

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

NIVOLUMAB (OPDIVO®) EN COMBINACIÓN CON IPILIMUMAB (YERVOY®) SEGUIDO DE MANTENIMIENTO CON NIVOLUMAB (OPDIVO®) PARA PACIENTES CON MELANOMA IRRESECABLE O METASTÁSICO

1. RESUMEN

El melanoma es el tumor cutáneo más letal. GLOBOCAN cifra en torno a 5000 nuevos casos cada año en España, con una incidencia ajustada por 100.000 habitantes de entre 5.2-8.6 nuevos casos/año, similar al resto de Europa. La mortalidad por melanoma estimada en nuestro país para el año 2012 fue de 967 casos. Hasta 1 de cada 4 melanomas en algún momento, o bien recidivan en forma metastásica o irreseccable, o bien debuta en estas fases ¹.

Desde 2010, los conocimientos de su biología molecular y la regulación del sistema inmune, han llevado a la aprobación de varios fármacos que impactan en la supervivencia de los pacientes con melanoma metastásico. De esta forma, tenemos disponible en España para el tratamiento los siguientes tratamientos:

- Melanoma BRAF mutado: dabrafenib, en monoterapia o en combinación con trametinib; vemurafenib en monoterapia o en combinación con cobimetinib ²
- Melanoma BRAF nativo y BRAF mutado (indistinto): ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab ²

La quimioterapia ha quedado, en el contexto actual, relegada a ulteriores líneas de tratamiento, una vez han fracasado los demás.

Tanto pembrolizumab ³ como nivolumab ⁴⁻⁶ han demostrado aumento de supervivencia global y supervivencia libre de progresión en melanoma metastásico, en comparación con ipilimumab, independientemente del estado de BRAF o PD-L1, lo cual ha posicionado estos dos fármacos en el tratamiento de primera línea de melanoma metastásico ^{7,8}

En el presente informe, se evalúa la eficacia, toxicidad y valor de la indicación de la combinación de ipilimumab y nivolumab en el tratamiento del melanoma metastásico, combinación aprobada por la FDA ⁹ y la EMA ¹⁰

Para facilitar al lector identificar los cambios con respecto al informe anterior, los cambios más relevantes estarán escritos en cursiva y azul: se actualizan los datos del estudio pivotal CHECK-MATE 067 en cuanto a supervivencia global, el segundo end-point primario.

2. TÍTULO: INFORME SEOM SOBRE OPDIVO ® (NIVOLUMAB) EN COMBINACIÓN CON YERVOY ® (IPILIMUMAB) SEGUIDO DE MANTENIMIENTO CON OPDIVO ® (NIVOLUMAB) PARA PACIENTES CON MELANOMA IRRESECABLE O METASTÁSICO

3. FECHA DE EVALUACIÓN (segunda versión): 23-1-2018

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico nivolumab; ipilimumab

4.1.2. Nombre comercial: Opdivo; Yervoy (respectivamente)

4.1.3. Estructura química: nivolumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano IgG4 dirigido contra la proteína linfocitaria PD-1 (programmed death receptor 1); ipilimumab es un anticuerpo completamente humano IgG1 dirigido contra la proteína linfocitaria CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte–associated antigen 4)

4.1.4. Indicación clínica evaluada: melanoma metastásico o irresecable

4.1.5. Laboratorio: Bristol Myers Squibb

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC: antineoplásicos, ATC code L01XC17

4.1.7. Vía de administración: intravenosa

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia): hospitalaria

4.1.9. Presentaciones y precios

- Nivolumab: Cada ml de concentrado contiene 10 mg de nivolumab. Un vial de 4 ml contiene 40 mg de nivolumab. Un vial de 10 ml contiene 100 mg de nivolumab ¹⁰

- Ipilimumab: Cada ml de concentrado contiene 5 mg de ipilimumab. Un vial de 10 ml contiene 50 mg de ipilimumab. Un vial de 40 ml contiene 200 mg de ipilimumab ¹¹

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción: ver ptos 4.1.3

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación: melanoma metastásico o irresecable. Aprobado por FDA el 30 de septiembre de 2015⁹ y por EMA el 1 de abril de 2016¹²

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación): ipilimumab 3 mg/Kg IV en 90 min + nivolumab 1 mg/kg IV en 60 min cada 21 días por 4 ciclos (fase de inducción) seguido de un mantenimiento de nivolumab 3 mg/kg IV en 60 min cada 14 días, hasta progresión o toxicidad intolerable. No precisa de premedicación⁴.

4.2.4. Farmacocinética: ambos fármacos tienen biodisponibilidad del 100% al ser administrados por vía intravenosa. La dosis se ajusta por peso en kilos, y no se permite la reducción de la misma por toxicidad. Para detalles más precisos sobre farmacocinética y metabolismo, se recomienda acceder a las fichas técnicas de ambos productos, disponibles de forma libre en la página de la EMA^{10,11}

Racional para la combinación de ipilimumab y nivolumab

Ambos anticuerpos actúan desbloqueando la inhibición linfocitaria, pero en fases fisiopatológicas distintas (CTLA-4 actúa en una fase más temprana, en tejidos periféricos, y PD-1 en una fase más tardía, ya en el microambiente tumoral, figura 1). Es por ello que, tal y como demuestran los experimentos preclínicos, existe una sinergia de acción entre ambos fármacos (figura 2)

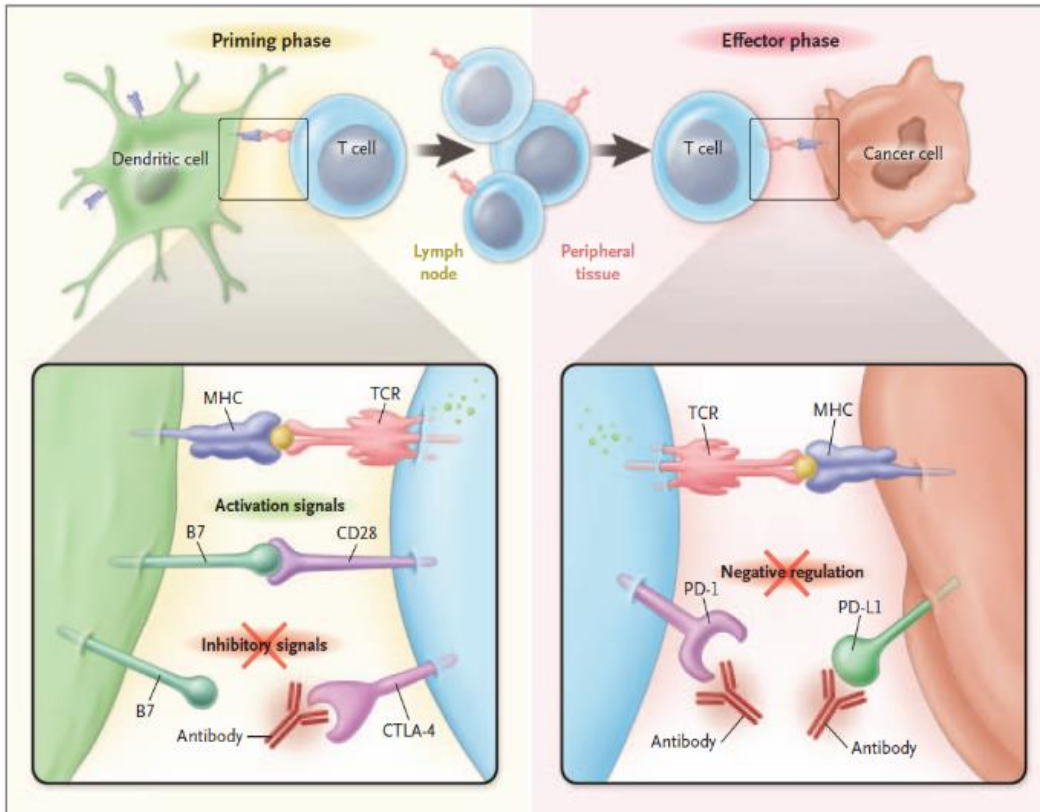


Figura 1: ipilimumab y de nivolumab actúan en momentos distintos de la activación inmune. Ribas 2012¹³

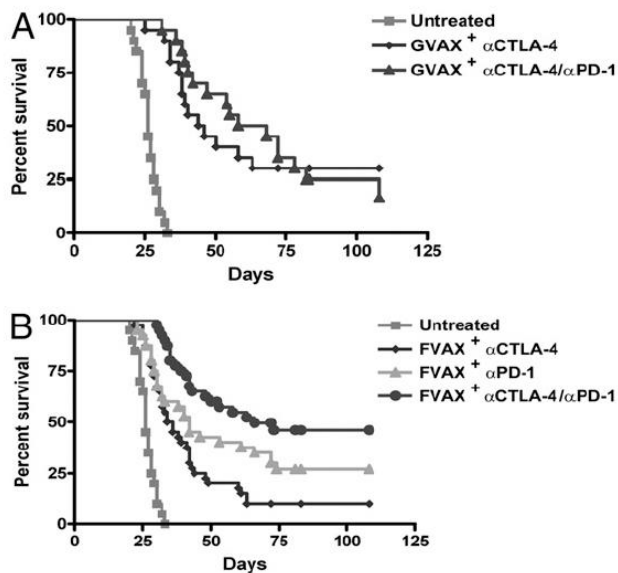


Figura 2: la inhibición de PD1 y CTLA-4 es sinérgica en modelos preclínicos. Curran 2010¹⁴

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

Para la evaluación de eficacia, nos basaremos en los datos actualizados de los ensayos CA209-004 (fase I), CA209-069 (fase II) y CA209-067 (fase III); para la evaluación de la seguridad, nos basaremos en el ensayo pivotal CA209-067.

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

I. Ensayo fase I CA209-004 ¹⁵

Este ensayo clínico fase I experimentó con distintas dosis y secuencias la combinación de ipilimumab y nivolumab, llegando a la conclusión de que el esquema óptimo para los ensayos fase II y III sería la siguiente: ipilimumab 3 mg/Kg IV cada 3 semanas (4 dosis) + nivolumab 1 mg/kg IV cada 21 días (inducción) seguido mantenimiento de nivolumab 3 mg/kg IV cada 14 días, hasta progresión o toxicidad intolerable. En adelante nos referiremos a este esquema como régimen de combinación.

I.1 Tasa de respuestas global, supervivencia libre de progresión, supervivencia global e hitos temporales (1, 2 y 3 años)

Se trataron 41 pacientes con el esquema de tratamiento seleccionado para el desarrollo del régimen de combinación (cohorte 8). Otras 3 cohortes de pacientes, con diferentes dosis y con un seguimiento mayor suman 94 pacientes. La tasa de respuesta global fue del 47% con un 17% de respuestas completas, y una duración mediana de la respuesta de 13.8 meses (IC 95% de 5.6 meses-no alcanzada). La tasa de supervivencia global de la cohorte del régimen de combinación al año es, según los datos más actualizados, del 75% ¹⁶, estando pendientes de datos más maduros a dos y tres años, ya que esta cohorte (que utiliza el esquema que se discute en el presente informe) comenzó su

reclutamiento más tarde que el inicio del ensayo original ¹⁵. No obstante, combinando todas las cohortes (94 pacientes), las tasas de supervivencia son (figura 3) ¹⁶:

- Pacientes con LDH normal: 93% al año y 80% a los 2 años
- LDH > 2LNS (siendo este un factor de mal pronóstico) 61 % al año y 61% a los dos años

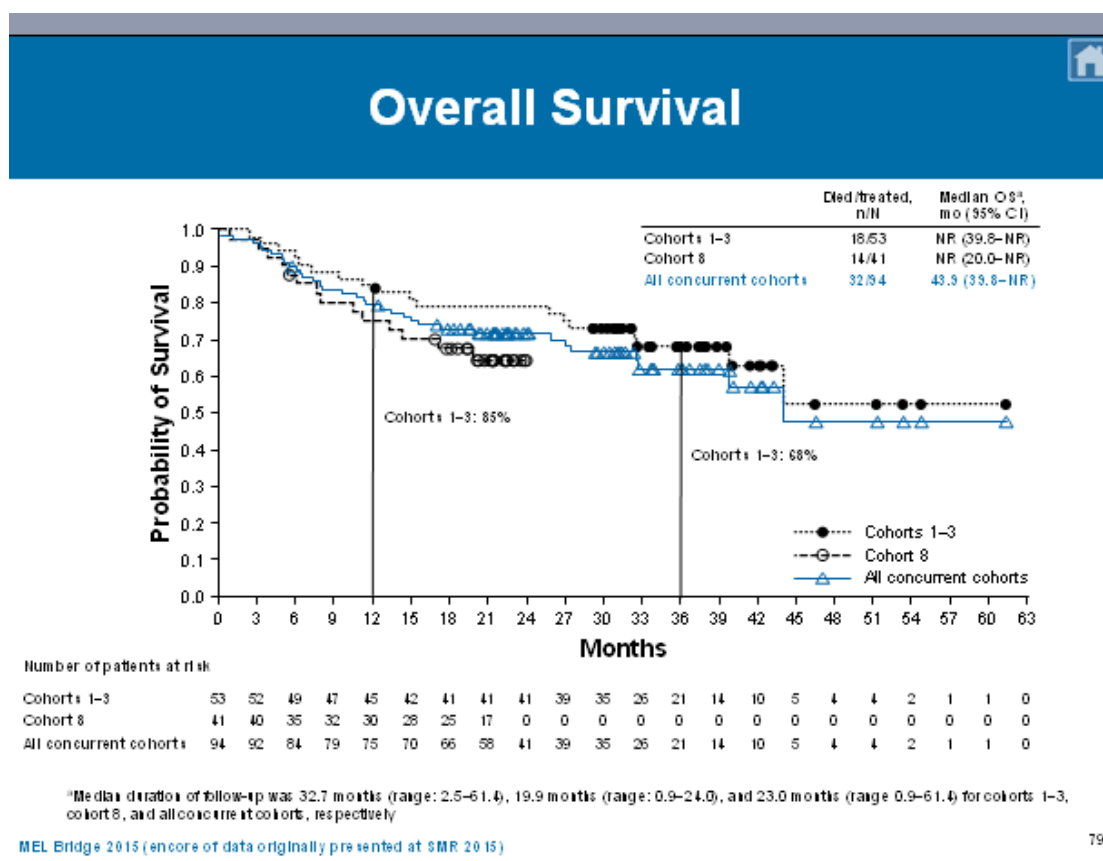


Figura 3: supervivencia actualizada a diciembre de 2015 de las cohortes de tratamiento concurrente de ipilimumab y nivolumab ¹⁶

Tabla 1. Resumen del diseño del estudio: Ensayo fase I CA209-004¹⁵

Resumen del ensayo:

Tipo de ensayo clínico: fase I

Nº de pacientes: 94

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control. Nivolumab + ipilimumab en distintas dosis de combinación (con el régimen, 41 pacientes)

Duración del tratamiento: hasta progresión o toxicidad inaceptable

- Objetivos:

- objetivo principal: seguridad

- objetivos secundarios: respuesta, supervivencia libre de progresión y global

- Principales criterios de inclusión y de exclusión: pacientes con melanoma irresecable o metastásico en primera o sucesivas líneas de tratamiento

-Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco: a pesar de los resultados del estudio en términos de eficacia, el ser un fase I limita la interpretación y extrapolación de los mismos. No obstante, un seguimiento a tres años con más de 65% de supervivencia, y en consonancia con los demás estudios, hace que los resultados sean sólidos.

II. Ensayo fase II CA209-069: tasa de respuestas, SLP y SG

150 pacientes previamente no tratados, con melanoma metastático (100 BRAF nativos, 50 BRAF mutados), fueron aleatorizados 2:1 a recibir el régimen de combinación vs ipilimumab a la dosis de 3 mg/kg IV cada 21 días x 4 ciclos, en una aleatorización^{17,18}. En la última actualización comunicada en AACR, se comunicaron datos de supervivencia global¹⁸

Según el estado de BRAF las respuestas fueron^{17,18}

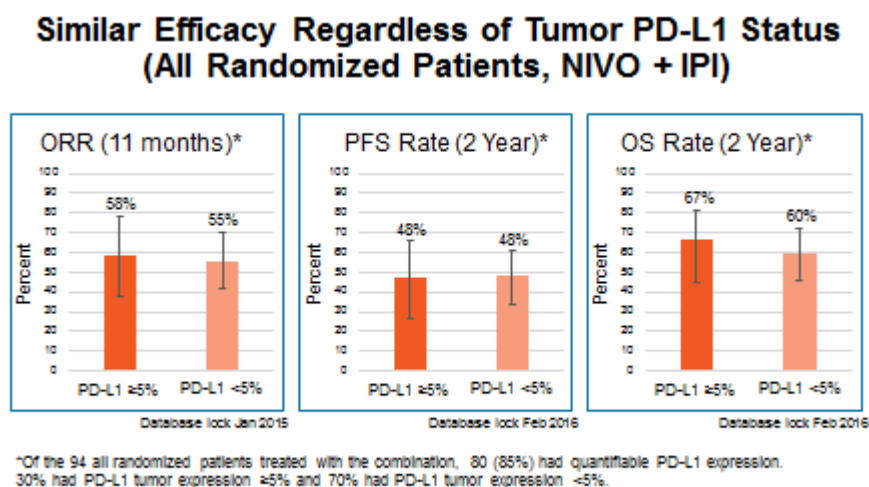
- BRAF nativo: 61% el régimen de combinación (22% de respuestas completas), frente a un 11% (0% de respuestas completas) para ipilimumab
- BRAF mutado: 52% (22% de respuestas completas) frente a un 10% (0% de respuestas completas) respectivamente

La mediana de SLP, para todos los pacientes aleatorizados al régimen de combinación, no ha sido alcanzada en la última actualización, siendo de 3 meses para ipilimumab, con un HR de 0.36 ($p < 0.001$) a favor del régimen de

combinación. El 51% de pacientes permanecen libres de progresión a los 2 años con el régimen de combinación, frente al 12% con ipilimumab ¹⁸.

En cuanto a la SG, la mediana no ha sido alcanzada para el régimen de combinación, siendo de 24.8 meses para ipilimumab (HR 0.58). A los 2 años, el 64% de los pacientes con el régimen de combinación permanecen vivos, mientras que con ipilimumab esta cifra es del 54%¹⁸. Las cifras de supervivencia de ipilimumab, mayores a lo descrito en estudios previos con ipilimumab en monoterapia, son seguramente debidas al tratamiento post-progresión (30% de anti PD-1 post ipilimumab vs 17% en la rama de combinación ¹⁸.

En cuanto al status de PD-L1, la positividad o negatividad del mismo (negativo= a expresión <5%), no parece influir en el beneficio de tasa de respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global, tal y como se refleja en la figura 4



14

Figura 4: diagrama de respuesta, SLP y SG según el estado de PD-L1 en la rama de combinación.

Tomado de Postow 2016 ¹⁸

Tabla 2. Resumen del diseño del estudio: Ensayo fase II CA209-069^{17,18}**Resumen del ensayo:**

Tipo de ensayo clínico: fase II aleatorizado

Nº de pacientes: 150 (analizados 142)

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control. Nivolumab + ipilimumab (95 pacientes) vs ipilimumab (47 pacientes)

Duración del tratamiento: hasta progresión o toxicidad inaceptable

- Objetivos:

- objetivo principal: tasa de respuesta global

- objetivos secundarios: SLP en pacientes BRAF nativos, seguridad, SG en pacientes BRAF nativos y en todos los pacientes

- Principales criterios de inclusión y de exclusión: pacientes con melanoma irresecable o metastásico en primera línea de tratamiento

-Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco: la aleatorización 2:1 hace que la interpretación de los resultados de ipilimumab (50 pacientes) pueda estar infraestimada, frente a otros estudios con más de 300 pacientes, como por ejemplo el CA209-067

Tabla 3. Resultados de eficacia del estudio: Ensayo fase I CA209-069^{17,18}

*NR= no alcanzada; NA= no analizado

Variable	Fármaco/Régimen en investigación	Fármaco/Régimen control	p	HR
Variable principal ORR %	59 (48-69)	11 (4-23)	<0.001	12.96 (95% CI, 3.91 to 54.49)
Variabls secundarias SLP EN TODOS LOS PACIENTES (meses)	*NR (7.36-NR)	3 (2.7-5.1)	<0.0001	0.36 (0.22–0.56)
SG en todos los pacientes	NR (NR-NR)	NR (11.9-NR)	NA (endpoint exploratorio)	0.74 (0.43–1.26)
Análisis por subgrupos	A destacar, el valor de la expresión en el tumor de PD-L1 mayor o menor del 5% no influyó ni en ORR, ni en SLP ni en SG			

Aunque se discutirá en más detalle la toxicidad en el ensayo pivotal, en este ensayo cabe destacar:

De entre los 94 pacientes incluidos en el estudio que recibieron tratamiento con ipi+nivo, un 37% discontinuó el tratamiento con nivolumab debido a efectos adversos

- Los pacientes recibieron tratamiento posterior a este estudio en el 64% de los pacientes del brazo de ipi, 28% en el brazo de ipi+nivo y 28% en el brazo de ipi+nivo que discontinuaron por toxicidad

- La colitis fue el evento más frecuente de discontinuación (12'3%) seguido de transaminitis en el 7%

III. Ensayo pivotal fase III CA209-067: tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión, supervivencia global, toxicidad y análisis por subgrupos de especial interés (BRAF, PD-L1 y LDH); calidad de vida

Debido a que este es el ensayo que ha dado la aprobación en Europa a esta combinación, nos centraremos en más detalle en él. La tabla 4 resume las principales características del estudio.

En esta actualización de 19-12-2017, se va a ampliar la información disponible de supervivencia global, que es el dato más relevante en el que merece la pena actualizarse este estudio y, por ende, el informe.

Tabla 4. Resumen del diseño del estudio: Ensayo fase III CA209-067 ^{4,6,19}

Resumen del ensayo:

Tipo de ensayo clínico: fase III aleatorizado de tres brazos, doble ciego

Nº de pacientes: 945 aleatorizados 1:1:1 a recibir

- Régimen de combinación (314)
- Nivolumab (316) 3 mg/kg IV cada 14 días
- Ipilimumab (315) 3 mg/kg IV cada 21 días x 4 ciclos

Los grupos, tal y como muestra la figura 3, estaban bien balanceados

Formalmente diseñado para la comparación entre el régimen e ipilimumab y entre nivolumab e ipilimumab; la comparación entre el régimen de combinación y nivolumab se considera exploratoria.

- Objetivos:

- objetivo principal: SLP y SG
- objetivos secundarios: seguridad, ORR, análisis por subgrupos (expresión de PD-L1 positivo=>5% vs PD-L1 negativo =<5%, mutación de BRAF, nivel de LDH, estadio, edad)

- Principales criterios de inclusión y de exclusión: pacientes con melanoma irresecable o metastásico en primera línea de tratamiento

-Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco: la falta de diseño formal para la comparación entre el régimen de combinación frente a nivolumab (que podría haberse subsanado aumentando la N) hace que sea más difícil establecer la superioridad de esta combinación frente a nivolumab en monoterapia; por protocolo no se permitía la continuidad de nivolumab en pacientes que abandonaban el tratamiento de combinación por toxicidad, tras resolución de la misma, lo que puede a la larga disminuir el efecto sobre la PFS de la rama de combinación; si bien permitía incluir a pacientes en primera línea independientemente del estado de BRAF, y la población con mutación supone un 30% en este estudio, lo cual hace que sea el estudio aleatorizado con inmunoterapia con más pacientes BRAF mutados tratados en primera línea, no se dispone de las características basales de estos, lo cual no nos permite saber si los pacientes con mutación en BRAF tuvieron algún tipo de selección (por ejemplo, si se eligieron a pacientes con enfermedad menos agresiva) por parte de los propios investigadores.

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*				
Characteristic	Nivolumab (N= 316)	Nivolumab plus Ipilimumab (N= 314)	Ipilimumab (N= 315)	Total (N= 945)
Age — yr				
Mean	59	59	61	60
Range	25–90	18–88	18–89	18–90
Age category — no. (%)				
<65 yr	198 (62.7)	185 (58.9)	182 (57.8)	565 (59.8)
≥65 to <75 yr	79 (25.0)	94 (29.9)	89 (28.3)	262 (27.7)
≥75 yr	39 (12.3)	35 (11.1)	44 (14.0)	118 (12.5)
Sex — no. (%)				
Male	202 (63.9)	206 (65.6)	202 (64.1)	610 (64.6)
Female	114 (36.1)	108 (34.4)	113 (35.9)	335 (35.4)
ECOG performance-status score — no. (%)†				
0	238 (75.3)	230 (73.2)	224 (71.1)	692 (73.2)
1	77 (24.4)	83 (26.4)	91 (28.9)	251 (26.6)
2	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)
Not reported	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Metastasis stage — no. (%)				
M1c	184 (58.2)	181 (57.6)	183 (58.1)	548 (58.0)
M0, M1a, or M1b	132 (41.8)	133 (42.4)	132 (41.9)	397 (42.0)
Lactate dehydrogenase — no. (%)				
≤ULN	196 (62.0)	199 (63.4)	194 (61.6)	589 (62.3)
>ULN	112 (35.4)	114 (36.3)	115 (36.5)	341 (36.1)
≤2× ULN	271 (85.8)	276 (87.9)	279 (88.6)	826 (87.4)
>2× ULN	37 (11.7)	37 (11.8)	30 (9.5)	104 (11.0)
Unknown	8 (2.5)	1 (0.3)	6 (1.9)	15 (1.6)
Brain metastases — no. (%)				
Yes	8 (2.5)	11 (3.5)	15 (4.8)	34 (3.6)
No	308 (97.5)	303 (96.5)	300 (95.2)	911 (96.4)
PD-L1 status — no. (%)				
Positive	80 (25.3)	68 (21.7)	75 (23.8)	223 (23.6)
Negative	208 (65.8)	210 (66.9)	202 (64.1)	620 (65.6)
Could not be determined or evaluated	28 (8.9)	36 (11.5)	38 (12.1)	102 (10.8)
BRAF status — no. (%)				
Mutation	100 (31.6)	101 (32.2)	97 (30.8)	298 (31.5)
No mutation	216 (68.4)	213 (67.8)	218 (69.2)	647 (68.5)

Figura 4: características basales de los pacientes incluidos en el ensayo CheckMate 067. Tomado de ⁴

III.1 Supervivencia libre de progresión

En el total de la población, la mediana de supervivencia libre de progresión fue la siguiente de acuerdo a cada rama ⁶ (figura 5):

- *Ipilimumab: 2.9 meses (95% CI, 2.8 - 3.2)*
- *Nivolumab: 6.9 meses (95% CI 5.1 - 9.7). HR vs ipilimumab: 0.55 (p<0.001)*
- *Régimen Ipilimumab+nivolumab: 11.5 meses (95% CI, 8.7 – 19.3) HR vs ipilimumab: 0.43 (p<0.001)*
 - *Aunque no estaba formalmente diseñado para ello, la comparación de la rama de ipilimumab + nivolumab vs nivolumab señala un HR a favor del régimen de 0.78*

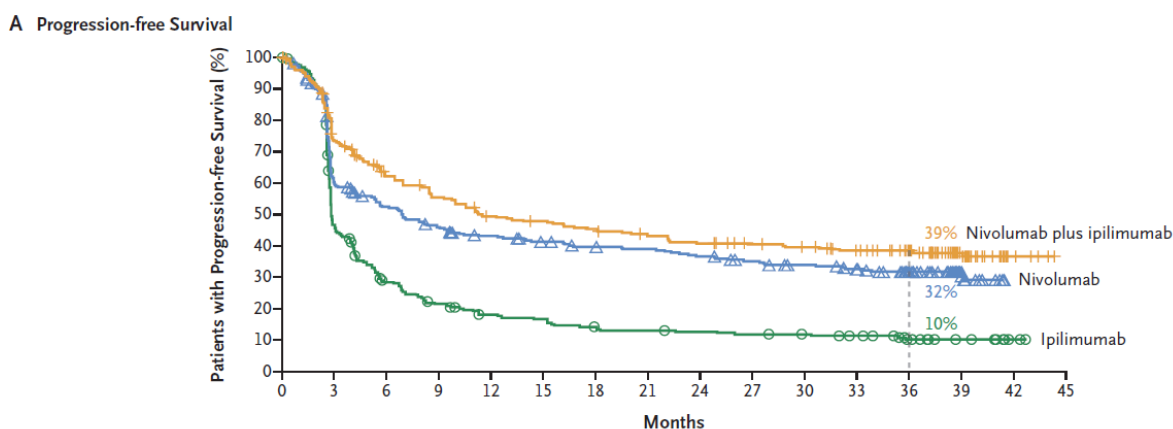


Figura 5: curvas de supervivencia libre de progresión de las tres ramas de tratamiento. Tomado de Wolchok 2017 ⁶

III.2 Tasa y duración de las respuestas (RECIST 1.1)

La tasa de respuestas y duración de las mismas (mediana en meses e IC 95%) fue, de acuerdo a cada rama de tratamiento ⁶. La duración de las respuestas fue mayor para nivolumab y para ipilimumab + nivolumab que para ipilimumab

- *Ipilimumab: 19%, 5% completas, 19.3 m (8.3-NR)*
- *Nivolumab: 44%, 16% completas, NR (36.3-NR)*

- *Régimen ipilimumab + nivolumab: 58%, 19% completas, NR (NR-NR)*

III.3 Resultados clínicos II: análisis de subgrupos de interés de tasa de respuestas y supervivencia libre de progresión

A. Tasa de respuestas y supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con mutación en BRAF

Según la rama de tratamiento, en este subgrupo, la tasa de respuestas y SLP fueron ^{4,19}:

- Ipilimumab: 22% respuestas, 4 meses mediana SLP
- Nivolumab: 36.7% respuestas, 5.6 meses de SLP, HR 0.76 a favor de nivolumab frente a ipilimumab
- Ipilimumab + nivolumab: 66.7% respuestas, 15.5 meses de SLP, HR de 0.44 a favor del régimen frente a ipilimumab

B. Tasa de respuestas y supervivencia libre de progresión según el nivel de expresión de PD-L1 (<5%=negativo, >5%=positivo)

El ensayo estaba formalmente diseñado para analizar como factor de estratificación la expresión de PD-L1, en muestra de tumor metastásico, con punto de corte en 5% para definir la positividad del mismo⁴. Cerca de 2/3 de los pacientes se considerarían PD-L1 negativos ⁴

La tasa de respuestas global y la mediana de supervivencia libre de progresión en pacientes con PD-L1 negativo vs positivo fueron con cada uno de los tratamientos la siguiente (tabla 5)^{4,19}

	IPILIMUMAB	NIVOLUMAB	IPILIMUMAB+NIVOLUMAB
TASA DE RESPUESTA PD-L1 POSITIVO (%)	21,3	57.5	72,1
TASA DE RESPUESTA PD-L1 NEGATIVO (%)	17.8	41,3	54.8
MEDIANA SLP PD-L1 POSITIVO (MESES)	3.9 (2.8-4.2)	22 (8.9-NR)	NR (9.7-NR)
MEDIANA SLP PD-L1 NEGATIVO (MESES)	2.8 (2.8-3.1)	5,3 (2.8-7.1)	11,1 (8-22.2)

Tabla 5: tasa de respuestas y SLP según expresión de PD-L1

Aunque formalmente no estaba diseñado para la comparación entre ipilimumab+nivolumab vs nivolumab, parece que el beneficio del régimen de combinación frente a nivolumab en monoterapia, es mayor en términos de SLP en pacientes con PD-L1 negativos, siendo la diferencia no significativa en PD-L1 positivos. Por el contrario, la tasa de respuestas, sigue siendo mayor para el régimen tanto en PD-L1 positivos como negativos. Tanto la combinación, como el nivolumab en monoterapia, son netamente superiores a ipilimumab en monoterapia, tanto en respuesta, como en SLP, independientemente del subgrupo analizado ¹⁹.

C. Tasa de respuestas según el nivel de LDH

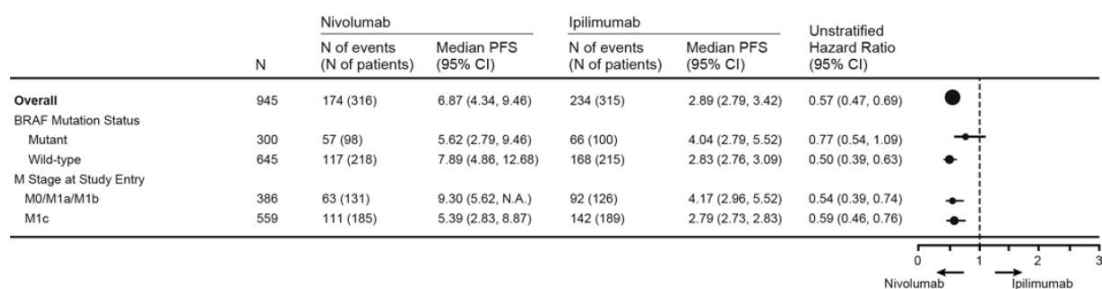
Un 36% de pacientes presentaban LDH elevada y un 12% LDH > de dos veces el LNS. La tasa de respuestas global y la SLP en pacientes con LDH elevada vs normal fue para cada uno de los tratamientos la siguiente (tabla 6) ^{4,19}

	IPILIMUMAB	NIVOLUMAB	IPILIMUMAB+NIVOLUMAB
TASA DE RESPUESTA LDH ELEVADA (%)	10	30.4	44.7
TASA DE RESPUESTA LDH NORMAL (%)	24	51.5	65,3
HR y SLP (mediana en meses IC 95%) FRENTE A IPILIMUMAB PARA SLP EN PACIENTES CON LDH ELEVADA	-	0.59 2.8m (2.6-4)	0.47 4.2m (2.8-9.3)
HR FRENTE A IPILIMUMAB PARA SLP EN PACIENTES CON LDH NORMAL	-	0.52 9.7 (6.9-22)	0.37 NR (11.5-NR)

Tabla 6: Tasa de respuestas objetivas y HR para SLP (vs ipilimumab) de las distintas ramas del estudio

Las figura 6 y 7 resumen estos análisis a través de las fuentes originales de comunicación

(A) Nivolumab versus ipilimumab



(B) Nivolumab plus ipilimumab versus ipilimumab

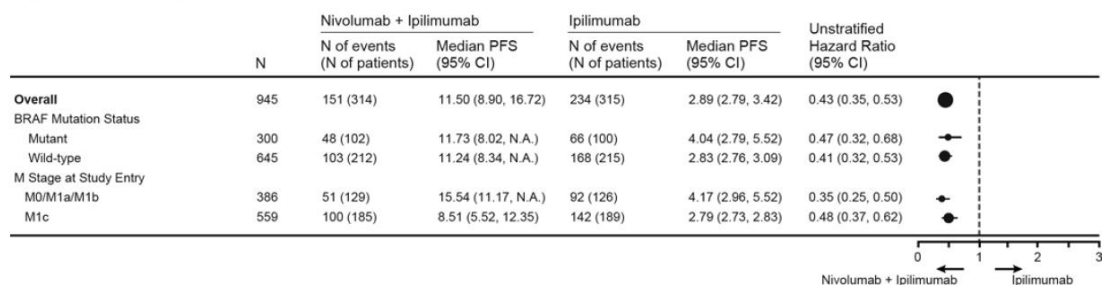
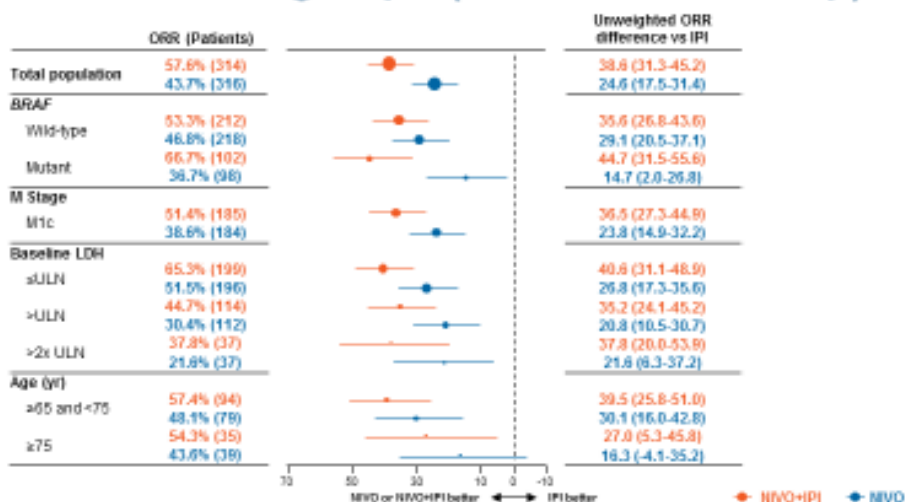


Figura 6: supervivencia libre de progresión según el estado de BRAF para nivolumab, ipilimumab +nivolumab e ipilimumab.

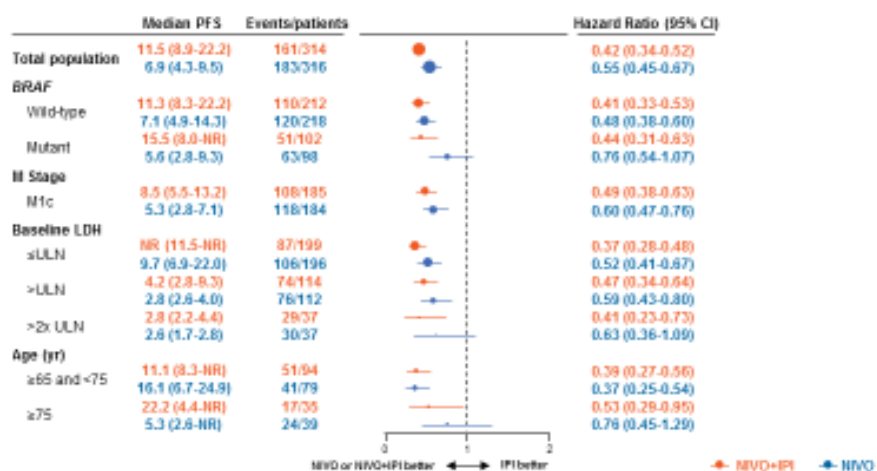
Tomado de Larkin et al 2015 ⁴

ORR in Patient Subgroups (18 month follow-up)



9

PFS in Patient Subgroups (18 month follow-up)



8

Figura 7: tasa de respuestas según el estado de BRAF, nivel de LDH y expresión de PD-L1 para nivolumab, ipilimumab +nivolumab e ipilimumab. Tomado de Wolchok ¹⁹

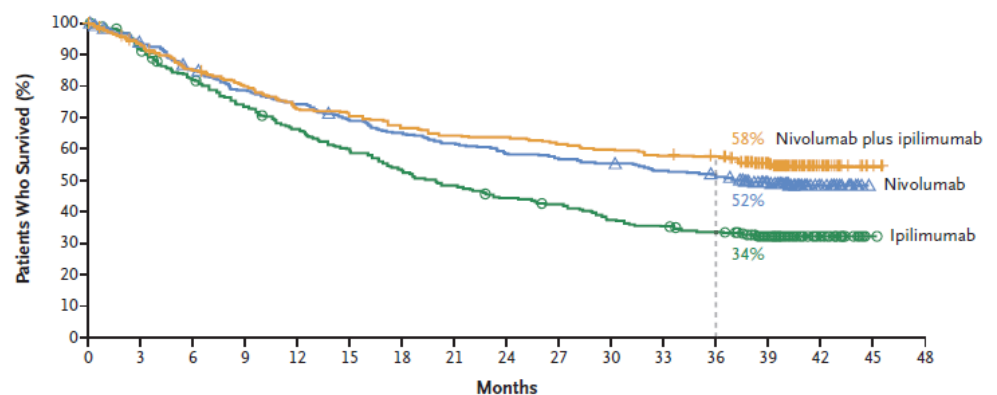
D. SUPERVIVENCIA GLOBAL

Volvemos a insistir en que, formalmente, el estudio no estaba diseñado para la comparación directa entre las ramas de nivolumab y combinación, aunque clínicamente, dado que los anti PD-1 son tratamientos claramente estándar, es la comparación que nos interesa.

Lo que sí que queda fuera de toda duda en este estudio⁶ es que nivolumab, ya sea en monoterapia, ya sea en combinación con ipilimumab, es superior en supervivencia global a ipilimumab. Con 36 meses de mediana de seguimiento, tenemos: mediana de supervivencia no alcanzada para la combinación, frente a 37.6 meses para nivolumab, y 19.9 meses para ipilimumab, con HR de 0.55 (ipi+nivo vs ipi) y 0.65 (nivo vs ipi) respectivamente, ambos estadísticamente significativos ($p < 0.001$)

En la comparación no pre-planificada, ipilimumab vs nivolumab arroja un HR aparentemente favorable a la combinación, de 0.85, pero que no alcanzaría la significación estadística (intervalo de confianza 95% de 0.68-1.07)

B Overall Survival



No. at Risk

Nivolumab plus ipilimumab	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	186	180	177	131	27	3	0
Nivolumab	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	171	163	156	120	28	0	0
Ipilimumab	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	117	107	100	68	20	2	0

Tomado de Wolchok et al 2017 NEJM⁶

Si medimos mediante porcentajes de hitos temporales de supervivencia, se pueden apreciar las diferencias de otra forma en esta tabla.

% SUPERVIVIENTES	IPI+NIVO	NIVO	IPI
AL AÑO	75 (APROX*)	75 (APROX*)	65 (APROX*)
2 AÑOS	64	59	45
3 AÑOS	58	52	34

* Los datos de un año no están reflejados en la publicación, y son un estimado a partir de las figuras de supervivencia⁶

Por tanto, la ganancia de la combinación empieza, en hitos temporales, a los dos años (5% de diferencia) y se mantiene o aumenta, levemente, a los tres años (6%). Será interesante ver si se mantienen en el tiempo o si aumentan estas diferencias.

E. Toxicidad y calidad de vida

La tabla 7 resume las toxicidades más frecuentes encontradas en el ensayo clínico fase III

Pacientes con algún efecto, %	NIVO+IPI (N=313)		NIVO (N=313)		IPI (N=311)	
	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4
Piel	59	6	42	2	54	3
Prurito	33	2	19	0	36	<1

Rash	28	3	22	<1	21	2
Rash maculo-papular	12	2	4	<1	12	<1
Gastrointestinal	46	15	20	2	37	12
Diarrea	44	9	19	2	33	6
Colitis	12	8	1	1	12	9
Hepatico	30	19	6	3	7	2
ALT elevada	18	8	4	1	4	2
AST elevada	15	6	4	1	4	1
Endocrina	30	5	14	1	11	2
Hipotiroidismo	15	<1	9	0	4	0

Tabla 7: resumen de las toxicidades más frecuentes. Wolchok 2016 ¹⁹

A destacar en el plano de la toxicidad:

- Un 95 % de los pacientes experimentaron alguna toxicidad relacionada con el tratamiento de cualquier grado en el brazo de la combinación, siendo el 55% grado 3-4. En el brazo de Ipilimumab fue del 86,2% y de 82,1% en el brazo de nivolumab.
- Un 36% de los pacientes tuvieron que abandonar el tratamiento del régimen de combinación por toxicidad, siendo un 29% por grados 3-4.
- De las toxicidades grado 3-4 claramente relacionadas con el régimen de combinación, la mayoría de ellos (86-100%) se resolvió con tratamiento esteroideo, salvo la toxicidad endocrina (46%) aunque estos últimos se pudieron manejar con sustitución hormonal.

- El 68% de los pacientes que tuvieron que discontinuar el tratamiento por toxicidad experimentó respuesta objetiva según criterios RECIST 1.1
- *En la última actualización del ensayo CA209-067, se han comunicado dos muertes tóxicas, potencialmente achacables a la combinación, una por miocarditis, y otra por necrosis hepática, pero ocurridas más de 400 y 200 días tras la última dosis, respectivamente.* En los ensayos CA209-004 (fase I) y CA209-69 (fase II), se han comunicado un total de 4 muertes por el régimen de combinación, lo cual supone una mortalidad menor al 0.3% si tomamos los más de 1180 pacientes tratados con esta combinación hasta la fecha en el desarrollo del melanoma ^{16,17}.

A pesar de la alta tasa de toxicidad del régimen de combinación, en un reciente estudio sobre los datos de calidad de vida reportados por los pacientes, basados en los cuestionarios validados EORTC QLQ-C30 y EQ-5D, no ha detectado cambios significativos frente al basal en ninguno de los tres grupos de tratamiento

20

F. Tratamientos subsiguientes

El 31,8%, 44,3% y el 62,2% de los pacientes en los brazos de la combinación, nivolumab en monoterapia e ipilimumab, respectivamente, recibieron tratamiento sistémico subsecuente, siendo el 14,6%, 29,1% y 44,1% inmunoterapia, respectivamente. Por tanto, el uso de terapias posteriores fue menor en el caso del brazo de combinación.

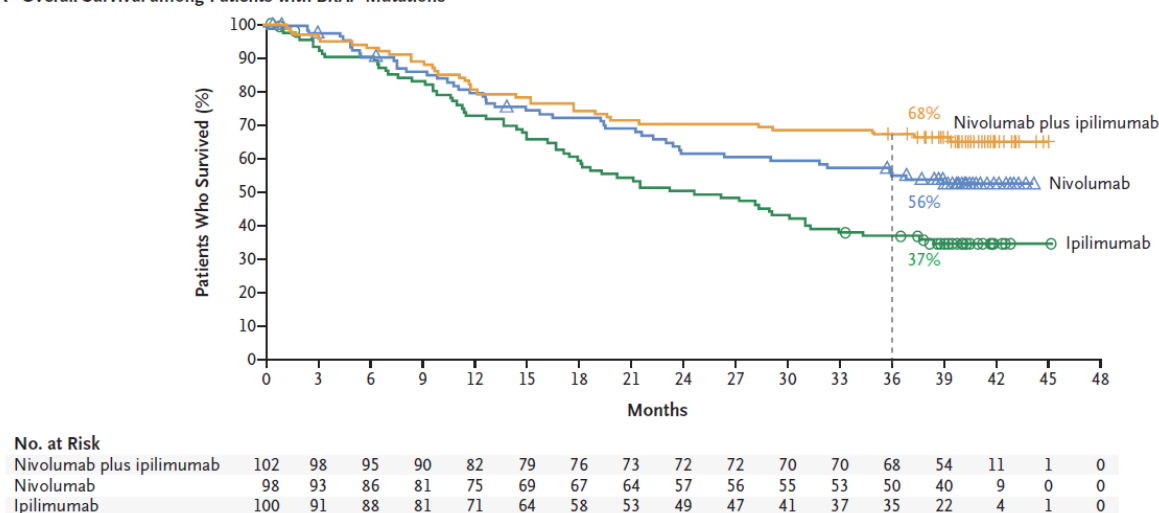
4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

No es posible establecer ningún parámetro clínico, patológico o analítico por el cual decidirnos, (teniendo en cuenta que ambas opciones son superiores al control

de ipilimumab en monoterapia) por el régimen de combinación o la monoterapia con nivolumab; la combinación parece favorecer especialmente en términos de SLP, y también de SG, si hacemos la comparación con la monoterapia a:

- Melanoma con LDH elevada
- Melanoma BRAF mutado

A Overall Survival among Patients with BRAF Mutations

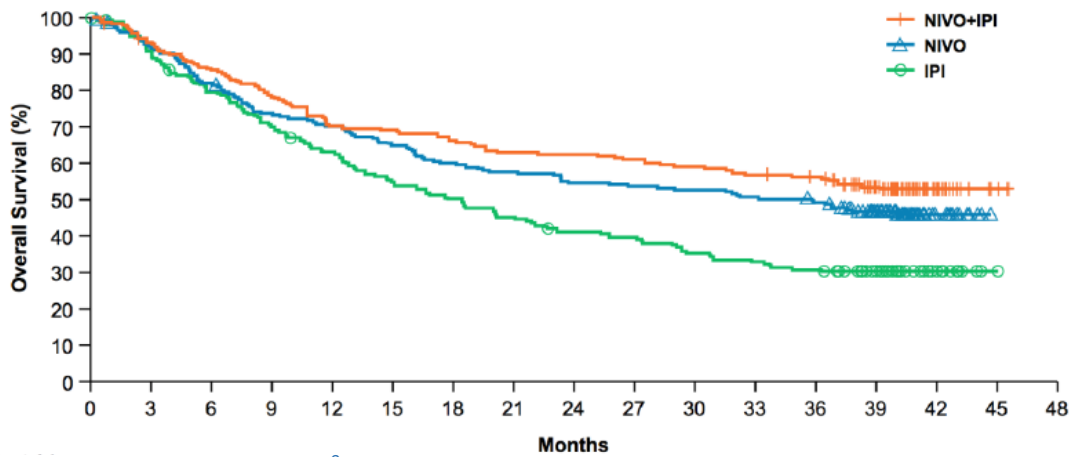


Tomado de Wolchok et al 2017⁶. La diferencia entre combinación y nivolumab parece más relevante en el subgrupo BRAF mutado.

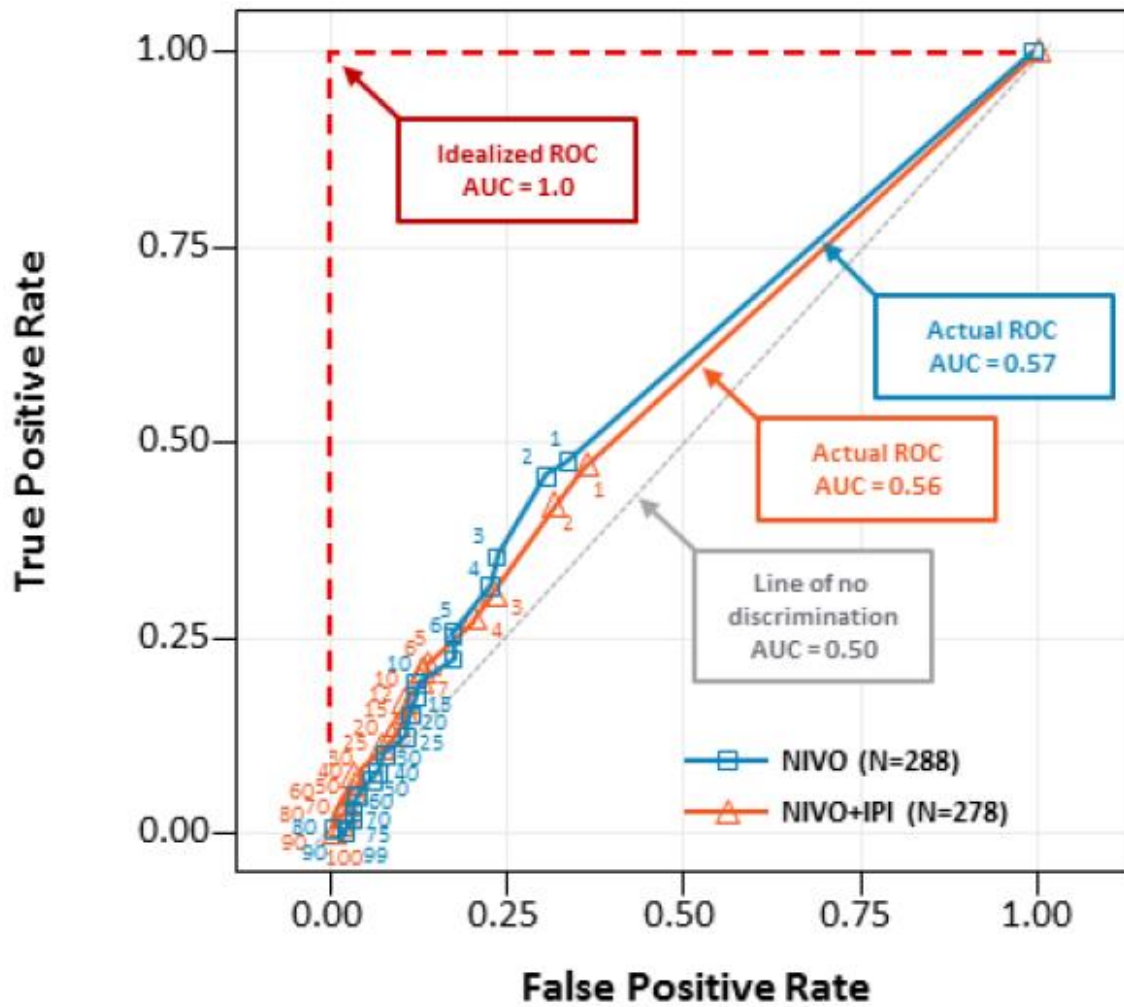
PD-L1 como factor de decisión de tratamiento

En la versión anterior de este informe, se apuntaba también a que los pacientes con baja expresión de PD-L1 (menos del 5% o menos del 1%) pudiera ser un grupo con especial beneficio diferencial de la combinación frente a la monoterapia con nivolumab, siempre en términos de SLP. Con los resultados del estudio actualizado a supervivencia global, si bien parece según la figura abajo reflejada que esa tendencia parece ser así, analizando a la expresión de PD-L1 como función de expresión continua (de 0 a 100%), los autores no encuentran correlación entre este parámetro y la supervivencia. Es probable que, desde el punto de vista de supervivencia global, al menos con el marcador usado por el promotor, este parámetro no nos pueda ayudar a tomar decisiones de usar la combinación o la monoterapia. La búsqueda de marcadores predictivos para optimizar la elección de pacientes para esta combinación como primera opción debería ser un campo prioritario de investigación.

(B) PD-L1 expression level <5%



Tomado de Wolchok et al 2017⁶



Tomado de Wolchok et al 2017⁶

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No hay ninguna revisión sistemática ni metaanálisis que agregue los datos de los tres ensayos en este informe descrito, de cara a ayudar a tomar decisiones.

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

Las guías de SEOM 2015, no recogían el régimen de combinación en sus recomendaciones, por falta de resultados de SG, los cuales aún estaban pendientes, y por falta de financiación de este tratamiento en España en el momento de su publicación ² *Las guías SEOM de 2017 consideran su uso como una opción a valorar, si bien no hacen una recomendación explícita sobre qué pacientes son los candidatos óptimos*²¹.

Las guías NCCN 2017 recomiendan este tratamiento en primera línea de melanoma metastásico, así como en segunda línea, sin hacer disquisiciones sobre qué tipo de paciente puede beneficiarse más ²²

Las guías ESMO 2015, aunque consideran este tratamiento, son cautas a la hora de recomendarlo, y preferían en su momento esperar a los datos maduros de SG ²³ *A fecha de actualización de este informe, no se dispone de actualización.*

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

La tabla 8 resume las características comparadas entre el régimen de combinación y otras alternativas disponibles. Es importante resaltar que las comparaciones indirectas, fuera de ensayos aleatorizados *head to head* tienen un valor meramente orientativo.

Tabla 3. Comparación con otros medicamentos similares (* no se menciona en esta tabla a nivolumab, ya que ha sido ampliamente analizado en el apartado del análisis del estudio CA209-067) Se toman sólo los ensayos pivotaes				
Nombre	Fármaco en evaluación	Fármaco 2	Fármaco 3	Fármaco 4
	Ipilimumab + nivolumab	Pembrolizumab ^{*3,24}	Dabrafenib+trametinib ²⁵	Vemurafenib+cobimetinib ^{26,27}
Presentación	IV	IV	ORAL	ORAL
Posología	CADA 3 SEMANAS EN FASE DE INDUCCIÓN, CADA 2 SEMANAS EN MANTENIMIENTO (NIVOLUMAB)	CADA 3 SEMANAS	TODOS LOS DÍAS	TODOS LOS DÍAS (DESCANSO DE UNA SEMANA DE CADA 4 PARA EL COBIMETINIB)
Características diferenciales positivas	BENEFICIO FRENTE A COMPARADOR EN LDH ELEVADA MAYOR DURACIÓN DE RESPUESTA que cualquier alternativa	MUY BAJA TASA DE TOXICIDAD	BIOMARCADOR CLARO (BRAF)	BIOMARCADOR CLARO (BRAF)
Características diferenciales negativas	Alta tasa de toxicidad	No existencia de marcador	Desarrollo de resistencias	Desarrollo de resistencias
Supervivencia libre de progresión (mediana en meses 95%IC)	<i>11.5 meses (95% CI, 8.7 – 19.3)</i> BRAF pos: 15.5 (8-NR)	4 (2.7-7.2) BRAF pos: ¿?	BRAF pos: 11	BRAF pos: 12.3
Supervivencia global (mediana en meses 95% IC)	NA	NR (23.5-NR) BRAF pos: ¿?	BRAF pos: 25.1	BRAF pos: 22.3
Supervivencia en % (1, 2 y 3 años)	<i>Global: 75, 64, 58 BRAF pos: 80 (aprox), 71 (aprox), 68</i>	68-55-NA BRAF pos: ¿?	BRAF pos: 75-52-44	BRAF pos: 75-48-na

4.5. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

Las únicas guías internacionales que posicionan a este régimen de combinación en el tratamiento del melanoma metastásico o irreseccable son las guías NCCN 2017²²

4.6.2. Categorización

Al ser positivo en sus dos objetivos co-primarios (SLP *y SG frente a ipilimumab*), la categoría para la recomendación de este tratamiento sería I.

4.6.3. Innovación

La principal innovación que aporta este tratamiento, con los resultados disponibles hasta ahora, son:

- Una alta tasa de respuestas, independiente del estado de BRAF: hasta ahora, reservado a las combinaciones de BRAF y MEK y sólo para pacientes con mutación en BRAF.
- Beneficio en SLP en poblaciones con peores resultados para inmunocheckpoints, tales como LDH elevada y PD-L1 negativo
- *Aparente mayor beneficio diferencial frente a la monoterapia de anti PD-1 en melanoma BRAF mutado.*
- *Tras los resultados de SG, para la negatividad de PD-L1 no podemos concluir que sea un buen marcador para elegir esta estrategia, cuando elegimos a la SG como objetivo principal. Hasta ahora, la inmunoterapia no se basa en ese marcador en melanoma, y a juicio de quien escribe este informe, tampoco debiera serlo a la hora de elegir esta combinación, con los datos que tenemos.*

4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado

Ver punto anterior

4.6.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

Con los datos actuales, y asumiendo que sus resultados son independientes de BRAF, y de los demás factores de estratificación, el número potencial de pacientes al año sería de en torno al mismo que los candidatos a pembrolizumab o nivolumab reflejados en los otros informes de SEOM: en torno a 900 por año. *Esta cifra es orientativa, ya que es difícil que el tratamiento se aplicara al 100% de los pacientes con melanoma metastásico en primera línea (al igual que las otras opciones), pero nos serviría para saber el número máximo de pacientes al año que se podrían tratar.*

4.6.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

No es posible calcularlo, dada la dificultad de interpretar el beneficio final en SG de la combinación frente a la monoterapia (en este momento).

4.8. Evaluación de la seguridad y tolerancia

Ver punto D y tabla 7

5. CONCLUSIONES

El régimen de ipilimumab y nivolumab ha demostrado ser superior a ipilimumab en dos ensayos fase II y III aleatorizados, en términos de respuesta, duración de respuesta, tasa de respuestas completas, SLP *(y SG en el estudio fase III)*. En comparación a nivolumab, si bien el ensayo pivotal no estaba diseñado para ello, esta combinación parece ser también superior en estos términos, *siendo la diferencia en SG no significativa estadísticamente*.

De acuerdo a los seguimientos más prolongados de los ensayos fase I CA209-004 y fase II CA209-069, arroja unas tasas de supervivencia al año, dos años y tres años superiores a cualquier alternativa disponible, si bien esta afirmación proviene de una comparación indirecta.

En el contexto de BRAF mutado, llama la atención la mediana de supervivencia libre de progresión, superior a la alcanzada con los inhibidores de BRAF + MEK. *Estos datos parecen ser también muy favorables en este subgrupo en términos de supervivencia global*. A la espera de resultados de futuros ensayos *head to head*, parece que, unido a la rapidez y tasa de respuestas, hace de esta combinación una opción al menos igual de válida que las terapias dirigidas.

Además, esta combinación ofrece resultados positivos en el subgrupo de enfermos con LDH elevada, subgrupo que en todos los ensayos parece beneficiarse menos de las nuevas terapias.

En cuanto a PD-L1, *no parece un biomarcador adecuado para distinguir el beneficio en términos de supervivencia global*.

Finalmente, la alta tasa de toxicidad, si bien es manejable cuando el tratamiento es administrado por médicos expertos, puede hacer que nos haga poner en perspectiva incluso *el* aumento en supervivencia global *observado (no estadísticamente significativo)*.

6. RECOMENDACIONES FINALES

Dada la positividad de ambos objetivo co-primarios del ensayo CA209-067 (SLP *y SG frente a ipilimumab*), el régimen de combinación es una opción a valorar en el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico independientemente del estado BRAF y de los niveles de PD-L1, *cuando nos decidimos por un tratamiento basado en anti PD-1, estando al menos en términos de eficacia al mismo nivel que pembrolizumab o nivolumab, si bien tiene un perfil de toxicidad menos favorable que la monoterapia basada en anti PD-1*.

La diferencia, no planificada en cuanto a estudio pivotal, entre la combinación y nivolumab en monoterapia, en términos de supervivencia global, es en el momento actual moderada, si bien en población BRAF mutada parece mayor, y si bien el

seguimiento a largo plazo puede ser interesante para ver si se mantiene o aumentan estas últimas.

Es necesario un control de las toxicidades, de tal forma que este régimen debería ser administrado en centros con amplia experiencia en el manejo de la inmunoterapia contra el cáncer.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Globocan 2012 - Home. Available at: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. (Accessed: 12th June 2016)
2. Berrocal, A. *et al.* SEOM guidelines for the management of Malignant Melanoma 2015. *Clin. Transl. Oncol. Off. Publ. Fed. Span. Oncol. Soc. Natl. Cancer Inst. Mex.* **17**, 1030–1035 (2015).
3. Robert, C. *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **372**, 2521–2532 (2015).
4. Larkin, J. *et al.* Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **373**, 23–34 (2015).
5. Robert, C. *et al.* Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N. Engl. J. Med.* **372**, 320–330 (2015).
6. Wolchok, J. D. *et al.* Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* (2017). doi:10.1056/NEJMoa1709684
7. IPT-nivolumab-Opdivo.pdf. Available at: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo.pdf>. (Accessed: 12th June 2016)
8. IPT-pembrolizumab-Keytruda.pdf. Available at: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda.pdf>. (Accessed: 12th June 2016)

9. Research, C. for D. E. and. Approved Drugs - Nivolumab in combination with ipilimumab. Available at:
<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm465274.htm>.
(Accessed: 12th June 2016)
10. Ficha técnica Opdivo. Available at:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf. (Accessed: 13th January 2018)
11. Ficha técnica Yervoy. Available at:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf. (Accessed: 13th January 2018)
12. European Medicines Agency - Human medicines - Opdivo. Available at:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003985/smops/Positive/human_smop_000960.jsp&mid=WC0b01ac058001d127.
(Accessed: 12th June 2016)
13. Ribas, A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N. Engl. J. Med.* **366**, 2517–2519 (2012).
14. Curran, M. A., Montalvo, W., Yagita, H. & Allison, J. P. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **107**, 4275–4280 (2010).
15. Wolchok, J. D. *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* **369**, 122–133 (2013).
16. Postow *et al.* Updated Survival, Response and Safety Data in a Phase 1 Dose-Finding Study (CA209-004) of Concurrent Nivolumab (NIVO) and Ipilimumab (IPI) in Advanced Melanoma (MEL). Comunicado en: Melanoma Bridge 2016, Napoles, Italia 2015. in

17. Postow, M. A. *et al.* Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N. Engl. J. Med.* **372**, 2006–2017 (2015).
18. Postow *et al.* Initial Report of Overall Survival Rates From a Randomized Phase II Trial Evaluating the Combination of Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma Annual Meeting AACR New Orleans USA 2016. in
19. Wolchok *et al.* Updated results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naïve patients (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). *J. Clin. Oncol.*
20. Schadendorf *et al.* Patient Reported Outcomes From a Phase 3 Study of Nivolumab Alone or Combined With Ipilimumab vs Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: CheckMate 067. Presentado en Melanoma Bridge, Napoles, Italia 2015. in
21. Berrocal, A. *et al.* SEOM clinical guideline for the management of malignant melanoma (2017). *Clin. Transl. Oncol. Off. Publ. Fed. Span. Oncol. Soc. Natl. Cancer Inst. Mex.* (2017). doi:10.1007/s12094-017-1768-1
22. GUIAS NCCN MELANOMA 2017. Available at:
https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf. (Accessed: 13th January 2018)
23. Dummer, R., Hauschild, A., Lindenblatt, N., Pentheroudakis, G. & Keilholz, U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **26**, v126–v132 (2015).
24. Scahler *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival analysis of KEYNOTE-006. *J. Clin. Oncol.*
25. Flaherty *et al.* Genomic analysis and 3-y efficacy and safety update of COMBI-d: A phase 3 study of dabrafenib (D) + trametinib (T) vs D monotherapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *J. Clin. Oncol.*

26. McArthur et al. Efficacy of cobimetinib (C) and vemurafenib (V) in advanced BRAF-mutated melanoma patients (pts) with poor and favorable prognosis in the coBRIM phase III study. *J. Clin. Oncol.*
27. Atkinson et al. Improved Overall Survival With Cobimetinib + Vemurafenib in Advanced BRAFV600-Mutated Melanoma and Biomarker Correlates of Efficacy. in *2015*

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Asesor científico, participación en ensayos clínicos como investigador principal y/o financiación de cursos y congresos con las siguientes empresas: BMS, MSD, MERCK, AMGEN, ROCHE, NOVARTIS, GSK, AB Science, Pierre Fabre, Array.

9. ALEGACIONES

10. ANEXOS