

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE NIVOLUMAB (OPDIVO®)

1. RESUMEN

Melanoma es la novena causa de cáncer en Europa, con más de 100 000 nuevos casos diagnosticados en el 2012. La incidencia del melanoma en España se ha estimado en 8.6 casos por 100.000, con una mortalidad de 1.5 por 100.000, que es más baja que la incidencia en la Unión Europea de los 27 países (13 por 100.000). Sin embargo, en línea con otros países europeos, la incidencia del melanoma en España está aumentando y afecta a todas las edades.

Aproximadamente el 85% de pacientes con melanoma se presentan con enfermedad localizada, 10% con enfermedad regional y 5% con enfermedad metastásica a distancia. La supervivencia depende del estadio en la presentación. Las tasas de supervivencia para los melanomas de más de 1mm de Breslow está entorno al 50-90% de los pacientes dependiendo de la afectación ganglionar; 20-70% para los pacientes diagnosticados de estadio III; y del 10% para los pacientes con melanoma metastático a distancia.

El porcentaje de pacientes con estadio localmente avanzado y metastático irresecable se sitúa en torno a un 19-25% de los pacientes diagnosticados de melanoma. Los tratamientos disponibles para el melanoma avanzado incluyen cirugía, terapia locorregional como perfusión de miembros, radioterapia y terapia sistémica. La terapia sistémica consiste en la administración de inmunoterapia, terapia diana o quimioterapia.

La quimioterapia (QT) con dacarbacina (DTIC) obtiene respuestas en menos del 15% de los pacientes, de corta duración (3-6m) y sin haber demostrado tener un impacto en supervivencia. La supervivencia mediana está alrededor de 4.5 a 6 meses. Se han observado tasas de respuesta mayores utilizando poliquimioterapia o bioquimioterapia, aunque sin mejorar la supervivencia y con mayor toxicidad. El melanoma metastático en progresión es resistente a la mayoría de terapias sistémicas habituales, sin un tratamiento de segunda línea establecido.

Ipilimumab, es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el “*cytotoxic T lymphocyte associated antigen*” (CTLA-4), que ha sido aprobado por la Unión Europea en el 2011 para pacientes con melanoma irresecable o metastático que habían recibido un tratamiento previo. La aprobación se basó en los resultados de un estudio fase III aleatorizado que demostró un aumento en supervivencia comparado con la vacuna gp100 (10.1 vs 6.4m; HR 0.66, $p=0.003$). Posteriormente, se ha producido la aprobación de Ipilimumab en cualquier línea de tratamiento en pacientes con melanoma metastático o irresecable basado en los datos de un segundo ensayo fase III aleatorizado que demostró un beneficio en supervivencia de Ipilimumab en combinación con DTIC frente a DTIC en monoterapia (11.2 vs 9.1m; HR 0.72, $p<0.001$) y un 10% más de pacientes vivos al año, 2 y 3 años.

Para pacientes con melanoma BRAFV600 los inhibidores de cinasa Vemurafenib y Dabrafenib fueron aprobados por la EMA en el 2012 y 2013 respectivamente, en primera línea de tratamiento a raíz de los resultados de los estudios BRIM 3 y BREAK 3. BRIM3 fue un estudio fase III aleatorizado que comparaba Vemurafenib frente a DTIC y demostró una mediana de supervivencia global (SG) de 13.6 vs 9.7m (HR 0.70, $p<0.0001$) y

mediana de supervivencia libre de progresión (SPL) de 6.9 vs 1.6m (HR 0.38, $p<0.0001$), respectivamente. Dabrafenib se aprobó en base a los resultados del estudio BREAK3 fase III aleatorizado que demostró una SLP de 6.9 vs 2.7m (HR 0.37; $p<0.0001$) para dabrafenib y DTIC respectivamente.

El receptor “*programmed cell death-1*” (PD-1) es un modulador de la actividad de los linfocitos T. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG4 que se une al receptor PD-1 e inhibe la interacción de sus ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T que está involucrado en el control de la respuesta inmune de las células T. PD-1 se expresa en células presentadoras de antígenos, linfocitos B, células NK y células tumorales. La interacción de PD-1 con sus ligandos inhibe la proliferación y el perfil de producción de citoquinas de las células T. Nivolumab potencia la respuesta antitumoral de las células T, a través del bloqueo de la unión de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que en modelos preclínicos se traduce en actividad tumoral en diferentes tipos tumorales.

2. TÍTULO:

Indicación de Nivolumab (Opdivo®) para el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados de melanoma irresecable o metastático.

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Sociedad Española de Oncología Médica. Julio 2015

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico

Nivolumab

4.1.2. Nombre comercial

Opdivo®

4.1.3. Estructura química

Nivolumab es una proteína soluble que consta de cuatro cadenas polipeptídicas que incluyen dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas. Las propiedades físicas y químicas de nivolumab se especifican en la siguiente tabla obtenida del manual del investigador de Bristol Myers Squibb versión 13 del 21/ Julio/2014.

BMS Number	BMS-936558-01
Other Names	Nivolumab, BMS-936558, MDX1106, ONO-4538, anti-PD-1
Molecular Weight	146,221 daltons
Appearance	Clear to opalescent, colorless to pale yellow liquid, light (few) particulates may be present
Solution pH	5.5 to 6.5

4.1.4. Indicación clínica evaluada

Nivolumab en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados con un melanoma irresecable o metastático.

4.1.5. Laboratorio

Bristol Myers Squibb

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano (HuMAb; inmunoglobulin G4 [IgG4]-S228P) que actúa sobre el receptor de membrana PD-1 (cluster de diferenciación 279, CD279).

Código ATC: 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.

Viales para inyección de Nivolumab de 100 mg/10 mL (10 mg/mL) y Nivolumab 40 mg/4 mL (10 mg/mL).

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

PD-1 es un receptor inhibidor que se expresa en linfocitos T y B activados, células NK y células presentadoras de antígenos. La unión a PD-1 de sus ligandos, PD-L1 y PD-L2, inhibe la activación de los linfocitos. El bloqueo de la interacción entre PD-1 y sus ligandos promueve respuestas inmunes antitumorales mediadas por los linfocitos T de manera antígeno-específica, hacia antígenos y auto-antígenos.

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación.

El 22 de diciembre 2014 la FDA concedió la aprobación acelerada de Nivolumab para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastático en progresión después de tratamiento previo con Ipilimumab, y en caso de tratarse de un melanoma BRAFV600, también deberían haber progresado a terapia con inhibidores de BRAF. Esta indicación está aprobada en base a datos de respuesta tumoral y duración de la respuesta. La aprobación puede estar sujeta a datos de beneficio clínico obtenidos de estudios confirmatorios adicionales.

El 23 de Abril del 2015 el “Committee for Medicinal Products for Human Use” (CHMP) emitió una opinión positiva recomendando la autorización para la comercialización de Nivolumab para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastático. La EMA (16-Julio-2015/CHMP) recomendó la autorización de comercialización para Nivolumab en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irresecable o metastático condicionado a: 1) realizar actualizaciones de seguridad de Nivolumab a los 6 meses de la autorización; 2) poner en marcha un plan de minimización de riesgos; 3) presentar los datos finales de eficacia del estudio CA209-037; actualización de los datos de SG del estudio CA209-066; 4) evaluar el valor de PD-L1, PD-L2 u otros biomarcadores como predictores de eficacia de Nivolumab, dentro de las fechas acordadas con el CHMP.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)

Dosis recomendada de Nivolumab 3mg/kg en infusión intravenosa de 60 minutos cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable. No se recomiendan escaladas ni reducciones de dosis.

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1 Absorción

Nivolumab se administra por vía IV por lo tanto está completamente biodisponible.

4.2.4.2 Distribución

La farmacocinética de dosis únicas de Nivolumab (0.3, 1, 3 y 10mg/kg) administradas en infusión IV de una hora, se ha evaluado en 39 pacientes con diferentes tipos de tumor en el estudio fase I CA209-003. La farmacocinética de Nivolumab es lineal en el rango de 0.3 a 10mg/kg con un aumento proporcional a la dosis en la Cmax y AUC con una variabilidad entre sujetos de baja-moderada en cada nivel de dosis. La media geométrica de aclaramiento después de una dosis única intravenosa varió de 0.13 a 0.19 ml/h/kg, la media del volumen de distribución varió de 83 a 113ml/kg y la vida media de Nivolumab fue de 17 a 25

días entre el rango de dosis estudiado. La eliminación y distribución de Nivolumab parece ser independiente de la dosis en el rango de dosis estudiadas.

La farmacocinética de dosis múltiples de Nivolumab administrado cada 2 semanas se ha evaluado en el estudio fase I CA209-003. Se recogieron muestras de todos los sujetos incluidos en las cohortes de melanoma y tratados a las dosis de 0.1, 0.3 y 1mg/Kg durante 15 días después de la primera dosis del ciclo 1 y la novena dosis del ciclo 3. El análisis de farmacocinética demostró un modelo bi-compartimental con una eliminación de primer orden. La media geométrica del aclaramiento de nivolumab fue de 9.5ml/h (49.7%); del volumen de distribución 8L (30.4%), y de la vida media 26.7 días (101%).

4.2.4.3 Metabolismo

Nivolumab es una inmunoglobulina monoclonal humana y no se metaboliza por las enzimas citocromo P450, se presupone proceso de endocitosis por células hepáticas o del sistema retículo-endotelial que se sigue de una degradación proteolítica a pequeños péptidos y aminoácidos.

4.2.4.4 Eliminación

La vida media de eliminación de Nivolumab a dosis de 0.1-10mg/kg varía entre 17 y 27.5 días después de la administración de una dosis única o cada dos semanas.

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

Desde el 16/Julio/2015 está disponible el informe de la EMA.

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

Estudios fase I

CA209-003

En el estudio fase I de Nivolumab se incluyeron un total de 296 pacientes con melanoma metastático, carcinoma de pulmón no célula pequeña, carcinoma de próstata resistente a castración, carcinoma renal y cancer colorectal. Estos pacientes se trataron con Nivolumab a dosis de 0.1, 0.3, 1, 3 y 10 mg/kg cada dos semanas. En este estudio no se llegó a definir una dosis máxima tolerada dentro del rango de dosis testadas; y se observó actividad del fármaco en todos los niveles de dosis. La naturaleza, frecuencia, y severidad de los efectos adversos fue similar en todo el rango de dosis testadas y en los diferentes tipos tumorales. En los pacientes con melanoma no parecía haber una relación clara entre dosis y respuestas objetivas. Sí se observó un mayor porcentaje de respuestas objetivas en los pacientes con cáncer de pulmón no célula pequeña a dosis de 3mg/kg (24%) y 10mg/kg (20%) comparado con 1mg/kg (3%), que fueron los que llevaron

a que se explorara la dosis de Nivolumab 3mg/kg cada 2 semanas en estudios fase III.

Los datos de la cohorte de expansión de pacientes con melanoma metastático (N=107) se han publicado por separado con un seguimiento más largo. Se incluyeron 107 pacientes con melanoma metastático de cualquier origen, incluido melanoma ocular. Los pacientes tenían que haber recibido al menos un tratamiento sistémico previo y no más de cinco. El 62% de los pacientes habían recibido dos tratamientos previos. El 36% tenían una LDH elevada. La mediana de SG fue de 16.8m, con tasas de supervivencia al año y a los 2 años del 62 y 43%, respectivamente. SLP mediana de 3.7m, con tasas de SLP al año y a los 2 años del 36 y 27%. Tasas de respuestas objetivas del 31%, con una mediana de duración de la respuesta de 24m. Las respuestas se valoraron según criterios RECIST 1.0. El 45% de las respuestas se objetivaron en la primera valoración radiológica a las 8 semanas de iniciar el tratamiento con Nivolumab. Se han detectado pseudoprogresiones en un 4% de los casos. Los resultados de actividad y eficacia que se obtuvieron con las distintas dosis testadas en melanoma están recogidos en la tabla adjunta. La ocupación del receptor se mantuvo estable en el rango de dosis de 0.1 a 10mg/kg durante la administración de múltiples dosis.

Table 1. Clinical Activity of Nivolumab in Melanoma by Dose Level													
Dose (mg/kg)	ORR*			Duration of Response (weeks)†			Stable Disease ≥24 Weeks			PFS (months)		OS (months)	
	n/N	%	95% CI	Median	Individual Responses		n/N	%	95% CI	Median	95% CI	Median	95% CI
All doses	33/107	30.8	22.3 to 40.5	104	—		7/107	6.5	2.7 to 13.0	3.7	1.9 to 9.1	16.8	12.5 to 31.6
0.1‡	6/17	35.3	14.2 to 61.7	NR§	24.1, 24.1, 34.3, 44.1+, 48.1+, 48.7+		0	0	0	3.6	1.7 to 9.1	16.2	8.6 to NE
0.3‡	5/18	27.8	9.7 to 53.5	NR§	18.4, 44.4+, 64.6+, 65.1+, 66.3+		1/18	5.6	0.1 to 27.3	1.9	1.8 to 9.3	12.5	7.7 to NE
1	11/35	31.4	16.9 to 49.3	104	32.4, 32.4, 43.0+, 64.1+, 74.1+, 80.1+, 82.1+, 99.4, 100.9+, 104.1, 108.1+		5/35	14.3	4.8 to 30.3	9.1	1.8 to 24.7	25.3	14.6 to NE
3	7/17	41.2	18.4 to 67.1	75.9	40.1+, 40.4, 48.1, 56.1, 95.7, 106.7+, 115.4+		1/17	5.9	0.1 to 28.7	9.7	1.9 to 16.4	20.3	8.2 to NE
10	4/20	20.0	5.7 to 43.7	112	73.9, 78.3+, 111.7, 117.0+		0	0	0	3.7	1.7 to 20.5	11.7	7.2 to 37.8

Abbreviations: NE, not estimable; n/N, No. of patients/total No. of patients; NR, not reached; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

*Objective response rates [(CR + PR) ÷ N] × 100) have been calculated on the basis of confirmed responses with CIs calculated by using the Clopper-Pearson method. Individual patient responses were adjudicated per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.0 with modification. One complete response was noted.

†Kaplan-Meier estimate, time from first response to time of documented progression, death, or for censored data (denoted by “+”, time to last tumor assessment).

‡Five patients with tumor progression received dose-escalation from 0.1 to 1.0 mg/kg, and six patients received dose-escalation from 0.3 to 1.0 mg/kg. None of these patients responded to therapy.

§Time point at which the probability that responder’s progress drops below 50% has not been reached because of insufficient number of events and/or follow-up.

Abbreviations: NE, not estimable; n/N, No. of patients/total No. of patients; NR, not reached; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

*Objective response rates [(CR + PR) ÷ N] × 100 have been calculated on the basis of confirmed responses with CIs calculated by using the Clopper-Pearson method. Individual patient responses were adjudicated per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.0 with modification. One complete response was noted.

†Kaplan-Meier estimate, time from first response to time of documented progression, death, or for censored data (denoted by "+"), time to last tumor assessment.

‡Five patients with tumor progression received dose-escalation from 0.1 to 1.0 mg/kg, and six patients received dose-escalation from 0.3 to 1.0 mg/kg. None of these patients responded to therapy.

§The time point at which the probability that responder's progress drops below 50% has not been reached because of insufficient number of events and/or follow-up.

Estudios Fase III

CA209-037

El estudio CA209-037 es un estudio fase III, aleatorizado, abierto de Nivolumab frente a quimioterapia a elección del investigador en pacientes que han progresado durante o después de terapia anti-CTLA4, y para pacientes con melanoma BRAF V600 también han progresado durante o después de un inhibidor de BRAF. Se incluyeron 631 pacientes en 90 centros de 14 países. Se aleatorizaron 405 pacientes 2:1 a Nivolumab 3mg/Kg IV cada 2 semanas (N=272) o QT a elección del investigador (N=133), DTIC 1000mg/m2 IV cada 3 semanas o carboplatino AUC6 IV cada 3 semanas + paclitaxel 175 mg/m2 IV cada 3 semanas, hasta la progresión o toxicidad inaceptable. Los pacientes se estratificaron según la expresión de PD-L1; estado mutacional de BRAF; respuesta previa a terapia anti-CTLA4. El cruzamiento a Nivolumab no estaba permitido. Los principales criterios de inclusión/exclusión y objetivos del estudio aparecen descritos en Tabla 1.

Las características de los pacientes en el grupo de Nivolumab y en el de QT fueron similares: ECOG PS 0 (60%) o 1 (40%); 75% estadio M1c; 73% melanoma cutáneo; 10% melanoma de mucosas. El 79% habían recibido una o más terapias para enfermedad metastática; y el 18% tenían M1 cerebrales. Más pacientes en el grupo de Nivolumab presentaban una LDH elevada (51 vs 35%) e historia de M1 cerebrales en el momento basal (19 vs 14%), respectivamente. 22% de los pacientes tenían melanoma BRAFV600 y 50% de los pacientes fueron PD-L1 positivos. 64% de los pacientes no obtuvieron beneficio clínico (RC, RP, EE) con Ipilimumab.

Un 23% de los pacientes aleatorizados a QT no recibieron la medicación, el motivo más frecuente la “retirada de consentimiento” o “a petición del paciente”, comparado con solo un 1.5% de los pacientes en el brazo de Nivolumab.

El análisis primario de tasa de respuestas objetivas se analizó en la población de pacientes aleatorizados a cualquier brazo de tratamiento y que recibieron tratamiento, con al menos 6 meses de seguimiento en el momento del análisis (análisis “según protocolo”). Las respuestas se determinaron por un comité de revisión independiente. La respuesta se valoró según criterios RECIST 1.1.

La población valorada para respuesta objetiva “según protocolo” ha sido de 120 pacientes que recibieron Nivolumab y 47 pacientes recibieron QT; mientras que la población aleatorizada para este análisis intermedio consistía en 122 pacientes en el brazo de Nivolumab y 60 en el brazo de QT. Los datos publicados corresponden a un análisis pre-planeado no comparativo de la proporción de pacientes con una respuesta objetiva en cada grupo de tratamiento. También se presentó una valoración descriptiva de la SLP en los dos grupos. En un análisis intermedio pre-especificado para SG con un 70% de los eventos requeridos para el análisis final de SG, no se demostró beneficio de Nivolumab sobre QT. De los 133 pacientes en el brazo de QT, el 31% recibieron posteriormente terapia anti-PD-1, lo que podría afectar a los resultados de supervivencia. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 2.

Se detectaron respuestas objetivas en pacientes BRAF no mutados (34%) y también BRAFV600 (23%), aunque el número de casos es bajo para este último subgrupo (N=37) (ver análisis de subgrupos más abajo).

La expresión de PD-L1 positiva ($\geq 5\%$ de células tumorales) en la población con intención de tratar y analizada para tasa de respuestas objetivas fue del 45.1%. Se observaron respuestas en los dos brazos de tratamiento independientemente de la expresión de PD-L1. En el grupo de Nivolumab la tasa de respuestas objetivas fue numéricamente más elevada en pacientes PD-L1 positivos vs negativos (43% vs 20%, ver análisis de subgrupos más abajo).

Tabla 1. Resumen del diseño del estudio: Estudio fase III, aleatorizado, abierto de Nivolumab vs quimioterapia a criterio del investigador en pacientes que han progresado durante o después de terapia anti-CTLA4, y en melanoma BRAF mutado también han progresado durante o después de un inhibidor de BRAF.

Referencia: Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH Jr, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski B, Bryce A, Svane IM, Grob JJ, Krackhardt AM, Horak C, Lambert A, Yang AS, Larkin J. Lancet Oncol. 2015 Apr;16(4):375-84.

Resumen del ensayo:

Nivolumab en pacientes con melanoma metastático que han progresado a Ipilimumab e inhibidores de BRAF en caso de tratarse de un melanoma BRAF mutado

Tipo de ensayo clínico

Ensayo fase III

Nº de pacientes:

631 pacientes. Aleatorización 2:1.
272 pacientes a Nivolumab
133 pacientes a quimioterapia

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control.

Fármaco en investigación: Nivolumab

Fármaco control: Quimioterapia a criterio del investigador (Dacarbacina, Carboplatino-Taxol)

Duración del tratamiento

Hasta la progresión o toxicidad inaceptable. Los pacientes podían continuar Nivolumab más allá de la progresión si a criterio del investigador había beneficio clínico.

- Objetivos:

- **objetivo principal:** Comparar la tasa de respuestas objetivas (ORR) y la SG de Nivolumab con los tratamientos elegidos por el investigador en sujetos con melanoma avanzado.

- **objetivos secundarios:**

- Comparar la SLP de Nivolumab con el tratamiento elegido por el investigador en sujetos con melanoma avanzado.
- Evaluar si la expresión de PD-L1 es un biomarcador predictivo de la ORR y SG.
- Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) valorada según el QLQ-C30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC)

- **objetivos terciarios:**

- Evaluar la duración de y el tiempo hasta la respuesta objetiva con Nivolumab y con el tratamiento elegido por el investigador en sujetos con melanoma avanzado.
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad globales de Nivolumab y el tratamiento elegido por el investigador
- Caracterizar la farmacocinética de Nivolumab y explorar las relaciones exposición-respuesta con respecto a seguridad y eficacia.

- d) Caracterizar la inmunogenicidad de Nivolumab
- e) Explorar posibles biomarcadores potenciales asociados a la respuesta clínica a Nivolumab analizando muestras de tejido tumoral y suero en cuanto a proteínas, incluyendo, entre otras, PD-1, PD-L1 y PD-L2 y poblaciones de células linfocitarias que participan en la regulación de las respuestas inmunitarias en comparación con los resultados clínicos.
- f) Evaluar los efectos de la variación genética natural en genes seleccionados, incluidos, entre otros, PD-1, PD-L1, PD-L2 y CTLA-4 sobre criterios de valoración clínicos y/o la aparición de acontecimientos adversos
- g) Evaluar los cambios en el estado de salud en los grupos de tratamiento mediante la EQ-5D del EuroQol tanto durante el tratamiento como durante el periodo de seguimiento de la supervivencia.

- Principales criterios de inclusión y de exclusión:

Inclusión:

- Estado funcional ≤ 1 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
- Melanoma en estadio III (irreseccable) o en estadio IV confirmado histológicamente
- Enfermedad medible por TC o RM según los criterios RECIST 1.1.
- Muestra reciente de tejido pre-tratamiento para la determinación del estado de PD-L1 antes de la aleatorización y para el análisis de biomarcadores exploratorios.
- Pruebas objetivas de progresión de la enfermedad durante o después de como mínimo 1 (BRAF no mutado) tratamiento previo que incluya fármacos anti-CTLA4 para melanoma avanzado, o como mínimo 2 (BRAFV600) regímenes previos de tratamiento para melanoma avanzado que incluya el tratamiento con fármacos anti-CTLA4 e inhibidores de BRAF.
- Adecuada función de órganos

Exclusión:

- Sujetos con enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada.
- Sujetos con reacciones adversas grado 3-4 relacionadas con la terapia con anti-CTLA-4
- Metástasis cerebrales activas o metástasis leptomeningeas.
- Melanoma ocular
- Sujetos cuyo melanoma tiene un estado desconocido de BRAF.

- Análisis estadístico

La comparación de las tasas de respuestas objetivas se realizó mediante una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel bilateral estratificada por expresión de PD-L1, estado de BRAF y beneficio clínico del tratamiento previo anti-CTLA-4. Se realizó un análisis descriptivo de la SLP en los dos grupos de tratamiento basado en la población "intention-to-treat". También se comparó la distribución de la SG en todos los sujetos aleatorizados a los dos grupos de tratamiento en un análisis intermedio mediante una prueba de orden logarítmico, bilateral, por los mismos factores anteriores.

-Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco

Fortalezas:

- La principal fortaleza del estudio de Nivolumab vs QT a criterio del investigador radica en la magnitud de la respuesta alcanzada, duración de la respuesta y la valoración de la respuesta por un comité independiente

Debilidades:

- No se ha explorado de manera sistemática la eficacia de Nivolumab en pacientes con melanoma BRAF mutado
- El número de pacientes incluidos con melanoma BRAFV600 es limitado
- No datos de eficacia a largo plazo (está pendiente el análisis de datos final)
- Valor indeterminado de PD-L1 como biomarcador predictivo

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio:

Referencia: Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH Jr, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski B, Bryce A, Svane IM, Grob JJ, Krackhardt AM, Horak C, Lambert A, Yang AS, Larkin J. Lancet Oncol. 2015 Apr;16(4):375-84.

<i>Variable</i>	<i>Fármaco/Régimen en investigación NIVOLUMAB</i>	<i>Fármaco/Régimen control QUIMIOTERAPIA</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>
<i>Variable principal</i>				
<i>ORR "según protocolo"</i>	31.7%, (95% CI 23.5-40.8)	10.6%, (3.5- 23.1)		
<i>ORR "intention to treat"</i>	31.1%, (95% CI 23.1-40.2)	8.3%, (2.8- 18.4)		
<i>OS(análisis intermedio)mediana</i>	15.5m	13.7m		0.93, IC 95%=0.68-1.26
<i>SG a los 6m</i>	76.7%	78.6%		
<i>Variables secundarias</i>				
<i>SLP, mediana</i>	4.7m	4.2m		0.82, IC 99%=0.32-2.05
<i>SLP a los 6m</i>	48%	34%		
<i>Mediana Duración de respuesta</i>	No alcanzada (1.4+ a 10+m)	3.5m (1.3+ a 3.5m)		
<i>Tiempo a la respuesta</i>	2.1m	3.5m		
<i>Análisis por subgrupos</i>				

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS:

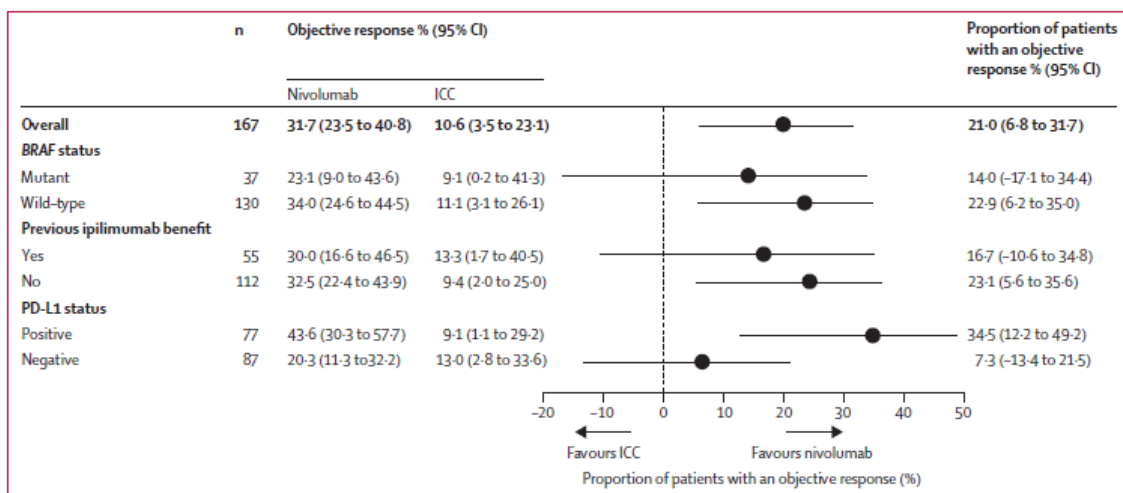
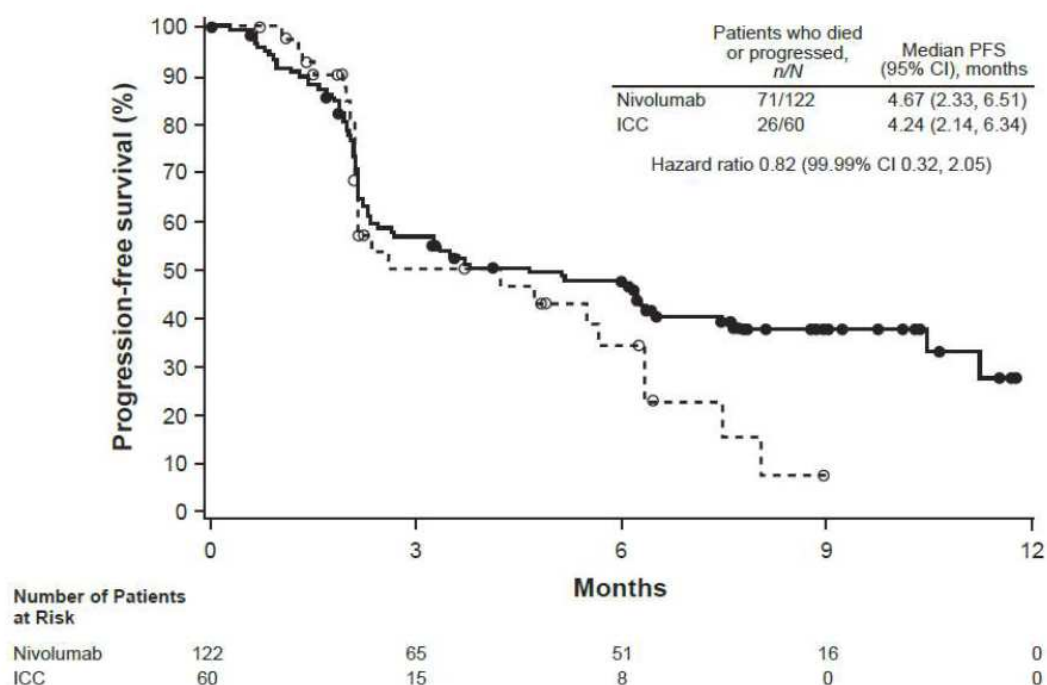


Figure S2: PFS per IRC in the intention-to-treat ORR analysis population



CA209-066

Se trata de un estudio internacional fase III, aleatorizado, doble ciego, de Nivolumab vs DTIC en sujetos con melanoma irresecable o metastático BRAF WT no tratado previamente que evalúa eficacia y seguridad.

El objetivo principal del estudio fue SG. Los objetivos secundarios y principales criterios de inclusión y exclusión se detallan en la Tabla 3. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a recibir Nivolumab 3mg/kg cada 2 semanas + placebo iv cada 3 semanas; o DTIC 1000mg/m² cada 3 semanas + placebo iv cada 2 semanas. Los pacientes se estratificaron en función de la expresión de PD-L1 (positivo vs negativo o indeterminado) y estadio (M0, M1a, M1b, M1c). El tratamiento se continuó hasta la progresión o toxicidad no aceptable. La respuesta tumoral se valoró según criterios RECIST 1.1 sin requerir confirmación. Se permitió continuar con el tratamiento más allá de la progresión si a criterio del investigador había beneficio clínico. Previo a la aleatorización se determinó la expresión de PD-L1 en la superficie de las células tumorales de manera prospectiva, automatizada y centralizada. Positividad se definió como al menos 5% de las células tumorales demostrando expresión en una sección con al menos 100 células tumorales.

Se incluyeron un total de 518 pacientes entre Enero 2013 a Febrero 2014 en 80 centros y 16 países. 418 pacientes se aleatorizaron 1:1. 210 pacientes a tratamiento con Nivolumab y 208 a DTIC. Las características demográficas y de la enfermedad estaban bien balanceadas entre las dos ramas de tratamiento. 61% de los pacientes tenían enfermedad M1c y un 36% LDH por encima del límite superior de la normalidad. 35% de los pacientes eran PD-L1 positivos. 74% de los pacientes tenían un melanoma de origen cutáneo y un 11% melanoma de mucosas. 3.5% antecedente de M1 SNC.

El 46% de los pacientes tratados con Nivolumab y el 6.3% de los tratados con DTIC continuaban en tratamiento en cuando se analizaron los datos y con un seguimiento de 5.2 a 16.7m. La causa más frecuente de suspensión del tratamiento fue progresión de la enfermedad, 46.6% en el grupo de Nivolumab y 85.4% en el grupo de DTIC. Posteriormente, el 30% y el 54.8% de los pacientes del grupo de Nivolumab y DTIC, respectivamente, recibieron Ipilimumab como tratamiento más frecuente que ha demostrado mejorar la supervivencia del melanoma metastásico.

Los resultados para SG, SLP (valorada por el investigador) y respuestas objetivas (valoradas por el investigador) demuestran la superioridad del brazo de Nivolumab comparado con DTIC, con un beneficio clínicamente significativo (ver Tabla 4). El efecto de Nivolumab en la SG fue consistente entre los diferentes subgrupos con análisis predefinido, independientemente de la expresión de PD-L1, LDH, estadio, ECOG y antecedente de M1 cerebrales. Se llevó a cabo un análisis de supervivencia intermedio y no planeado recomendado por el comité de monitorización de datos del estudio cuando habían ocurrido 110 muertes (primer análisis intermedio planificado con 218 eventos) porque se evidenciaron diferencias en supervivencia entre los dos grupos de tratamiento a favor de Nivolumab. A raíz de este análisis de supervivencia el comité de monitorización decidió abrir el ciego del estudio y se permitió el cruzamiento de pacientes de DTIC (22%) a tratamiento con Nivolumab.

El beneficio en SG y SLP de Nivolumab es independiente de que el tumor sea PD-L1 positivo o negativo con el análisis de datos disponible, puesto que los pacientes con tumores PD-L1 negativos también se benefician del tratamiento con Nivolumab en términos de SG (ver curva de supervivencia según expresión de PD-L1 más abajo). Por tanto, no parece justificable restringir el tratamiento solo a los pacientes PD-L1 hasta que se tenga un mejor conocimiento del rol de PD-L1 u otros factores del microambiente tumoral y beneficio clínico con Nivolumab.

En este estudio no se incluyeron pacientes con melanoma BRAFV600.

Tabla 3. Resumen del diseño del estudio: Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego de Nivolumab vs dacarbacina en sujetos con melanoma irresecable o metastásico BRAF WT no tratado previamente

Referencia: Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):374-5

Resumen del ensayo:

Nivolumab frente a DTIC en pacientes con melanoma metastático o irresecable BRAF WT en primera línea de tratamiento.

Tipo de ensayo clínico

Ensayo fase III

Nº de pacientes:

418 pacientes. Aleatorización 1:1.
210 pacientes a Nivolumab
208 pacientes a DTIC

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control.

Fármaco en investigación: Nivolumab
Fármaco control: Dacarbacina

Duración del tratamiento

Hasta la progresión valorada por el investigador o toxicidad inaceptable. Los pacientes podían continuar Nivolumab más allá de la progresión si a criterio del investigador había beneficio clínico

- Objetivos:

- **objetivo principal:** Comparar la duración de la SG, aportado por Nivolumab frente a DTIC en sujetos con melanoma irresecable o metastásico, no tratado previamente.

- **objetivos secundarios:**

- Comparar la SLP de Nivolumab frente a DTIC en sujetos con melanoma irresecable o metastásico, no tratado previamente.
- Comparar la ORR evaluada por el investigador con Nivolumab vs DTIC en sujetos con melanoma irresecable o metastásico, no tratado previamente.
- Evaluar si la expresión de PD-L1 es un biomarcador predictivo de la SG

d) Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) valorada según el QLQ-C30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC)

- objetivos terciarios:

- a) Evaluar la duración de y el tiempo hasta la respuesta objetiva con Nivolumab y DTIC
- b) Evaluar la seguridad y tolerabilidad globales de Nivolumab frente a DTIC
- c) Caracterizar la farmacocinética de Nivolumab y explorar las relaciones exposición-respuesta con respecto a seguridad y eficacia.
- d) Caracterizar la inmunogenicidad de Nivolumab
- e) Explorar posibles biomarcadores potenciales asociados a la respuesta clínica a Nivolumab analizando muestras de tejido tumoral y suero en cuanto a proteínas, incluyendo, entre otras, PD-1, PD-L1 y PD-L2 y poblaciones de células linfocitarias que participan en la regulación de las respuestas inmunitarias en comparación con los resultados clínicos.
- f) Evaluar los efectos de la variación genética natural en genes seleccionados, incluidos, entre otros, PD-1, PD-L1, PD-L2 y CTLA-4 sobre criterios de valoración clínicos y/o la aparición de acontecimientos adversos
- g) Evaluar los cambios en el estado de salud y deterioro de la productividad laboral en los grupos de tratamiento mediante la EQ-5D del EuroQol y el cuestionario de Deterioro en la Productividad Laboral y la Actividad tanto durante el tratamiento como durante el periodo de seguimiento de la supervivencia.

- Principales criterios de inclusión y de exclusión:

Inclusión:

- Estado funcional ≤ 1 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
- Melanoma en estadio III (irresecable) o en estadio IV confirmado histológicamente
- Enfermedad medible por criterios RECIST 1.1.
- Muestra de tejido metastático para la determinación del estado de PD-L1 antes de la aleatorización y para el análisis de biomarcadores exploratorios.
- Determinación BRAF WT
- Adecuada función de órganos

Exclusión:

- Sujetos con enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada.
- Metástasis cerebrales activas o metástasis leptomeningeas.
- Melanoma ocular
- Sujetos cuyo melanoma tiene un estado desconocido de BRAF.

- Análisis estadístico

Se han utilizado métodos convencionales para la comparación de la distribución de la SG y SLP en los sujetos aleatorizados (intention to treat population) a los dos grupos de tratamiento en un análisis intermedio mediante una prueba de orden logarítmico, bilateral (logrank test), estratificada a la expresión de PD-L1 y estadio M (M0/M1a/M1b frente a M1c).

Se han analizado y comparado las ORRs determinadas por el investigador entre todos los sujetos aleatorizados a tratamiento con Nivolumab y el grupo de pacientes aleatorizados a DTIC (referencia). La comparación de las tasas de respuestas objetivas se ha realizado mediante una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel bilateral estratificada por expresión de PD-L1 y estadio M.

-Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco

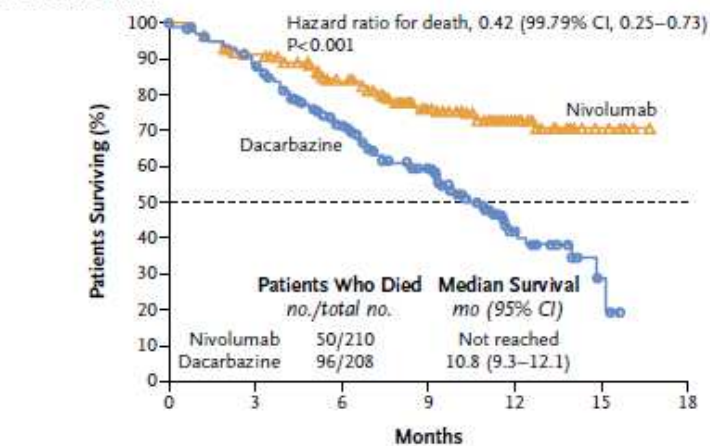
Fortalezas:

- La fortaleza del estudio con Nivolumab vs DTIC radica en la superioridad de Nivolumab en SG, SLP, tasa de respuestas objetivas y duración de la respuesta clínicamente

significativas.
Debilidades:
- Sólo se incluyeron pacientes BRAF WT - Actualmente el brazo comparador sería Ipilimumab - No datos de eficacia a largo plazo - Valor indeterminado de PD-L1 como biomarcador predictivo

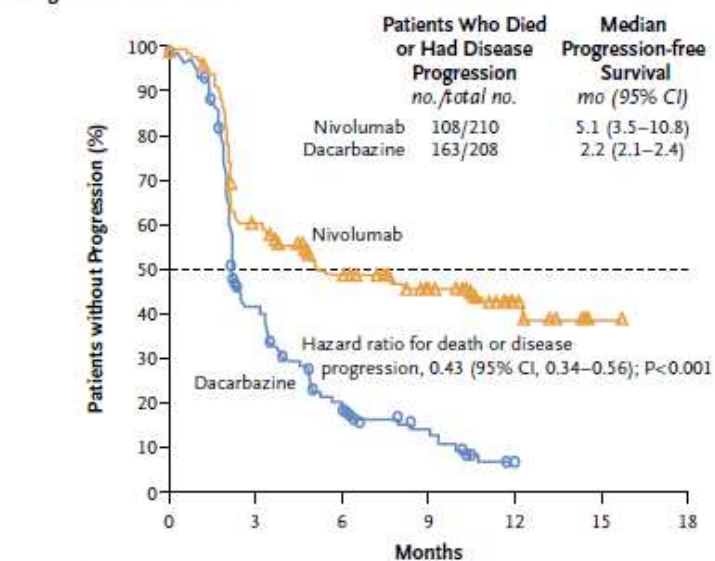
Tabla 4. Resultados de eficacia del estudio: Referencia: Robert et al. N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):374-5				
Variable	Fármaco/Régimen en investigación NIVOLUMAB	Fármaco/Régimen control DTIC	p	HR
Variable principal				
SG	No alcanzada	10.8m	0.001	0.42 IC95%= 0.25-0.73
SG a los 12m	73% 95% CI: 65.5, 78.9	42% 95% CI: 33.0, 50.9		
Variables secundarias				
SLP	5.1m	2.2m	0.001	0.43 IC95%= 0.34-0.56
SLP a los 6m	48% 95%CI: 40.8, 54.9	18% 95%CI: 13.1, 24.6		
SLP a los 12m	42% 95% CI: 34.0, 49.3	Todos los tiempos de PFS <12m		
ORR	40%	13.9%	0.001	OR: 4.06
Variables terciarias				
Duración de la respuesta	No alcanzada	6m		
Tiempo a la respuesta objetiva(mediana)	2.1m	2.1m		
Análisis por subgrupos				

A Overall Survival



No. at Risk							
Nivolumab	210	185	150	105	45	8	0
Dacarbazine	208	177	123	82	22	3	0

B Progression-free Survival



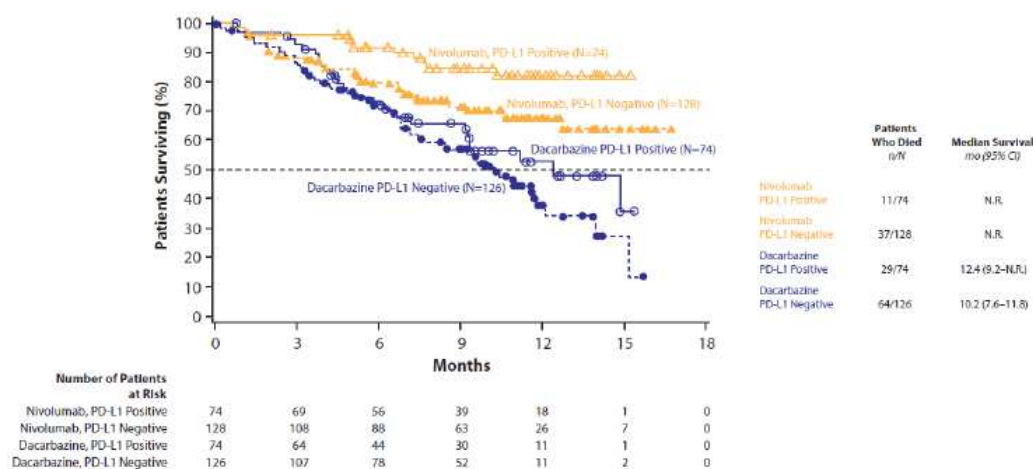
No. at Risk							
Nivolumab	210	116	82	57	12	1	0
Dacarbazine	208	74	28	12	0	0	0

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS (efecto sobre la SG de subpoblaciones predefinidas):

	N	Nivolumab No. of death/No. randomized	Dacarbazine No. of death/No. randomized	Nivolumab Median overall survival, mo. (95% CI)	Dacarbazine Median overall survival, mo. (95% CI)	Unstratified Hazard Ratio for Death (95% CI)
All patients	418	50/210	96/208	N.A.	10.84 (9.33, 12.09)	0.42 (0.30, 0.59)
PD-L1 Status						
Positive	148	11/74	29/74	N.A.	12.39 (9.17, N.A.)	0.30 (0.15, 0.60)
Negative/Indeterminate	270	39/136	67/134	N.A.	10.22 (7.59, 11.83)	0.48 (0.32, 0.71)
M Stage at Study Entry						
M0/M1A/M1B	163	11/82	29/81	N.A.	12.39 (9.56, N.A.)	0.31 (0.16, 0.63)
M1C	255	39/128	67/127	N.A.	9.33 (6.64, 11.17)	0.47 (0.32, 0.71)
Age Category						
< 65	200	28/106	40/94	N.A.	11.17 (9.17, N.A.)	0.52 (0.32, 0.85)
≥ 65 and < 75	151	16/77	30/74	N.A.	11.70 (9.33, 15.18)	0.44 (0.24, 0.81)
≥ 75	67	6/27	26/40	N.A.	6.64 (4.86, 9.33)	0.25 (0.10, 0.61)
Gender						
Male	246	27/121	62/125	N.A.	9.92 (8.38, 11.70)	0.34 (0.22, 0.54)
Female	172	23/89	34/83	N.A.	12.39 (7.59, N.A.)	0.56 (0.33, 0.95)
Region						
W. Europe & Canada	290	29/145	66/145	N.A.	9.92 (8.34, 13.96)	0.36 (0.23, 0.56)
Rest of World	128	21/65	30/63	N.A. (12.68, N.A.)	11.17 (7.59, 14.85)	0.53 (0.30, 0.93)
Baseline ECOG Performance Status						
0	269	23/148	48/121	N.A.	11.83 (9.59, 15.18)	0.32 (0.20, 0.53)
1	144	26/60	46/84	12.68 (7.46, N.A.)	7.43 (5.16, 11.70)	0.64 (0.40, 1.04)
History of Brain Metastases						
Yes	15	1/7	2/8	N.A. (0.59, N.A.)	N.A. (3.35, N.A.)	
No	403	49/203	94/200	N.A.	10.41 (9.26, 12.09)	0.41 (0.29, 0.58)
Baseline LDH I						
≤ ULN	245	16/120	38/125	N.A.	14.85 (11.17, N.A.)	0.35 (0.19, 0.62)
> ULN	153	29/79	53/74	N.A. (8.51, N.A.)	6.31 (4.21, 8.38)	0.41 (0.26, 0.65)

0 1 2
Nivolumab Better Dacarbazine Better

CURVA DE SUPERVIVENCIA (Kaplan-Meier) según la expresión de PD-L1 (incluye a todos los pacientes randomizados). El beneficio en supervivencia se observa en pacientes PD-L1 positivos y negativos.



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

La evidencia aportada por los tres estudios revisados (CA209-003, CA209-037, CA209-066) es consistente en términos de eficacia y seguridad.

Nivolumab ha demostrado una superioridad frente a DTIC en el objetivo principal del estudio fase III CA209-066 como es la SG, así como en los objetivos secundarios SLP, tasa de respuestas objetivas y duración de la respuesta, todos clínicamente significativos en esta población de pacientes. Es importante destacar que el beneficio de Nivolumab en términos de SG es independiente de la positividad para PD-L1 del tumor. El brazo control (DTIC) es adecuado puesto que DTIC es una QT indicada y de las más frecuentemente administradas en primera línea de tratamiento del melanoma metastático. Cuando el estudio se planeó y llevó a cabo ni en Europa ni en España estaba aprobado Ipilimumab en primera línea de tratamiento. Actualmente el control debería ser Ipilimumab.

El estudio fase III CA209-037 demuestra una mayor proporción de pacientes que consiguen una respuesta objetiva y durante más tiempo con Nivolumab comparado con QT en el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado que han fracasado a Ipilimumab; y además a un inhibidor de BRAF, si melanoma BRAFV600. En cuanto a los datos de eficacia descritos en pacientes con melanoma BRAFV600, sólo disponemos de resultados en un número limitado de pacientes que sugieren que Nivolumab es un tratamiento activo en este subgrupo. Actualmente no disponemos de alternativas terapéuticas en pacientes con melanoma BRAFV600 que sean candidatos a recibir tratamiento adicional post-Ipilimumab, y los datos aportados, aunque limitados son clínicamente relevantes. Tampoco disponemos de evidencia que indique que las mutaciones en *BRAF* puedan tener un impacto en la respuesta a Nivolumab. El brazo control (DTIC o Carbo-taxol) que se ha empleado en este estudio es adecuado y refleja la práctica clínica habitual para pacientes que se consideran candidatos a tratamiento oncoespecífico en esta indicación.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Larkin *et al.* *JAMA Oncol.* doi:10.1001/jamaoncol.2015.1184.

Este es un análisis retrospectivo que incluye a 440 pacientes procedentes de 4 ensayos clínicos, que analiza la eficacia y seguridad de Nivolumab en pacientes con melanoma BRAF WT y BRAFV600. La proporción de respuestas objetivas, 34.6% para pacientes BRAF WT y 29.7% para BRAFV600, y la incidencia de efectos adversos relacionados es similar independientemente de la presencia de la mutación.

Homet Moreno et al. *Seminars in Oncology*, 2015, 42 (3): 466-473

Revisa los datos de eficacia de los anticuerpos anti-PD1 y anti-PD-L1 y potenciales biomarcadores.

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

NCCN versión 3.2015: Recomiendan en los pacientes con melanoma metastásico o irresecable BRAF WT tanto si la estimación es de estabilidad clínica < o > a 12 semanas Nivolumab, independiente de la línea de tratamiento, con un nivel de evidencia 1. Igualmente, si melanoma metastásico o irresecable BRAF V600 si la estimación es de estabilidad clínica < o > a 12 semanas Nivolumab, independiente de la línea de tratamiento, con nivel de evidencia 1; aunque si la previsión de deterioro clínico es <12 semanas especifica preferencia por inhibidores de BRAF en combinación (Dabrafenib + trametinib) o monoterapia (Vemurafenib), nivel de evidencia 1.

No hay recomendaciones respecto a Nivolumab en las guías SEOM o ESMO que están pendientes de actualización.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Tabla 5	Fármaco 1 PEMBROLIZUMAB (KeyNote 006)	Fármaco 2 PEMBROLIZUMAB (KeyNote 002)	Fármaco 3 IPILIMUMAB (CA 209-024)	Fármaco 5 CARBO-TAXOL	Fármaco 6 Dabrafenib+ Trametinib
Presentación	iv	iv	iv	iv	vo
Posología	10mg/kg/2-3sem	2-10mg/kg/3sem	10mg/kg/3sem	Carbo AUC6 + Taxol 225mg/m2	Dabrafenib 150mg/12h +Trametinib 2mg/d
Nº pacientes	834	540	502	270	423
País de estudio	Internacional (España)	Internacional (España)	Internacional (España)	Internacional	Internacional (España)
Comparador	Ipilimumab	DTIC, Carbo-taxol	DTIC	Carbo-Taxol sorafenib	Dabrafenib
Tasa de respuestas	34-33% vs 12%	21-25 vs 4%	15.2 vs 10.3%	11%	67 vs 51%
Duración de la respuesta	NA	NA vs 37 sem	19.3 vs 8.1m	ND	12.9 vs 10.6
Supervivencia libre de progresión	5.5-4.1 vs 2.8m HR 0.58/0.58	2.9-2.9 vs 2.7m HR 0.57/0.50	ND HR 0.76	17.9sem	11 vs 8.8 HR 0.67
Supervivencia Global	NA HR 0.63/0.69	ND	11.2 vs 9.1m HR 0.72	42 sem	25.1 vs 18.7m HR 0.71
SG a los 12m	74-68 vs 58%	ND	47.3 vs 36.3%	ND	74 vs 68%
Características diferenciales	Estudio en primera línea de tratamiento y aleatorizado. Brazo control es Ipilimumab, actualmente tratamiento de primera línea en igual población de pacientes. Este estudio no utiliza la dosis aprobada.	Estudio post-Ipilimumab y aleatorizado. Permitía cruzamiento del brazo de QT a Pembrolizumab a la progresión. Objetivo principal PFS y OS. Uno de los brazos experimentales utiliza la dosis aprobada del fármaco. Administración cada 3 semanas.	Estudio en primera línea de tratamiento y aleatorizado. Brazo control DTIC. Ipilimumab se administró a una dosis mayor a la aprobada y en combinación con DTIC. Datos de supervivencia disponibles a 5 años	Este estudio aleatorizado aporta datos de respuesta y PFS para Carbo-taxol en 1ª línea de tratamiento.	Estudio aleatorizado en primera línea. Aporta datos de respuesta, SG y SLP para el combo antiBRAF vs la monoterapia. Datos de supervivencia a 2 años.

NA: No alcanzado

ND: No descrito

4.5. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Pembrolizumab tiene indicación en la mismas situaciones clínicas y con resultados de eficacia y seguridad similares a Nivolumab (Ver Tabla 5). El estudio KeyNote 006 de Pembrolizumab fue un estudio fase III aleatorizado de Pembrolizumab en 2 esquemas de administración comparado con Ipilimumab en primera o segunda línea de tratamiento. El comparador es el tratamiento aprobado actualmente en melanoma metastático basado en un beneficio en SG. Las características basales de los pacientes son similares a excepción de que el estudio KeyNote 006 permitía la inclusión de pacientes con melanoma BRAFV600 que hubieran recibido o no terapia anti-BRAF. Los pacientes con melanoma BRAFV600 debían tener una LDH dentro del rango de la normalidad y estar sintomáticos o mínimamente sintomáticos. El objetivo principal del estudio era SLP valorada por el investigador y SG. La respuesta se ha evaluado por criterios WHO relacionados con la inmunidad por el investigador y por RECIST 1.1 según revisión radiológica independiente que fue la que se utilizó en el estudio para valorar respuesta. En este estudio las dosis administradas de Pembrolizumab no corresponden a las dosis aprobadas del fármaco.

El estudio Keynote 002 de Pembrolizumab fue también un estudio fase III aleatorizado de Pembrolizumab administrado en 2 dosis comparado con QT a elección del investigador en pacientes refractarios a Ipilimumab (Progresión dentro de las 24 semanas al inicio de Ipilimumab) y si melanoma BRAFV600 haber recibido terapia anti-BRAF. El estudio Keynote 002 permitía el cruzamiento a Pembrolizumab a la progresión a QT lo que puede explicar que el porcentaje de pacientes que se retiran del estudio después de la aleatorización es mucho menor. Las características basales son similares en cuanto a proporción de pacientes con estadio M1c, melanoma BRAFV600 y proporción de tratamientos previos. Podría haber diferencias en cuanto a la proporción de pacientes con LDH elevada que no está balanceada en el estudio CA209-037. Objetivo principal del estudio Keynote 002 SLP valorada por el investigador y SG.

Ipilimumab está actualmente aprobado y disponible para el tratamiento de pacientes con melanoma metastático o irresecable en cualquier línea de tratamiento e independiente del estado mutacional de BRAF. Nivolumab solo ha sido comparado directamente con Ipilimumab dentro del estudio CA209-067 que no ha sido valorado en el informe de evaluación del CHMP de Nivolumab. CA2019-067 es un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, que compara Nivolumab en monoterapia o Nivolumab combinado con Ipilimumab, con Ipilimumab en monoterapia en pacientes con melanoma irresecable o metastático sin tratamiento previo. Nivolumab demostró en este estudio una SLP (6.9 vs 2.9m; HR 0.57) y tasa de respuestas objetivas (43 vs 19%) superiores a Ipilimumab en monoterapia. En el estudio CA209-067 se incluyeron un 30% de pacientes con melanoma BRAFV600. En el análisis de subgrupos la mediana de SLP fue más larga para Nivolumab frente a Ipilimumab para los pacientes con melanoma BRAF WT y en todos los estadios de enfermedad M1. No se observaron estas diferencias para los pacientes con melanoma BRAFV600.

El estudio Combi-D aporta datos de respuesta, SLP y SG para la combinación de dabrafenib+trametinib y la monoterapia con dabrafenib en pacientes con melanoma

metastático BRAFV600. Este estudio demuestra la superioridad de la combinación sobre la monoterapia en pacientes con melanoma BRAFV600.

No disponemos de datos de estudios aleatorizados que comparen la eficacia de la terapia anti-BRAF frente a inmunoterapia (tanto para ipilimumab como para anticuerpos anti-PD1) en pacientes con melanoma BRAFV600 por lo que las comparaciones serán indirectas y no permiten extraer conclusiones sobre la actividad de Nivolumab en estos pacientes.

4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

National Comprehensive Network NCCN Guidelines

Nivolumab se ofrece como uno de los tratamientos recomendados para el melanoma metastático o irresecable (categoría 1 de recomendación) tanto si el paciente es BRAF WT o BRAF MUT. La única diferencia está en si la previsión de deterioro clínico es <12 semanas para los pacientes con melanoma BRAFV600, se da preferencia en el orden de recomendación a los inhibidores de BRAF en combinación (Dabrafenib + trametinib) o monoterapia (Vemurafenib), también con nivel de evidencia 1.

La guía de la NCCN está en actualización y la discusión clínica todavía no incluye a los anticuerpos anti-PD1.

4.6.2. Categorización

Nivolumab ha recibido autorización del CHMP para el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados de melanoma no resecable o metastático independientemente del estado mutacional de BRAF.

4.6.3. Innovación

Nivolumab tiene un mecanismo de acción innovador porque ejerce su potencial terapéutico potenciando la respuesta antitumoral del sistema inmune. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano IgG4, que se une al receptor PD-1 e inhibe la interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T. Por lo tanto, Nivolumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas anti-tumorales, a través del bloqueo de la unión de los ligandos PD-L1 y PD-L2 con PD-1.

4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado

No se ha demostrado definitivamente el valor de PD-L1 como biomarcador predictivo de respuesta ni pronóstico en melanoma. Se han detectado respuestas

y beneficio en supervivencia a Nivolumab independientemente de la expresión de PD-L1 en función de un determinado punto de corte. Es un área abierta a investigación, en la que posiblemente se obtengan datos en los próximos años. La EMA ha impuesto la obligación en las medidas a completar post-autorización de Nivolumab, la evaluación del valor predictivo de PD-L1, PD-L2 u otros biomarcadores a la compañía que comercializa el anticuerpo.

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

Nivolumab produce un aumento de la supervivencia en los pacientes con melanoma metastático o irresecable tanto en primera línea de tratamiento como posterior a tratamiento con Ipilimumab. Los pacientes con melanoma tienen limitadas opciones de tratamiento, por lo que la disponibilidad de este fármaco supone ampliar las opciones de tratamiento y mejorar las expectativas de vida con una buena tolerancia. Serían candidatos potenciales, de acuerdo a la indicación aprobada por el CHMP, pacientes con melanoma metastático o irresecable con un ECOG PS adecuado, independientemente del estado mutacional de BRAF o expresión de PD-L1 en el tumor.

4.6.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica

No disponemos todavía de resultados comparativos de Nivolumab con QT o Ipilimumab a largo plazo en términos de supervivencia, SLP o respuesta para poder contestar a esta pregunta con precisión. Sin embargo, los datos reportados de los estudios de registro CA209-066 y CA209-037 son relevantes desde el punto de vista clínico; además los resultados de supervivencia de Nivolumab del ensayo fase I indican un mayor porcentaje de respuestas y de pacientes vivos al año, 2 años y 3 años si se realiza una comparación indirecta con los datos que disponemos de Ipilimumab, el otro inmunomodulador que ha demostrado aumentar la supervivencia en pacientes con melanoma metastático. Los datos históricos para QT indican que no impacta en la supervivencia de los pacientes con melanoma; y las respuestas son bajas y de corta duración.

4.7. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.7.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

Los efectos adversos más frecuentes asociados con la administración de Nivolumab, de cualquier grado, fueron fatiga, rash, náuseas, diarrea, prurito, anemia, tos y disnea. Los efectos adversos relacionados más frecuentes: fatiga, prurito, náuseas, diarrea y rash. Los efectos adversos de naturaleza inmune de cualquier grado más frecuentes incluyeron por orden: cutáneos, gastro-intestinales, endocrinopatías, hepatitis, pneumonitis y nefritis.

Las causas más frecuente de suspensión del tratamiento con Nivolumab en los estudios CA209-037 y CA209-066 fue progresión de la enfermedad neoplásica. En el estudio CA209-037 hubo un exceso de eventos cardíacos en el brazo de Nivolumab comparado con QT (12.7 vs 0%) que dieron lugar a la discontinuación del tratamiento. En los dos

estudios, una menor proporción de efectos adversos dieron lugar a la discontinuación del tratamiento en el brazo de Nivolumab comparado con QT. La mayoría de las muertes durante los tres primeros meses de tratamiento se han atribuido a progresión de la enfermedad.

El perfil de seguridad de Nivolumab es consistente en los tres estudios revisados (CA209-003, CA209-037, CA209-066) y favorable para Nivolumab, con la mayoría de efectos adversos de grado leve-moderado y manejable.

Tabla 6. Resultados de toxicidad grado 3-4 y otras toxicidades grado 2 relevantes en el estudio: Referencia: Robert et al. N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):374-5

<i>Toxicidad grado 3-4</i>	<i>Fármaco/Régimen en investigación N (%) NIVOLUMAB</i>	<i>Fármaco/Régimen control N (%) DTIC</i>	<i>Comentarios</i>
Cualquier efecto adverso (EA)	34%	38%	
Toxicidad relac con el tto	11.7%	17.6%	
HEMATOLÓGICA			
-Anemia	0	4.4%	
- Neutropenia	0	4.9%	
- Neutropenia febril			
- Trombopenia			
NO HEMATOLÓGICA			
Fatiga	0	1%	
Prurito	0.5%	0	
Nauseas	0	0	
Diarrea	1%	0.5%	
Rash	0.5%	0	
Vitiligo	0	0	
Estreñimiento	0	0	
Astenia	0	0.5%	
Vómitos	0.5%	0.5%	
EA que ha llevado a suspensión tto	6.8%	11.7%	
SAEs	31.1%	38%	
SAEs relacionados con tto	9.2%	8.8%	

Efectos adversos de especial interés: Inmunorelacionados. Robert et al. N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):374-5

Organ category Select adverse event term, n (%)	Nivolumab N=206		Dacarbazine N=205	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Gastrointestinal	35 (17.0)	3 (1.5)	32 (15.6)	1 (0.5)
Diarrhea	33 (16.0)	2 (1.0)	32 (15.6)	1 (0.5)
Colitis	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0
Frequent bowel movement	2 (1.0)	0	0	0
Hepatic	7 (3.4)	3 (1.5)	8 (3.9)	2 (1.0)
ALT increased	3 (1.5)	2 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.5)
AST increased	2 (1.0)	1 (0.5)	4 (2.0)	1 (0.5)
Blood bilirubin increased	2 (1.0)	0	1 (0.5)	0
Pulmonary	3 (1.5)	0	0	0
Pneumonitis	3 (1.5)	0	0	0
Renal	4 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Renal failure	2 (1.0)	0	0	0
Blood creatine increased	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
Renal failure acute	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
Skin	77 (37.4)	3 (1.5)	29 (14.1)	0
Pruritus	35 (17.0)	1 (0.5)	11 (5.4)	0
Rash	31 (15.0)	1 (0.5)	6 (2.9)	0
Vitiligo	22 (10.7)	0	1 (0.5)	0
Endocrine	15 (7.3)	2 (1.0)	1 (0.5)	0
Hypothyroidism	9 (4.4)	0	1 (0.5)	0
Hyperthyroidism	7 (3.4)	0	0	0
Diabetes mellitus	1 (0.5)	0	0	0
Hypophysitis	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
*Select adverse events are those with potential immunological etiology Three of the most frequently reported preferred terms in each select adverse event organ category are listed here. ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase				

4.7.3. Poblaciones especiales

- Pacientes con M1 SNC y leptomenígeas: En los estudios de registro CA209-037 y CA209-066 se excluyeron a los pacientes con M1 cerebrales activas o M1 leptomenígeas. Se permitió la inclusión de pacientes con antecedente de M1 SNC tratadas (sin especificar tipo de tratamiento) y sin evidencia de progresión por RM durante al menos 8 semanas después de terminarse el tratamiento. Si precisaban tratamiento corticoideo debía ser una dosis de prednisona $\leq 10\text{mg}$ o equivalente estable o en descenso al menos 2 semanas antes de recibir Nivolumab. En el estudio CA209-066, 7 pacientes (3.3%) en el brazo de DTIC y 8 pacientes (3.8%) en el brazo de Nivolumab presentaban antecedente de M1 SNC. En el estudio CA209-037, 53 pacientes (19%) en el brazo de Nivolumab y 18

pacientes (14%) en el brazo de QT presentaban antecedente de M1 cerebrales. El análisis de subgrupos para respuesta objetiva en pacientes con M1 SNC de Nivolumab frente a QT no mostraba diferencias (EPAR nivolumab), aunque el tamaño de la muestra es pequeño. No disponemos de datos adicionales de eficacia de Nivolumab en esta población de pacientes.

- Pacientes con melanoma ocular: Los pacientes con diagnóstico de melanoma ocular se excluyeron de los ensayos de registro CA209-037 y CA209-066. Por lo tanto, no disponemos de datos de eficacia de Nivolumab en esta población.
- Pacientes con melanoma de mucosas: Se permitió la inclusión de estos pacientes en los dos estudios de registro. No disponemos de datos de eficacia segregados en esta población.
- Pacientes ancianos (≥ 75 años): Representan un 14 y 13% de los pacientes incluidos en los estudios CA209-066 y CA209-037, respectivamente. En el análisis de subgrupos para respuesta objetiva en el estudio CA209-037 sugiere que la actividad de Nivolumab y QT es independiente de la edad. Este análisis no aporta información del efecto de estos tratamientos en los mayores de 65 ni 75 años, posiblemente porque los casos son escasos.
- Datos en pacientes con otros factores de mal pronóstico (LDH $> 2 \times$ LSN y PS >1) están infra-representados en los dos estudios de registro para obtener conclusiones.
- Existe una falta de información sobre la seguridad de Nivolumab en pacientes con enfermedades autoinmunes, pacientes en tratamiento con inmunosupresores sistémicos y pacientes que han presentado toxicidades graves con Ipilimumab y son candidatos a tratamiento con Nivolumab. En estas situaciones se debería evaluar cuidadosamente la administración de Nivolumab en estos pacientes

5. CONCLUSIONES

El estudio en primera línea CA209-066 ha demostrado que Nivolumab prolonga la SG, SLP y aumenta la tasa de respuestas objetivas en pacientes con melanoma metastático BRAF WT. El estudio CA209-037 aporta evidencia de que Nivolumab aporta un beneficio clínicamente significativo en términos de respuestas objetivas y duración de la respuesta a pacientes que han progresado a Ipilimumab y para pacientes BRAFV600, que además han progresado a un inhibidor de BRAF. El valor predictivo y pronóstico de la expresión de PD-L1 en melanoma es indeterminado. Los datos de eficacia en la población de pacientes con melanoma BRAFV600 son limitados. Dado que el mecanismo de acción de Nivolumab parece independiente de BRAF, con los datos disponibles y las opciones de tratamiento limitadas en melanoma metastático se puede asumir que estos pacientes también se beneficiarán de Nivolumab. Los datos de SG y SLP en los dos estudios son inmaduros por lo que el CHMP ha impuesto una serie de medidas post-comercialización a presentar como condición a la autorización que incluye la actualización de los datos de

eficacia, que serán necesarios para aclarar las dudas de uso que plantea nivolumab en algunos grupos de pacientes con los datos disponibles en el momento de realizar este informe.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de Nivolumab para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastático tanto en pacientes sin tratamiento previo como los que han recibido tratamiento previo con Ipilimumab e inhibidores de BRAF si melanoma BRAF mutado.

El valor predictivo y pronóstico de la expresión de PD-L1 en melanoma es indeterminado, por lo que no se puede recomendar su determinación para la selección de pacientes para tratamiento.

Para los pacientes con melanoma BRAFV600 sin tratamiento previo, los inhibidores de BRAF en monoterapia o en combinación con inhibidores de MEK poseen un mayor nivel de evidencia en esta población. La secuencia óptima de tratamiento en estos pacientes con terapia antiBRAF e inmunoterapia no está determinada. Disponemos de datos limitados de la eficacia de Nivolumab en esta población. Sin embargo los pacientes con un PS0-1, asintomáticos o mínimamente sintomáticos y/o signos que sugieran una evolución lenta de la enfermedad podrían ser candidatos a terapia antiBRAF o Nivolumab de inicio.

Existe incertidumbre del beneficio de Nivolumab en pacientes con M1 SNC y no existen datos suficientes para recomendar su uso en pacientes con M1 leptomeníngicas en la fecha de elaboración de este documento porque los datos de eficacia son muy escasos en esta población.

No existen datos suficientes como para establecer recomendaciones de uso en pacientes con melanoma uveal o de mucosas.

7. BIBLIOGRAFÍA

Cancer Research UK. Skin cancer incidence statistics. 2014. Available at

<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/skin/incidence/uk-skin-cancer-incidence-statistics>.

Informe Nivolumab EMA/CHMP (16/7/2015):

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003985/human_med_001876.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urban WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711-23.

Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2517-26.

Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthi S, Grosso JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton JM. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366(26):2455-65.

Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, Brahmer JR, Lawrence DP, Atkins MB, Powderly JD, Leming PD, Lipson EJ, Puzanov I, Smith DC, Taube JM, Wigginton JM, Kollia GD, Gupta A, Pardoll DM, Sosman JA, Hodi FS. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 1;32(10):1020-30.

Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzechowska E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalicioiu C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):320-30.

Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH Jr, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski B, Bryce A, Svane IM, Grob JJ, Krackhardt AM, Horak C, Lambert A, Yang AS, Larkin J. 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 Apr;16(4):375-84.

Larkin J, Lao CD, Urban WJ, McDermott DF, Horak C, Jiang J, Wolchok JD. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2015 Jul 1;1(4):433-40.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):23-34.

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, Chiarion-Sileni V, Lebbe C, Mandalà M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JB, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Kovalenko N, Mohr P, Probstach V, Schadendorf D, Nathan P, Robert C, Ribas A, DeMarini DJ, Irani JG, Casey M, Ouellet D, Martin AM, Le N, Patel K,

Flaherty K. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med. 2014 Nov 13;371(20):1877-88.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Participación en advisory boards, presentaciones remuneradas y viajes a congresos financiados por BMS, MSD, Roche, GSK-Novartis.

9. ALEGACIONES

10. ANEXOS