

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en adyuvancia de melanoma

IPT, 63/2021. V1

Fecha de publicación: 10 de enero de 2022¹

El melanoma es un tumor maligno originado en los melanocitos y que afecta fundamentalmente a la piel. Potencialmente es la clase de tumor de piel más peligrosa, causando el 90% de la mortalidad de cáncer de piel (1). El melanoma se diagnostica histopatológicamente y luego se trata de acuerdo con la clasificación histológica y del riesgo. La clasificación tiene en cuenta: el espesor del tumor, la afectación de ganglios linfáticos y la presencia de metástasis (2).

La cirugía es un tratamiento potencialmente curativo en los pacientes con melanoma, siempre que esta sea factible. Sin embargo, hay situaciones en que la cirugía tiene pocas posibilidades de curar al paciente ya que el estadio de la enfermedad se asocia a altas posibilidades de recaída de la neoplasia. Los pacientes en los que la enfermedad tiene un espesor de 4 o más milímetros, ha alcanzado los ganglios linfáticos o ha desarrollado metástasis reseables son los que se consideran con mayor riesgo de recaída tras la cirugía y a los que se han dirigido los tratamientos adyuvantes preventivos de ésta. El pronóstico es variable en estos pacientes en función de la extensión de la afectación de los ganglios y la presencia o no de ulceración en el tumor primario (1).

Pacientes con melanoma estadio III totalmente reseado tienen todavía un alto riesgo de recaída, con una supervivencia libre de recaída a los 5 años de 28-44 % (3).

La incidencia de enfermedad metastática reseable no está bien establecida en la literatura pero se considera que es una situación infrecuente; el grupo cooperativo SWOG encontró solo 77 casos entre 18 centros en un periodo de 9 años (2). La incidencia de melanoma con afectación ganglionar es de 0,29 a 0,35 casos por 100.000 habitantes o un 7 a 10% de los casos de melanoma diagnosticado (3). A estos estadios III “de novo” habría que añadir los casos que recaen de forma locorregional desde un estadio I o II inicial; se estima que recaen alrededor de un 15% de estos enfermos y que el 75% de las recaídas serán locorregionales (4).

Hasta ahora, las únicas opciones de tratamiento adyuvante o preventivo de la recaída disponibles en España eran la radioterapia y el tratamiento con interferón, opciones recomendadas por las principales GPC además de una vigilancia o seguimiento del paciente (5-8). La radioterapia puede tener un impacto sobre la supervivencia libre de recidiva locorregional, sin embargo, no ha demostrado beneficio en el caso de la supervivencia global (5, 9). Por ello se reserva para pacientes con una recaída previa o de muy alto riesgo por la afectación ganglionar extensa, siempre balanceando el riesgo de su toxicidad aguda y crónica. El interferón α ha demostrado un efecto sobre la supervivencia global y la libre de recidiva, consistente en diversos metaanálisis. Sin embargo, el efecto neto es escaso con unas diferencias absolutas a 5 y 10 años de 3,5 y 2,7% para supervivencia libre de eventos y de 3 y 2,8% para la supervivencia global (10), lo

que unido a su elevada toxicidad ha motivado que este tratamiento no sea generalizado a todos los pacientes potencialmente candidatos.

Recientemente se han autorizado los fármacos anti-PD-1, nivolumab y pembrolizumab, así como la asociación de dabrafenib (inhibidor de la quinasa BRAF) y trametinib (inhibidor de las quinazas MEK1 y MEK2) en el tratamiento adyuvante de adultos con melanoma.

Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes. Es frecuente, que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente (11).

NIVOLUMAB (OPDIVO®)

Nivolumab en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos con melanoma con afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastática que hayan sido sometidos a resección completa (12).

Opdivo® se presenta como un concentrado de 10 mg/ml para solución para perfusión.

La dosis recomendada de nivolumab es 3 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas. El tratamiento se administrará por un periodo máximo de un año. 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 tolerabilidad individual.

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.

Eficacia

La documentación de la eficacia de Nivolumab en la indicación de melanoma adyuvante proviene del estudio CA209238 (Checkmate 238) (13).

Se trata de un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, en el que pacientes con melanoma estadio IIIb o IIIc de la AJCC (7ª Edición) o metastático completamente reseado se aleatorizaron a recibir nivolumab o ipilimumab. Se excluyeron pacientes con melanoma uveal y aquellos tratados previamente con inhibidores de checkpoint inmunológico.

La aleatorización de los pacientes se debía realizar en un periodo no superior a 12 semanas tras la cirugía, estando el paciente libre de enfermedad en las pruebas de imagen requeridas.

El esquema de tratamiento consistió en nivolumab a dosis de 3 mg/kg en infusión intravenosa de 60 min cada 2 semanas o ipilimumab a dosis de 10 mg/kg en infusión de 90 minutos cada 3 semanas por 4 dosis y luego la misma dosis cada 12 semanas comenzando en la semana 24. El tratamiento se mantenía por un periodo máximo de un año. No se permitían las reducciones o retrasos de dosis y en caso de toxicidades las dosis eran omitidas en vez de aplazadas.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de recidiva (SLR) y se consideraron variables secundarias la supervivencia global (SG), la toxicidad y seguridad, la calidad de vida medida por el

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 24 de septiembre de 2019.

cuestionario QLQ-C30 y el valor de la expresión de PD-L1 como marcador predictivo de SLR.

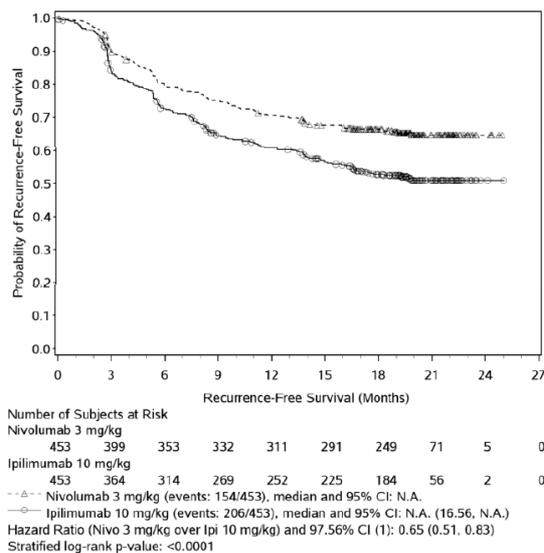
Entre el 16 de marzo de 2015 y el 23 de septiembre del mismo año se aleatorizaron 906 enfermos, asignándose 453 al brazo de nivolumab y 453 al brazo de ipilimumab.

Las características basales de los pacientes estaban bien equilibradas entre ambos grupos. La mediana de edad fue de 55 años (18-86), los estadios incluidos fueron IIIB (34,3%), IIIC (46,6%) y IV (18,7%). La mediana de tiempo desde la cirugía a la randomización fue de 9,3 semanas (0-35). El tumor primario estaba ulcerado en un 31,8% de los pacientes, un 3,2% de los melanomas fueron de mucosas y un 3,6% de partes acras. Respecto a la enfermedad metastásica reseca en un 11% fueron pacientes M1a un 3% M1b y un 4,5% M1c. Un 42,1% de los pacientes presentaban mutación de B-RAF.

Los datos presentados de eficacia corresponden a un análisis interino realizado con 360 (80%) de los 450 eventos esperados para el análisis final. En el momento del cierre de la base de datos 299 pacientes (66%) del brazo de nivolumab están censurados y 247 (54%) en el brazo de ipilimumab.

El análisis primario en todos los pacientes aleatorizados con un seguimiento mediano de 18 meses, demuestra un incremento significativo de la SLR con una HR de 0,65 (IC 97,5%, 0,51-0,83) con $p < 0,0001$. Las curvas de SLR se muestran en la figura 1.

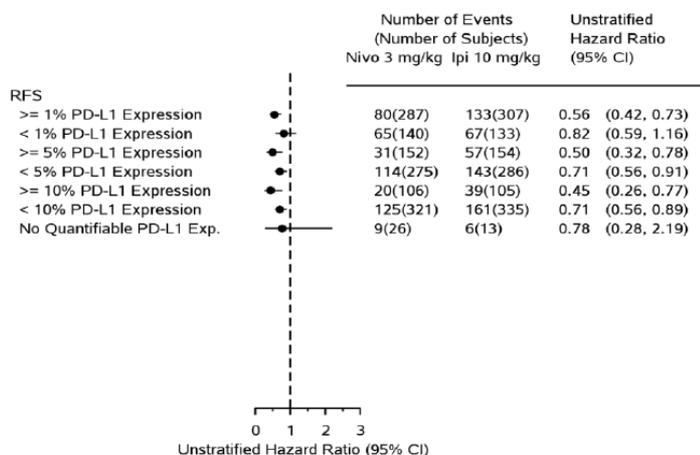
Figura 1: SLR para todos los pacientes aleatorizados



Una actualización posterior del seguimiento con una mediana de 24 meses, muestra una mediana de SLR de 30,75 meses para nivolumab frente a 24,08 meses para ipilimumab. La HR es de 0,66 (IC 95%, 0,54-0,81).

Respecto al objetivo secundario de eficacia por expresión de PD-L1, se constató la eficacia con independencia del valor de expresión de PD-L1 con diferentes puntos de corte, con excepción de los pacientes con PD-L1 <1%, en los que se observa diferencia respecto a los que presentan expresión superior de PD-L1 y el beneficio es dudoso (figura 2).

Figura 2: SLR de acuerdo a nivel de expresión de PD-L1



En los pacientes con estadio III un objetivo exploratorio fue la supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD). En este caso también se demuestra beneficio para nivolumab con una HR de 0,73 (IC95%, 0,55-0,95) en el análisis primario y de 0,76 en la actualización a 24 meses (IC95%, 0,59-0,98). Las tasas de SLMD para nivolumab e ipilimumab, respectivamente, fueron de 87,5% vs. 82,9% a los 6 meses, 80,2% vs. 73,4% a los 12 meses, 75,1% vs. 66,6% a los 18 meses y 70,5% vs. 63,7% a los 24 meses.

La calidad de vida basal medida con QLQ-C30 fue comparable en los dos grupos de pacientes y no se modificó para ninguno de ellos a lo largo del tratamiento. Lo mismo ocurrió con las otras escalas utilizadas durante el estudio EQ-5D y WPAI:GH.

El análisis de subgrupos mostró consistencia con el resultado global en todos los subgrupos analizados.

En el momento del cierre de la base de datos habían ocurrido un 37% de las muertes esperadas, por lo que no se pueden obtener datos de supervivencia global de los pacientes.

Un 31,1% de los pacientes de nivolumab y un 33,3% de los pacientes de ipilimumab recibieron tratamientos subsiguientes que fueron sistémicos en el 22,1% y 33,3% de los pacientes respectivamente. La inmunoterapia como tratamiento subsiguiente se usó en un 13,2% de los pacientes tratados con nivolumab y en un 26,3% de los pacientes tratados con ipilimumab. La supervivencia libre de progresión tras el segundo tratamiento también fue medida y aunque la mediana no se alcanzó en ninguno de los dos brazos, muestra que los pacientes tratados con nivolumab en adyuvancia tienen mejor SLP2 en el tratamiento subsiguiente, con un HR de 0,74 (IC95%, 0,57-0,97).

Los 43 pacientes con tumor no ulcerado y afectación ganglionar microscópica que se incluyeron en el estudio como estadios IIIB de la AJCC (versión 7ª) en base a elevada tasa mitótica, han pasado a ser estadio IIIA en la nueva clasificación AJCC (versión 8ª). El análisis de SLR de progresión en esta pequeña población demuestra beneficio de nivolumab sobre ipilimumab con una HR de 0,61 en el análisis primario y de 0,50 en la actualización a 24 meses (IC95%, 0,13-1,85).

El beneficio de nivolumab sobre ipilimumab es independiente del estado mutacional de B-RAF. El HR para los mutados es de 0,73 (IC95%, 0,54-0,99) y para los no mutados, de 0,61 (IC95%, 0,45-0,82). Para la SLMD en los mutados, el HR es 0,76 (IC95%, 0,52-1,13) y en los no mutados, el HR es 0,76 (IC95%, 0,52-1,11).

Seguridad

Si bien el ensayo pivotal no compara nivolumab con placebo, sino con ipilimumab, los datos de seguridad disponibles para nivolumab provienen de múltiples ensayos fase II y III en otras indicaciones como pulmón no microcítico, cáncer renal, enfermedad de Hodgkin, carcinoma de cabeza y cuello y cáncer urotelial. En el perfil de seguridad conocido del nivolumab se encuentran toxicidades como la astenia, las molestias gastrointestinales y una gran variedad de patologías autoinmunes como colitis, neumonitis, nefritis, rash y endocrinopatías entre otras.

La nueva información de seguridad del ensayo Checkmate 238 proviene de los 452 pacientes del brazo de nivolumab.

El 86,3% de los pacientes recibieron más del 90% de la dosis planeada de tratamiento en el grupo de nivolumab y el 80,1% en el de ipilimumab. La mediana de dosis recibidas fue de 24 (1-26) para nivolumab y de 4 (1-7) para ipilimumab. La mediana de duración del tratamiento fue de 11,5 meses para nivolumab y de 2,73 para ipilimumab.

El 35,4% de los pacientes de nivolumab tuvieron alguna omisión de dosis, siendo el principal motivo la toxicidad. En el caso de ipilimumab, las omisiones fueron en el 19,6%. La infusión se interrumpió en el 2,4% de pacientes de nivolumab y el 4% de ipilimumab.

El 45,1% de los pacientes de nivolumab y el 79,2% de los de ipilimumab precisaron de inmunomoduladores para el control de toxicidad autoinmune. Los fármacos inmunosupresores no corticosteroideos como el infliximab fueron requeridos por el 1,8% de los pacientes con nivolumab y el 10,2% de los pacientes con ipilimumab.

Los efectos adversos más reportados con nivolumab fueron fatiga (42,7%), diarrea (36,9%), prurito (28,1%), rash (25,4%), cefalea (23,5%), y náuseas (23,0%). En el brazo de ipilimumab se observó diarrea (54,5%), fatiga (40,8%), prurito (36,9%), rash (33,1%), cefalea (31,3%), náuseas (28,0%), y pirexia (21,2%).

Se detectaron efectos adversos grado III-IV en el 25,4% de los pacientes que recibieron nivolumab y en el 55,2% de los que recibieron ipilimumab. En el brazo de nivolumab, los efectos adversos grado III-IV más frecuentes fueron incremento de lipasa (4,9%), diarrea (2,4%), y aumento de amilasa (2,4%). En el brazo de ipilimumab fueron diarrea (10,6%), colitis (7,7%), y elevación de alanina aminotransferasa (GPT) (6,2%). Se consideraron efectos adversos tardíos los que ocurrieron más de 100 días después de la última dosis del fármaco en estudio. En el brazo de nivolumab, un 3,5% de los pacientes experimentaron toxicidades tardías y un 0,7% de grado III-IV (diarrea, neumonitis, cetoacidosis diabética). En el brazo de ipilimumab aparecieron en el 4,9% de los pacientes y en un 1,3% de grado III-IV (diarrea, colitis, rash, insuficiencia suprarrenal, aplasia medular y púrpura trombocitopénica inmune).

Se identificaron efectos adversos graves en el 17,5% de los pacientes tratados con nivolumab y en el 40,4% de los tratados con ipilimumab. Un 5,3% de los pacientes con nivolumab presentó efectos adversos graves relacionados con el fármaco y un 3,3% los presentaron de grado III-IV. Los efectos adversos graves más frecuentes con nivolumab fueron diarrea y neumonitis con un 0,7% cada uno. De los pacientes tratados con ipilimumab un 31,1% experimentó efectos adversos graves y un 24,5% efectos adversos de grado III-IV. Los efectos adversos graves más frecuentes con ipilimumab fueron diarrea y colitis afectando a un 7,1% cada uno.

En el brazo de ipilimumab se identificaron dos muertes relacionadas con el tratamiento (0,4%) y ninguna en el brazo de nivolumab.

Se documentaron reacciones infusionales o de hipersensibilidad en el 3,1% de los pacientes tratados con nivolumab y en el 2,2% de los tratados con ipilimumab. Casi todas estas reacciones fueron leves

excepto en un paciente del brazo de nivolumab, que presentó un broncoespasmo de grado III-IV. En ningún caso estas reacciones llevaron a finalizar el tratamiento.

Los efectos adversos inmuno-relacionados aparecen en la tabla 1.

Tabla 1: Efectos adversos inmuno-relacionados. En negrita los que tienen una frecuencia >2% comparados con el otro brazo de tratamiento.

	All Grades (percentage of group (%))		3-4 Grade (percentage of group (%))	
	Nivolumab 3 mg/kg	Ipilimumab 10 mg/kg	Nivolumab 3 mg/kg	Ipilimumab 10 mg/kg
Adrenal insufficiency	7	19	0,4	1,3
Hypophysitis	2	14	0,4	4,2
Hypothyroidism/Thyroiditis	13,9	9,1	0,2	0,7
Hyperthyroidism	8,6	4,9	0,2	0,4
Diabetes Mellitus	0,9	1,8	0,8	0,4
Diarrhoea/Colitis	6,4	31,8	2	17,2
Hepatitis	3,3	9,5	2	7,5
Pneumonitis	1,8	2,6	0	0,9
Nephritis and Renal Dysfunction	0,7	0,2	0,2	0
Rash	16,2	23,2	0,7	4,8
Hypersensitivity/Infusion Reactions	0,2	0,4	0	0

No se encontraron diferencias significativas de toxicidad en función de raza, edad, sexo, o región geográfica.

Se detectaron efectos adversos relacionados con el fármaco que condujeron a la interrupción del tratamiento en el 7,7% de los pacientes de nivolumab y en el 41,7% de los pacientes de ipilimumab. Estos efectos fueron de grado III-IV en el 3,5% de los pacientes con nivolumab y en el 30,0% de los pacientes con ipilimumab. En el brazo de nivolumab los efectos adversos que ocasionaron finalización del tratamiento fueron diarrea (7 pacientes, 1,5%) y colitis (5 pacientes, 1,1%). En el brazo de ipilimumab fue diarrea (45 pacientes, 9,9%) y colitis (37 pacientes, 8,2%).

DISCUSIÓN

En este ensayo se ha utilizado ipilimumab como comparador, que es un fármaco no autorizado en Europa para esta indicación. En Estados Unidos sí está autorizado de acuerdo con el ensayo CA 184029, en que se comparó ipilimumab con placebo y se demostró la superioridad de este fármaco (14). Al ser un fármaco con eficacia superior a placebo, puede considerarse un comparador adecuado. La SLE al año del brazo de ipilimumab en el ensayo CA 184029 fue de 63,5%, un valor perfectamente congruente con el mismo brazo en el Checkmate 238, en que la SLE al año para ipilimumab es del 60%.

La supervivencia libre de progresión se acepta como objetivo primario en numerosos estudios de adyuvancia para otras neoplasias y puede considerarse válido en este escenario de elevada supervivencia, en espera de datos más maduros para comprobar su impacto en la supervivencia global.

El ensayo cumple su objetivo primario de prolongar la SLR en los pacientes aleatorizados a nivolumab, de forma relevante para la práctica clínica. La HR es de 0,66 (IC95%, 0,54-0,81). Las tasas de SLR han sido un 12-14% superiores para nivolumab a los 24-30 meses. La mejora en la tasa de SLR ha crecido a lo largo de estos periodos temporales, con diferencias de 7,2%, 10,4%, 12,8%, 12,5% y 16% a los 6, 12, 18, 24 y 30 meses, respectivamente. A pesar de que el tratamiento se paraba a los 12 meses, la separación entre las curvas se mantiene y parece estabilizarse. Dado que la mayor parte de las recaídas de los pacientes estadios IIB a IV se producen en los tres primeros años, es muy poco probable que la tendencia de las curvas vaya a cambiar.

Todos los subgrupos de pacientes parecen beneficiarse del tratamiento con independencia de estadio tumoral, estado mutacional

de B-RAF, ganglios afectados, etc., con excepción de la expresión de PD-L1. El beneficio podría ser menor y no se confirma en pacientes con PD-L1<1%. El tratamiento adyuvante en los pacientes con melanoma de alto riesgo de recidiva es una necesidad no cubierta hasta la actualidad. La única opción terapéutica disponible para estos pacientes es el interferón α , que tiene un uso muy limitado por su elevada toxicidad y escaso beneficio terapéutico. El beneficio neto de SLR con interferón α respecto a placebo a 5 y 10 años es del 3,5% y 2,7% respectivamente (10). En estos momentos, disponemos de tres alternativas terapéuticas que han demostrado eficacia en ensayos clínicos aleatorizados: la combinación de dabrafenib y trametinib, nivolumab y pembrolizumab. En el caso de los pacientes con mutación de B-RAF las tres alternativas serían opciones adecuadas de tratamiento, por lo que el posicionamiento debe realizarse entre ellas. El beneficio en SLR de nivolumab respecto a ipilimumab a 6, 12, 18, 24 y 30 meses es de 7,2%, 10,2%, 12,8%, 12,5% y 16% a lo que hay que añadir que ipilimumab es activo y superior a placebo, aunque no esté autorizado en España.

Para los pacientes con mutación de B-RAF se ha publicado el efecto beneficioso en adyuvancia de los estadios IIIA a IIIC de la combinación de dabrafenib más trametinib durante un año de tratamiento frente a placebo (15). En esta población de pacientes se dispondrá de las tres alternativas terapéuticas, por lo que su comparación constituirá el posicionamiento fundamental. El ensayo combi-AD incluyó pacientes con estadios IIIA a IIIC por lo que esto puede complicar su comparación con el Checkmate 238, que incluye pacientes de peor pronóstico (IIIB, IIIC y IV resecaados). El ensayo Keynote 054, con pembrolizumab frente a placebo, sí incluyó pacientes con el mismo estadio (IIIA a IIIC) (16) que el ensayo combi-AD, pero de nuevo las características de los pacientes son diferentes ya que en el combi-AD todos los pacientes tienen mutación de B-RAF como criterio de inclusión y en el Keynote 054 estaban mutados el 40,9% de los pacientes. Aunque aún existe controversia, se ha sugerido en algún estudio que los pacientes con melanoma BRAF mutado tendrían mejor pronóstico (17), por lo que estas diferencias dificultan comparar resultados en cuanto eficacia si se toman los resultados globales.

En general, con los datos actualmente disponibles y sin evidencia de comparaciones directas, no parece posible establecer diferencias entre nivolumab y pembrolizumab en pacientes con BRAF-, ni entre estos y dabrafenib/trametinib en pacientes con BRAF mutado. Las únicas diferencias que pueden justificar alguna consideración provienen de las diferencias entre las poblaciones incluidas en los estudios respectivos y la incertidumbre en pacientes con PD-L1<1%.

Respecto a la toxicidad, nivolumab se asoció a efectos adversos graves relacionados con el medicamento en un 5,3% de los pacientes y fueron de grado III-IV en un 3,3%. Con dabrafenib y trametinib, un 27% de los pacientes presentaron efectos adversos graves relacionados con el tratamiento y un 41% de los pacientes presentaron efectos adversos grado 3-4 relacionados con el fármaco en estudio. Un 3,5% de los pacientes con nivolumab precisó interrumpir el tratamiento por efectos adversos de grado 3-4 relacionados con el fármaco, mientras que con dabrafenib y trametinib esto ocurrió en el 26% de los pacientes. Si bien el perfil de toxicidad parece favorable a nivolumab, hay que tener en cuenta que las endocrinopatías asociadas a este llegan al 23,5%, y aunque se resuelven en un 52,9% de los casos, persisten en los demás pacientes.

Para posicionar el medicamento por las características de la enfermedad hay que tener en cuenta que el riesgo de recidiva en los pacientes con afectación ganglionar no es homogéneo, por ello la clasificación AJCC establece tres categorías de clasificación con diferentes pronósticos. La supervivencia específica de melanoma para cada estadio de la más reciente clasificación se encuentra disponible en la tabla 2.

Los ensayos clínicos recientes de adyuvancia utilizaron la clasificación AJCC 7ª edición para el estadiaje, que ha sido sustituida por una nueva clasificación. En la más reciente clasificación de la AJCC, aparece una nueva categoría IIID que antes no existía, pero estaba englobada en los estadios precedentes, por lo que no impacta en las poblaciones estudiadas en los ensayos clínicos actuales de adyuvancia. Respecto al estadio IIIA, ha cambiado al pasar los pacientes de peor pronóstico (T3a, N1-2a) a la categoría IIIB y ha recibido los pacientes de mejor pronóstico de la categoría IIIB (T1b, N1-2a), de forma que algunos pacientes considerados IIIB en el ensayo en la actualidad se consideran ahora IIIA. Por tanto, en el ensayo Checkmate 238 se trataron algunos pacientes que ahora serían IIIA.

Tabla 2: Supervivencia específica de melanoma de acuerdo a la clasificación AJCC 8ª Edición (1).

Estadio	5 años (%)	10 años (%)
IIIA	93	88
IIIB	83	77
IIIC	69	60
IIID	32	24

En el ensayo clínico solo se incluyeron pacientes con estadio IIIB, IIIC y IV, pero dada la migración de estadios con la nueva clasificación (AJCC v8) se decidió dar una indicación más amplia, biológicamente plausible, sin mencionar estadios específicos. Sin embargo, esta indicación incluye a pacientes clasificados como IIIA que no fueron incluidos en el ensayo pivotal.

También hay que tener en cuenta que existen criterios adicionales de riesgo que valoran el volumen de la metástasis ganglionar y su localización dentro del ganglio en el estadio IIIA, considerándose que los pacientes con enfermedad menor de 0,1-0,2 mm tienen el mismo riesgo de recaída que los pacientes N0 e incluso la misma supervivencia específica de melanoma (18, 19).

Sin embargo, es cuestionable si los pacientes estadio IIIA con enfermedad ganglionar micrometastásica de menos de 0,1 mm se deben considerar de alto riesgo de recidiva y candidatos a tratamiento adyuvante. Particularmente, los pacientes con muy poca carga tumoral ganglionar (<0,1 mm) tienen muy buen pronóstico que haría que los riesgos de cualquier adyuvancia superaran a los potenciales beneficios. Además es una población no estudiada en los ensayos clínicos de nivolumab.

Respecto a la seguridad del tratamiento, los datos obtenidos son consistentes con los establecidos en diferentes tipos tumorales en los diferentes ensayos de nivolumab, sin que se aprecie evidencia de nuevas señales de toxicidad.

CONCLUSIÓN

En pacientes con enfermedad ganglionar o metastásica completamente resecaada, nivolumab administrado en las 12 semanas siguientes a la cirugía ha demostrado incrementar la SLR de los pacientes, con una HR de 0,65 (IC 97,5%, 0,51-0,83) con $p<0,0001$ en el análisis primario a 18 meses de mediana de seguimiento. Estos datos corresponden a un análisis interino de los datos faltando aún los datos correspondientes al análisis final. Una actualización con 24 meses de mediana de seguimiento muestra una mediana de SLR de 30,75 meses para nivolumab frente a 24,08 meses para ipilimumab con una HR es de 0,66 (IC 95%, 0,54-0,81). Los resultados de SG son

inmaduros y deberán ser reportados más adelante, para comprobar el impacto de este beneficio en SLR sobre la SG. No obstante, en este escenario de elevada supervivencia, el beneficio observado en SLR se considera relevante para la práctica clínica.

Este beneficio a favor de nivolumab en la SLR es independiente de los diferentes subgrupos pronósticos, incluido el estadio de la enfermedad y el estado mutacional de B-RAF. No existen datos para pacientes con melanoma uveal, o con estadio IIIA de la clasificación AJCC vigente en el momento del ensayo (7ª edición). En la clasificación actual (8ª edición), el estadio IIIA incluye también a pacientes anteriormente incluidos en el IIIB.

Así mismo se está pendiente de la actualización de los estudios de biomarcadores asociados al ensayo y su potencial capacidad de selección de pacientes, que serán aportados a la finalización del ensayo.

El perfil de seguridad es el esperado y conocido para el fármaco sin que se hayan detectado nuevas señales de toxicidad. Un 5,3% de los pacientes con nivolumab presentó efectos adversos graves relacionados con el fármaco y un 3,3% los presentaron de grado III-IV. Los efectos adversos graves más frecuentes con nivolumab fueron diarrea y neumonitis con un 0,7% cada uno. La interrupción del tratamiento por efectos adversos se produjo en el 7,7% de los pacientes de nivolumab. La interrupción del tratamiento por efectos adversos grado 3-5 fue del 3,5% en los pacientes que recibieron nivolumab y del 26% en los que recibieron la combinación de dabrafenib y trametinib, mientras que en pembrolizumab interrumpieron el tratamiento el 4,3% de los pacientes por efectos adversos graves.

En el contexto adyuvante, la duración máxima del tratamiento con nivolumab es de 12 meses.

Los datos disponibles para nivolumab, pembrolizumab y dabrafenib/trametinib, en ausencia de comparaciones directas y las limitaciones de las comparaciones indirectas, no permiten considerar diferencias relevantes de eficacia a favor de uno u otro tratamiento.

Nivolumab se considera una opción alternativa terapéutica a pembrolizumab (y a la combinación dabrafenib/trametinib en pacientes con mutación BRAF V600) en el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma en estadio III que han sido sometidos a una resección total. Existe incertidumbre en el beneficio de pacientes con PD-L1<1%. La elección entre ellos deberá tener en cuenta sus distintos perfiles de seguridad y la estrategia global del tratamiento en caso de recidiva. Los pacientes deben tener afectación ganglionar, no considerándose adecuado el tratamiento de pacientes con estadio IIIA con enfermedad ganglionar micrometastásica de menos de 0,1 mm salvo que existan factores de riesgo adicionales, como la presencia de tumor >4 mm y ulcerado (que por definición son IIIB por AJCC7 o IIIC por AJCC8, independiente de la carga tumoral ganglionar).

Adicionalmente, nivolumab se podría utilizar en monoterapia como tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma metastásico que ha sido completamente resecado (estadio IV).

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de OPDIVO® (nivolumab) en monoterapia para el tratamiento adyuvante en adultos con melanoma con afectación de

los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica que hayan sido sometidos a resección completa, limitando su utilización en pacientes con estadios IIIC y IIID o enfermedad metastásica que hayan sido sometidos a resección completa.

La elección entre OPDIVO® y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67(6):472-92.
2. Sondak VK, Liu PY, Warneke J, Vetto J, Tuthill R, Redman B, et al. Surgical resection for stage IV melanoma: A Southwest Oncology Group trial (S9430). J Clin Oncol. 2006;24(18_suppl):8019-.
3. Tarhini A, Ghatge S, Ionescu-Ittu R, Shi S, Nakasato A, Ndife B, et al. Stage III melanoma incidence and impact of transitioning to the 8th AJCC staging system: a US population-based study. Future oncology (London, England). 2018.
4. Mervic L. Time course and pattern of metastasis of cutaneous melanoma differ between men and women. PloS one. 2012;7(3):e32955.
5. Berrocal A, Arance A, Castellon VE, de la Cruz L, Espinosa E, Cao MG, et al. SEOM clinical guideline for the management of malignant melanoma (2017). Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2018;20(1):69-74.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cutaneous melanoma. Edinburgh: SIGN; 2017.(SIGN publication no. 146). [January 2017]. Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign146.pdf>
7. NCCN Guidelines. Melanoma, 2018.
8. Melanoma: assessment and management NICE guideline Published: 29 July 2015. www.nice.org.uk/guidance/ng14
9. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2015;16(9):1049-60.
10. Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, et al. Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2017;82:171-83.
11. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. Indian J Psychol Med. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
12. Informe público de evaluación de Opdivo disponible en https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0041-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
13. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. The New England journal of medicine. 2017;377(19):1824-35.
14. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. The New England journal of medicine. 2016;375(19):1845-55.



15. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2017;377(19):1813-23.
16. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2018;378(19):1789-801.
17. Heppt MV, Siepmann T, Engel J, Schubert-Fritschle G, Eckel R, Mirlach L, et al. Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: a German study from routine care. *BMC cancer*. 2017;17(1):536.
18. Ploeg APTvd, Akkooi ACJv, Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Mitra A, et al. Prognosis in Patients With Sentinel Node–Positive Melanoma Is Accurately Defined by the Combined Rotterdam Tumor Load and Dewar Topography Criteria. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2206-14.
19. Kim C, Economou S, Amatruda TT, Martin JC, Dudek AZ. Prognostic significance of microscopic tumor burden in sentinel lymph node in patients with cutaneous melanoma. *Anticancer research*. 2015;35(1):301-9.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Alfonso Berrocal

Servicio Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia.

Almudena García Castaño

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Comunidad Autónoma de Andalucía

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

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