivolumab en combinación con ipilimumab para melanoma no tratado, avanzado, no resecable.
- *Horizon Scanning in Oncology Nivolumab (Opdivo®) as single agent first line therapy for unresectable or metastatic melanoma*¹⁴.

Conclusión del informe: En un análisis intermedio nivolumab ha mostrado un beneficio en la supervivencia en relación a dacarbazina. La SLP ha aumentado 2,9 meses con nivolumab en comparación con dacarbazina y la tasa de SG al año ha sido del 73 % vs. 42 %. En el análisis intermedio la mediana de SG y la duración de la respuesta con nivolumab no se han alcanzado debido a que la respuesta era continuada durante el corto periodo de seguimiento del ECA.

La eficacia y seguridad comparada en ECA así como la mejor secuencia de tratamientos y la combinación de los fármacos disponibles para el tratamiento del melanoma avanzado aun ha de determinarse, tanto para pacientes con o sin mutación BRAF.

Este documento no se incluye en el presente informe por no contener información completa sobre nivolumab. Su publicación es anterior al EPAR. No incluye la información relativa al empleo de nivolumab en pacientes que han progresado tras tratamiento con ipilimumab.

Dado que ninguno de los informes mencionados cumple los criterios de inclusión, para analizar los resultados de eficacia y seguridad se incluyeron: el ECA pivotal (Robert *et al.*, 2015)¹¹ para pacientes previamente no tratados sin mutación BRAF, el ECA pivotal (Weber *et al.*, 2015)¹² para pacientes con melanoma avanzado que han progresado tras tratamiento con ipilimumab y el ECA para pacientes con melanoma metastásico no tratado (Larkin *et al.*, 2015)¹³. El EPAR¹ se empleó para contrastar y completar la información de las publicaciones de los ECA.

Para cada uno de los ECA, en la primera tabla se muestran las características del estudio (tabla 3, tabla 6 y tabla 9) y a continuación se describen los resultados de eficacia (tabla 4, tabla 7 y tabla 10). Finalmente los resultados de seguridad se explicitan en la tabla 5, tabla 8 y tabla 11.

ECA pivotal (Robert *et al.*, 2015) Pacientes sin mutación BRAF previamente no tratados¹
11

Tabla 3. Características del ECA pivotal CheckMate 066.

Estudio	CheckMate 066 Nivolumab en pacientes con melanoma sin mutación BRAF previamente no tratado (BRAF salvaje).
Diseño	Fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con comparador activo. Los pacientes se estratificaron según status PD-L1, edad, sexo, estadio metastásico, ECOG PS, <i>status</i> en relación a la historia de metástasis cerebrales, nivel basal de LDH y región geográfica.
Duración	Reclutamiento de pacientes: enero 2013 a enero 2014.
Hipótesis	Superioridad.
Grupo tratamiento (n = 210)	Nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas más placebo cada tres semanas. El tratamiento tras progresión se permitió para los pacientes con beneficio clínico y sin EA sustanciales.
Grupo control (n = 208)	Dacarbazina 1000 mg/m ² cada tres semanas más placebo cada dos semanas
Variables evaluadas	<u>Variable principal:</u> - Supervivencia Global (SG) <u>Variables secundarias:</u> - Supervivencia Libre de Progresión (SLP) - Tasa de respuesta objetiva (TRO) (criterios RECIST v1.1) - SG basada en la expresión PD-L1 - Calidad de vida relacionada con la salud
Descripción del análisis	Se planeó un tamaño de muestra aproximado de 410 pacientes. Se requerían al menos 312 muertes para asegurar una potencia del

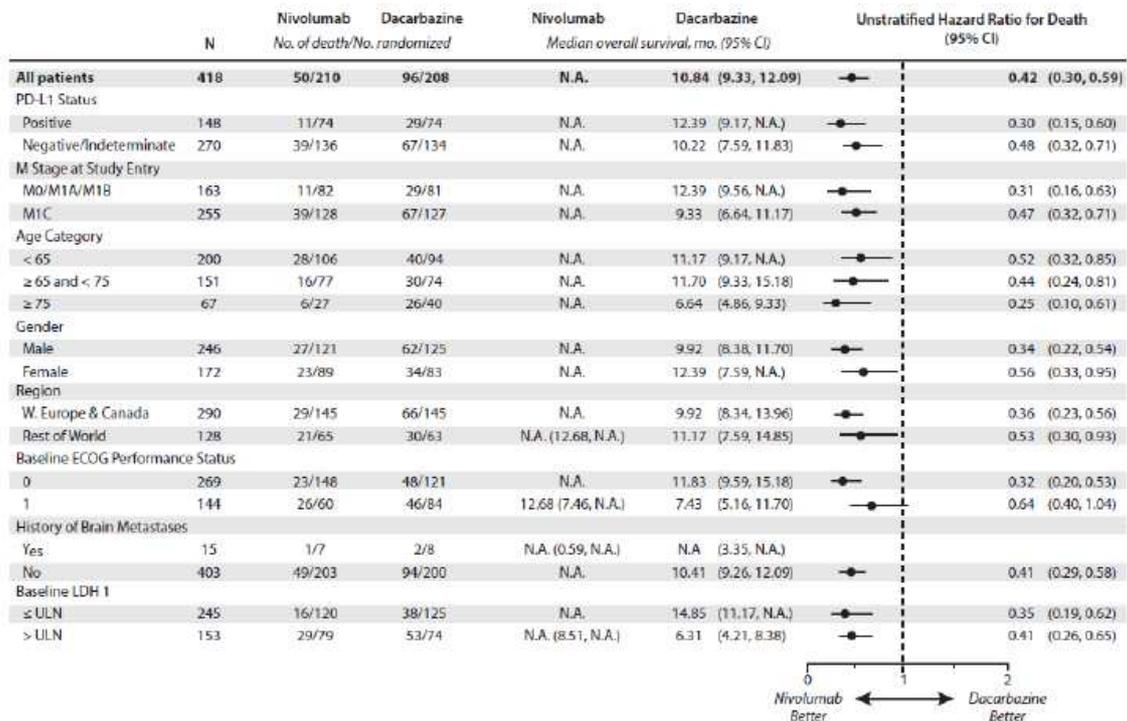
		<p>90 % para detectar un HR de 0,69 con un error tipo I de 0,05. El HR de 0,69 se corresponde a un aumento del 45 % de la mediana de SG asumiendo una mediana de SG de 10 meses para dacarbazina y de 14,49 meses para nivolumab. Se planificó un análisis formal intermedio.</p> <p>Para el análisis de SG y de SLP se hizo un test de log-rank de dos colas, estratificado según estadio metastático (M0, M1a o M1b vs. M1c) y <i>Status</i> PD-L1 (positivo vs. negativo o indeterminado).</p> <p>Los HR se estimaron empleando un modelo estratificado Cox hazard proporcional. Las curvas de supervivencia se estimaron con el método de Kaplan Meier.</p> <p>La tasa de respuesta objetiva se comparó entre los grupos con el test de dos colas Cochran Mantel Haenszel.</p> <p>En el momento del cierre de la base de datos para el análisis habían fallecido 146 pacientes. El límite para la significación estadística requería que el valor de Log <i>p</i> fuera menor de 0,0021, correspondiéndose con un IC 99,79 %.</p> <p>Fecha de corte para análisis: Se realizó un corte de los datos clínicos en junio de 2014 tras un cierre intermedio no planeado de la base de datos que mostraba un beneficio significativo de SG para nivolumab. Posteriormente los pacientes no estaban cegados y hubo una modificación que permitía a los pacientes incluidos en el grupo dacarbazina recibir nivolumab. Los resultados incluidos en la publicación corresponden a la fase de doble ciego.</p> <p>Análisis de eficacia por intención de tratar (ITT). Análisis de seguridad de los pacientes que recibieron al menos una dosis de fármaco.</p>
Criterios Inclusión	de	≥ 18 años, melanoma en estadio III no tratado (irreseccable) o estadio IV (se permitió terapia adyuvante), ECOG ≤ 1. Pacientes BRAF salvaje.
Criterios Exclusión	de	Melanoma uveal, metástasis cerebrales o leptomeníngicas. Enfermedad autoinmune grave y activa. Enfermedad grave o no controlada. Tratamiento previo con fármaco anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 o anti-CTLA-4.
Características basales (grupo nivolumab vs. dacarbazina)	vs.	<p>Edad años (rango) mediana: 64 (18 — 86) vs. 66 (26 — 87).</p> <p>Sexo (%): mujeres 42 vs. 40.</p> <p>ECOG PS (%): "0" 70,5 vs. 58,2; "1" 28,6 vs. 40,4, "2": 0,5 vs. 1,4.</p> <p>Estadio metastático (%): M0/M1a/M1b: 39 vs. 39, M1c: 61 vs. 61.</p> <p>LDH (%) ≤ límite superior normalidad: 57,1 vs. 60,1, > límite superior normalidad: 37,6 vs. 35,6.</p> <p>Uso terapia adyuvante (%): 15,2 vs. 17,3.</p> <p>Uso terapia neoadyuvante (%): 0,5 vs. 0,5.</p> <p><i>Status</i> PD-L1 (%): positivo: 35 vs. 36, negativo o indeterminado: 65 vs. 64.</p>
Seguimiento del tratamiento	del	<p>Mediana de seguimiento para SG de 8,9 meses (nivolumab), 6,8 (dacarbazina).</p> <p>Todos los pacientes aleatorizados recibieron un seguimiento de un máximo de 16,7 meses en el momento del cierre de la base de datos.</p> <p>Al final del periodo de tratamiento (cuando se cerró la base de datos), 41,6 % del grupo nivolumab y 6,3 % del grupo dacarbazina continuaba con el fármaco del estudio. La razón más frecuente de discontinuación fue progresión de la enfermedad 46,6 % del grupo nivolumab y 85,4 % del grupo dacarbazina.</p> <p>El 30 % del grupo nivolumab y el 54,8 % del grupo dacarbazina recibieron posteriores líneas de terapias sistémica, principalmente, ipilimumab.</p>

Tabla 4. Resultados de eficacia del ECA pivotal CheckMate 066.

	Nivolumab (n = 210)	Dacarbazina (n = 208)	HR (IC 95 %), p
SG (mediana), meses (IC 95 %)	N.A.	10,8 (9,3 — 12,1)	IC 99,79 % 0,42, $p < 0,001$ (0,25 — 0,73)
*Se observó mejoría en la SG en los subgrupos evaluados, incluyendo aquellos definidos según edad, sexo, ECOG PS, LDH basal y subestadio de enfermedad metastásica. Ver siguiente figura (Figura 1).			
SG al año, % (IC 95 %)	72,9 (65,5 — 78,9)	42,1 (33,0 — 50,9)	
SLP (mediana), meses (IC 95 %)	5,1 (3,5 — 10,8)	2,2 (2,1 — 2,4)	0,43, $p < 0,001$ (0,34 — 0,56)
TRO, n (% [IC 95 %])	84 (40) (33,3 — 47,0)	29 (13,9) (9,5 — 19,4)	OR: 4,06 $p < 0,001$ (2,52 — 6,54) RAR: 26,1 (18,0 — 34,1)
TRC, n (%)	(7,6)	(1,0)	
TRO PD-L1 positivo, n (%)	(52,7) (40,8 — 64,3)	(10,8) (4,8 — 20,2)	
TRO PD-L1 negativo/indeterminado, n (%)	(33,1) (25,2 — 41,7)	(15,7) (10,0 — 23,0)	
Duración de la respuesta, meses (IC 95 %)	n.a.	6,0 (3,0-n.a.)	
Tiempo hasta la respuesta (mediana), meses	2,1	2,1	
HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; LDH: lactato deshidrogenasa., N.A.: no alcanzado, TRO: tasa de respuesta objetiva, TRC: tasa de respuesta completa.			

El beneficio (SG, SLP) se observó en todos los subgrupos preespecificados según edad, sexo, estadio metastásico, ECOG PS, expresión PD-L1, status en relación a la historia de metástasis cerebrales, nivel basal de LDH y región geográfica. Ver Figura 1.

Figura 1. Análisis de SG en subgrupos preespecificados del ECA pivotal CheckMate 066.



Fuente: Apéndice material suplementario del estudio Robert *et al.*

Tabla 5. Resultados de seguridad del ECA pivotal CheckMate 066.

Parámetro	Nivolumab (n = 206)				Dacarbazina (n = 205)			
	Todos los Grados		Grado 3 o Grado 4		Todos los Grados		Grado 3 o 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cualquier evento adverso	192	93,2	70	34,0	194	94,6	78	38,0
Cualquier evento adverso relacionado con tratamiento en ≥ 10 % brazos	153	74,3	24	11,7	155	75,6	36	17,6
Fatiga	41	19,9	0	0	30	14,6	2	1,0
Prurito	35	17,0	1	0,5	11	5,4	0	0
Nausea	34	16,5	0	0	85	41,5	0	0
Diarrea	33	16,0	2	1,0	32	15,6	1	0,5
Rash	31	15,0	1	0,5	6	2,9	0	0
Vitíligo	22	10,7	0	0	1	0,5	0	0
Estreñimiento	22	10,7	0	0	25	12,2	0	0
Astenia	21	10,2	0	0	25	12,2	1	0,5
Vómitos	13	6,3	1	0,5	43	21,0	1	0,5
Neutropenia	0	0	0	0	23	11,2	9	4,4
Trombocitopenia	0	0	0	0	21	10,2	10	4,9
EA que conlleva discontinuación del tratamiento	14	6,8	12	5,8	24	11,7	19	9,3
Evento adverso grave								
Cualquiera	64	31,1	43	20,9	78	38,0	54	26,3
Relacionado con el tratamiento	19	9,2	12	5,8	18	8,8	12	5,9
EA de causa inmunológica								
Gastrointestinal	35	17,0	3	1,5	32	15,6	1	0,5

Hepática	7	3,4	3	1,5	8	3,9	2	1,0
Pulmonar	3	1,5	0	0	0	0	0	0
Renal	4	1,9	1	0,5	1	0,5	0	0
Piel	77	37,4	3	1,5	29	14,1	0	0
Endocrino	15	7,3	2	1,0	1	0,5	0	0

El evento adverso más frecuente para el grupo de tratamiento con nivolumab fue la fatiga de cualquier grado, 19,9 % en los pacientes tratados con nivolumab vs. 14,6 % en el grupo de tratamiento con dacarbazina. Para dacarbazina el evento adverso más frecuente fue náusea con 41,5% vs. 16,5 % para grupo de tratamiento con nivolumab.

Los eventos adversos grado 3 o 4 ocurrieron en el 20,93 % de los pacientes que recibieron nivolumab y en el 26,3 % de los que recibieron dacarbazina.

En relación a los eventos adversos con causa potencialmente inmunológica: eventos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento con nivolumab fueron infrecuentes e incluyeron diarrea y elevación de ALT (1,0 % para ambos casos).

El 6,8 % de los pacientes del grupo nivolumab discontinuó el tratamiento debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento vs. 11,7 % de pacientes del grupo de tratamiento con dacarbazina.

No se describió ninguna muerte relacionada con el tratamiento.

Calidad del ensayo:

En general, el estudio presentó riesgo de sesgo bajo para la mayoría de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. Ver Anexo I.

ECA (Larkin *et al.*, 2015) Pacientes previamente no tratados¹³

Tabla 6. Características del ECA Larkin *et al.*

Estudio	Combinación de nivolumab e ipilimumab o monoterapia en melanoma previamente no tratado.
Diseño	Fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1:1), doble ciego, controlado con comparadores activos. Los pacientes se estratificaron según status PD-L1 (positivo vs. negativo o indeterminado), estado mutacional BRAF, y estadio metastásico.
Duración	Reclutamiento de pacientes: julio 2013 a marzo 2014. La base de datos se cerró en febrero de 2015.
Hipótesis	Superioridad.
Grupo nivolumab (n = 316)	Nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas más placebo de ipilimumab. El tratamiento continuaba hasta progresión de la enfermedad, desarrollo de eventos adversos inaceptables o retirada del consentimiento. Los pacientes podían tratarse tras progresión si había beneficio clínico y no tenían eventos adversos sustanciales.
Grupo nivolumab mas ipilimumab (asociación) (n = 314)	Nivolumab 1 mg/kg cada tres semanas más ipilimumab 3 mg/kg cada tres semanas durante 4 dosis seguido de nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas para el ciclo 3 en adelante. El tratamiento continuaba hasta progresión de la enfermedad,

	desarrollo de eventos adversos inaceptables o retirada del consentimiento. Los pacientes podían tratarse tras progresión si había beneficio clínico y no tenían eventos adversos sustanciales.
Grupo ipilimumab (n = 315)	Ipilimumab 3 mg/kg cada tres semanas durante 4 dosis más placebo de nivolumab. El tratamiento continuaba hasta progresión de la enfermedad, desarrollo de eventos adversos inaceptables o retirada del consentimiento. Los pacientes podían tratarse tras progresión si había beneficio clínico y no tenían eventos adversos sustanciales.
VARIABLES EVALUADAS	<u>Variable principal:</u> - Supervivencia Global (SG) - Supervivencia Libre de Progresión (SLP) <u>Variable secundaria:</u> - Tasa de respuesta objetiva (TRO) (criterios RECIST v1.1)
Descripción del análisis	Se planeó un tamaño de muestra aproximado de 915 pacientes. Para la comparación de la SLP se estimó que el número de eventos planeados para ser observados con un seguimiento de al menos 9 meses proporcionarían una potencia del 83 % para detectar un HR de 0,71 con una tasa de error tipo I de 0,005 para todas las comparaciones. SLP se comparó entre el grupo nivolumab o el grupo nivolumab más ipilimumab y el grupo ipilimumab. El estudio no se diseñó para una comparación estadística formal entre el grupo nivolumab y el grupo nivolumab más ipilimumab. Análisis de eficacia por intención de tratar (ITT). Análisis de seguridad de los pacientes que recibieron al menos una dosis de fármaco.
Criterios de Inclusión	≥ 18 años, melanoma en estadio III (irreseccable) o estadio IV que no hubiesen recibido terapia sistémica para enfermedad avanzada, ECOG ≤ 1. Disponibilidad para evaluar status PD-L1. Pacientes con <i>status</i> mutacional BRAF V600 conocido.
Criterios de Exclusión	Melanoma uveal, metástasis cerebrales, enfermedad autoinmune grave y activa.
Características basales (grupo nivolumab vs. nivolumab más ipilimumab vs. ipilimumab)	Edad media (años): 59 vs. 59 vs. 61. Sexo (%): mujeres 36,1 vs. 34,4 vs. 35,9. ECOG PS (%): "0" 75,3 vs. 73,2 vs. 71,1; "1" 24,4 vs. 26,4 vs. 28,9, "2": 0,3 vs. 0 vs. 0. Estadio metastásico (%): M0/M1a/M1b: 41,8 vs. 42,4 vs. 41,9, M1c: 58,2 vs. 57,6 vs. 58,1. LDH (%) ≤ límite superior normalidad: 62,0 vs. 63,4 vs. 61,6, > límite superior normalidad: 35,4 vs. 36,3 vs. 36,5. <i>Status</i> PD-L1 (%): positivo: 25,3 vs. 21,7 vs. 23,8, negativo: 65,8 vs. 66,9 vs. 64,1 e indeterminado: 8,9 vs. 11,5 vs. 12,1. <i>Status</i> BRAF (%): mutación: 31,6 vs. 32,2 vs. 30,8, no mutación: 68,4 vs. 67,8 vs. 69,2.
Seguimiento del tratamiento	La mediana de seguimiento se encontraba entre 12,2 a 12,5 meses para los tres grupos. Al final del periodo de tratamiento (cuando se cerró la base de datos), 37,4 % del grupo nivolumab, 29,7 % del grupo nivolumab más ipilimumab y 16,1 % del grupo ipilimumab continuaba con el fármaco del estudio. La razón más frecuente de discontinuación fue progresión de la enfermedad en los grupos de tratamiento con monoterapia (49,2 % y 65,0 % para nivolumab e ipilimumab, respectivamente) y eventos adversos en el grupo nivolumab más ipilimumab (38,3 %). La mediana del número de dosis recibidas fue 15 (1-38) para nivolumab monoterapia y 4 (1-4) para ipilimumab monoterapia. En el grupo de asociación la mediana para nivolumab fue 4 (1-39) y 4 para ipilimumab (1-4).

Tabla 7. Resultados de eficacia del ECA Larkin *et al.*

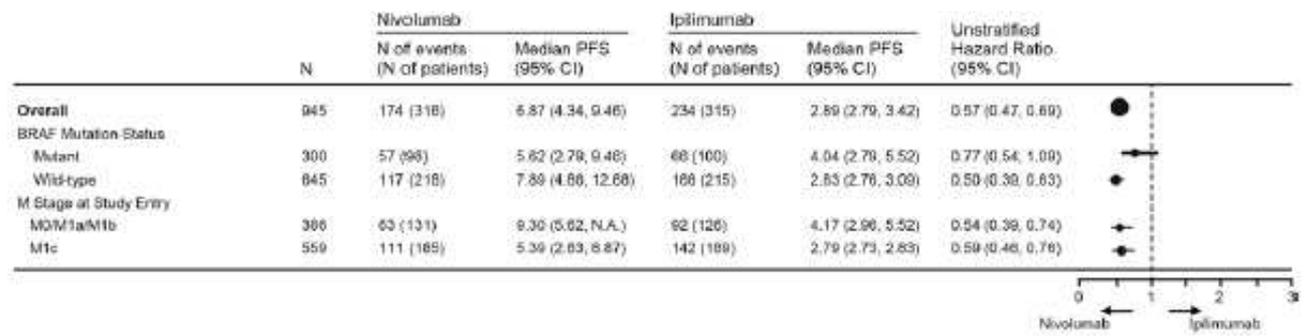
	Nivolumab (n = 316)	Nivolumab más ipilimumab (n = 314)	Ipilimumab (n = 315)	HR (IC 99,5 %), p
SLP (mediana), meses (IC 95 %)	6,9 (4,3 — 9,5)	11,5 (8,9 — 16,7)	2,9 (2,8 — 3,4)	0,42, $p < 0,001$ (0,31 — 0,57) Asociación vs. ipilimumab
				0,57, $p < 0,001$ (0,43 — 0,76) nivolumab vs. ipilimumab
				0,74, $p < 0,001$ (0,60 — 0,92) Asociación vs. nivolumab
SLP PD-L1 positivo (mediana), meses (IC 95 %)	14,0 (9,1 — N.A.)	14,0 (9,7 — N.A.)	3,9 (2,8 — 4,2)	
SLP PD-L1 negativo/indeterminado (mediana), meses (IC 95 %)	5,3 (2,8 — 7,1)	11,2 (8,0 — N.A.)	2,8 (2,8 — 3,1)	
TRO, n (%) (IC 95 %) evaluado por el investigador	138 (43,7) (38,1 — 49,3)	181 (57,6) (52,0 — 63,2)	60 (19,0) (14,9 — 23,8)	OR (IC 95 %), p 3,4 $p < 0,001$ (2,02 — 5,72) nivolumab vs. ipilimumab
				6,1 $p < 0,001$ (3,59 — 10,38) Asociación vs. ipilimumab
TRO PD-L1 positivo, n (%) evaluado por el investigador	46 (57,5) (45,9 — 68,5)	49 (72,1) (59,9 — 82,3)	16 (21,3) (12,7 — 32,3)	OR (IC 95 %) 5,03 (2,44 — 10,37) nivolumab vs. ipilimumab
				10,41 (4,63 — 23,40) Asociación vs. ipilimumab
TRO PD-L1 negativo, n (%) evaluado por el investigador	86 (41,3) (34,6 — 48,4)	115 (54,8) (47,8 — 61,6)	36 (17,8) (12,8 — 23,8)	OR (IC 95 %) 3,25 (2,05 — 5,13) nivolumab vs. ipilimumab
				5,90 (3,71 — 9,38) Asociación vs. ipilimumab
Duración de la respuesta, meses (IC 95 %)	na	na	na	
Tiempo hasta la respuesta (mediana), meses	2,78	2,76	2,79	

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; OR: Odds ratio, SLP: supervivencia libre de progresión; LDH: lactato deshidrogenasa., N.A.: no alcanzado, TRO: tasa de respuesta objetiva.

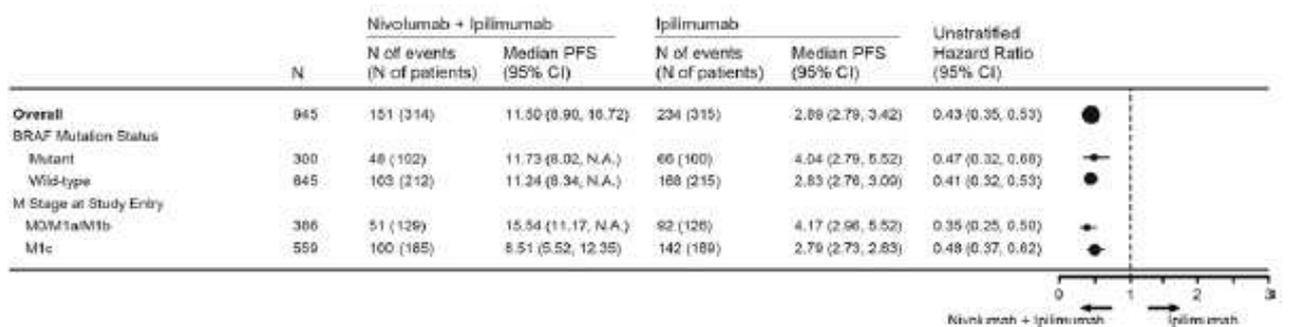
Los datos de SG aun no se han publicado. El análisis de SLP en subgrupos preespecificados mostraba consistentemente mayores valores para nivolumab o la asociación que para ipilimumab en monoterapia, incluyendo subgrupos definidos según status PD-L1, mutación BRAF y estadio metastásico (ver Tabla 7 y Figura 2).

Figura 2. Análisis de SLP en subgrupos preespecificados

SLP subgrupos preespecificados. Nivolumab vs. ipilimumab



SLP subgrupos preespecificados. Nivolumab más ipilimumab vs. ipilimumab



Fuente: Apéndice del estudio Larkin *et al.*

Tabla 8. Resultados de seguridad del ECA Larkin *et al.*

Parámetro	Nivolumab (n = 313)		Nivolumab más ipilimumab (n = 313)		Ipilimumab (n=311)	
	Cualquiera	Grado 3 ó 4	Cualquiera	Grado 3 ó 4	Cualquiera	Grado 3 ó 4
Cualquier evento adverso, n (%)	311 (99,4)	136 (43,5)	312 (99,74)	215 (68,7)	308 (99,0)	173 (55,6)
Cualquier evento adverso relacionado con tratamiento en ≥ 10 % brazos n (%)	257 (82,1)	51 (16,3)	299 (95,5)	172 (55,0)	268 (86,2)	85 (27,3)
Diarrea	60 (19,2)	7 (2,2)	138 (44,1)	29 (9,3)	103 (33,1)	19 (6,1)
Fatiga	107 (34,2)	4 (1,3)	110 (35,1)	13 (4,2)	87 (28,0)	3 (1,0)
Prurito	59 (18,8)	0	104 (33,2)	6 (1,9)	110 (35,4)	1 (0,3)
Rash	81 (25,9)	2 (0,6)	126 (40,3)	15 (4,8)	102 (32,8)	6 (1,9)
Nausea	41 (13,1)	0	81 (25,9)	7 (2,2)	50 (16,1)	2 (0,6)
Pirexia	18 (5,8)	0	58 (18,5)	2 (0,6)	21 (6,8)	1 (0,3)

Disminución de apetito	34 (10,9)	0	56 (17,9)	4 (1,3)	39 (12,5)	1 (0,3)
Aumento ALT	12 (3,8)	4 (1,3)	55 (17,6)	26 (8,3)	12 (3,9)	5 (1,6)
Vómitos	20 (6,4)	1 (0,3)	48 (15,3)	8 (2,6)	23 (7,4)	1 (0,3)
Aumento GPT	12 (3,8)	3 (1,0)	48 (15,3)	19 (6,1)	11 (3,5)	2 (0,6)
Hipotiroidismo	27 (8,6)	0	47 (15,0)	1 (0,3)	13 (4,2)	0
Colitis	4 (1,3)	2 (0,6)	37 (11,8)	24 (7,7)	36 (11,6)	27 (8,7)
Artralgia	24 (7,7)	0	33 (10,5)	1 (0,3)	19 (6,1)	0
Dolor de cabeza	23 (7,3)	0	32 (10,2)	1 (0,3)	24 (7,7)	1 (0,3)
Disnea	14 (4,5)	1 (0,3)	32 (10,2)	2 (0,6)	13 (4,2)	0
EA relacionado con el tratamiento que conlleva discontinuación del mismo	24 (7,7)	16 (5,1)	114 (36,4)	92 (29,4)	46 (14,8)	41 (13,2)
EA causa inmunológica	194 (62,0)	24 (7,7)	275 (87,9)	124 (39,6)	229 (73,6)	58 (18,6)

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado ocurrieron en el 82,1 %, 95,5 % y 86,2 % para los grupos nivolumab, nivolumab-ipilimumab e ipilimumab. El evento adverso más común para el grupo nivolumab fue fatiga (34,2 %), rash (25,9 %) y diarrea (19,2 %).

La incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 también fue superior para el grupo asociación (55,0 %) que para el grupo nivolumab (16,3 %) o ipilimumab (27,3 %).

Eventos adversos de cualquier grado que conllevaron la discontinuación del tratamiento ocurrieron en el 7,7 % de los pacientes del grupo nivolumab, en el 36,4 % del grupo asociación y en el 14,8 % de los pacientes del grupo ipilimumab.

Los eventos adversos con una potencial causa inmunológica de grado 3 o 4 más frecuentes fueron diarrea (2 %, 9,3 %, 6,1 %), colitis (0,6 %, 7,7 %, 8,7 %) y aumento de ALT (1,3 %, 8,3 %, 1,6 %) para los grupos nivolumab, combinación e ipilimumab, respectivamente.

Se describió una muerte debida a los efectos tóxicos del fármaco en el grupo nivolumab (neutropenia) y otra para el grupo ipilimumab (paro cardíaco). No se describió ninguna para el grupo asociación.

Calidad del ensayo:

En general, el estudio presentó riesgo de sesgo poco claro para la mayoría de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. Ver Anexo I.

ECA pivotal (Weber et al., 2015) Pacientes tras progresión a tratamiento con ipilimumab e inhibidores BRAF^{1,12}

Tabla 9. Características del estudio pivotal CheckMate 037.

Estudio	ChekMate 037 Nivolumab en pacientes con melanoma que han progresado a tratamiento con ipilimumab (e inhibidores BRAF), para segunda o posterior línea de tratamiento.
Diseño	Fase III, multicéntrico, aleatorizado (2:1), abierto, controlado con comparador activo. Los pacientes se estratificaron según <i>status</i> PD-L1, BRAF, y

	<p>beneficio clínico del tratamiento previo con ipilimumab (mejor respuesta global como respuesta completa, parcial o enfermedad estable -tuvieron beneficio clínico- vs. progresión de la enfermedad -no tuvieron beneficio clínico-).</p> <p>El estudio fue abierto debido a las opciones disponibles de elección del grupo control de quimioterapia para los investigadores.</p>
Duración	Reclutamiento de pacientes: diciembre 2012 a enero 2014.
Hipótesis	Superioridad.
Grupo tratamiento (n = 272)	<p>Nivolumab 3 mg/Kg cada dos semanas.</p> <p>Se continuaba el tratamiento hasta evidenciarse progresión de la enfermedad (criterios RECIST versión 1.1) o eventos tóxicos inaceptables. Se permitió el tratamiento con nivolumab tras la progresión según criterios RECIST v1.1 siempre que el investigador valorase beneficio clínico y el paciente tolerase el fármaco, a criterio del investigador.</p>
Grupo control (n = 133)	<p>Dacarbazina 1000 mg/m² cada tres semanas, o carboplatino 6 AUC más paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas.</p> <p>Se continuaba el tratamiento hasta evidenciarse progresión de la enfermedad (criterios RECIST versión 1.1) o eventos tóxicos inaceptables.</p>
VARIABLES EVALUADAS	<p><u>Variable principal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia Global (SG). - Tasa de respuesta objetiva (TRO) determinada por un comité de radiología revisor. <p><u>Variable secundaria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia Libre de Progresión (SLP).
Descripción del análisis	<p>Se planeó un tamaño de muestra aproximado de 390 pacientes.</p> <p>Análisis primario: se incluyó una estimación no comparativa de la proporción de pacientes con respuesta objetiva en el grupo nivolumab, siendo el grupo de referencia el tratado con quimioterapia. Se analizó la proporción de pacientes que alcanzó la respuesta objetiva cuando los primeros 120 pacientes que recibieron nivolumab tuvieron un mínimo de seguimiento de 24 semanas y 60 pacientes en el grupo control también tuvieran el mismo seguimiento (Población ORR). En ese momento también se valoró descriptivamente la SLP en ambos grupos de tratamiento.</p> <p>Para el análisis de SG se necesitaban al menos 260 muertes para proporcionar una potencia del 90 % para detectar HR de 0,65 que se corresponde a una mediana de SG de 8 meses para el grupo control vs. 12,3 meses para el grupo nivolumab con un error tipo I de 4,9 %.</p> <p>Se realizó un análisis intermedio de SG cuando al menos haya 169 muertes. El estudio podría finalizarse si p es menor de 0,0105. Se realizará el análisis de la SG cuando el número mínimo de eventos se alcance para todos los pacientes aleatorizados junto con el análisis final de la SLP.</p> <p>Para la eficacia se realizó análisis Per protocolo (pP) y por intención de tratar (ITT). Análisis de seguridad de los pacientes que recibieron al menos una dosis de fármaco.</p>
Criterios de Inclusión	<p>≥ 18 años, melanoma en estadio III (irresecable) o estadio IV, ECOG ≤ 1. Pacientes con tumor BRAF salvaje debían haber progresado tras tratamiento con anti-CTLA-4, como ipilimumab. Pacientes con tumor BRAF mutado debían haber progresado a tratamiento con anti-CTLA-4 y a un inhibidor BRAF.</p>
Criterios de Exclusión	<p>Metástasis cerebrales o leptomeningeas activas. Melanoma ocular primario. Enfermedad autoinmune. Tratamiento previo con anticuerpos anti-PD1, anti-PD-L1 o anti-PD-L2. O con dacarbazina y carboplatino y paclitaxel. Pacientes con eventos adversos grado 4 o aquellos que emplearon infliximab para controlar los eventos adversos previos con ipilimumab. Pacientes con test de laboratorio</p>

	anormal grado 4 excepto ALT, GPT y bilirrubina.
Características basales (grupo nivolumab vs. quimioterapia)	<p>Edad mediana años (rango): 59 (23 — 88) vs. 62 (29 — 85). Sexo (%): mujeres 35 vs. 36. ECOG PS (%): "0": 60 vs. 63; "1": 40 vs. 36. Estadio metastásico (%): "M1c": 75 vs. 77. AJCC estadio IV (%): 96 vs. 98. Historia de metástasis cerebrales (%): 19* vs. 14. LDH (%) > límite superior normalidad: 51* vs. 35. Número de tratamientos sistémicos previos para enfermedad metastásica (%): "1": 28 vs. 26, "2": 51 vs. 51, "> 2": 21 vs. 23. Tipo de tratamientos previos para enfermedad metastásica (%): "ipilimumab": > 99 vs. 100, "vemurafenib": 18 vs. 17, "quimioterapia": 53 vs. 54, "otra inmunoterapia": 14 vs. 26*. (*= valores superiores para el grupo indicado). PD-L1 positivo (%): 49 vs. 50. Mutación BRAF (%): 22 vs. 22 Sin beneficio previo de ipilimumab (%): 64 vs. 65.</p>
Seguimiento del tratamiento	<p>Para el análisis primario de la tasa de respuesta objetiva, tras la aleatorización de 182 pacientes, la mediana del seguimiento fue de 8,4 meses. Los pacientes recibieron nivolumab durante una mediana de 5,3 meses vs. 2,0 meses para el grupo de tratamiento con quimioterapia. El 82 % de los pacientes tratados con quimioterapia discontinuó el tratamiento vs. 52 % del grupo de nivolumab, la mayoría por progresión de la enfermedad. En el momento del análisis primario, el 31 % (37/120) de los pacientes que recibió nivolumab continuó el tratamiento con nivolumab tras progresión.</p>

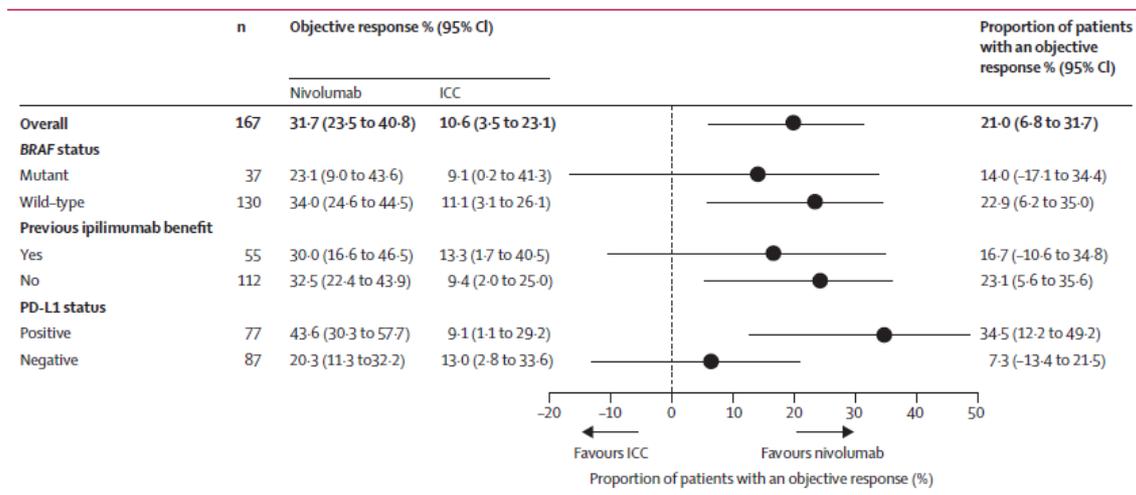
Tabla 10. Resultados de eficacia del ECA pivotal CheckMate 037. Análisis principal. Población ORR

	Nivolumab (n = 120 pP /122 ITT)	Quimioterapia (n = 47 pP/60 ITT)	HR (IC 95 %)
Respuesta objetiva, n (% [IC 95 %]) pP	38 (31,7 % [23,5 — 40,8])	5 (10,6 % [3,5 — 23,1])	RAR: 21,0 (6,8 — 31,7)
Respuesta objetiva, n (% [IC 95 %]) ITT	38 (31,1 % [23,1 — 40,2])	5 (8,3 % [2,8 — 18,4])	
Respuesta completa, n (%) pP	4 (3,3)	0	
Respuesta parcial, n (%)	34 (28,3)	5 (10,6)	
Enfermedad estable, n (%) pP	28 (23,3)	16 (34,0)	
Progresión de la enfermedad, n (%)	42 (35,0)	15 (31,9)	
No determinado, n (%)	12 (10,0)	11 (23,4)	
Duración de la respuesta, meses (IC 95 %)	n.a. (1,4 — 10)	3,5 (1,3 — 3,5)	
Tiempo hasta la respuesta (mediana), meses	2,1 (1,6 — 7,4)	3,5 (2,1 — 6,1)	
SLP (mediana), meses (IC 95 %) ITT	4,7 (2,3 — 6,5)	4,2 (2,1 — 6,3)	0,82 IC 99,99 % (0,32 — 2,05)

SLP al medio año, % (IC 95 %) ITT	48 (38 — 56)	34 (18 — 51)	
ORR población: toda la población aleatorizada con al menos 6 meses de seguimiento en el momento del análisis de ORR. Sujetos tratados entre la población ORR: aquellos que recibieron al menos una dosis			

Los resultados de los subgrupos corroboran los principales resultados y son consistentes con la tendencia general observada (Figura 3).

Figura 3. Análisis exploratorios de respuesta objetiva en subgrupos predefinidos para la población ORR



Otros resultados de eficacia del EPAR¹:

En Diciembre de 2014 se realizó un análisis preespecificado intermedio para la SG. El análisis final de la SG se espera para finales de 2015. Según el análisis intermedio para SG con el 70 % de las muertes requeridas para el análisis final de SG, no se ha observado beneficio hasta el momento: HR = 0,93 IC 95 % (0,68 — 1,26). Mediana de SG para grupo nivolumab vs. grupo quimioterapia: 15,5 meses IC 95 % (12,39 — na) vs. 13,7 meses IC 95 % (11,5 — na). La tasa de SG a los seis meses: 76,7 % IC 95 % (71,2 — 81,3) y 78,6 % IC 95 % (70,3 — 84,8) para los grupos nivolumab y quimioterapia, respectivamente.

Resultados secundarios de eficacia del ECA pivotal.

Análisis de respuesta objetiva para la Población total evaluada por el investigador:

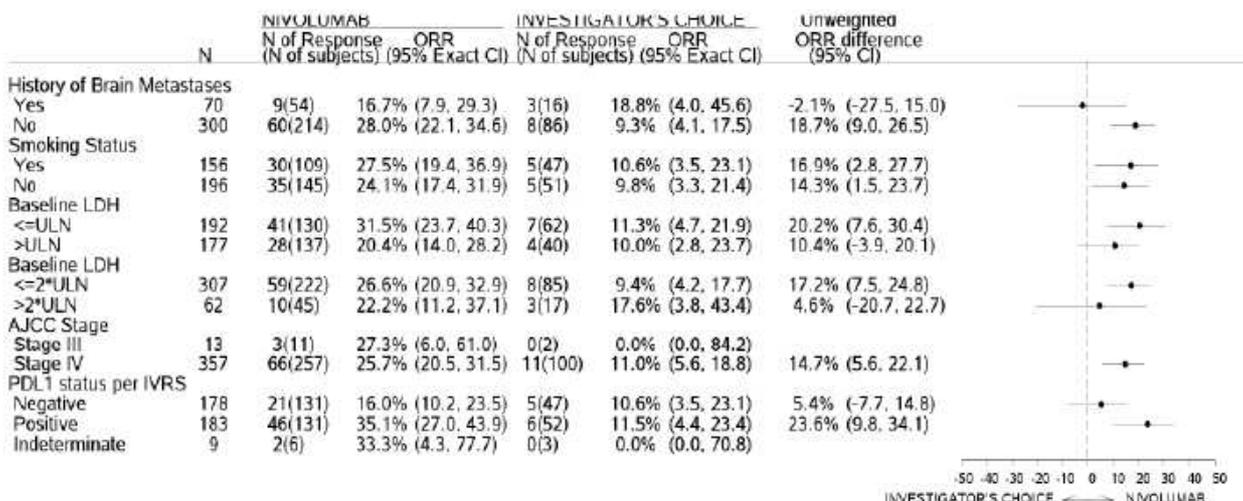
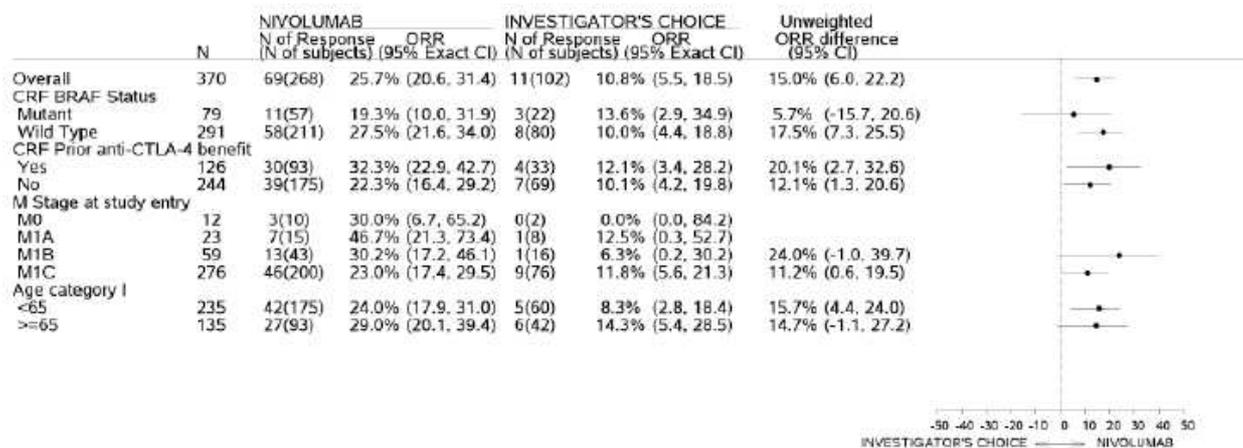
- Para todos los pacientes aleatorizados (n= 405), Respuesta objetiva del grupo nivolumab, (% [IC 95 %]): (25,4 % [20,3 — 30,1]) vs. grupo quimioterapia (8,3 % [4,2 — 14,3]), RAR: 17,1 (9,5 — 23,7).
- Para todos los pacientes tratados (n= 370), Respuesta objetiva del grupo nivolumab, (% [IC 95 %]): (25,7 % [20,6 — 31,4]) vs. grupo quimioterapia (10,8 % [5,5 — 18,5]), RAR: 15,0 (6,0 — 22,2).

Análisis de SLP evaluada por el investigador:

SLP (mediana), meses (IC 95 %): 3,4 (2,4 — 4,9) vs. 2,7 (2,2 — 3,7) para grupo nivolumab y quimioterapia, respectivamente. y SLP al medio año, % (IC 95 %): 42 (36 — 48) vs. 29 (20 — 39) para grupo nivolumab y quimioterapia, respectivamente. HR= 0,74 IC 95 % (0,57 — 0,97).

Los resultados de los subgrupos corroboran los principales resultados y son consistentes con la tendencia general observada también para el total de la población evaluada (Figura 4). En el subgrupo de pacientes con metástasis cerebrales se observa mayor respuesta objetiva para los pacientes tratados con quimioterapia que con nivolumab

Figura 4. Análisis exploratorios de respuesta objetiva en subgrupos predefinidos para la población total tratada.



Fuente: EPAR.

Tabla 11. Resultados de seguridad del ECA pivotal dentro de los 30 días de la última dosis del fármaco de estudio para la población pP.

Parámetro	Nivolumab (n = 268)			Quimioterapia (n = 102)		
	Grado 1-2	Grado 3	Grado 4	Grado 1-2	Grado 3	Grado 4

Cualquier evento adverso n (%)	157 (59)	22 (8)	2 (1)	49 (48)	25 (25)	7 (7)
Cualquier evento adverso relacionado con tratamiento en ≥ 10 % brazos						
Fatiga n (%)	65 (24)	2 (1)	0	31 (30)	4 (4)	0
Prurito n (%)	43 (16)	0	0	2 (2)	0	0
Nausea n (%)	25 (9)	2 (1)	0	36 (35)	2 (2)	0
Diarrea n (%)	29 (11)	1 (<1)	0	13 (13)	2 (2)	0
Anemia n (%)	10 (4)	2 (1)	0	18 (18)	5 (5)	0
Disminución apetito n (%)	14 (5)	0	0	16 (16)	0	0
Artralgia n (%)	14 (5)	0	0	11 (11)	1 (1)	0
Vómitos n (%)	8 (3)	1 (<1)	0	18 (18)	2 (2)	0
Estreñimiento n (%)	6 (2)	0	0	13 (13)	1 (1)	0
Alopecia n (%)	1 (<1)	2 (1)	0	28 (27)	4 (4)	0
Neutropenia n (%)	0	0	0	5 (5)	8 (8)	6 (6)
EA causa inmunológica en ≥ 1 % pacientes n (%)	Cualquier grado	Grado 3-4		Cualquier grado	Grado 3-4	
Piel	78 (29,1)	1 (0,4)		12 (11,8)	0	
Gastrointestinal	31 (11,6)	3 (1,1)		15 (14,7)	2 (2,0)	
Endocrino	21 (7,8)	0		1 (1,0)	0	
Hepático	12 (4,5)	2 (0,7)		6 (5,9)	0	
Pulmonar	6 (2,2)	0		0	0	
Renal	4 (1,5)	1 (0,4)		1 (1,0)	0	
Hipersensibilidad/reacción infusional	5 (1,9)	1 (0,4)		8 (7,8)	0	

Los eventos adversos más frecuentes en el grupo nivolumab fueron fatiga, prurito y diarrea. Para el grupo de quimioterapia eran náusea, fatiga y alopecia.

Eventos adversos grado 3-4 relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 9 % del grupo nivolumab vs. 31 % en el grupo quimioterapia. Dentro de este grupo los más comunes para nivolumab fueron aumento de lipasa (1 %), aumento de ALT (1 %), fatiga (1 %) y anemia (1 %). Para el grupo en tratamiento con quimioterapia fueron neutropenia (14 %), trombocitopenia (6%) y anemia (5 %). Se observaron eventos adversos graves 3-4 relacionados con el tratamiento en el 5 % de los pacientes tratados con nivolumab y en el 9 % de los tratados con quimioterapia.

Se detectaron poco eventos adversos grado 3-4 con causa potencialmente inmunológica que requirieran seguimiento frecuente e intervención potencial con tratamiento inmunosupresor o endocrino, para el grupo nivolumab.

La razón más común para discontinuación del tratamiento fue progresión de la enfermedad: 43 % de los pacientes en el grupo nivolumab vs. 61 % grupo quimioterapia. Eventos adversos de los fármacos conllevaron 3 % y 7 % de discontinuación del tratamiento para los grupos nivolumab y quimioterapia, respectivamente.

No se observó ninguna muerte relacionada con el tratamiento.

Calidad del ensayo:

En base a la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane, el ECA pivotal presenta riesgo de sesgo poco claro para la mayoría de los dominios propuestos. Ver Anexo I.

Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Nivolumab se ha evaluado en pacientes con melanoma, tanto *naïve* a tratamiento metastásico (ECA pivotal CheckMate 066 y ECA de Larkin *et al.*), como en pacientes que han progresado a tratamiento con ipilimumab (e inhibidores BRAF) (ECA pivotal CheckMate 037).

En relación a los comparadores empleados, para pacientes previamente no tratados sin mutación BRAF, en el ECA pivotal CheckMate 066 se emplea dacarbazina, el cual no es el tratamiento estándar de primera línea para este tipo de pacientes. Aunque en la fecha de inicio del ECA ipilimumab (comparador más adecuado que dacarbazina) no tenía la aprobación, ya se disponían de resultados que mostraban su eficacia. En el ECA de Larkin *et al.*, se evalúa la combinación de nivolumab e ipilimumab o monoterapia con cada uno de los fármacos. Para pacientes previamente tratados con ipilimumab, se emplea quimioterapia a elección del investigador ya que es práctica habitual pero no hay evidencia de ECA que sugiera que la quimioterapia tras progresión con ipilimumab mejore la SLP o la SG. Dado que recientemente ha sido aprobado por la EMA, para la misma indicación que nivolumab, pembrolizumab, sería deseable, si metodológicamente es adecuado, realizar comparaciones indirectas entre ambos; así como disponer en un futuro de comparaciones directas.

Como variables principales evaluadas para los distintos ECA se contemplan la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta objetiva. Esta última, además de ser variable subrogada de la supervivencia global, no se recomienda seleccionar como variable principal. Aun no se han publicado los resultados de supervivencia global del ECA de Larkin *et al.* Tampoco se ha realizado el análisis final de supervivencia global ni de supervivencia libre de progresión del ECA pivotal CheckMate 037 para pacientes previamente tratados (datos publicados intermedios y prematuros).

El beneficio en supervivencia para el grupo tratado con nivolumab en relación a los comparadores (exceptuando como comparador la asociación nivolumab más ipilimumab) se observa en todos los subgrupos preespecificados (incluyendo expresión PD-L1 y mutación BRAF) en los ECA tanto en pacientes *naïve* como previamente tratados para enfermedad metastásica.

En relación a la validez interna, la calidad de los ensayos se considera moderada. El riesgo de sesgo principalmente se debe a los resultados aun incompletos y por el diseño abierto del ECA en pacientes previamente tratados.

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.

Tabla 12. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	Pacientes con diagnóstico histológico confirmado de melanoma irresecable

	estadio III o IV con o sin mutación BRAF y previamente tratados o no con ipilimumab. Se excluyeron pacientes con melanoma ocular o mucoso primario y con metástasis en sistema nervioso central así como pacientes con enfermedad autoinmune activa y grave que requieran tratamiento sistémico con inmunosupresores.
Intervención	La dosis empleada de nivolumab en monoterapia coincide con la indicación autorizada en ficha técnica.
Comparadores	En el ECA pivotal de pacientes <i>naïve</i> , como comparador se ha empleado dacarbazina. En otro ECA se emplea ipilimumab como comparador. Para pacientes pretratados se emplean distintas opciones de quimioterapia.
Resultados	Los resultados medidos hasta el momento (algunos de los cuales son intermedios) reflejan los beneficios clínicos y riesgos más importantes.
Entorno	El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

Tabla 13. Perfil y gaps de evidencia.

Perfil de evidencia del fármaco					
Justificación para el uso del fármaco:					
Nivolumab es un fármaco que se ha aprobado para el tratamiento en monoterapia del melanoma avanzado (irreseccable o metastático) en adultos. Para esta indicación existen algunas alternativas terapéuticas y la ventaja que puede aportar nivolumab es una mejoría del perfil de eficacia-seguridad.					
Indicación del fármaco:					
Tratamiento en monoterapia del melanoma avanzado (irreseccable o metastático) en adultos.					
Población	Intervención		Comparador/es		
Pacientes con diagnóstico histológico confirmado de melanoma irreseccable estadio III ó IV, previamente tratados o no con ipilimumab.	Nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas.		Pembrolizumab Ipilimumab Si mutación BRAF positiva: vemurafenib y dabrafenib Regímenes de quimioterapia		
Diseños de los estudios:					
Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metanálisis y ECA pivotaes					
Variable Resultado - 1	Variable Resultado- 2	Variable Resultado- 3	Variable Resultado- 4	Variable Resultado- 5	Variable Resultado- 6
Supervivencia global (SG)	Supervivencia a libre de progresión (SLP)	Tasa de respuesta	Calidad de vida	Eventos adversos	Eventos adversos graves
Gaps de evidencia					
Resultados de la evaluación					
Variable Resultado - 1	Variable Resultado-2	Variable Resultado- 3	Variable Resultado- 4	Variable Resultado - 5	Variable Resultado- 6
2 ECA:	3 ECA:	3 ECA:	-----	3 ECA:	3 ECA:
<i>CheckMate 066</i>	<i>CheckMate</i>	<i>CheckMate</i>		<i>CheckMate</i>	<i>CheckMate</i>

<p><i>(ipilimumab naïve)</i></p> <p>HR (IC 99,79%) nivolumab vs. dacarbazina: 0,42 (0,25-0,73)</p> <p><i>ChekMate 037 (ipilimumab refractarios)</i></p> <p>HR (IC 95 %) nivolumab vs. quimioterapia: 0,93 (0,68-1,26)</p> <p>(Nivel de evidencia 1+)</p>	<p>066 <i>(ipilimumab naïve)</i></p> <p>HR (IC 99,79%) nivolumab vs. dacarbazina: 0,43 (0,34-0,56)</p> <p><i>Larkin et AL. (ipilimumab naïve)</i></p> <p>HR (IC 95 %) nivolumab vs. ipilimumab: 0,57 (0,43-0,76)</p> <p><i>ChekMate 037 (ipilimumab refractarios)</i></p> <p>HR (IC 95 %) nivolumab vs. quimioterapia : 0,74 (0,57-0,97)</p> <p>(Nivel de evidencia 1+)</p>	<p>066 <i>(ipilimumab naïve)</i></p> <p>40% nivolumab vs. 13,9% dacarbazina, OR=4,06 (2,52-6,54) , RAR=26,1 (18-34,1)</p> <p><i>Larkin et al. (ipilimumab naïve)</i></p> <p>43,7 % nivolumab vs. 19,0 % ipilimumab: OR=3,4 (2,02-5,72)</p> <p><i>ChekMate 037 (ipilimumab refractarios)</i></p> <p>25,4 % ipilimumab vs. 8,3 % quimioterapia RAR=17,1 (9,5-23,7)</p> <p>(Nivel de evidencia 1+)</p>		<p>066 <i>(ipilimumab naïve)</i></p> <p>74,3% nivolumab vs. 75,6% dacarbazina,</p> <p><i>Larkin et al. (ipilimumab naïve)</i></p> <p>82,1 % nivolumab vs. 86,2 % ipilimumab</p> <p><i>ChekMate 037 (ipilimumab refractarios)</i></p> <p>68 % ipilimumab vs. 79 % quimioterapia</p> <p>(Nivel de evidencia 1+)</p>	<p>066 <i>(ipilimumab naïve)</i></p> <p>9,2% nivolumab vs. 8,8% dacarbazina,</p> <p><i>Larkin et al. (ipilimumab naïve)</i></p> <p>16,3 % nivolumab vs. 27,1,0 % ipilimumab</p> <p><i>ChekMate 037 (ipilimumab refractarios)</i></p> <p>9 % ipilimumab vs. 31 % quimioterapia</p> <p>(Nivel de evidencia 1+)</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

5. Puntos clave

En pacientes adultos con melanoma avanzado o metastático *naïve* a ipilimumab, nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas ha demostrado una mayor eficacia frente a dacarbazina para las variables SG, SLP y TRG (nivel de evidencia 1 +). Dacarbazina actualmente no se considera terapia estándar de tratamiento. También ha demostrado una mayor eficacia frente a ipilimumab para SLP y TRG (nivel de evidencia 1 +) aunque no están disponibles los resultados de SG.

Y, en pacientes previamente tratados con ipilimumab, nivolumab ha demostrado una mayor eficacia que distintos regímenes de quimioterapia (paclitaxel/carboplatino o dacarbazina) para las variables TRG y SLP. No así para SG. Los datos de SLP y SG están aún inmaduros (nivel de evidencia 1 +).

Dichos resultados de eficacia, para ambas poblaciones, mantienen la tendencia para los distintos subgrupos según mutación BRAF y estadio PDL-1 (nivel de evidencia 1 +).

Respecto a la seguridad, el porcentaje de eventos adversos fue similar para nivolumab, ipilimumab o quimioterapia. Sin embargo, tanto ipilimumab como la quimioterapia presentaron un mayor porcentaje de eventos adversos graves que nivolumab. Éste fármaco se asocia fundamentalmente con reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. Los eventos adversos más frecuentes para nivolumab fueron: fatiga, prurito, náusea, diarrea y rash (nivel de evidencia 1 +).

Se indica tras cada afirmación el nivel de evidencia según la clasificación propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*¹⁴ (Anexo II).

6. Referencias

1. European Medicine Agency (EMA). Assessment Report. Opdivo® (nivolumab) [Internet]. Londres: EMA. 23/04/2015 [citado 03 sep 2015]. Opdivo EMEA/H/C/003985/0000. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf
2. Martínez Jáñez N. Melanoma [Internet]. Madrid: SEOM; 2015. [citado 11 feb 2014]. URL: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/melanoma>
3. Lin AY, Wang PF, Li H, Kolker JA. Multicohort model for prevalence estimation of advanced malignant melanoma in the USA: an increasing public health concern. *Melanoma Res.* 2012;22(6):454-9.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [citado 31 jul 2015]. URL: <http://globocan.iarc.fr>
5. European Medicine Agency (EMA). Assessment Report. Keytruda® (pembrolizumab) [Internet]. Londres: EMA. 21/05/2015 [citado 02 sep 2015]. Keytruda EMEA/H/C/003820/0000. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003820/WC500190992.pdf
6. Ujeyl M, Nachtnebel A, Garbe C. Horizonting Scanning Centre. Nivolumab (Opdivo®) as single-agent first-line therapy for unresectable or metastatic melanoma [Internet]. Viena: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2015 [citado 02 sep 2015]. URL: <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/HSC/Nivolumab/HSO-50.pdf>
7. Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team. Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma [Internet]. Edmonton (Alberta): CancerControl Alberta; 2013. 13 p. (Clinical practice guideline; no. CU-012). [citado 7 jul 2015] URL: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47851&search=systemic+therapy+for+unresectable>
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Melanoma. Versión 3. 2015 [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2015 [citado 7 jul 2015]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf
9. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii86-91.
10. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [actualizado marzo 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. URL: <http://www.cochrane-handbook.org>
11. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25;372(26):2521-32.
12. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4

treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):375-84.

13. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.

14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburg: SIGN; 2014 [citado 15 mar 2015]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>

7. Anexos

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

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁰

Dominios	Referencia: Robert <i>et al.</i> 2015 ¹¹
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento adecuado de la asignación	Riesgo de sesgo poco claro
Cegamiento de los pacientes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo poco claro
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo
Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones ¹⁰ .	

Dominios	Referencia: Larkin <i>et al.</i> 2015 ¹³
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento adecuado de la asignación	Riesgo de sesgo poco claro
Cegamiento de los pacientes y del personal	Riesgo de sesgo poco claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo poco claro
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo poco claro*
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo
Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones ¹⁰ . *Pendientes resultados finales de ECA, SG y SLP	

Dominios	Referencia: Weber <i>et al.</i> 2015 ¹²
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento adecuado de la asignación	Riesgo de sesgo alto*
Cegamiento de los pacientes y del personal	Riesgo de sesgo alto*
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo alto

Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo
<p>Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones¹⁰. * Era un estudio abierto</p>	

Anexo II. Niveles de evidencia científica del SIGN¹⁴

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos aleatorizados bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.