

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo[®]) en combinación con ipilimumab (Yervoy[®]) en melanoma avanzado

IPT, 59/2018. V1

Fecha de publicación: 8 de noviembre de 2018[†]

El melanoma es la forma más agresiva de cáncer de piel. La tasa ajustada de incidencia de melanoma en España es de 5,2 por cada 100.000 habitantes/año (1). Aproximadamente, la mitad de los casos afecta al grupo de edad comprendido entre los 35 y 65 años, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 44 años y una incidencia máxima a partir de los 65 años. La incidencia se ha visto incrementada en las últimas décadas de manera continua y afecta a todas las edades (2). El 95% de los casos son melanomas cutáneos, siendo de “novo” un 75% de ellos, mientras que el 25% restante lo hace sobre un nevus previamente presente. El pronóstico del melanoma depende en gran parte del estadio en que se encuentre. Aproximadamente el 85% de los melanomas diagnosticados son localizados, siendo solo un 5% los que se diagnostican en estadio metastásico de inicio. La tasa de supervivencia para los pacientes con enfermedad localizada y tumores de ≤ 1 mm de Breslow, es mayor del 90%. El porcentaje de pacientes con estadio avanzado se sitúa en torno a un 15% de los pacientes diagnosticados de melanoma (3-5). La enfermedad avanzada no solo conlleva asociados síntomas físicos, sino que supone también un sufrimiento emocional para el enfermo. El tratamiento establecido para el melanoma avanzado incluye cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica. La resección total de metástasis aisladas y restringidas a un único lugar anatómico puede, en algunos casos, prolongar significativamente la supervivencia. La radioterapia paliativa estaría indicada en el alivio sintomático de las metástasis cerebrales, tejido óseo y vísceras. La terapia sistémica consiste en:

- Inmunoterapia: nivolumab, ipilimumab y pembrolizumab.
- Quimioterapia: dacarbazina, fotemustina, o medicamentos que, aunque carecen de la indicación en melanoma, son utilizados en mayor o menor medida en nuestro entorno, como temozolomida o carboplatino-paclitaxel.
- Terapia dirigida frente a BRAF y MEK: vemurafenib, dabrafenib, trametinib y cobimetinib.

NIVOLUMAB (OPDIVO[®])

Nivolumab en monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos (6). Un Informe de Posicionamiento Terapéutico evalúa el uso de nivolumab en monoterapia para el tratamiento de melanoma avanzado (7). El presente informe se centrará en la terapia de combinación de nivolumab + ipilimumab.

Según lo establecido en ficha técnica, solamente se ha establecido un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) para la combinación de nivolumab con

ipilimumab respecto a nivolumab en monoterapia en los pacientes con baja expresión de PD-L1 en el tumor (6).

Nivolumab se presenta como concentrado de 10mg/ml para solución para perfusión en viales de 4 y 10 ml (6). Mientras que ipilimumab se presenta como concentrado de 5 mg/ml para solución para perfusión en viales de 10 y 40 ml (8).

La dosis recomendada es 1mg/kg de nivolumab, administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas para las primeras 4 dosis en combinación con 3 mg/kg de ipilimumab administrado por vía intravenosa durante 90 minutos. Después se continúa con una segunda fase en la que se administran como monoterapia 240 mg de nivolumab cada 2 semanas durante 30 minutos, por vía intravenosa o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos por vía intravenosa. El tratamiento se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente no tolere el tratamiento (6). No se recomienda la escalada de la dosis ni su reducción. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la dosificación de acuerdo con la seguridad y la tolerabilidad individual. Cuando se administra nivolumab en combinación con ipilimumab, si se interrumpe la administración de uno de los medicamentos el otro también se debe interrumpir (6).

Farmacología

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T y es crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria en condiciones fisiológicas (6).

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG1 κ) inhibidor del punto de control inmunológico CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4). Ipilimumab bloquea las señales inhibitorias de las células-T inducidas a través de la vía CTLA-4 y aumenta el número de células-T efectoras que se movilizan para dirigir un ataque inmune dirigido a las células-T contra las células tumorales (8).

La combinación de nivolumab (anti-PD-1) e ipilimumab (anti-CTLA-4) produjo una mejora en la respuesta antitumoral en melanoma metastásico. En modelos de tumores sinérgicos murinos, el doble bloqueo de PD-1 y CTLA-4 dio como resultado una actividad antitumoral sinérgica (6).

Eficacia

Los datos clínicos de eficacia de nivolumab en combinación con ipilimumab para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos provienen de un ensayo clínico fase 2 (CheckMate 069) y un ensayo clínico fase 3 (CheckMate 067). Este último compara ipilimumab en monoterapia con el régimen combinado y con nivolumab en monoterapia, aunque sin preespecificar la comparación entre el régimen combinado y nivolumab. Sin embargo, para el posicionamiento de esta combinación, el interés se centra precisamente en su comparación con la inmunoterapia estándar, representada por nivolumab en una de las ramas de este ensayo.

Estudio principal: CheckMate 067 (Fase III)

El estudio CheckMate 067 fue un ensayo clínico fase III, doble ciego que incluyó pacientes adultos con melanoma irreseccable confirmado o melanoma metastásico. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab en combinación con ipilimumab, nivolumab en monoterapia, o ipilimumab en monoterapia (9,10).

Se incluyeron pacientes en estadio III o IV según el sistema de estadiación American Joint Committee on Cancer (AJCC), con estado funcional ECOG 0 o 1 y que no habían recibido tratamiento sistémico previo para el tratamiento del tumor. Si se incluyeron pacientes que habían recibido tratamiento adyuvante o neoadyuvante

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 25 de septiembre de 2018.

al menos 6 semanas antes de la aleatorización. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales activas o leptomeningeas, melanoma ocular, enfermedad autoinmune activa, pacientes en tratamiento con corticosteroides u otra medicación inmunosupresora y pacientes que hubiesen recibido tratamiento previo con anti-PD-1 o terapias dirigidas a la estimulación de células T u otros puntos de control inmunitario.

Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con la expresión de PD-L1 ($\geq 5\%$ vs. $<5\%$) (determinada en la membrana celular del tumor mediante el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx), el estado BRAF V600 (mutación positiva vs. nativo) y el estadio M (M0/M1a/M1b vs M1c) según el sistema de clasificación del AJCC.

En el brazo de la combinación se administró nivolumab 1 mg/kg durante 60 minutos e ipilimumab 3 mg/kg durante 90 minutos cada 3 semanas para las 4 primeras dosis. Después se administró nivolumab 3 mg/kg en monoterapia cada 2 semanas, si bien, recientemente se han modificado las recomendaciones posológicas para nivolumab. En el brazo que recibió nivolumab en monoterapia se administró 3 mg/kg de fármaco cada dos semanas y placebo cada tres semanas para las 4 primeras dosis. En el brazo que recibió ipilimumab en monoterapia se administró ipilimumab 3mg/kg cada 3 semanas para un total de 4. En los tres brazos se administró placebo para preservar el cegamiento. Los pacientes podían continuar con el tratamiento de estudio más allá de la progresión si el investigador consideraba que había beneficio clínico. No se permitió la escalada o reducción de dosis.

El objetivo principal del estudio fue comparar nivolumab en monoterapia frente a ipilimumab en monoterapia y comparar la combinación nivolumab + ipilimumab frente a ipilimumab en monoterapia. Adicionalmente, a solicitud del CHMP, se realizaron análisis comparativos de la administración de nivolumab + ipilimumab frente a nivolumab en monoterapia que tuvieron carácter exploratorio.

Inicialmente el estudio fue diseñado tomando como variable principal la supervivencia global (SG). Sin embargo, posteriormente se modifica tomando las variables principales coprimarias SG y supervivencia libre de progresión (SLP) medida por el investigador. Esta modificación no altera la conducción del estudio pero implica cambios en el plan de análisis estadístico (el error tipo I del 0,05 se reparte entre las dos variables coprimarias asignándole 0,04 a la SG y 0,01 a la SLP). En el momento de esta modificación ya habían recibido tratamiento todos los pacientes incluidos en el estudio (N=945), y se realiza una revisión retrospectiva adicional por un radiólogo independiente de las imágenes para evaluar la progresión. La SLP se definió como, el tiempo desde la aleatorización hasta progresión documentada del tumor evaluada por el investigador de acuerdo a criterios RECIST 1.1 o muerte por cualquier causa, y la SG como el tiempo desde la aleatorización hasta muerte por cualquier causa.

Las variables secundarias evaluadas fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO), definida como el número de sujetos con respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) dividida por el número de individuos aleatorizados en cada grupo de tratamiento. Además, se realizaron algunos análisis exploratorios como la duración de la respuesta objetiva (DR) y el tiempo hasta respuesta objetiva, y se investigó la actividad de los tratamientos para distintos puntos de corte del nivel de expresión de PD-L1. Las evaluaciones del tumor se hicieron 12 semanas después de la aleatorización, cada 6 semanas durante el primer año y cada 12 semanas posteriormente.

También se midió la calidad de vida relacionada con la salud a través del cuestionario de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30.

El análisis principal de eficacia se llevó a cabo en la población ITT de acuerdo con la revisión del investigador, incluyendo todos los pacientes que se sometieron a aleatorización. Los pacientes que recibieron una o más dosis del fármaco del estudio se incluyeron en los análisis de seguridad.

Se incluyeron un total de 945 pacientes; 314 en el brazo de la combinación, 316 en el de nivolumab en monoterapia y 315 en el de ipilimumab en monoterapia de los que el 99,2% recibió tratamiento, 313 en el brazo de combinación, 313 en el de nivolumab y 311 en el de ipilimumab. Las características basales de los pacientes fueron similares en los tres grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 61 años y el 65% de la población fueron hombres. El estado funcional ECOG fue de 0 y 1 en el 73% y 27% de los pacientes, respectivamente. El 93% presentaba estadio IV de la enfermedad. El 22% de los pacientes había recibido tratamiento adyuvante previo. El 58% presentaba estadio M1c, el 32% tenía mutación BRAF positiva, y el 26,5% presentaba una expresión de PD-L1 igual o superior al 5%.

El 4% tenía historia de metástasis cerebrales y el 36% de los pacientes presentaba niveles de LDH por encima del límite superior de normalidad al entrar en el estudio.

Los datos de eficacia están referidos a dos cierres de la base de datos uno a 13 de septiembre de 2016 con un seguimiento de dos años y otro a 24 de mayo de 2017 con datos actualizados solo para supervivencia global y seguimiento de tres años.

La comparación de SG de la combinación frente a ipilimumab solo, mostró un beneficio significativo, con HR de 0,55 (IC95% 0,45-0,69). Frente a nivolumab solo -comparación no preespecificada-, la combinación obtuvo un HR de 0,85 (IC95% 0,68-1,07), sin llegar a mostrar beneficio estadísticamente significativo. Los datos de supervivencia global se resumen en la Tabla 1 y la Figura 1.

La mediana de SLP fue de 11,7, 6,9 y 2,9 meses en los brazos de la combinación, de nivolumab y de ipilimumab, respectivamente. En el brazo de la combinación frente a nivolumab (análisis no preespecificado) se obtuvo HR=0,76 (IC95% 0,62-0,94), en el brazo combinación frente a ipilimumab un HR=0,42 (IC99,5% 0,342-0,51; $p<0,0001$), y entre ambos fármacos en monoterapia HR=0,54 (IC99,5% 0,45-0,66; $p<0,0001$). Dichos resultados alcanzaron el nivel de significación estadística preespecificado en el caso de las comparaciones entre la combinación e ipilimumab y en el de las dos monoterapias entre sí. (Figura 2).

Tabla 1. Supervivencia global con seguimiento de 3 años

	NIVO N = 316	NIVO+IPI N = 314	IPI N = 315
Overall Survival			
Events, n (%)	158 (50.0)	139 (44.3)	206 (65.4)
Median OS (95% CI), months ^a	37.59 (29.08, NA)	NA (38.18, NA)	19.94 (16.85, 24.61)
HR (95% CI)	0.65 (0.53, 0.80) ^b	0.55 (0.45, 0.69) ^c	
Stratified log-rank test p-value ^d	<0.0001	<0.0001	
HR (95% CI)		0.85 (0.68, 1.07) ^e	
OS Rate at 6 months (95% CI)	0.85 (0.81, 0.89)	0.86 (0.81, 0.89)	0.82 (0.78, 0.86)
OS Rate at 12 months (95% CI)	0.74 (0.69, 0.79)	0.73 (0.68, 0.78)	0.67 (0.61, 0.72)
OS Rate at 24 months (95% CI)	0.59 (0.53, 0.64)	0.64 (0.59, 0.69)	0.45 (0.39, 0.50)
OS Rate at 36 months (95% CI)	0.52 (0.46, 0.57)	0.58 (0.52, 0.63)	0.34 (0.29, 0.39)

^a Based on Kaplan-Meier estimate. NA - not available/not estimable

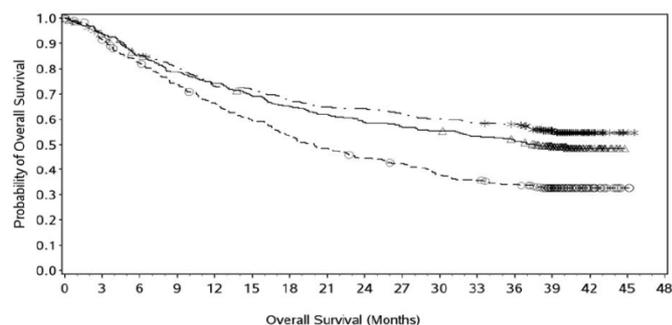
^b Stratified Cox proportional hazard model. Ratio of NIVO over IPI.

^c Stratified Cox proportional hazard model. Ratio of NIVO+IPI over IPI.

^d Log-rank Test stratified by PD-L1 status, BRAF status, and M stage at screening as entered into the IVRS.

^e Stratified Cox proportional hazard model. Hazard Ratio is NIVO+IPI over NIVO.

Figura 1: Curva de supervivencia global



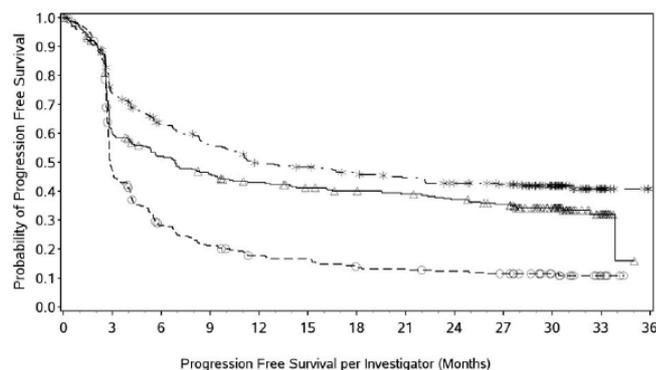
Number of Subjects at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Nivolumab	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	171	163	156	120	28	0	0
Nivolumab + Ipilimumab	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	186	180	177	131	27	3	0
Ipilimumab	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	113	107	100	68	20	2	0

— Nivolumab (events: 158/316), median and 95% CI: 37.59 (29.08, N.A.)
 - - - Nivolumab + Ipilimumab (events: 139/314), median and 95% CI: N.A. (38.18, N.A.)
 - - - Ipilimumab (events: 206/315), median and 95% CI: 19.94 (16.85, 24.61)

Nivolumab vs Ipilimumab - hazard ratio and 95% CI: 0.65 (0.53, 0.80)
 Nivolumab + Ipilimumab vs Ipilimumab - hazard ratio and 95% CI: 0.55 (0.45, 0.69)
 Nivolumab + Ipilimumab vs Nivolumab - hazard ratio and 95% CI: 0.85 (0.68, 1.07)

Symbols represent censored observations.
 Hazard ratios are estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a single covariate, stratified by PD-L1 status, BRAF status and M stage at screening as entered into the IVRS.

Figura 2. Supervivencia libre de progresión en la población general del estudio



Number of Subjects at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Nivolumab	316	178	151	132	120	112	107	103	97	88	62	16	0
Nivolumab + Ipilimumab	314	218	176	156	137	132	125	118	110	104	71	16	0
Ipilimumab	315	136	77	58	46	43	35	33	30	27	16	5	0

— Nivolumab (events: 195/316), median and 95% CI: 6.87 (4.34, 9.46)
 - - - Nivolumab + Ipilimumab (events: 169/314), median and 95% CI: 11.73 (8.90, 21.88)
 - - - Ipilimumab (events: 253/315), median and 95% CI: 2.86 (2.79, 3.15)

Nivolumab vs Ipilimumab - hazard ratio and 95% CI: 0.54 (0.45, 0.66)
 Nivolumab + Ipilimumab vs Ipilimumab - hazard ratio and 95% CI: 0.42 (0.34, 0.51)
 Nivolumab + Ipilimumab vs Nivolumab - hazard ratio and 95% CI: 0.76 (0.62, 0.94)

Symbols represent censored observations.
 Hazard ratios are estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a single covariate, stratified by PD-L1 status, BRAF status and M stage at screening as entered into the IVRS.

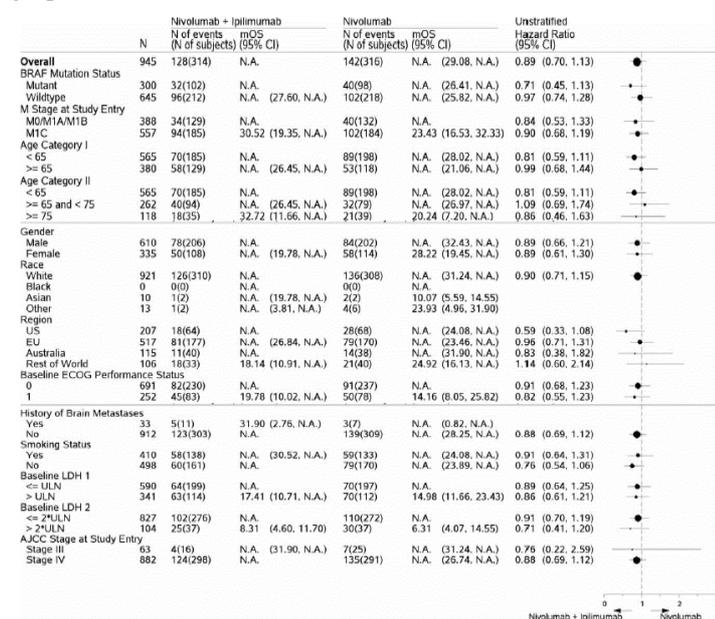
En los grupos de la combinación, nivolumab e ipilimumab, un 42%, 56%, y 73% de los pacientes, respectivamente, recibieron terapia sistémica postprogresión.

La TRO fue de 58,9%, 44,6% y 19% para los brazos de combinación, nivolumab e ipilimumab respectivamente. Las respuestas completas se consiguieron en el 19%, 16% y 5% para los mismos grupos de tratamiento. La mediana de DR en el brazo de combinación no se había alcanzado en el brazo de combinación en la última actualización de resultados. Las medianas de DR en los brazos de nivolumab e ipilimumab en monoterapia fue de 31,1 y 18,2 meses, respectivamente. La mediana de tiempo hasta respuesta fue de aproximadamente 3 meses en todos los grupos de tratamiento.

Se realizó un análisis multivariante para explorar el efecto de las diferentes variables sobre la SG, ajustando los diversos factores pronósticos potenciales mediante una regresión de Cox. Se incluyeron como potenciales predictores la expresión de PD-L1 (con punto de corte del 1%), mutación BRAF, tipo de estadio metastático (M0, M1a, M1b y M1c), sexo, raza, edad, región, estadio funcional (ECOG), historial de metástasis cerebrales, tabaquismo, LDH y estadio III versus IV según la clasificación AJCC. El estadio funcional ECOG, la expresión de PD-L1, el tipo de estadio metastático, sexo, estado mutacional de B-RAF y LDH fueron predictores significativos de resultado para SG con independencia del tipo de tratamiento administrado.

El la figura 3 se muestra el análisis de SG por subgrupos para la comparación de la combinación con nivolumab en monoterapia.

Figura 3: Forest plot del efecto del tratamiento en SG en los grupos definidos



Análisis de subgrupos preespecificado según expresión de PD-L1:

La eficacia por expresión de PD-L1 con un punto de corte del 5% que se usó para estratificar es uno de los objetivos secundarios del estudio. El 89,2% de los pacientes tenían muestras validas para la determinación de PD-L1 que fue > 1% en el 58,1% de los pacientes y >5% en el 26,5% de los pacientes.

Los resultados de SG de la combinación frente a nivolumab en monoterapia fueron consistentes para los distintos puntos de corte de PD-L1 (Figuras 4 y 5).

Figura 4: SG en función de expresión de PD-L1 punto de corte 1%

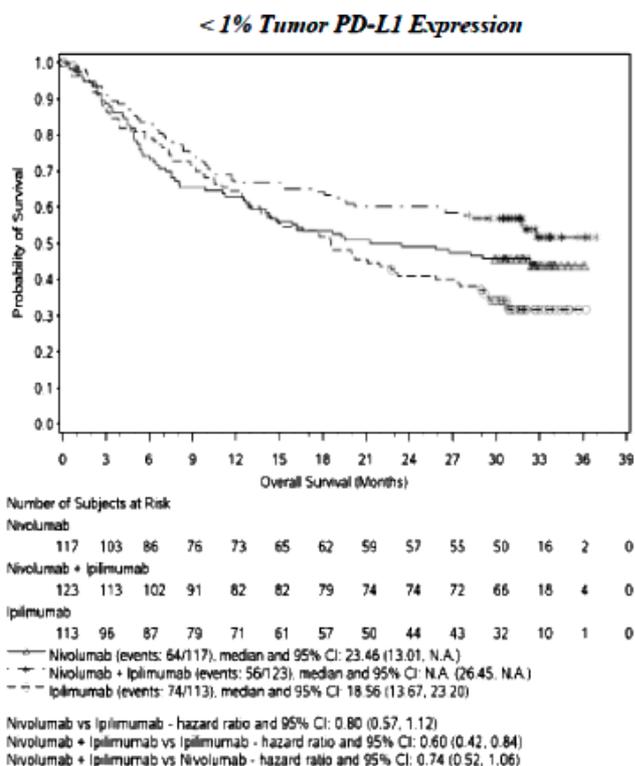
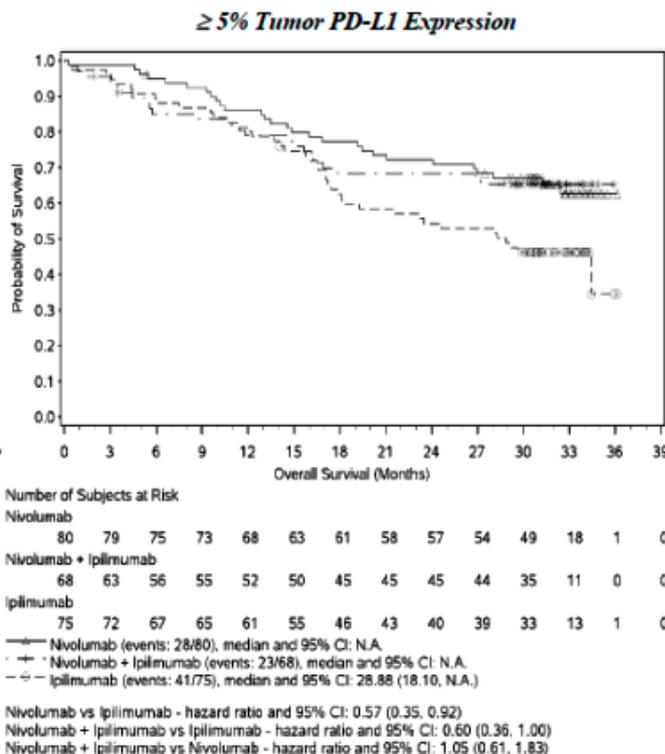
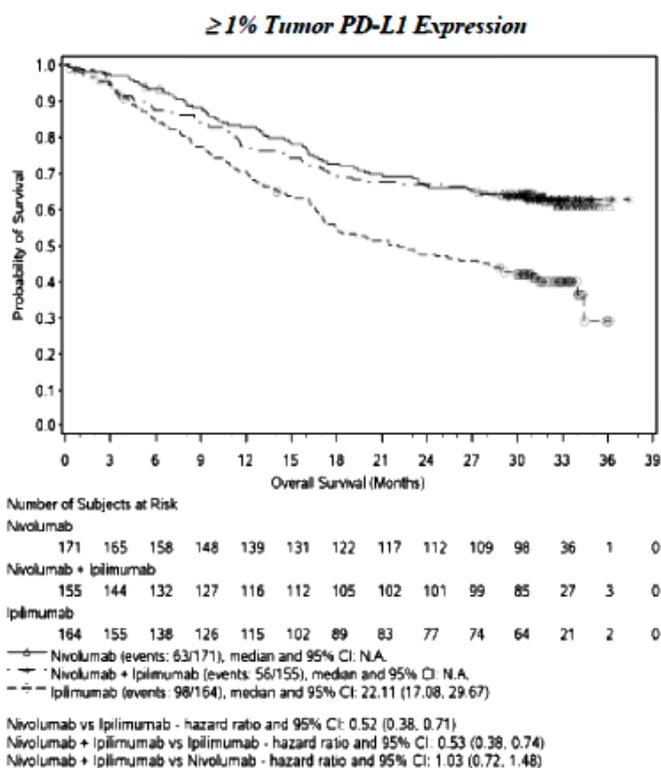
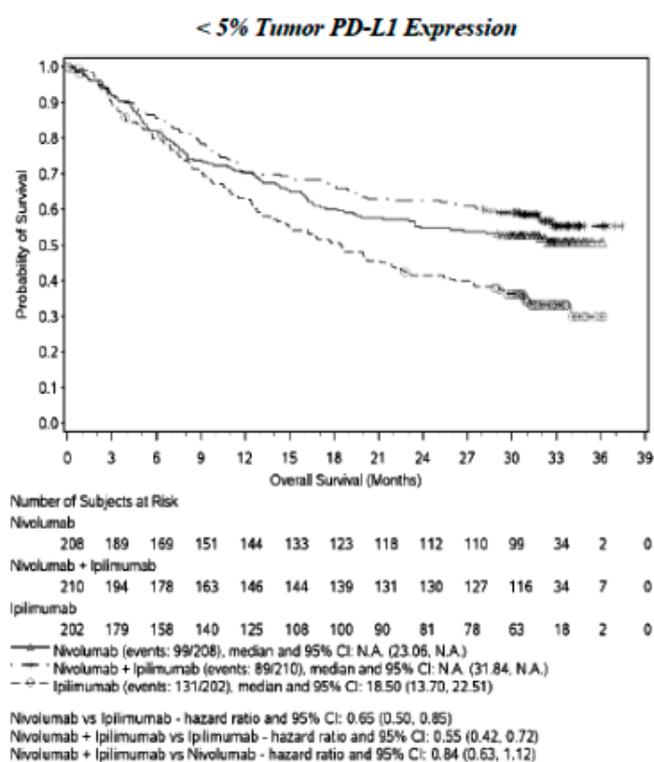


Figura 5: SG en función de expresión de PD-L1 punto de corte 5%



En la última actualización de datos de supervivencia, la HR para PD-L1 <1% es de 0,70 (IC95% 0,49-0,99) y para PD-L1 >1%, de 1,02 (IC95% 0,73-1,43). En el caso del punto de corte del 5%, la HR para PD-L1 <5% es de 0,82 (IC95% 0,62-1,08) y para PD-L1 >5% 0,99 (IC95% 0,59-1,67).

Los análisis de curvas ROC para TRO y SG no lograron identificar ningún punto de corte de nivel de expresión tumoral de PD-L1 que maximizara la sensibilidad y especificidad de este test para ninguna de las dos variables, lo que sugiere que este factor de forma aislada podría no ser un buen predictor para dichas variables (9).

La calidad de vida relacionada con la salud se deterioró en los tres brazos de tratamiento, siendo menos pronunciado el deterioro en el brazo de nivolumab en monoterapia. Se realizaron análisis adicionales considerando los factores pronósticos identificados, pero ninguno de ellos alcanzó significación estadística en la comparación de nivolumab frente a la combinación. Se aproximaban a la significación el nivel de LDH muy elevado mayor de 2 veces LSN y la mutación de B-RAF que favorecían el tratamiento combinado con HR de 0,71 (IC95% 0,41-1,20) y 0,71 (IC95% 0,45-1,13) respectivamente.

Estudio de soporte: CheckMate 069 (Fase II)

El estudio CheckMate 069 fue un estudio fase II, aleatorizado, doble ciego que comparó la combinación de nivolumab e ipilimumab frente a ipilimumab en monoterapia. El estudio incluyó pacientes adultos con melanoma irrecesable confirmado en estadio III o IV según el sistema de estadificación AJCC y estado funcional ECOG 0 o 1 que no habían recibido tratamiento previo. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales activas o metástasis leptomeningeas y aquellos con melanoma ocular. Los pacientes se estratificaron según estatus mutacional BRAF. El análisis principal evaluó la tasa de respuesta objetiva (TRO) determinada por el investigador en pacientes con melanoma BRAF nativo. Las variables secundarias analizadas fueron TRO en todos los sujetos aleatorizados, SLP en la población BRAF nativo y SLP en todos los sujetos aleatorizados. Adicionalmente, se evaluaron de manera exploratoria la supervivencia global (SG), la duración de la respuesta y el tiempo hasta la respuesta (11).

En el brazo de la combinación se administró nivolumab 1mg/Kg durante 60 minutos e ipilimumab 3 mg/Kg durante 90 minutos tras la infusión de nivolumab. Tras la cuarta dosis de ambos fármacos (Fase de inducción) se discontinuaba ipilimumab y se administraba nivolumab en monoterapia 3 mg/Kg una vez cada dos semanas (Fase de mantenimiento). En el grupo de monoterapia con ipilimumab se empleó el mismo esquema excepto nivolumab, que se reemplazó por placebo durante las fases de mantenimiento e inducción.

Los pacientes con la valoración de progresión de enfermedad podían ser tratados más allá de progresión (manteniendo el cegamiento) o discontinuar la terapia de estudio. Posteriormente, el grupo de tratamiento con ipilimumab tenía la opción de recibir nivolumab cada dos semanas hasta posterior progresión de la enfermedad.

Se realizó una evaluación de la progresión del tumor de acuerdo con los criterios RECIST v1.1 en la semana 12 y cada 6 semanas durante el primer año y después cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad.

Se incluyeron un total de 142 pacientes; 95 en el brazo combinación y 47 en el comparador. La mediana de SLP en la población general fue de 8,6 meses (IC95%: 7,03-NA) y de 3,7 meses (IC 95%: 2,76-5,13) para los brazos de combinación e ipilimumab en monoterapia, respectivamente (HR: 0,38; IC95%: 0,23-0,63).

La TRO en la población global fue del 55,8% (IC95%: 54,2-66,0) vs. 8,5% (IC95%: 2,-20,4) en el brazo combinación y en el de ipilimumab en monoterapia respectivamente. La tasa de respuesta completa (RC) fue 16,8% vs. 0% en el brazo combinación y en el de ipilimumab en monoterapia, respectivamente.

La mediana de SG para el total de pacientes no se había alcanzado en ninguno de los brazos. Un análisis de resultados presentado con posterioridad mostró una tasa de SG a los 12 meses del 79% (IC95%: 67%-87%) y del 62% (IC95%: 44%-75%) para el brazo combinación y el comparador, respectivamente. A los 18

meses la tasa de SG fue del 73% (IC95%: 61%- 82%) y del 56% (IC95%: 39%-70%). El 43,2% de los sujetos BRAF nativo en el brazo de ipilimumab pasaron a recibir nivolumab.

El 77% de los pacientes fue BRAF nativo y el 23% presentaron mutación BRAF positiva. En la población BRAF nativo la TRO fue del 59,7% (IC95%: 47,5-71,1) en el brazo combinación frente al 10,8% (IC95%: 3,0-25,4) en el brazo de ipilimumab. La mediana de SLP en la población BRAF nativo fue de 8,9 meses (IC95%: 7,03-NA) y de 4,7 meses (IC95%: 2,76-5,32) para los brazos de combinación e ipilimumab en monoterapia, respectivamente (HR: 0,40; IC95%: 0,22-0,71). Los resultados fueron similares cuando se analizaron todos los pacientes (BRAF nativo y mutado).

Seguridad

La evaluación de la seguridad se realizó atendiendo a la combinación de datos procedentes de los ensayos clínicos CheckMate067 (n=313), Checkmate069 (n=94) para la combinación nivolumab + ipilimumab y de los ensayos CheckMate067 (n=313), CheckMate066 (n=200) y CheckMate037 (n=268) para nivolumab. Se evaluaron los acontecimientos adversos surgidos hasta 30 días después de la administración de la última dosis. La mediana de duración del tratamiento fue de 2,83 meses en el brazo de combinación, 6,6 meses en el de nivolumab y 3,02 meses en el de ipilimumab. También fueron menores el número de dosis recibidas y de dosis acumuladas en el brazo de la combinación. La mediana de dosis de nivolumab administradas en el brazo de monoterapia fue 15, mientras que en el brazo de la combinación fue 4.

La incidencia de acontecimientos adversos de cualquier grado fue del 99,7% y del 99,4% para nivolumab + ipilimumab y nivolumab en monoterapia, respectivamente de ellos se consideraron relacionados en el fármaco el 95,5% y el 82,1% respectivamente. Sin embargo, los acontecimientos adversos Grado 3-4 fueron considerablemente superiores con el tratamiento en combinación comparado con la monoterapia (68,7% vs. 43,5%) esta diferencia se acentúa mas si consideramos los efectos adversos relacionados con el fármaco (55% vs. 16,3%). Los acontecimientos adversos asociados al tratamiento notificados con mayor frecuencia, independientemente de la gravedad, fueron (nivolumab + ipilimumab vs. nivolumab en monoterapia): diarrea (45,4% vs. 21,4%), fatiga (37,7% vs. 35,5%), prurito (35,8% vs. 21,4%), rash (29,1% vs. 23%), náuseas (28,1% vs. 13,1%), pirexia (19,2% vs. 6,7%), incremento de alanina aminotransferasa (ALT) (18,8% vs. 4,2%), incremento de aspartato aminotransferasa (AST) (18,8% vs. 3,8%), disminución del apetito (19,2% vs. 11,5%), hipotiroidismo (30,7% vs. 16,9%), vómitos (16,0% vs. 7,0%), colitis (12,8% vs. 2,2%), erupción papulomaculosa (12,1% vs. 4,5%), incremento de lipasa (13,7% vs. 4,5%), artralgia (13,4% vs. 9,3%) y dolor de cabeza (10,9% vs. 7,7%). Además, los acontecimientos adversos que se presentaron en Grado 3-4 con mayor frecuencia fueron colitis (8,3% vs. 1%), diarrea (9,6% vs. 2,9%), incremento de ALT (8,6% vs. 1%), incremento de la lipasa (10,9% vs. 3,8%) e incremento de AST (6,1% vs. 1%).

Nivolumab, y su asociación con Ipilimumab, está asociado a la posible aparición de reacciones adversas inmunorelacionadas (colitis/diarrea, hepatitis, endocrinopatías, pneumonitis, nefritis, rash) que normalmente son de grado 1-2, a excepción de las hepatitis. Su incidencia es mayor en los pacientes que reciben la combinación, si bien la mayoría de los efectos adversos inmunorelacionados de Grado 3-4 en pacientes tratados con la combinación se resolvieron siguiendo las guías de manejo en la mayoría de los órganos afectados.

Por otro lado, la frecuencia de interrupción del tratamiento debida a acontecimientos adversos asociados al tratamiento fue muy superior en los pacientes tratados con la combinación (39,6%) frente a la monoterapia (11,5%). La interrupción permanente del tratamiento con nivolumab fue debida a diarrea 2,2% y fatiga o elevación de ALT con un 1% cada una. En el caso de la combinación fue colitis 9,6%, diarrea

8%, elevación de ALT 4,8% y elevación de AST 4,5%. Los pacientes que experimentaron un acontecimiento adverso inmunorelacionado requiriendo dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente) fueron en mayor proporción los pacientes que recibieron el régimen de combinación frente a los que recibieron nivolumab en monoterapia.

La principal causa de muerte registrada fue la progresión de la enfermedad tanto en la población tratada con nivolumab en monoterapia (39,3%) como en la combinación con ipilimumab (34,8%). Se registraron dos muertes asociadas a la toxicidad del tratamiento entre los pacientes tratados con nivolumab + ipilimumab y una entre los pacientes tratados con nivolumab en monoterapia.

No se aprecian diferencias de toxicidad para los diferentes grupos de género, edad, raza, región de tratamiento o expresión de PD-L1.

DISCUSIÓN

En los últimos años se han autorizado para su uso en melanoma avanzado las siguientes terapias con acción sobre el sistema inmunológico: ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab. En la actualidad, las terapias anti PD-1 se consideran superiores a ipilimumab y a quimioterapia para el tratamiento en primera línea del melanoma metastásico, por lo que ambos, nivolumab y pembrolizumab, se consideran los comparadores de interés para el posicionamiento terapéutico de la combinación nivolumab + ipilimumab.

Nivolumab está indicado para su administración en monoterapia para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos. Fue autorizado para su uso en monoterapia en melanoma para el tratamiento del melanoma avanzado en base a dos estudios pivotaes: el estudio CheckMate066 en primera línea de tratamiento y el estudio CheckMate037 en pacientes que habían progresado a otras terapias. El estudio CheckMate066 demostró la superioridad de nivolumab en monoterapia frente a dacarbazina con tasas de SG a los 12 meses de 72,9 (IC95%: 65,5–78,9) y 42,1 (IC95%: 33,0–50,9), respectivamente (HR de mortalidad: 0,42; IC 99,79%: 0,25-0,73). La TRO fue 40% (IC95%: 33,3–47,0) y 29% (IC95% 9,5%-19,4%) para nivolumab y dacarbazina, respectivamente (9).

Nivolumab + ipilimumab fue comparado frente a nivolumab en monoterapia en el ensayo clínico CheckMate 067, aunque ésta comparación se realizó únicamente con carácter exploratorio a solicitud del CHMP. Dicha comparación entre la combinación y nivolumab no alcanza significación estadística [HR=0,85 (IC95% 0,68-1,07)]. La mediana de supervivencia global de la combinación no está alcanzada en el momento de elaboración de este informe.

Los resultados de eficacia en términos de SLP y TRO parecen favorables a la terapia en combinación frente a nivolumab. La mediana de SLP en la población global del estudio fue de 11,7 y de 6,9 meses para los brazos de la combinación y de nivolumab, respectivamente (HR=0,76; IC99,5%: 0,62-0,94). Además, la TRO fue de 58,9% y 44,6% para el brazo de combinación y de nivolumab, respectivamente.

El 56% de los pacientes que recibieron nivolumab recibieron un tratamiento sistémico subsecuente frente a 42% en el brazo de combinación. El tratamiento subsecuente más frecuente en el brazo de nivolumab fue ipilimumab, que representó el 26,3% de los tratamientos de rescate y en el brazo de combinación los tratamientos más utilizados fueron dabrafenib 9,2% y pembrolizumab 39,4%. Se realizó un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta los tratamientos posteriores (se censuraron los pacientes que iniciaban tratamientos posteriores), y en éste la aparente superioridad de supervivencia de la combinación respecto a nivolumab se pierde.

Los análisis multivariantes para supervivencia evidencian que el estado general ECOG, el tipo de enfermedad metastásica, el nivel de

LDH, el estado mutacional de B-RAF y la expresión de PD-L1 influyen la supervivencia con independencia del tipo de tratamiento del paciente por lo que se ha ahondado en el análisis de estos grupos para buscar diferencias que ayuden a la decisión terapéutica.

En pacientes con PD-L1 <1% podría existir un beneficio diferencial en cuanto a supervivencia libre de progresión, si bien resulta dudoso si este posible beneficio se traslada también a supervivencia global. Por una parte, resulta biológicamente plausible que los tumores que no expresan PD-L1 puedan tener un beneficio añadido de la combinación. Por otra parte, los análisis estadísticos actualmente disponibles no permiten establecer conclusiones al respecto. Análisis más maduros de la supervivencia global por subgrupos podrían contribuir a la toma de decisiones en este contexto.

Respecto al estado mutacional de B-RAF, la mutación V600 está presente en el 40-50% de los pacientes, permitiendo a los portadores un tratamiento adicional con inhibidores de B-RAF/MEK de los cuales tenemos dos combinaciones aprobadas en España (trametinib/dabrafenib y cobimetinib/vemurafenib). Varios metaanálisis en red publicados en 2017 sugieren que presentan la misma eficacia en términos de SG que las monoterapias anti PD-1, con resultados aparentemente superiores en términos de SLP y TRP. Debe tenerse en cuenta que no existen estudios comparativos directos y por lo tanto los datos provienen de comparaciones indirectas. Por el contrario, la toxicidad asociada a los inhibidores es superior a la de los fármacos anti PD-1 en monoterapia. El principal punto de controversia en la actualidad respecto a estos tratamientos es cuál es la secuencia óptima de tratamiento entre las dos alternativas.

Se están desarrollando ensayos clínicos que nos permitirán esclarecer la secuencia óptima de utilización de iBRAF+iMEK e inmunoterapia en el tratamiento del melanoma avanzado BRAF mutado. Con los datos disponibles de eficacia (12,13), no es posible establecer diferencias entre las combinaciones de iBRAF+iMEK y la combinación de nivolumab+ipilimumab. La frecuencia de acontecimientos adversos graves, según comparaciones indirectas, fue superior en los pacientes tratados con nivolumab + ipilimumab (68%) frente a aquellos tratados con dabrafenib + trametinib (54%) o vemurafenib + cobimetinib (34%).

Desde el punto de vista clínico se han identificado varias poblaciones de pacientes que tienen mal pronóstico cuando son tratados con fármacos anti PD-1 en monoterapia, entre ellas se encuentran los pacientes con metástasis cerebrales, los pacientes con elevaciones de LDH de más de dos veces el límite superior de la normalidad, los pacientes con melanoma de mucosas y los pacientes con melanoma uveal.

En 2017 se comunicaron dos estudios de la combinación de ipilimumab más nivolumab en pacientes con metástasis cerebrales. El primero es un estudio fase II realizado en 94 pacientes con metástasis cerebrales de entre 0,5 y 3 cm de diámetro máximo y asintomáticas. Los pacientes podían haber recibido tratamiento con inhibidores de BRAF/MEK previamente y radioterapia en tres o menos lesiones, pero tenía que haber lesiones sin irradiar. Los pacientes tenían bajo volumen tumoral con 3 o más lesiones en el 22%. Se observaron respuestas intracraneales en el 55% de los pacientes y con un seguimiento mediano de 14 meses no se han alcanzado las medianas de supervivencia libre de progresión ni global con un 81,5% de pacientes vivos al año (14). El segundo estudio es un estudio fase II randomizado en el que uno de los brazos ofrecía la combinación a 37 pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas y sin radioterapia previa y el otro brazo la monoterapia con nivolumab a 27 pacientes de las mismas características. Con una mediana de seguimiento de 17 meses se observaron respuestas objetivas intracraneales en el 46% de los pacientes tratados con combinación y en el 20% de los tratados con monoterapia. La mediana de supervivencia libre de progresión intracraneal no se ha alcanzado para la combinación y es de 2,5 meses

para la monoterapia (15). Estos estudios evidencian actividad de la combinación en metástasis cerebrales y sugieren unos resultados de supervivencia muy por encima de lo esperado para esta patología, pero hay que tener en cuenta que se trata de metástasis cerebrales altamente seleccionadas.

Una población también de mal pronóstico son los pacientes con melanoma uveal. El grupo Español de Melanoma ha tratado 54 pacientes con una tasa de respuesta del 11% con la combinación, pero una mediana de supervivencia global de 14,2 meses que es muy superior a lo reportado con cualquier otro tratamiento (16). Con las mismas limitaciones que las series anteriores nos ofrece otra población a seguir con datos más amplios por el potencial beneficio.

En estos grupos de pacientes se sugiere por tanto un posible beneficio en el uso de la combinación. Sin embargo, estos datos se consideran aún exploratorios y por lo tanto existe incertidumbre a la hora de realizar afirmaciones al respecto.

En relación a los perfiles de seguridad de ambos tratamientos, la frecuencia de acontecimientos adversos, acontecimientos adversos Grados 3-4 y las interrupciones de tratamiento relacionadas con acontecimientos adversos, favorece a nivolumab en monoterapia frente a la combinación nivolumab + ipilimumab. La frecuencia de interrupciones del tratamiento en combinación (36%) es considerada muy alta, lo cual sugiere que este tratamiento presenta baja tolerabilidad. Debe tenerse en cuenta que los pacientes incluidos en los ensayos clínicos fueron pacientes más jóvenes y con mejor estado ECOG que los estudiados con nivolumab en monoterapia (estudio CheckMate 066).

Teniendo en cuenta todo lo anterior y sin disponer de datos más actualizados, de manera general es preferible el uso de nivolumab frente a la combinación

Otro fármaco autorizado para la misma indicación es pembrolizumab, empleado en monoterapia para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos (17). Pembrolizumab fue autorizado para su uso en melanoma basándose en dos estudios pivotaes: estudio Keynote-006 y estudio Keynote-002. De acuerdo con el informe de posicionamiento terapéutico de pembrolizumab (18), este fármaco parece ofrecer una actividad similar a nivolumab. Los resultados de supervivencia únicamente permiten establecer comparaciones a corto plazo (12 meses) no hallándose evidencias que puedan sugerir diferencias entre ambos medicamentos. Ambos medicamentos se consideran superiores a la quimioterapia e ipilimumab. No se han llevado a cabo estudios comparativos de nivolumab + ipilimumab frente a pembrolizumab por lo que no disponemos de comparaciones directas de la eficacia/seguridad de estas terapias. Sin embargo, teniendo en cuenta que pembrolizumab presenta una actividad equiparable a nivolumab en monoterapia, podrían aplicarse las mismas consideraciones que las mencionadas para nivolumab, si bien estarían sujetas a un mayor grado de incertidumbre.

Los pacientes que progresan a la monoterapia con fármacos anti PD-1, pueden tener un estado general que permita el tratamiento de segunda línea. Existe incertidumbre acerca del beneficio en esta situación, ya que no tenemos ensayos de tratamiento de rescate con quimioterapia, ipilimumab o terapias dirigidas en esta población concreta y los datos disponibles son series retrospectivas de pacientes. La situación clínicamente más compleja es el paciente en progresión a anti PD-1 que no puede ser tratado con inhibidores de B-RAF/MEK (uso previo o B-RAF wild type). En esta población las únicas alternativas terapéuticas son el ipilimumab o la quimioterapia. Ipilimumab ha demostrado la superioridad a la quimioterapia tanto en primera como en segunda línea si bien estos ensayos se realizaron antes de disponer de tratamiento con fármacos anti PD-1 y por ello los pacientes no lo habían recibido (19). En un ensayo clínico en pacientes pretratados con quimioterapia, la rama de ipilimumab

mostró una mediana de SG de 10,1 meses, con un tasa de respuesta de 10,9% (20). En pacientes pretratados con anti-PD1, además de pequeñas series de casos, se dispone de los datos de los pacientes del ensayo Checkmate 066 en que se 57 pacientes tratados con nivolumab recibieron terapia de rescate con ipilimumab. La tasa de respuesta fue del 8,8%, y la mediana de supervivencia global de 9 meses. En el ensayo Keynote-006 se trataron 97 pacientes que habían progresado a pembrolizumab con ipilimumab, la tasa de respuestas fue de 13% y la mediana de supervivencia global de 19,6 meses. Una tercera serie evalúa ipilimumab tras anti PD-1 en 47 pacientes con una supervivencia al año de 54% (21). Sería deseable disponer de una mayor evidencia del uso de ipilimumab en pacientes previamente tratados con fármacos anti PD 1 para poder hacer recomendaciones a este respecto, sin que por el momento parezca factible.

CONCLUSIÓN

La combinación de nivolumab e ipilimumab presenta un beneficio frente a nivolumab en monoterapia en términos de SLP y de TRO en la población global del estudio pero no en términos de SG.

En pacientes con PD-L1 <1% podría existir un beneficio diferencial en cuanto a supervivencia libre de progresión, si bien resulta dudoso si este posible beneficio se traslada también a supervivencia global. Es posible que se disponga de información más adecuada al respecto si se publican datos más completos o maduros del análisis de supervivencia global por subgrupos.

En relación a la toxicidad, un 38,7% más de pacientes que presentaron reacciones adversas graves relacionadas con la combinación respecto a la monoterapia, con un 39,6% de pacientes que suspendieron el tratamiento combinado.

Teniendo en cuenta lo anterior, y a la espera de datos más maduros de la supervivencia global por subgrupos, de manera general se recomienda el uso de nivolumab (o de tratamiento anti PD-1, extrapolando el posicionamiento a pembrolizumab) en monoterapia frente a la combinación.

Cabe hacer un comentario aparte sobre los pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas de bajo volumen, que presentan resultados pobres con la monoterapia y podrían beneficiarse de la combinación, aunque la evidencia disponible es reducida. Una situación similar parece darse en los pacientes con melanoma uveal, que podrían obtener beneficio con la combinación, aunque los datos son aún escasos. En cualquier caso, el uso de la combinación precisiaría ser sopesado cuidadosamente balanceando la posibilidad del beneficio en supervivencia -aún no totalmente determinado- frente a la toxicidad de la combinación.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Tras considerar la preferencia de la monoterapia con nivolumab sobre la combinación en la generalidad de los pacientes, así como los datos económicos, y en tanto no existan datos adicionales en supervivencia global en otros subgrupos de pacientes, que puedan aportar un beneficio neto frente a la toxicidad de la combinación, se restringe el uso de la misma a pacientes con metástasis cerebrales no activas o melanoma uveal, una vez balanceados individualmente los riesgos frente al posible beneficio. En tales casos, el tratamiento puede mantenerse hasta progresión clínica, radiológica o toxicidad inaceptable, lo que suceda antes.

Teniendo en cuenta el impacto presupuestario, se recuerda que en la actualidad se carece de evidencia adecuada para demostrar un balance beneficio/riesgo aceptable en el uso secuencial de estos fármacos.

REFERENCIAS

1. Martínez Jáñez N. Melanoma. Disponible en <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/melanoma?showall=1>.
2. Lin AY, Wang PF, Li H, Kolker JA. Multicohort model for prevalence estimation of advanced malignant melanoma in the USA: an increasing public health concern. *Melanoma Res.* 2012 Sep 16.
3. Chirlaque MD, Salmerón D, Ardanaz E, Galceran J, Martínez R, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ, Mateos A, Torrella A, Capocaccia R, Navarro C. Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 3:iii21-29.
4. L. Ríos et al. Registro nacional de melanoma cutáneo. Características del tumor en el momento del diagnóstico: 15 años de experiencia. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(9):789-799.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Acceso Julio 2015.
6. Ficha Técnica nivolumab (Opdivo). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151014001/FT_1151014001.pdf.
7. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab en melanoma. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo.pdf>.
8. Ficha Técnica ipilimumab (Yervoy). https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/11698001/FT_11698001.pdf.
9. Nivolumab EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500243715.pdf.
10. Larkin J1, Chiarion-Sileni V, Gonzalez RN *Engl J Med.* Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma.2015 Jul 2;373(1):23-34.
11. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial.*Lancet Oncol.* 2016 Nov;17(11):1558-1568.
12. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Cotellic en melanoma. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-cobimetinib-Cotellic-melanoma.pdf>
13. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Mekinist en melanoma. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-trametinib-mekinist.pdf>.
14. HA. Tawbi, PA. Forsyth, A Algazi, O Hamid, FS Hodi, SJ. Moschos, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med* 2018; 379:722-730.
15. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 May;19(5):672-681.
16. J.M. Piulats Rodríguez, L. De La Cruz Merino, E. Espinosa, L. Alonso Carrión, S. Martín Algarra, R. López-Castro et al. *Annals of Oncology* (2018) 29 (suppl_8): viii442-viii466.
17. EPAR Pembrolizumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500236601.pdf.
18. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pembrolizumab en melanoma. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda.pdf>.
19. EPAR Ipilimumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002213/WC500250056.pdf.
20. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
21. Zimmer L, Apuri S, Eroglu,Z, Kottschaded LA, Forschner A, Gutzmerf R et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer.* 2017 Apr;75:47-55.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Alfonso Berrocal

Servicio Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia.

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Comunidad Autónoma de Andalucía

Almudena García Castaño

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oncología Médica, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.