

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-295/V1/17072024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab-relatlimab (Opdualag®) en el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con expresión de PD-L1 < 1% en las células tumorales

Fecha de publicación: 17 de julio de 2024

Índice

Introducción.....	1
Nivolumab-Relatlimab (Opdualag®).....	3
Farmacología ¹⁷	3
Eficacia ^{9, 13, 17, 18}	4
Seguridad ^{9, 13, 17, 18}	7
Discusión.....	10
Conclusión.....	13
Grupo de expertos.....	15
Anexo.....	16
Referencias.....	22

Introducción

El melanoma es un tumor maligno originado en los melanocitos y que afecta fundamentalmente a la piel, causando el 90% de la mortalidad por cáncer en este órgano ¹. El melanoma se diagnostica y clasifica según su histología, utilizando el sistema de estadificación TNM (tumor, nódulos, metástasis), el cual se usa como base para la elección del tratamiento. La estadificación tiene en cuenta: el índice de Breslow, la afectación de ganglios linfáticos y la presencia de metástasis^{2,3}. El criterio más importante para evaluar el pronóstico y posterior tratamiento en estadios iniciales o localizados, incluyendo los márgenes de seguridad requeridos y la biopsia del ganglio linfático centinela, es el grosor del tumor. La ulceración es otro marcador histopatológico relevante que se asocia en forma independiente con un mal pronóstico. En cambio, el pronóstico de los pacientes con melanoma en estadios avanzados se rige por el número y la localización de las metástasis ⁴. La estratificación de los pacientes está basada, actualmente, en la guía AJCC en su 8º edición ².

Recientes esfuerzos de clasificación han determinado que el melanoma no es una sola enfermedad, sino más bien una agrupación de entidades patológicas con genética, histopatología y resultados clínicos distintos. Una mejor



comprensión de estas diferencias puede traducirse en mejoras en la atención preventiva y el uso de la medicina de precisión⁴.

Aproximadamente el 90% de los melanomas son diagnosticados como tumores primarios sin evidencia de metástasis. La supervivencia a los 10 años oscila entre el 75-95%. Los lugares más frecuentes de aparición son el tronco en los hombres y las piernas en las mujeres^{5,6}.

El melanoma es uno de los tumores malignos cuya incidencia ha aumentado más rápidamente en los últimos años. La tasa de incidencia global cruda del melanoma en España es de 8,82 (IC95%: 7,59; 10,04) /100.000 personas-año y es probable que esté aumentando. Por su incidencia y pronóstico, es el tumor cutáneo que ocasiona una mayor mortalidad: 2,17 casos por 100.000 personas-año⁷. El diagnóstico y tratamiento del melanoma supone una importante carga asistencial para los dermatólogos y el sistema de salud⁸.

El melanoma es una enfermedad heterogénea y compleja en la que diversos factores clínicos y defectos moleculares desempeñan un papel clave en los resultados. Su forma cutánea es, con diferencia, el subtipo más frecuente y representa más del 90% de los casos de melanoma. Aproximadamente el 70% de los melanomas metastásicos presentan mutaciones mutuamente excluyentes en el protooncogén B-Raf (BRAF), el gen homólogo del oncogén viral RAS del neuroblastoma (NRAS), c-KIT y GNAQ o GNAI1, que activan la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos, lo que conduce a la promoción de la proliferación celular, la prevención de la apoptosis y la angiogénesis.. Aproximadamente el 50% de los melanomas cutáneos presentan una mutación oncogénica en el gen BRAF. Además del estado mutacional, puede ser útil evaluar y registrar la expresión del ligando de muerte programada 1 (PD-L1)⁹.

El porcentaje de pacientes con estadio avanzado se sitúa en torno a un 15% de los pacientes diagnosticados de melanoma¹⁰. El objetivo principal del tratamiento en este contexto es prolongar la supervivencia libre de progresión (SLP) y mejorar la supervivencia global (SG)⁹. 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, seguida de adyuvancia basada en anti PD-1, puede, en algunos casos, prolongar significativamente la supervivencia. La radioterapia paliativa estaría indicada en el alivio sintomático de las metástasis cerebrales, en tejido óseo y vísceras⁴.

Las opciones de tratamiento sistémico para el melanoma diseminado son la terapia dirigida y la inmunoterapia en el caso de mutación de BRAF, y la inmunoterapia en ausencia de mutación de BRAF. Ambas opciones de tratamiento han demostrado un beneficio en SLP y SG con respecto al tratamiento con quimioterapia. La terapia dirigida consiste en la combinación de un inhibidor de BRAF y un inhibidor de MEK (BRAF/MEKi). La inmunoterapia, por su parte, está basada en los fármacos anti-PD1 administrados en monoterapia (pembrolizumab o nivolumab) o en la combinación de nivolumab con el anti-CTLA4 ipilimumab^{11,12}.

El pronóstico del melanoma metastásico era extremadamente malo (tasa de supervivencia a 5 años del 25% entre 2009-2015) hasta la llegada de las terapias dirigidas e inmunoterapias que han cambiado drásticamente el paradigma de tratamiento. Ambas estrategias han demostrado una notable mejora de la supervivencia en comparación con el uso de regímenes de quimioterapia. La aprobación inicial de ipilimumab en 2011, aumentó la mediana de la SG de los pacientes de 6-9 meses a 19,9 meses. Desde entonces, los inhibidores de los puntos de control (nivolumab y pembrolizumab) dirigidos a la vía PD-1 han ampliado la mediana de la SG a más de 30 meses, con una menor frecuencia y gravedad de los efectos secundarios. Se obtuvieron más beneficios con la adición de ipilimumab a nivolumab, y la combinación demostró una tasa de SG a 5 años sin precedentes del 52% y, más recientemente, una tasa de SG a 6,5 años del 49% en pacientes con melanoma avanzado, aunque la toxicidad fue mayor con la combinación¹³.

Sin embargo, otros puntos de control inmunitario inhiben la activación y la función de las células T, por lo que son necesarias nuevas combinaciones de inhibidores de estos puntos de control para mejorar los resultados de las

combinaciones de inmunoterapia. Dado que el perfil de toxicidad de la combinación de ipilimumab y nivolumab no es insignificante, sigue habiendo necesidad de terapias más seguras. Del mismo modo, se necesitan terapias más eficaces, ya que parte de la población de pacientes no responde a estas terapias o responde pero recae posteriormente. En este contexto, se suma al arsenal terapéutico, desde su autorización en 2022, Opdualag®, una combinación a dosis fija (CDF) de nivolumab y relatlimab (anti-LAG-3), primera inmunoterapia anti-LAG-3 en ser aprobada globalmente ¹³. En la Tabla A1 del Anexo se muestran las principales características de los diferentes tratamientos disponibles para el melanoma avanzado. La población diana se restringe a melanoma irresecable estadio III (metástasis regionales) y estadio IV (metástasis a distancia).

En pacientes con mutación de BRAF, los estudios de secuenciación de tratamientos sugieren que comenzar con inmunoterapia seguido de BRAF/MEKi (si fuese necesario) debería ser la opción preferida para la mayoría de los casos¹⁴. La excepción serían los pacientes con un crecimiento tumoral muy rápido, en los que se podría comenzar con un BRAF/MEKi, seguido de inmunoterapia.

Nivolumab-Relatlimab (Opdualag®)

El 21 de julio de 2022, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) adoptó un dictamen positivo, recomendando la concesión de una autorización de comercialización para el medicamento Opdualag, destinado al tratamiento del melanoma. Posteriormente la Comisión Europea autorizó su comercialización, a fecha de 15 de septiembre de 2022. Nivolumab/relatlimab está indicado para el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos y adolescentes a partir de 12 años con expresión de PD-L1 < 1% en las células tumorales ⁹.

Un Informe de Posicionamiento Terapéutico evaluó el uso de nivolumab en monoterapia para el tratamiento de melanoma avanzado ¹⁵, otro el de la terapia combinada de nivolumab + ipilimumab ¹⁶. El presente informe se centra en la terapia de la CDF de nivolumab + relatlimab.

Nivolumab/relatlimab 240 mg/80 mg está autorizado en forma de concentrado para solución para perfusión. Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 12 mg de nivolumab y 4 mg de relatlimab y un vial de 20 ml contiene 240 mg de nivolumab y 80 mg de relatlimab. La dosis recomendada para adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad es de 480 mg de nivolumab y de 160 mg de relatlimab cada 4 semanas, administrados como una perfusión intravenosa durante 30 minutos. Se ha establecido esta dosis para pacientes adolescentes que pesen al menos 30 kg. El tratamiento con Nivolumab/relatlimab se debe continuar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente no tolere el tratamiento. No se recomienda el aumento ni la reducción de la dosis. Los posibles efectos adversos, por motivos de seguridad y tolerabilidad individual pueden hacer que sea necesario el retraso o la suspensión de la administración del tratamiento. Prueba de PD-L1: Se debe seleccionar a los pacientes para el tratamiento con Nivolumab/relatlimab en función de la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante un test diagnóstico validado ¹⁷.

Farmacología ¹⁷

Opdualag es una CDF de nivolumab, un inhibidor del receptor de muerte programada-1 (anti-PD-1) y relatlimab, un inhibidor del gen de activación de linfocitos-3 (anti-LAG-3). Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XY03.

La unión de los ligandos de PD-1 (PD-L1 y PD-L2) al receptor PD-1 que se encuentra en los linfocitos T, inhibe la proliferación de los linfocitos T y la producción de citoquinas. En algunos tumores se produce un incremento de la expresión de los ligandos de PD-1 y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunológica de tumores mediada por los linfocitos T activos. Nivolumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 humano que se une al receptor PD-1, bloquea la interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 y reduce la inhibición de la

respuesta inmunitaria mediada por la vía de PD-1, incluida la respuesta inmunológica antitumoral. En modelos de tumores de ratones singénicos, el bloqueo de la actividad de PD-1 produjo una disminución del crecimiento del tumor.

Relatlimab es un anticuerpo monoclonal IgG4 humano que se une al receptor LAG-3, bloquea su interacción con sus ligandos, incluido el complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC II), y reduce la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por la vía de LAG-3. El antagonismo de esta vía favorece la proliferación de los linfocitos T y la secreción de citoquinas.

La combinación de nivolumab (anti-PD-1) y relatlimab (anti-LAG-3) da lugar a un aumento de la activación de linfocitos T en comparación con la actividad de cualquiera de los dos anticuerpos por sí solos. En modelos murinos de tumores singénicos, el bloqueo de LAG-3 potencia la actividad antitumoral del bloqueo de PD-1, inhibiendo el crecimiento tumoral y favoreciendo la regresión del tumor.

Eficacia ^{9, 13, 17, 18}

La eficacia y seguridad de nivolumab en combinación con relatlimab para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico que no han recibido tratamiento previo se evaluó en un ensayo de fase 2/3, en curso, con el nombre de Relativity-047 (o CA224047). En Relativity-020 (o CA224020), ensayo de fase 1-2 de escalada de dosis y de expansión de cohortes, la combinación de relatlimab y nivolumab mostró actividad antitumoral, incluidas respuestas objetivas duraderas en pacientes con melanoma que habían recaído o eran refractarios a la inhibición de PD-1.

Estudio Relativity-047 (Fase II/III)

Relativity-047 es un estudio de fase 2/3, aleatorizado, doble ciego de relatlimab-nivolumab (CDF en proporción 1:3) frente a nivolumab en monoterapia en sujetos con melanoma metastásico o irreseccable no tratado previamente.

El objetivo del estudio Relativity-047 fue evaluar la eficacia y seguridad comparativa de la combinación de nivolumab y relatlimab (CDF) frente a nivolumab en monoterapia como tratamiento de primera línea en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con melanoma no tratado previamente, irreseccable o metastásico. Sin embargo, no se incluyeron adolescentes (de ≥ 12 a < 18 años).

Los criterios de inclusión comprendieron pacientes con diagnóstico de melanoma en estadio III (irreseccable) o estadio IV confirmado histológicamente según el American Joint Committee on Cancer (AJCC), versión 8, y una puntuación del estado funcional ECOG de 0 o 1. Los pacientes podían haber recibido previamente tratamiento adyuvante o neoadyuvante para el melanoma (se permitió tratamiento anti-PD-1, anti-CTLA-4 o BRAF-MEK siempre que hubieran transcurrido al menos 6 meses entre la última dosis del tratamiento y la fecha de la recurrencia; se permitió el tratamiento con interferón siempre que la última dosis se hubiera administrado al menos 6 semanas antes de la aleatorización). Se excluyeron del estudio a los pacientes con enfermedad autoinmune activa, antecedentes de miocarditis, niveles elevados de troponina > 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN), o una puntuación del estado funcional ECOG ≥ 2 , condiciones médicas que requirieran tratamiento sistémico con medicamentos inmunosupresores o corticosteroides a dosis moderadas o altas, diagnóstico de melanoma uveal y presencia de metástasis leptomeningeas o cerebrales activas o sin tratar.

Se aleatorizaron un total de 714 pacientes (1:1) para recibir nivolumab en combinación con relatlimab (n = 355) o nivolumab (n = 359) en 114 lugares de Norteamérica, Centroamérica, Sudamérica, Europa, Australia y Nueva Zelanda. Los pacientes del grupo de la combinación recibieron 480 mg de nivolumab/160 mg de relatlimab cada 4 semanas (C4S). Los pacientes del grupo de nivolumab recibieron 480 mg de nivolumab C4S. La aleatorización se estratificó según la expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$), la expresión de LAG-3 ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$), la mutación de BRAF (mutación V600 positiva frente a V600 de tipo salvaje) y el estadio M de la AJCC (M0/M1 con LDH normal frente a M1 con LDH elevada). Los pacientes recibieron tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable,

retirada del consentimiento o fin del estudio. Las evaluaciones del tumor según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), versión 1.1, se realizaron 12 semanas después de la aleatorización y se siguieron efectuando cada 8 semanas hasta la semana 52 y posteriormente cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad o suspensión de tratamiento, lo que ocurriera más tarde.

La variable primaria de eficacia fue la SLP determinada por un comité de revisión central independiente y ciego (BICR, por sus siglas en inglés), definida como el tiempo transcurrido entre la fecha de aleatorización y la primera fecha de progresión documentada, o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. Las variables secundarias de eficacia fueron la SG, y la tasa de respuesta objetiva (TRO) determinadas por el BICR. También se analizó la SLP determinada por el investigador. El orden de análisis estadístico jerárquico fue la SLP seguida de la SG y después la TRO. Las variables primarias y secundarias se evaluaron en la población con intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés).

Siguiendo el diseño de fase 2/3 continuo, se realizó un análisis provisional de futilidad de la SLP cuando se habían observado aproximadamente 150 eventos de SLP en la cohorte de fase 2. Si se cumplía el umbral preespecificado de $HR \leq 0,8$, el estudio continuaría reclutando en la fase 3. Las dos variables secundarias, la SG y la TRO, debían evaluarse jerárquicamente. Las variables exploratorias incluían la SLP en subgrupos preespecificados y la calidad de vida relacionada con la salud medida con el cuestionario de Evaluación Funcional de Melanoma (FACT-M) y la versión de tres niveles del EuroQol Group-5 Dimensions (EQ-5D-3L).

Las características basales de la población ITT estaban equilibradas en los dos grupos. La mediana de edad fue 63 años (rango: 20-94) con un 47% ≥ 65 años y un 19% ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes fueron de raza blanca (97%) y varones (58%). El nivel basal del estado funcional ECOG fue 0 (67%) o 1 (33%). En el momento de entrar en el estudio, la mayoría de los pacientes tenían una enfermedad en estadio IV según el AJCC (92%); el 38,9% tenía enfermedad M1c (peritoneal), el 2,4% tenía enfermedad M1d (sistema nervioso central). El 8,7% de los pacientes había recibido tratamiento sistémico previo, el 36% tenía un nivel basal de LDH por encima del límite superior de la normalidad (LSN). El 39% de los pacientes presentaba mutación BRAF positiva, el 75% de los pacientes tenían expresión de LAG-3 $\geq 1\%$ y el 41% de los pacientes tenían expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ en la membrana celular del tumor. Entre los pacientes con expresión cuantificable de PD-L1, la distribución estaba equilibrada en los dos grupos de tratamiento. Las características demográficas y basales de la enfermedad en los pacientes con expresión de PD-L1 $< 1\%$ estaban generalmente equilibradas entre los grupos.

Utilizando como fecha de corte el 9 de marzo de 2021, se realizó el análisis primario de SLP y en un segundo corte el 28 de octubre de 2021 los análisis secundarios de SG y TRO, además de un nuevo análisis confirmatorio de SLP.

En el análisis primario de la población ITT, con una mediana de seguimiento de 13,21 meses (rango: 0 - 33,1 meses), se observó una mejora estadísticamente significativa en la SLP, con una mediana de SLP de 10,12 meses en el grupo de nivolumab en combinación con relatlimab en comparación con 4,63 meses en el grupo de nivolumab ($HR = 0,75$; IC 95%: 0,62; 0,92; $p = 0,0055$). La SLP evaluada por el investigador también fue más prolongada en el grupo de nivolumab-relatlimab CDF que en el grupo de nivolumab, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. El análisis actualizado de la SLP, que incluyó 46 eventos adicionales de SLP en ambos brazos, fue consistente con el análisis primario. La mediana de la SLP en el brazo de nivolumab-relatlimab CDF (10,22 meses [IC del 95%: 6,51; 14,75]) fue 5,6 meses mayor en comparación con el brazo de nivolumab en monoterapia (4,63 meses [IC del 95%: 3,48; 6,44]). La definición primaria de SLP tuvo en cuenta si los pacientes recibieron terapia posterior, de manera que los eventos (progresión o muerte) se censuraron a la última evaluación tumoral valorable previa al inicio de la siguiente terapia. Aproximadamente el 42% y el 35% de los grupos de nivolumab-relatlimab CDF y nivolumab en monoterapia, respectivamente, fueron censurados para la SLP; la mayoría de los sujetos fueron censurados en el momento de la última evaluación tumoral en estudio. Los análisis de subgrupos y de sensibilidad de la SLP fueron consistentes con el análisis primario.

La variable secundaria de SG se analizó en base a 297 muertes (39% eventos en el brazo nivolumab/relatlimab y 45% en la monoterapia) acumuladas para la fecha de corte del 28-Oct-2021. Este análisis se consideró el análisis final preespecificado de la SG en la población ITT. Con una mediana de seguimiento de 19,3 meses, la mediana de duración del tratamiento fue de 8,3 meses en el brazo de nivolumab-relatlimab CDF y de 6,5 meses en el brazo de nivolumab. En el momento del análisis, los resultados observados para la SG no fueron estadísticamente significativos. El tratamiento combinado de nivolumab-relatlimab no alcanzó la mediana de SG (NA; IC 95%, 34,2-NA), mientras que la mediana de SG para la monoterapia con nivolumab fue de 34,1 meses (IC 95%, 25,2-NA) (HR 0,80; IC 95%, 0,64;1,01; p = 0,0593). La tasa de SG a los 12 meses para la terapia combinada de nivolumab-relatlimab fue del 77,0% (IC del 95%: 72,2; 81,1), y a los 24 meses fue del 63,7% (IC del 95%: 58,1; 68,7). La tasa de SG a 12 meses en monoterapia con nivolumab fue del 71,6% (IC del 95%: 66,6; 76,0), y la tasa de SG a 24 meses fue del 58,3% (IC del 95%: 52,7; 63,4).

No se realizaron análisis formales de la TRO según el diseño estadístico jerárquico, puesto que la comparación formal de la SG no fue estadísticamente significativa; sin embargo, nivolumab-relatlimab CDF demostró una mejora de la TRO en comparación con nivolumab en todos los sujetos analizados. La TRO de la terapia combinada de nivolumab y relatlimab fue del 43,1% (IC del 95%: 37,9; 48,4), con una tasa de respuesta completa del 16,3%. La TRO para la monoterapia con nivolumab fue del 32,6% (IC del 95%, 27,8; 37,7), con una tasa de respuesta completa del 14,2%.

Ver en el anexo las tablas A2 y A3 con los resultados de SLP a 9-Mar-2021 y SG a 28-Oct-2021 y las figuras A1 y A2 con la representación gráfica de Kaplan-Meier de la SLP y la SG en la población ITT.

Tras una mediana de seguimiento de 19,3 meses, la HRQoL (FACT-M, puntuaciones del índice de utilidad EQ-5D-3L y EQ-5D-VAS) en los grupos de nivolumab-relatlimab CDF y nivolumab se mantuvo en general estable (sin mejoría ni deterioro clínico significativo) durante el periodo de tratamiento. Las diferencias entre nivolumab-relatlimab CDF y nivolumab en monoterapia en FACT-M, EQ-5D-3L y EQ-5D-VAS fueron escasas o nulas.

Análisis de subgrupos preespecificados por expresión de PD-L1

Se observó una mayor mejora absoluta en la mediana de la SLP en los pacientes que presentaban tumores con una expresión de PD-L1 baja (<1%), ya que el HR fue de 0,66 (95% CI: 0,54; 0,84), mientras que la mediana de la SLP fue comparable entre los brazos en el grupo con PD-L1 ≥ 1%, el HR fue de 0,95 (CI: 0,68; 1,33).

La expresión de PD-L1 en el tumor en el umbral del 1% fue un factor de estratificación de aleatorización del estudio y definió los subgrupos más relevantes para caracterizar la relación entre la eficacia del tratamiento y la expresión de PD-L1. A continuación se muestran las curvas de K-M de la SLP y la SG en función de la expresión basal de PD-L1 (Figura 1 y Figura 2). Se observa una clara separación de curvas para PD-L1 <1%, mientras que las curvas se solapan para PD-L1 ≥1%.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de la SLP en la población ITT según la expresión basal de PD-L1 (≥1% frente a <1%).

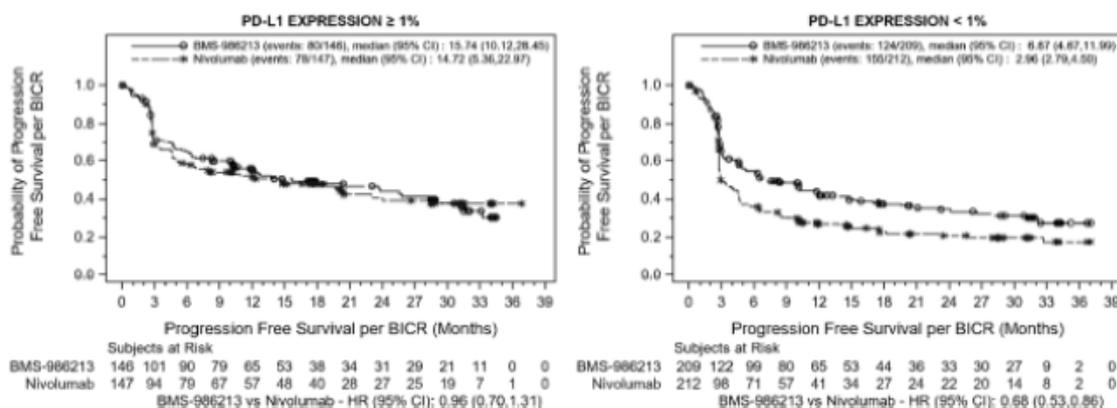
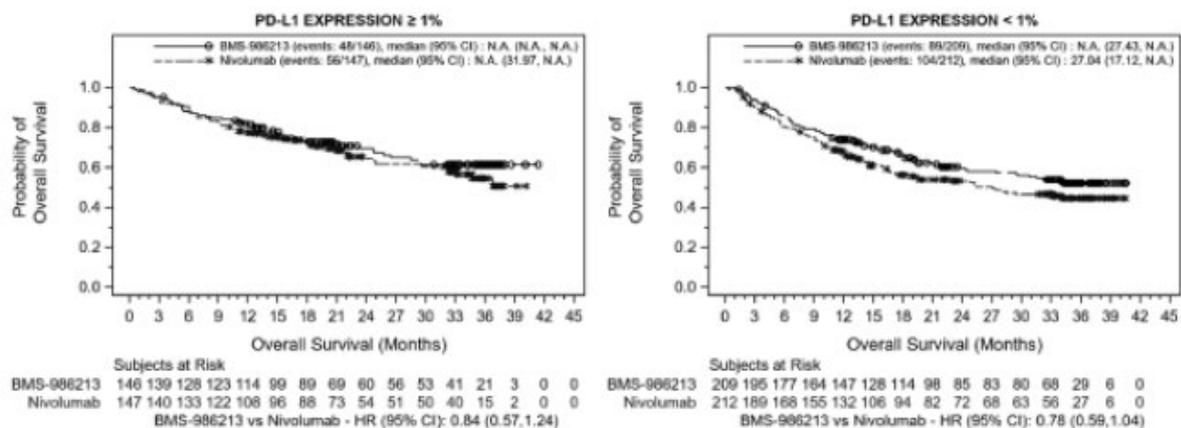


Figura 2. Gráfico de Kaplan–Meier de la SG en la población ITT según la expresión basal de PD-L1 ($\geq 1\%$ frente a $< 1\%$).



Análisis de subgrupos preespecificados por expresión de LAG-3

Los análisis exploratorios de subgrupos definidos por biomarcadores mostraron un efecto beneficioso de la combinación sobre la SLP independientemente de la expresión de LAG-3 (punto de corte 1%). Las HR de SLP favorecieron a nivolumab-relatlimab CDF en comparación con la monoterapia con nivolumab independientemente de la expresión de LAG-3 ($< 1\%$, $\geq 1\%$, $< 5\%$ y $\geq 5\%$). Una mayor mejora absoluta en la mediana de SLP se observó con una expresión de LAG-3 elevada ($\geq 1\%$, y $\geq 5\%$), en comparación con los subgrupos con baja expresión.

Los análisis de los demás subgrupos estratificados se presentan en la Figura A3 del Anexo¹⁸. Para casi todos, la HR fue inferior a 1. Esto incluye subgrupos importantes con un peor pronóstico, como la mutación BRAF, la LDH elevada y el estadio basal de metástasis de M1c. Además, análisis de resultados de subgrupos para la SG están en línea con el ITT.

Eficacia en la población pediátrica

La indicación de la combinación de nivolumab/relatlimab incluye tanto a adultos como a adolescentes de edades comprendidas entre los 12 y los 17 años (con un peso mínimo de 30 kg); sin embargo, no se incluyeron pacientes menores de 18 años en los e clínicos para la combinación a dosis fija de nivolumab/relatlimab. Debido a la existencia de una necesidad médica no cubierta y la falta de datos de eficacia en la población pediátrica entre los 12 y 17 años, se concluyó que se puede hacer una extrapolación desde los adultos hasta esa población pediátrica de acuerdo con los siguientes argumentos:

- Similitud entre la biología de la enfermedad del melanoma entre adultos y adolescentes entre 12 y 17 años.
- Similitud en la farmacología y en la exposición-respuesta para la eficacia y la seguridad.

Seguridad ^{9, 13, 17, 18}

La seguridad de nivolumab en combinación con relatlimab se ha evaluado en 355 pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) del ensayo Relativity-047, en la fecha de corte del análisis primario de SLP, comparada con la seguridad de los 359 pacientes tratados con nivolumab en monoterapia. Se presentan datos de seguridad de apoyo del ensayo fase 1/2 Relativity-020, de la cohorte de monoterapia con relatlimab (Relativity-020 Parte A) y de las cohortes de combinación de relatlimab más nivolumab (Relativity-020 Parte B, Parte C, Parte D [D1 y D2] y Parte E, incluida la seguridad de relatlimab-nivolumab 160/480 mg C4S y 80/240 mg C2S). La población que recibió, al menos, una dosis de tratamiento en el estudio Relativity-047 fue la población principal para el análisis de seguridad. No se agruparon los datos de seguridad de Relativity-047 y Relativity-020 debido a las diferencias en el diseño del estudio.

La población del estudio incluyó un 18% de sujetos ≥ 75 años, con casi un 2% que superaba los 85 años y ningún paciente < 18 años. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 13,2 meses. La mediana de duración de la terapia fue comparable para ambos brazos de tratamiento, siendo de 5,5 meses para nivolumab-relatlimab CDF y de 4,8 meses para nivolumab monoterapia. La mayoría de los pacientes de ambos brazos recibieron $\geq 90\%$ de la intensidad de dosis prevista (87% en la combinación y 85% en la monoterapia), y aproximadamente un tercio de los pacientes recibió ≥ 12 meses del fármaco del estudio, lo que fue comparable entre el tratamiento con nivolumab/relatlimab y nivolumab en monoterapia (29% y 28%, respectivamente). Estos datos son indicativos de efectos adversos manejables. Sin embargo, la duración media del tratamiento fue de 5 meses con un tiempo medio de seguimiento de 13 meses, que es corto para concluir sobre la seguridad a largo plazo. En una actualización posterior, basada en la fecha de corte de 28-Oct-2021, la mediana de la duración del tratamiento fue de 8,31 meses para los sujetos tratados con nivolumab-relatlimab CDF y de 6,47 meses para los sujetos tratados con nivolumab en monoterapia, y casi el 40% de los sujetos recibieron tratamiento ≥ 12 meses. Estos datos de seguimiento fueron consistentes con los proporcionados anteriormente, y fueron considerados de duración suficiente por el CHMP para tener un conocimiento adecuado de la seguridad.

Casi todos los pacientes experimentaron efectos adversos (EA) por cualquier causa, de cualquier grado en el 97% y el 94%, y de grado 3-4 en el 40% y el 33%, para nivolumab-relatlimab CDF y la monoterapia con nivolumab, respectivamente. En cuanto a los EA relacionados con el fármaco, la incidencia notificada de EA de cualquier grado fue del 81,1% en el brazo de nivolumab-relatlimab CDF y del 69,9% en el brazo de nivolumab, mientras que los EA de grado 3-4 relacionados con el fármaco fueron notificados por el 18,9% y el 9,7% de los sujetos, respectivamente. Los EA de cualquier grado notificados con mayor frecuencia ($>15\%$) fueron fatiga (29% en el brazo de nivolumab-relatlimab CDF frente a 20% con la monoterapia), prurito (25% frente a 17%), artralgia (24% frente a 15%), diarrea (23% frente a 17%), cefalea (18% frente a 12%), náuseas (17% frente a 15%), erupción cutánea (17% frente a 13%) e hipotiroidismo (15% frente a 12%). Los EA relacionados con el fármaco notificados con mayor frecuencia (los que afectaron a $\geq 10\%$ de los sujetos en tratamiento con nivolumab-relatlimab CDF) fueron prurito (23,4% frente a 15,9%), fatiga (23,1% frente a 12,8%), erupción cutánea (15,5% frente a 12,0%), artralgia (14,4% frente a 7,2%), hipotiroidismo (14,4% frente a 12,0%), diarrea (13,5% frente a 9,2%) y vómitos (10,4% frente a 9,7%). Los EA relacionados con el fármaco de grado 3-4 notificados con más frecuencia (nivolumab-relatlimab CDF frente a nivolumab en monoterapia; $\geq 1\%$ de los sujetos con nivolumab-relatlimab CDF) fueron aumento de la lipasa (1,7% frente a 0,8%), aumento de la ALT (1,4% frente a 0,6%), aumento de la AST (1,4% frente a 0,3%) y fatiga (1,1% frente a 0,3%).

En general, nivolumab-relatlimab CDF mostró más toxicidad que la monoterapia con nivolumab, como era de esperar, ya que dos fármacos pueden causar más reacciones adversas (RAM) que uno solo. Por lo tanto, la incidencia numérica de los EA de grado 3-4 relacionados con el fármaco fue mayor en los pacientes de nivolumab-relatlimab CDF (9,3%) frente a la monoterapia con nivolumab (4,7%). Aunque las frecuencias globales de todos los EA relacionados con la causalidad y con el fármaco fueron mayores en el brazo de nivolumab-relatlimab CDF, la mayoría fueron de bajo grado (grados 1-2), y el perfil de seguridad fue manejable utilizando protocolos de tratamiento y gestión de EA bien establecidos.

A fecha de 09-Mar-2021, el 30,4% de los sujetos del brazo de nivolumab-relatlimab CDF y el 33,1% de los sujetos del brazo de monoterapia con nivolumab fallecieron durante el estudio. La progresión de la enfermedad fue la causa más frecuente de muerte en ambos grupos. Una proporción similar de sujetos de los brazos nivolumab-relatlimab CDF (0,8%; 3 sujetos) y nivolumab monoterapia (0,6%; 2 sujetos) fallecieron debido a la toxicidad del tratamiento durante el estudio. Las causas fueron linfocitosis hemofagocítica, edema agudo de pulmón y neumonitis en el grupo nivolumab-relatlimab CDF y en el grupo nivolumab monoterapia sepsis+miocarditis y empeoramiento de la neumonía. Las cifras son demasiado bajas para revelar cualquier tendencia o indicio de una relación causal sistemática sobre la contribución de relatlimab.

Aunque un porcentaje numérico mayor de pacientes del grupo nivolumab-relatlimab CDF (34%) que del grupo de monoterapia con nivolumab (29%) sufrió algún efecto adverso grave (EAG) de cualquier grado, no se notificó ningún EAG individual con una frecuencia > 2% en ninguno de los dos brazos, excepto la progresión de la neoplasia maligna. La mayoría de los EAGs en ambos grupos fueron considerados no relacionados con el fármaco por el investigador, lo que constituye una explicación aceptable con respecto a la amplia variedad y tipo de EAs. De los EAGs atribuidos al fármaco del estudio, se notificaron 4 que se consideran raros para los agentes inmuno-oncológicos en el brazo de nivolumab-relatlimab CDF que afectaron a sujetos individuales (anemia hemolítica, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada y linfocitosis hemofagocítica), y 1 en el brazo de monoterapia con nivolumab (hemofilia adquirida).

En general, los motivos más frecuentes de interrupción del tratamiento del estudio fueron la progresión de la enfermedad (36,3% frente a 46,0% para nivolumab-relatlimab CDF y nivolumab, respectivamente) y los EA (17,7% y 8,9% para nivolumab-relatlimab CDF y nivolumab, respectivamente). Las frecuencias globales de EA que condujeron a la interrupción del tratamiento (de todo tipo y relacionados con el fármaco) fueron mayores en el grupo de nivolumab-relatlimab CDF (19%) en comparación con el grupo de monoterapia (11%), al igual que ocurrió con los de grado 3-4 en ambos grupos de tratamiento (11,5% frente a 6,4%).

Basándose en el mecanismo de acción de relatlimab y nivolumab, las principales toxicidades esperadas del fármaco estaban relacionadas con la activación inmunitaria; por lo tanto, se prestó especial atención a la detección y notificación de EAs seleccionados, EAs inmunomediados (EAIM) y otros efectos de especial interés (OEEI): miocarditis, vasculitis del SNC y reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión.

Los EAIM notificados con mayor frecuencia (cualquier grado; \geq 5% de los sujetos) fueron los siguientes en cada brazo de tratamiento:

- Nivolumab-relatlimab CDF: hipotiroidismo (16,6%), erupción cutánea (9,3%), diarrea/colitis (6,8%), hipertiroidismo (6,2%) y hepatitis (5,6%)
- Nivolumab en monoterapia: hipotiroidismo (13,1%), hipertiroidismo (6,7%) y erupción cutánea (6,7%)

La miocarditis se notificó con poca frecuencia en los grupos de relatlimab+nivolumab CDF y nivolumab, respectivamente (1,7% y 0,6%), y una minoría fueron acontecimientos de alto grado (Grado 3-4) (0,6% frente a 0%, respectivamente). La mayoría de las miocarditis se produjeron en los 2 primeros meses. En el brazo de la combinación, todos los episodios de miocarditis observados fueron manejables dentro de las prácticas de gestión de EAIM establecidas y se resolvieron. No hubo diferencias globales en la mediana del tiempo transcurrido hasta la resolución ni en la mediana de la duración de la inmunosupresión entre los brazos del estudio. Se notificó elevación de la troponina en el 11,5% de los sujetos del brazo de la combinación y en el 10,0% de los sujetos del brazo de nivolumab. Se notificaron vasculitis del SNC (incluyendo encefalitis, meningitis y desmielinización) en 2 sujetos en cada uno de los brazos, que experimentaron encefalitis. Se produjeron reacciones adversas relacionadas con la infusión en el 5,9% de los pacientes que recibieron nivolumab-relatlimab CDF y en el 3,6% de los pacientes que recibieron nivolumab. Además, se notificaron algunos casos de síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, uveítis y miositis con la combinación.

Las frecuencias de todos los EA y de los EA relacionados con el fármaco en el grupo de FDC de nivolumab-relatlimab y en el grupo de nivolumab para los subgrupos de sexo, raza, edad y región geográfica fueron, en general, similares a las frecuencias de EA notificadas para las poblaciones generales del estudio por tratamiento.

En el ensayo Relativity-047, entre los pacientes evaluables para la presencia de anticuerpos anti-fármaco, la incidencia de anticuerpos anti-relatlimab y de anticuerpos neutralizantes frente a relatlimab surgidos durante el tratamiento en el grupo de nivolumab-relatlimab CDF fue baja (5,6% y 0,3%, respectivamente). La incidencia de anticuerpos anti-nivolumab y de anticuerpos neutralizantes frente a nivolumab surgidos durante el tratamiento en el

grupo de nivolumab-relatlimab CDF baja y similar en ambos brazos. No se observaron indicios de alteración del perfil farmacocinético, de la eficacia o de la seguridad con el desarrollo de anticuerpos anti-nivolumab o anti-relatlimab. Dado que son anticuerpos monoclonales humanos y, por tanto, no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de principios activos, no se han realizado estudios de interacciones.

Los datos sobre seguridad e inmunogenicidad del estudio Relativity-020 para todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de relatlimab/nivolumab 160/480 mg Q4S (el régimen de dosificación propuesto, N = 412) fueron en general coherentes con los hallazgos sobre seguridad del estudio Relativity-047. Dado que en el estudio Relativity-020 no existe un grupo de control, no puede establecerse una comparación entre el tratamiento único y el combinado.

Discusión

El panorama terapéutico del melanoma metastásico o irreseccable en estadios III y IV se ha visto revolucionado por las inmunoterapias y las terapias dirigidas¹². En los últimos años se han autorizado para su uso en melanoma avanzado las siguientes terapias con acción sobre el sistema inmunológico: ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab y la combinación de nivolumab con ipilimumab. 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. Además, la combinación de nivolumab+ipilimumab, presenta un beneficio numérico en términos de eficacia con respecto a las monoterapias anti PD-1, pero se ve limitada por su perfil de toxicidad.

Distintos estudios comparados han demostrado que el uso de inhibidores de PD-1 es superior a ipilimumab en primera línea de tratamiento, tanto en términos de eficacia como de seguridad y con independencia del estado BRAF. No disponemos de estudios comparativos entre los dos anti-PD-1,^{11, 12, 19}

- Ipilimumab: Fue el primer fármaco que demostró eficacia como tratamiento de primera línea, pero posteriores estudios aleatorizados han demostrado que el uso de inhibidores de PD-1 es superior a ipilimumab en primera línea de tratamiento, tanto en términos de eficacia como de seguridad y con independencia del estado BRAF por lo que actualmente su uso ha quedado relegado a la segunda o tercera línea de tratamiento^{20, 2, 16}.
- Pembrolizumab: El ensayo fase III Keynote 006 aleatorizó a 834 pacientes a recibir 1:1:1, pembrolizumab 10 mg/kg cada dos o tres semanas, o ipilimumab 3 mg/kg cada tres semanas, permitiendo el uso previo de inhibidores de BRAF en la población con presencia de esta mutación. Mostró un beneficio en tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP), y supervivencia global (SG) de pembrolizumab sobre ipilimumab. La supervivencia global a los 7 años fue del 38 % con pembrolizumab frente al 25 % con ipilimumab. Después de un seguimiento de 85 meses, la mediana de supervivencia fue de 33 meses con pembrolizumab frente a 16 meses con ipilimumab, con una HR de 0,70 (IC95%: 0,58-0,83).^{20, 21, 22}.
- Nivolumab: El estudio fase III, Checkmate-066, comparó en 418 pacientes sin mutación de BRAF el tratamiento con nivolumab frente a dacarbazina. La tasa de respuestas fue del 40% para nivolumab frente al 14% para dacarbazina. La SG a cinco años fue del 39% con nivolumab y del 17% con dacarbazina y la SLP fue del 28% y el 3%, respectivamente^{15, 23}.
- Combinación de nivolumab e ipilimumab: La aprobación de la terapia combinada se basó en los datos del estudio fase III CheckMate 067 que incluyó a 945 pacientes con melanoma avanzado sin tratamiento previo que fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir nivolumab, ipilimumab, o a su combinación. La tasa de respuestas fue del 58 % con la combinación, 45% con nivolumab y del 19 % con ipilimumab con un 22, 19 y 6 % de respuestas completas. La SG a 5 años fue del 52% para la terapia combinada versus 44% para la monoterapia con nivolumab versus 26% para la monoterapia con ipilimumab. Los datos son muy robustos en pacientes con BRAF mutado, LDH elevada o enfermedad visceral (M1c). Siendo la asociación de nivolumab e ipilimumab más eficaz en términos de SLP y TRO y con una gran mejora de la SG, el beneficio se ve limitado por su perfil de

toxicidad, donde un 59 % de los pacientes presentan toxicidad grado 3-4, por lo que únicamente se utiliza la combinación en pacientes concretos bajo ciertas circunstancias (alta carga tumoral, metástasis cerebrales asintomáticas, melanoma uveal...) ¹⁶. En datos actualizados de SG en relación con nivolumab en monoterapia, se ha establecido un aumento de la SG para la combinación de nivolumab con ipilimumab, solo en los pacientes con expresión de PD-L1 < 1% en el tumor ^{24, 25}. Por tanto, las decisiones terapéuticas actuales se basan en varios parámetros y deben individualizarse en función del paciente a la hora de seleccionar entre nivolumab y la combinación ¹².

La decisión sobre el tratamiento de primera línea entre terapias dirigidas o inmunoterapias en pacientes con mutación BRAF ha sido estudiada en el ensayo clínico fase 2 SECOMBIT y en el ensayo fase 3 aleatorizado DREAMSEQ. Estos estudios buscan definir la mejor secuenciación de tratamiento en términos de SG, la principal variable de eficacia. En particular, el ensayo aleatorizado DREAMSEQ ha demostrado una superioridad en la supervivencia a los 2 años cuando se inicia el tratamiento en pacientes con melanoma BRAF mutado con inmunoterapia basada en nivolumab + ipilimumab, en comparación con el inicio con terapia dirigida basada en dabrafenib + trametinib ^{14, 26}.

En relación con el tratamiento con nivolumab-relatlimab CDF, objeto de este IPT, la evaluación de la variable principal del estudio Relativity-047, comparativo de nivolumab-relatlimab CDF con nivolumab en monoterapia, mostró que la SLP fue mayor con nivolumab-relatlimab CDF que con nivolumab. La inhibición dual del punto de control con nivolumab-relatlimab CDF tuvo el doble de mediana de SLP y un 25% menos de riesgo de progresión de la enfermedad o muerte que nivolumab en monoterapia (HR: 0,75; IC95% 0,62, 0,92, p = 0,006 en la prueba de log-rank). Un seguimiento ampliado a una mediana de 19,3 meses mostró resultados en línea con el análisis primario. No obstante, en el momento del análisis preespecificado de SG, esta no fue estadísticamente significativa, por lo tanto, la eficacia en términos de la SG de nivolumab-relatlimab CDF en comparación con nivolumab sigue siendo incierta hasta contar con resultados de seguimiento a más largo plazo. El tratamiento combinado de nivolumab y relatlimab no alcanzó la mediana de SG (NA; IC 95%, 34,2-NA), mientras que la mediana de SG para la monoterapia con nivolumab fue de 34,1 meses (IC 95%, 25,2-NA) (HR 0,80; IC 95%, 0,64; 1,01; p = 0,0593). Además, no se demostró un efecto beneficioso de añadir relatlimab a nivolumab en el subgrupo de PD-L1 ≥1% que responde bien a la monoterapia con nivolumab.

La indicación aprobada se basa en los resultados de 421 pacientes con PD-L1 < 1%. En los pacientes con una expresión baja de PD-L1 (< 1%), el uso de la combinación parece ofrecer un beneficio adicional en la SLP, mientras que se observa poco beneficio adicional en los sujetos con una expresión más alta de PD-L1 (HR 0,66; IC 95%: 0,54, 0,84 frente a HR 0,95; IC 95%: 0,68, 1,33). Si bien los subgrupos según la expresión de PD-L1 y LAG3 estaban preespecificados, el estudio no está diseñado con potencia estadística suficiente para identificar poblaciones que pueden beneficiarse del uso de la combinación. No obstante, con los resultados de eficacia disponibles y con el fundamento biológico plausible para la monoterapia con nivolumab que infiere un beneficio clínico en los pacientes que expresan PD-L1, el CHMP concluyó que sólo para los pacientes sin expresión de PD-L1 o con una expresión baja (<1%), se demuestra el beneficio adicional de la terapia combinada. En resumen, la mejora en la mediana de la SLP de 5,6 meses para el tratamiento combinado en comparación con la monoterapia se considera clínicamente relevante en la población ITT. La variable principal, no obstante, no está respaldada por los resultados de SG, ya que no eran estadísticamente significativos a fecha del análisis de SG, mientras que se excluye un efecto perjudicial. No obstante, los resultados de SG eran todavía inmaduros, y habrá que esperar a resultados más actualizados con un seguimiento más amplio.

La mayor SLP con relatlimab-nivolumab que con nivolumab vino acompañada de una incidencia ligeramente mayor de EA y una calidad de vida similar. En general, no se encontraron nuevas señales de seguridad. A pesar de que se observó una mayor incidencia de reacciones adversas en el brazo del estudio (tratamiento combinado), sólo hubo una pequeña diferencia en la toxicidad de grado 3-4. Las RAM graves más frecuentes fueron colitis, diarrea, dolor de espalda, miocarditis e insuficiencia suprarrenal, aunque en baja frecuencia. Los efectos adversos relacionados con el

fármaco condujeron a la interrupción del tratamiento en casi el 15% de los pacientes del grupo nivolumab-relatlimab CDF frente a casi el 7% del grupo nivolumab. No obstante, los EA relacionados con el fármaco fueron en general manejables con las pautas de tratamiento y se abordan adecuadamente en la ficha técnica.

En el momento del análisis de seguridad, la duración media del tratamiento de los pacientes fue de 5 meses y la mediana de seguimiento de 13 meses, lo que resulta bastante corto para evaluar la seguridad a largo plazo. Sin embargo, alrededor del 30% de los pacientes de ambos brazos de tratamiento han sido tratados durante más de 12 meses y una actualización de los datos de seguridad con una mediana de seguimiento de 19,3 meses respaldó los análisis anteriores y no se identificaron nuevas señales de seguridad. Aún así, hacen falta resultados más actualizados de la seguridad, El TAC se ha comprometido al envío de informes periódicos de seguridad (PSUR), con especial atención a los efectos adversos inmunomediados.

Tras la comercialización se ha notificado el rechazo de trasplantes de órganos sólidos en pacientes tratados con inhibidores de PD-1. El tratamiento con nivolumab en combinación con relatlimab puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplantes de órganos sólidos, puede aumentar el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) grave y de muerte en pacientes que tuvieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico previo, principalmente en aquellos con antecedentes previos de EICH. En estos pacientes se debe valorar el beneficio del tratamiento con nivolumab en combinación con relatlimab frente al posible riesgo.¹⁷ En conclusión, nivolumab-relatlimab CDF ha demostrado una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante de la SLP en la población ITT. Esto se ve respaldado por una TRO numéricamente superior, mientras que la SG no es significativa, aunque puede excluirse un detrimento de la SG. Sin embargo, teniendo en cuenta la falta de beneficio observada con nivolumab-relatlimab CDF en pacientes con PD-L1 $\geq 1\%$ (para los que nivolumab en monoterapia es muy eficaz) y que la combinación propuesta es más tóxica y peor tolerada que la monoterapia con nivolumab, la indicación se restringió a los pacientes con PD-L1 <1%. Para la población de pacientes con PD-L1 <1%, la relación beneficio/riesgo se considera positiva en base a una mejora clínicamente relevante en términos de SLP y toxicidad manejable, pero hacen falta datos de seguimiento a largo plazo que confirmen los beneficios respecto a la SG y en los subgrupos⁹.

Como limitación del estudio, no se han incluido adolescentes en el estudio pivotal de fase 3. Dada la similitud de la histología de la enfermedad, los antecedentes genéticos, el tratamiento y el pronóstico del melanoma metastásico para adultos y adolescentes, y la exposición al fármaco prevista suficientemente comparable en adultos y adolescentes, basada en simulaciones popPK en pacientes con un peso mínimo de 30 kg, la extrapolación de la eficacia y la seguridad de los adultos a los adolescentes se consideró aceptable. En general, el perfil de seguridad a corto plazo de nivolumab en adolescentes parece ser comparable al perfil de seguridad conocido de nivolumab en adultos, según datos de dos estudios (CA209070 y CA209908), que incluyeron a niños tratados con nivolumab en monoterapia o nivolumab en combinación con ipilimumab. Dado que tanto nivolumab como relatlimab son inhibidores del punto de control, también en el caso de relatlimab cabe esperar una toxicidad similar para adultos y adolescentes, ya que se ha establecido una exposición comparable. Sin embargo, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en adolescentes tratados con inhibidores de los puntos de control. La seguridad a largo plazo de nivolumab-relatlimab CDF en adolescentes es objeto de seguimiento en el estudio CA224122: "Seguimiento a largo plazo de pacientes pediátricos expuestos a nivolumab-relatlimab CDF"⁹. Cabe destacar, asimismo, que los pacientes con enfermedad autoinmune activa, condiciones médicas que requerían tratamiento sistémico con medicamentos inmunosupresores o corticosteroides a dosis moderadas o altas, melanoma uveal, metástasis leptomeníngicas o cerebrales activas o sin tratar y pacientes con antecedentes de miocarditis, niveles elevados de troponina >2 veces el LSN o una puntuación del estado funcional ECOG ≥ 2 , fueron excluidos del ensayo clínico. En ausencia de datos, nivolumab en combinación con relatlimab se debe utilizar con precaución en estas poblaciones después de considerar de forma cuidadosa el potencial beneficio/riesgo para cada paciente individual. Otra incertidumbre del



estudio son los resultados tras las terapias posteriores, que habrá que analizar a más largo plazo, así como la evaluación de otros posibles biomarcadores de respuesta o resistencia.

Pembrolizumab, nivolumab en monoterapia o en combinación con ipilimumab, se consideran los comparadores de interés para el posicionamiento terapéutico de la combinación nivolumab-relatlimab (Tabla A1 del Anexo). La comparación directa con nivolumab se ha comentado previamente, con resultados superiores de SLP para la combinación nivolumab-relatlimab CDF, aunque los datos de SG no fueron estadísticamente significativos y se esperan aún resultados a largo plazo. Para pembrolizumab, se asumió que los resultados de eficacia y seguridad eran intercambiables con los de nivolumab a efectos de práctica clínica. En cuanto a las combinaciones de nivolumab + ipilimumab y de nivolumab-relatlimab CDF, tuvieron resultados parecidos de eficacia en los estudios clínicos en los que respecta a la SLP, pero no se dispone de comparaciones directas. En comparaciones indirectas, el HR de SLP para nivolumab-relatlimab CDF fue de 1,07 (IC del 95%: 0,87 a 1,31) en comparación con nivolumab + ipilimumab, por lo que no se observan diferencias de eficacia²⁷. Sin embargo, se observaron menos EA con el régimen de nivolumab-relatlimab CDF, en comparación con el régimen de nivolumab + ipilimumab. Alrededor del 20 % de los pacientes que recibieron nivolumab-relatlimab informaron efectos adversos graves, en comparación con casi el 60 % de los pacientes que recibieron nivolumab + ipilimumab. No obstante, estos resultados deben ser analizados con precaución, ya que, al tratarse de una comparación indirecta, presenta múltiples limitaciones.

La combinación de nivolumab e ipilimumab tiene datos sólidos con largo seguimiento, especialmente en pacientes con tumores de alto riesgo. Sin embargo, por comparación indirecta, se puede favorecer la combinación de nivolumab y relatlimab en los pacientes en quienes la eventual aparición de toxicidad grave pueda suponer mayor problema. Por otra parte, la combinación de nivolumab y relatlimab ofrece mejores resultados que la monoterapia con anti-PD1 en la población PD-L1 negativo: en estos casos, y siguiendo el mismo criterio, la monoterapia sería preferible cuando evitar la toxicidad fuera prioritario.

Conclusión

Los resultados del estudio Relativity-047, apoyados por resultados previos del estudio Relativity-020, han demostrado una mayor eficacia a favor de nivolumab-relatlimab CDF frente a nivolumab. La inhibición de dos puntos de control inmunitarios, LAG-3 y PD-1, proporcionó un mayor beneficio en cuanto a la supervivencia libre de progresión (variable primaria) que la inhibición de PD-1 sola (nivolumab en monoterapia) en pacientes con melanoma metastásico o irreseccable no tratado previamente. Sin embargo, sigue habiendo incertidumbre en los resultados de SG, ya que las diferencias no fueron significativas entre la combinación y la monoterapia (HR = 0,80; IC 95%, 0,64 a 1,01; P = 0,0593). La SG se evaluó como una variable secundaria y el estudio no tenía potencia suficiente para evaluar las diferencias de SG entre grupos en el análisis final preespecificado (tras una mediana de seguimiento de 19,3 meses). La evaluación de la SG y los beneficios a largo plazo de este ensayo continúa durante aproximadamente 5 años.

En el análisis exploratorio de subgrupos, se observa mayor beneficio de la combinación en el subgrupo de pacientes con PD-L1 inferior a 1% en SLP, mientras que no se observan diferencias en el subgrupo con PD-L1 superior a 1%, por lo que la indicación no incluye a este último grupo.

Como limitación, en el estudio no se incluyeron pacientes pediátricos, pero la indicación de autorización se amplió a adolescentes > 12 años, dada la similitud en el curso de la enfermedad en adultos y adolescentes, así como de la farmacología de estos principios activos, esta estrategia de extrapolación de resultados fue aceptada por el CHMP de la EMA. El estudio CA224122, en marcha, evalúa la seguridad a largo plazo en adolescentes.

La mayor SLP observada con nivolumab-relatlimab CDF que con nivolumab vino acompañada de una incidencia ligeramente mayor de efectos adversos y una calidad de vida similar. No obstante, los EA relacionados con el fármaco fueron en general manejables con las pautas de tratamiento y se abordan adecuadamente en la ficha técnica. Con la

administración de nivolumab en combinación con relatlimab, se pueden producir reacciones adversas inmuno-relacionadas que requieren un manejo adecuado, incluido el inicio de la administración de corticosteroides y modificaciones del tratamiento, y la información se encuentra bien recogida en la ficha técnica de Nivolumab-Relatlimab.

Se necesitan estudios adicionales para conocer la eficacia de nivolumab-relatlimab CDF en pacientes que suelen quedar excluidos de los ensayos clínicos para el tratamiento del melanoma, pacientes con metástasis cerebrales activas o no tratadas, o con subtipos de melanoma raros (por ejemplo, melanoma uveal).

Tanto en un metaanálisis en red como en una comparación indirecta de tratamientos (frente a nivolumab + ipilimumab y a pembrolizumab) con ajuste por diferencias en las características basales, se demuestra que nivolumab-relatlimab CDF tiene una eficacia similar a la de nivolumab + ipilimumab en términos de SLP entre los adultos con melanoma no resecable o metastásico no tratado previamente¹⁹. El perfil de seguridad parece favorable para nivolumab-relatlimab CDF en comparación con nivolumab + ipilimumab. Para la comparación con pembrolizumab, se asumió que en la práctica clínica se acepta que pembrolizumab y nivolumab son intercambiables en términos de eficacia y seguridad. Los resultados sugieren que la inhibición dual debe considerarse como una opción de tratamiento con mejores resultados de eficacia en términos de SLP que la monoterapia con inhibidores de PD-1, en pacientes con melanoma avanzado con expresión de PD-L1 < 1%. No obstante, la evidencia de estas comparaciones no es concluyente debido a limitaciones inherentes a las comparaciones indirectas (diferencias entre ensayos, datos de SG inmaduros, no se incluyeron resultados importantes como la tasa de respuesta objetiva [TRO] y el tiempo hasta la progresión). El perfil del paciente, la expresión de PD-L1, la necesidad de la respuesta rápida, comorbilidades, entre otros factores, puede condicionar la elección del tratamiento. La combinación no ha demostrado beneficios estadísticamente significativos en SG, y se necesita un seguimiento más largo para confirmar un beneficio en la SG. En pacientes con alta carga tumoral, metástasis cerebrales asintomáticas y melanoma uveal, la combinación de nivolumab con ipilimumab sigue siendo de elección al no disponerse de datos de la combinación Nivolumab-relatlimab CDF en esta subpoblación.

En conclusión, los datos del estudio Relativity-047 respaldan que la terapia dual con nivolumab y relatlimab supone una opción terapéutica con mayor eficacia que la monoterapia con nivolumab en términos de SLP. Según las comparaciones indirectas, la combinación de nivolumab-relatlimab CDF es una opción de tratamiento que ofrece un mejor perfil de seguridad que la combinación de nivolumab e ipilimumab, en el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos y adolescentes a partir de 12 años con expresión de PD-L1 < 1% en las células tumorales.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), el Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (GEM), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas

Nombre	Opdivo® (nivolumab)	Keytruda® (pembrolizumab)	Opdivo®+Yervoy® (nivolumab+ipilimumab)	Opdualag® (nivolumab-relatlimab CDF)
Presentación	<p>OPDIVO 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión:</p> <p>Un vial de 4 ml contiene 40 mg de nivolumab.</p> <p>Un vial de 10 ml contiene 100 mg de nivolumab.</p>	<p>KEYTRUDA 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión:</p> <p>Un vial de 4 ml de concentrado contiene 100 mg de pembrolizumab.</p>	<p>OPDIVO 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión (ver presentaciones en apartado de monoterapia)</p> <p>YERVOY 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión:</p> <p>Un vial de 10 ml contiene 50 mg de ipilimumab.</p> <p>Un vial de 40 ml contiene 200 mg de ipilimumab.</p>	<p>Opdualag 240 mg/80 mg concentrado para solución para perfusión:</p> <p>Un vial de 20 ml contiene 240 mg de nivolumab y 80 mg de relatlimab.</p>
Posología	<p>240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos</p>	<p>200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas durante 30 minutos</p>	<p>- Fase inicial: 1 mg/kg de nivolumab en combinación con 3 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas durante las 4 primeras dosis</p> <p>-Segunda fase: nivolumab en monoterapia</p> <p>1. <u>Adultos y adolescentes (a partir de 12 años y con un peso mínimo de 50 kg):</u></p> <p>240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos</p> <p>2. <u>Adolescentes (a partir de 12 años y con un peso inferior a 50 kg):</u></p> <p>3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas</p>	<p>480 mg de nivolumab y de 160 mg de relatlimab (2 viales de Opdualag®) cada 4 semanas durante 30 minutos.</p>
Indicación aprobada en FT o no	<p>OPDIVO en monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos y</p>	<p>KEYTRUDA en monoterapia está indicado para el tratamiento en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con melanoma avanzado (irreseccable o</p>	<p>YERVOY en monoterapia o en combinación con nivolumab está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos y adolescentes a partir de 12 años.</p>	<p>Opdualag está indicado para el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con expresión de PD-L1 < 1% en las células</p>

	adolescentes a partir de 12 años.	metastásico).		tumorales.
Efectos adversos	<p>Muy frecuentes:</p> <p>Infección del tracto respiratorio superior, linfopenia, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, disminución del apetito, hiperglucemia, cefalea, disnea, tos, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, erupción, prurito, dolor musculoesquelético, artralgia, fatiga, pirexia, elevación de la AST, hiponatremia, hipoalbuminemia, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la creatinina, elevación de la ALT, elevación de la lipasa, hiperpotasemia, elevación de la amilasa, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipercalcemia</p> <p>Frecuentes:</p> <p>Neumonía, bronquitis, reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica), hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis, deshidratación, disminución de peso, hipoglucemia, neuropatía periférica, mareo, visión borrosa, ojo seco, taquicardia, fibrilación auricular, hipertensión, neumonitis, derrame pleural, colitis, estomatitis, boca seca, vitíligo, piel seca, eritema, alopecia, artritis, fallo</p>	<p>Muy frecuentes:</p> <p>anemia, hipotiroidismo, apetito disminuido, cefalea, disnea, tos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, prurito, erupción, dolor musculoesquelético, artralgia, fatiga, astenia, edema, pirexia</p> <p>Frecuentes:</p> <p>Neumonía, trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, reacción asociada a la perfusión, hipertiroidismo, hiponatremia, hipocalemia, hipocalcemia, insomnio, mareo, neuropatía periférica, letargia, disgeusia, ojo seco, arritmia cardiaca (que incluye fibrilación auricular), hipertensión, neumonitis, colitis, boca seca, hepatitis, reacciones cutáneas graves, eritema, dermatitis, piel seca, vitíligo, eczema, alopecia, dermatitis acneiforme, miositis, dolor en una extremidad, artritis, enfermedad de tipo gripal, escalofríos, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, hipercalcemia, bilirrubina elevada en sangre, creatinina en sangre elevada</p>	<p>Muy frecuentes:</p> <p>Infección del tracto respiratorio superior, anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, neutropenia, hipoglucemia, cefalea, mareo, tos, disnea, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, erupción, prurito, dolor musculoesquelético, artralgia, fatiga, pirexia, edema (incluyendo edema periférico), elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la bilirrubina total, elevación de la creatinina, elevación de la amilasa, elevación de la lipasa, hiponatremia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipercalcemia, hipocalcemia</p> <p>Frecuentes: Neumonía, bronquitis, conjuntivitis, eosinofilia, reacción relacionada con la perfusión, hipersensibilidad, hipertiroidismo, tiroiditis, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, hipopituitarismo, diabetes mellitus, deshidratación, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, disminución de peso, neuropatía periférica, visión borrosa, ojo seco, taquicardia, fibrilación auricular, hipertensión, neumonitis, embolia pulmonara, derrame pleural, colitis, pancreatitis, estomatitis, gastritis, boca seca, hepatitis, alopecia, vitíligo, urticaria, piel seca, eritema, espasmos musculares, debilidad muscular, artritis, insuficiencia renal (incluyendo lesión renal aguda), dolor torácico, dolor, escalofríos, hipernatremia, hipermagnesemia, elevación de la hormona estimulante tiroidea,</p>	<p>Muy frecuentes:</p> <p>Infección del tracto urinario, anemia, linfopenia, neutropenia, leucopenia, hipotiroidismo, disminución del apetito, cefalea, disnea, tos, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, erupción, vitíligo, prurito, dolor musculoesquelético, artralgia, fatiga, pirexia, aumento de la AST, aumento de la ALT, hiponatremia, aumento de la creatinina, aumento de la fosfatasa alcalina, hiperpotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hipopotasemia</p> <p>Frecuentes:</p> <p>Infección del tracto respiratorio superior, trombocitopenia, eosinofilia, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, hipertiroidismo, tiroiditis, diabetes mellitus, hipoglucemia, disminución de peso, hiperuricemia, hipoalbuminemia, deshidratación, estado confusional, neuropatía periférica, mareo, disgeusia, uveítis, alteración visual, ojo seco, aumento del lagrimeo, miocarditis, flebitis, neumonitis, congestión nasal, colitis, pancreatitis, gastritis, disfagia, estomatitis, boca seca, hepatitis, alopecia, queratosis liquenoide, reacción de fotosensibilidad, piel seca, artritis, espasmos musculares, debilidad muscular, fallo renal, proteinuria, edema, síndrome pseudogripal, escalofríos, aumento de la bilirrubina, hipernatremia, hipermagnesemia, aumento de la troponina,</p>



	renal (incluyendo daño renal agudo), dolor, dolor torácico, edema, elevación de la bilirrubina total, hipernatremia, hipermagnesemia		elevación de la gamma-glutamil transferasa	aumento de la gamma-glutamil transferasa, aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de la lipasa, aumento de la amilasa, reacción relacionada con la perfusión
Conveniencia	-	Administración por vía intravenosa cada 3 o cada 6 semanas (más espaciada que con nivolumab)	-	Formulación a dosis fija con administración por vía intravenosa cada 4 semanas (mayor comodidad de administración que terapia combinada de presentaciones independientes). Infusión única tiene el potencial de reducir tiempos de preparación e infusión y minimizar el riesgo de errores relacionados con la administración.
Otras características diferenciales	-	-	-	Indicación restringida a expresión de PD-L1 < 1% en las células tumorales

Tabla A2. Resultados de SLP en la población por ITT (21-Mar-2021)

Resultado principal, probabilidades acumuladas	Nivolumab y relatlimab (N=355)	Nivolumab (N=359)	HR (IC 95%)
SLP	Mediana tratamiento estudiado	Mediana tratamiento control	
Mediana del tiempo de supervivencia (95% IC)	10,12 meses (6,37–15,74)	4,63 meses (3,38–5,62)	0,75 (0,62-0,92) P=0,0055
Tasa de respuesta a un tiempo determinado	Tratamiento estudiado	Tratamiento control	
Tasa de respuesta a 6 meses. % (95% IC)	57,2 (51,5-62,5)	36,9 (31,7-42,1)	
Tasa de respuesta a 12 meses. % (95% IC)	47,7 (41,8-53,2)	29,0 (23,8-34,4)	

Tabla A3. Resultados de SG en la población por ITT (28-Oct-2021)

Resultado principal, probabilidades acumuladas	Nivolumab y relatlimab (N=355)	Nivolumab (N=359)	HR (IC 95%)
SG	Mediana tratamiento estudiado	Mediana tratamiento control	
Mediana del tiempo de supervivencia (95% IC)	NA (34,2–NA)	34,1 meses (25,2–NA)	0,80 (0,64 -1,01)
Tasa de respuesta a un tiempo determinado	Tratamiento estudiado	Tratamiento control	
Tasa de respuesta a 12 meses. % (95% IC)	77,0 (72,2–81,1)	71,6 (66,6–76,0)	
Tasa de respuesta a 24 meses. % (95% IC)	63,7 (58,1–68,7)	58,3 (52,7–63,4)	

NA=No alcanzada

Figura A1. Gráfico de Kaplan–Meier de la SLP en la población ITT (21-Mar-2021)

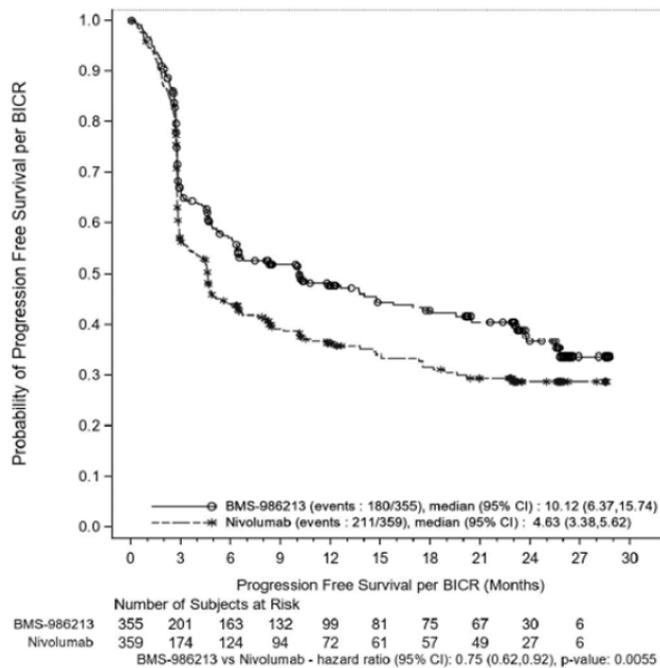


Figura A2. Gráfico de Kaplan–Meier de la SG en la población ITT (28-Oct-2021)

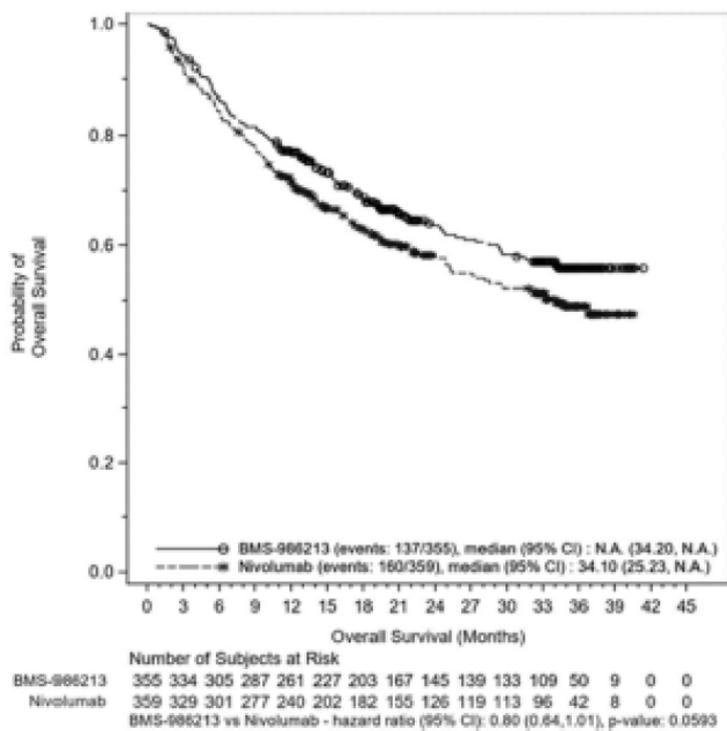
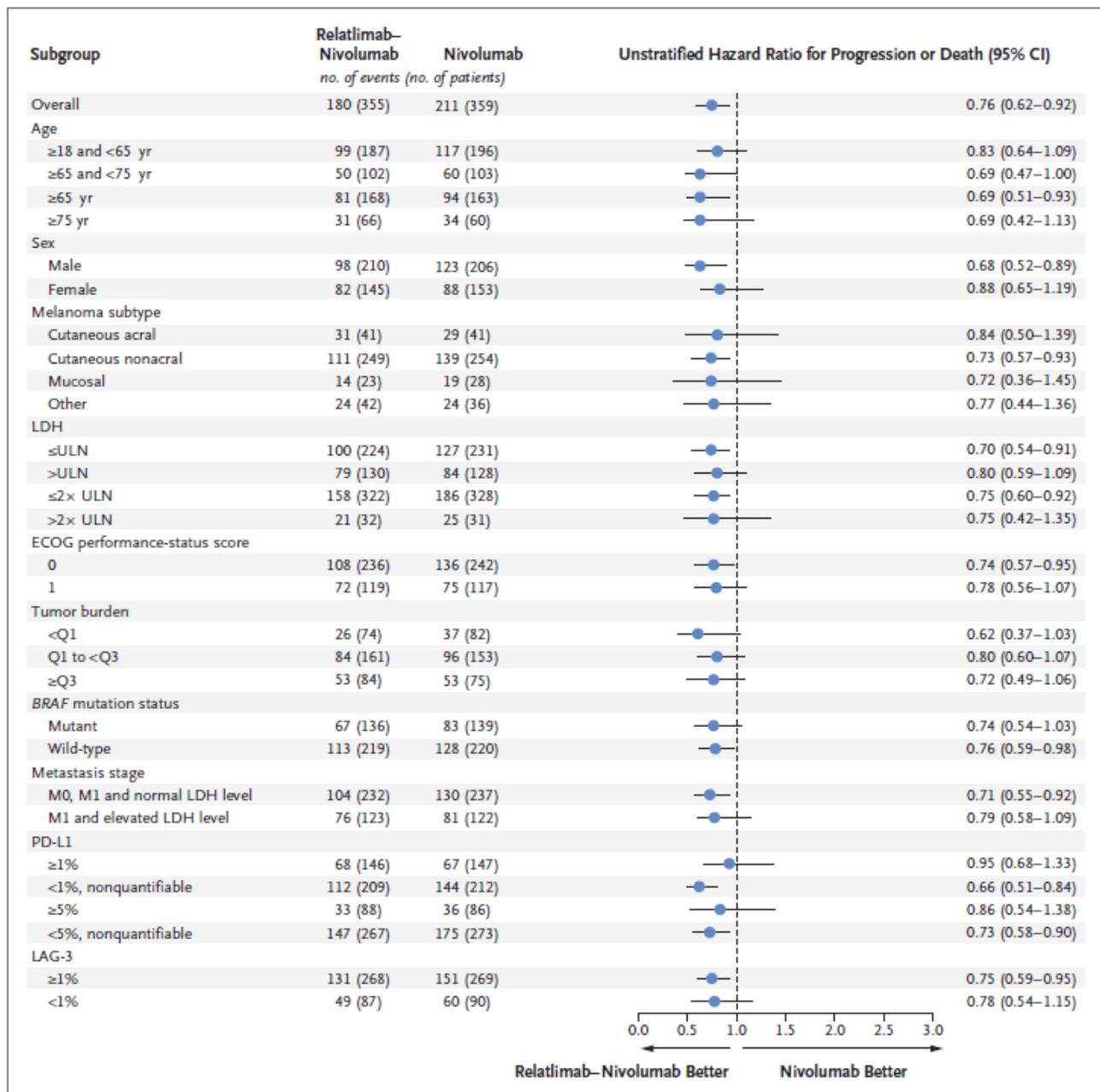


Figura A3. Supervivencia libre de progresión, según subgrupos¹⁸.



* Los análisis exploratorios y descriptivos y los supuestos de riesgos proporcionales no se comprobaron para los análisis exploratorios de subgrupos, por lo que los cocientes de riesgos deben interpretarse con precaución. El estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) se evalúa en una escala de 5 puntos, en la que 0 indica ausencia de restricciones funcionales y las puntuaciones más altas indican mayor discapacidad. La carga tumoral se midió mediante una revisión central independiente ciega. Q1 indica el valor medio entre el valor más bajo y la mediana; el 25% de los datos están por debajo de Q1. Q3 indica el valor medio entre la mediana y el valor más alto; el 75% de los datos están por debajo de Q3. LDH significa lactato deshidrogenasa, PD-L1 ligando de muerte programada 1, y ULN límite superior del rango normal.

Referencias

1. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer*. 2016 Aug;63:201-17.
2. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Nov;67(6):472-492
3. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Aug;18(8):775-784.
4. Rashid S, Shaughnessy M, Tsao H; Melanoma classification and management in the era of molecular medicine; *Dermatologic Clinics*, Volume 41, Issue 1, 2023, Pages 49-63, ISSN 0733-8635, ISBN 9780323972840, <https://doi.org/10.1016/j.det.2022.07.017>.
5. 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 Cancer J Clin*. 2017 Nov;67(6):472-492
6. Del Fiore P, Russo I, Ferrazzi B, Monico AD, Cavallin F, Filoni A, et al. Melanoma in Adolescents and Young Adults: Evaluation of the Characteristics, Treatment Strategies, and Prognostic Factors in a Monocentric Retrospective Study. *Front Oncol*. 2021 Sep 16;11:725523
7. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016 May;107(4):318-28.
8. Buendía-Eisman A, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A, Gilaberte Y, Fernández-Crehuet P, Husein-ElAhmed H, et al. Outpatient Dermatological Diagnoses in Spain: Results From the National DIADERM Random Sampling Project. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2018 Jun;109(5):416-423
9. European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Opdualag® (EMA/720884/2022). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/opdualag-epar-public-assessment-report_en.pdf
10. 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>
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Melanoma: Cutaneous Version 3.2022 — April 11, 2022. Disponible en: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
12. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1884-1901. doi: 10.1093/annonc/mdz411. PMID: 31566661.
13. Su J, Fu Y, Cui Z, Abidin Z, Yuan J, Zhang X, Li R and Zhao C (2024), Relatlimab: a novel drug targeting immune checkpoint LAG-3 in melanoma therapy. *Front. Pharmacol*. 14:1349081. doi: 10.3389/fphar.2023.1349081
14. Atkins MB, et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 10;41(2):186-197. doi: 10.1200/JCO.22.01763. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36166727; PMCID: PMC9839305.
15. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab en melanoma. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo.pdf>.
16. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) en melanoma avanzado. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo-ipilimumab-Yervoy-melanoma.pdf>
17. Ficha técnica de Opdualag® (nivolumab y relatlimab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_es.pdf
18. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, Rutkowski P, Gogas HJ, Lao CD, De Menezes JJ, Dalle S, Arance A, Grob JJ, Srivastava S, Abaskharoun M, Hamilton M, Keidel S, Simonsen KL, Sobiesk AM, Li B, Hodi FS, Long GV;



- RELATIVITY-047 Investigators. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022 Jan 6;386(1):24-34. doi: 10.1056/NEJMoa2109970. PMID: 34986285; PMCID: PMC9844513.
19. Majem M, Manzano JL, Marquez-Rodas I, Mujika K, Muñoz-Couselo E, Pérez-Ruiz E, de la Cruz-Merino L, Espinosa E, Gonzalez-Cao M, Berrocal A. SEOM clinical guideline for the management of cutaneous melanoma (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021 May;23(5):948-960. doi: 10.1007/s12094-020-02539-9. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33651321; PMCID: PMC8057998.
 20. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en adyuvancia de melanoma. https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_15-2022-Keytruda.pdf
 21. European Medicines Agency. European Public Assessment Report-Variation. Keytruda® (EMA/574905/2022). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0111-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 22. Robert C, Carlino MS, McNeil C, Ribas A, Grob JJ, Schachter J, Nyakas M, Kee D, Petrella TM, Blaustein A, Lotem M, Arance A, Daud AI, Hamid O, Larkin J, Anderson J, Krepler C, Grebennik D, Long GV. Seven-Year Follow-Up of the Phase III KEYNOTE-006 Study: Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2023 Aug 20;41(24):3998-4003.
 23. Informe público de evaluación (EPAR) de Opdivo® (nivolumab). Variación 41. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0041-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 24. Ficha técnica Yervoy® (ipilimumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11698001/FT_11698001.html
 25. Ficha técnica Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014002/FT_1151014002.html
 26. Ascierto PA, et al. Sequential immunotherapy and targeted therapy for metastatic BRAF V600 mutated melanoma: 4-year survival and biomarkers evaluation from the phase II SECOMBIT trial. *Nat Commun*. 2024 Jan 2;15(1):146. doi: 10.1038/s41467-023-44475-6. PMID: 38167503; PMCID: PMC10761671.
 27. NICE. Nivolumab–relatlimab for untreated unresectable or metastatic melanoma in people 12 years and over (TA950). 2024 Feb 7. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta950/chapter/2-Information-about-nivolumabrelatlimab>

