



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-NIVOLUMAB_MELANOMA/V1/21012016

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

Fecha de publicación: 21 de enero de 2016

El melanoma es la forma más agresiva de cáncer de piel. La tasa ajustada de incidencia de melanoma en España oscila entre 5,3 y 5,8 por cada 100.000 habitantes/año (1). Aproximadamente, la mitad de los casos afecta al grupo de edad comprendido entre los 35 y 65 años, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 44 años y una incidencia máxima a partir de los 65 años. La incidencia se ha visto incrementada en las últimas décadas de manera continua y afecta a todas las edades (2).

El 95% de los casos son melanomas cutáneos, siendo de “novo” un 75% de ellos, mientras que el 25% restante lo hace sobre un nevus previamente presente. El pronóstico del melanoma depende en gran parte del estadio en que se encuentre. Aproximadamente el 85% de los melanomas diagnosticados son localizados, siendo solo un 5% los que se diagnostican en estadio metastásico de inicio. La tasa de supervivencia para los pacientes con enfermedad localizada y tumores de ≤ 1 mm de Breslow, es mayor del 90%.

El porcentaje de pacientes con estadio avanzado se sitúa en torno a un 15% de los pacientes diagnosticados de melanoma (3-5). El tratamiento establecido para el melanoma avanzado incluye cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica. La resección total de metástasis aisladas y restringidas a un único lugar anatómico puede, en algunos casos, prolongar significativamente la supervivencia. La radioterapia paliativa estaría indicada en el alivio sintomático de las metástasis cerebrales, tejido óseo y vísceras. La terapia sistémica consiste en:

- Inmunoterapia [ipilimumab, interleukina-2 (IL-2), esta última no autorizada en nuestro país].
- Quimioterapia (dacarbazina, fotemustina, o medicamentos que, aunque carecen de la indicación en melanoma, son utilizados en mayor o menor medida en nuestro entorno, como temozolomida o carboplatino-paclitaxel).
- Terapia dirigida frente a BRAF (vemurafenib, dabrafenib, trametinib y cobimetinib).

NIVOLUMAB (OPDIVO®)

Nivolumab como monoterapia está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos (6).

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

La dosis recomendada de Opdivo® es 3 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas. El tratamiento se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento.

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 y es crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria en condiciones fisiológicas.

Eficacia

La eficacia de nivolumab en el tratamiento del melanoma avanzado se basa fundamentalmente en los estudios CheckMate066 y CheckMate037 (7).

Estudio CheckMate066 (7,8)

Es un ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego en el que pacientes sin tratamiento previo fueron aleatorizados a recibir nivolumab o dacarbazina (DTIC).

Los pacientes fueron estratificados según expresión de PD-L1 (positiva vs negativa/indeterminada) y extensión de la enfermedad metastásica (M0/M1a/M1b vs M1c).

Se incluyeron pacientes con estado funcional según ECOG de 0 y 1, con melanoma en estadio III no reseccable o IV que no hubiesen recibido tratamiento previo, a excepción de terapia adyuvante completada al menos 6 semanas antes de la aleatorización. Se excluyeron a los pacientes con estado mutacional positivo o desconocido para BRAF, a aquellos con metástasis cerebrales (salvo los que hubiesen sido tratados y no presentasen evidencia de progresión), metástasis leptomeníngeas y pacientes con enfermedad autoinmune activa y melanoma ocular.

Nivolumab fue administrado a 3 mg/kg cada 2 semanas y DTIC a 1000 mg/m² cada 3 semanas. El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta tolerabilidad inaceptable. El tratamiento después de la progresión de la enfermedad se permitió para pacientes que habían obtenido beneficio clínico y no habían sufrido eventos adversos importantes relacionados con el medicamento del ensayo de acuerdo al criterio del investigador.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG). La supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta (TRO) según criterios RECIST 1.1 y la expresión de PDL-1 como factor predictivo de supervivencia global fueron las principales variables secundarias.

Un total de 418 pacientes fueron aleatorizados en el estudio entre enero de 2013 y febrero de 2014. 210 pacientes en el grupo de nivolumab y 208 en el de DTIC.

Las características basales de los pacientes fueron similares en los dos grupos de pacientes. La mediana de la edad fue 65 años (rango: 18-87). El 59% de los pacientes fueron varones y el 99,5% de raza blanca. La mayoría de pacientes tenían un estado funcional según ECOG de 0 (64%) ó 1 (34%). El 61% de los pacientes presentaban un estadio M1c de la enfermedad en el momento de incorporarse al estudio. El 74% de los pacientes tenía melanoma cutáneo y el 11% melanoma mucoso. El 35% de los pacientes presentaban melanoma con expresión de PD-L1 positiva. El 16% de pacientes habían recibido tratamiento adyuvante previo: el tratamiento adyuvante más común fue interferón (9%). El 4% de los pacientes tenía historia de metástasis cerebrales y el 37% de los pacientes tenían un nivel de LDH basal superior al límite superior de la normalidad en el momento de incorporarse al estudio.

El estudio se interrumpió prematuramente tras un análisis intermedio no pre-especificado. Como consecuencia del mayor número de muertes observado en el grupo control por un comité de

monitorización independiente de los datos (110 eventos de muerte) se decidió permitir el tratamiento con nivolumab a los pacientes alojados en el brazo de DTIC (julio 2014). Este análisis de SG ofreció un HR de 0,46 (IC 95% 0,31-0,69) y una mediana de SG de 10,8 meses para DTIC y no alcanzada para nivolumab. En un análisis posterior con 146 muertes el HR fue de 0,42 (IC95% 0,25-0,73) con una mediana de SG de 10,8 meses para DTIC y no alcanzada para nivolumab y supervivencia global al año del 73% en el brazo de nivolumab y 42% para DTIC (datos obtenidos antes del cruce de pacientes) (ver tabla 1). Un 30% de los pacientes en el grupo de nivolumab recibió tratamiento subsecuente a nivolumab, mientras que ese porcentaje fue del 55% en el grupo de DTIC. En enero de 2015, un 22% de los pacientes del grupo control habían cambiado a tratamiento con nivolumab. Después de la finalización del estudio, 30% de los pacientes de nivolumab y 55% del grupo control recibieron tratamiento sistémico, el más frecuente ipilimumab (21,4% y 38% en ambos grupos respectivamente).

El beneficio en SG observado fue generalmente consistente en todos los subgrupos de pacientes estudiados, incluyendo estado funcional ECOG, estadio M1c, historia de metástasis cerebrales y nivel de LDH basal. Se observó beneficio en la supervivencia independientemente de la expresión de PD-L1 (HR 0,30 y 0,48 PD-L1+ y PD-L1- respectivamente).

Se espera una actualización de los datos de SG para finales de 2015.

Tabla 1: Principales datos de eficacia del estudio CheckMate 066

	nivolumab (n = 210)	dacarbacina (n = 208)
Supervivencia global		
Eventos	50 (23,8)	96 (46,2)
Tasa de riesgo		0,42
IC 99,79%		(0,25; 0,73)
IC 95%		(0,30; 0,60)
p-valor		< 0,0001
Mediana (IC 95%)	No alcanzada	10,8 (9,33; 12,09)
Tasa (IC 95%)		
A 6 meses	84,1 (78,3; 88,5)	71,8 (64,9; 77,6)
A 12 meses	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)
Supervivencia libre de progresión		
Eventos	108 (51,4)	163 (78,4)
Tasa de riesgo		0,43
IC 95%		(0,34; 0,56)
p-valor		< 0,0001
Mediana (IC 95%)	5, (3,48; 10,81)	2,2 (2,10; 2,40)
Tasa (IC 95%)		
A 6 meses	48,0 (40,8; 54,9)	18,5 (13,1; 24,6)
A 12 meses	41,8 (34,0; 49,3)	NA
Respuesta objetiva confirmada	84 (40,0%)	29 (13,9%)
IC 95%	(33,3;47,0)	(9,5;19,4)
Odds ratio (IC 95%)		4,06 (2,52;6,54)
p-valor		< 0,0001
Respuesta completa (RC)	16 (7,6%)	2 (1,0%)
Respuesta parcial (RP)	68 (32,4%)	27 (13,0%)
Enfermedad estable (EE)	35 (16,7%)	46 (22,1%)
Mediana de la duración de la respuesta		
Meses (rango)	No alcanzado (0 ⁺ -12,5 ⁺)	6,0 (1,1-10,0 ⁺)
Mediana del tiempo hasta respuesta		
Meses (rango)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

"+" indica una observación censurada.

Los resultados en términos de SLP muestran un HR de 0,43 (IC95% 0,34-0,56) con unas medianas de 5 y 2,2 meses para nivolumab y DTIC respectivamente.

La TRO fue del 40% para los pacientes tratados con nivolumab y del 14% para el grupo de DTIC. No se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta en el grupo de nivolumab, siendo de 6 meses para DTIC. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de

2,1 meses para ambos tratamientos. De los 54 pacientes tratados con nivolumab más allá de la progresión, 17 (8,1%) mostraron una reducción del 30% o más de las lesiones diana, representando respuestas no convencionales, ya descritas con tratamientos de inmunoterapia.

Estudio CheckMate037 (7,9)

Es un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto que se encuentra, a fecha de realización de este informe, todavía activo. El ensayo incluyó pacientes adultos que habían progresado a ipilimumab y también a inhibidores BRAF en aquellos que presentaban la mutación BRAFV600 positiva.

Un total de 405 pacientes fueron aleatorizados desde diciembre de 2012 hasta enero de 2014 para recibir nivolumab en proporción 2:1 (n = 272) o quimioterapia (n = 133) que consistía en carboplatino/paclitaxel (AUC 6 / 175 mg/m² cada tres semanas) o dacarbazina (1.000 mg/m² cada 3 semanas). La aleatorización se estratificó por estado mutacional BRAF, expresión de PD-L1 y la mejor respuesta previa a ipilimumab. A los pacientes del grupo control, y según protocolo, no se les permite el cruce al grupo de nivolumab ni el tratamiento más allá de la progresión.

Se excluyeron del ensayo los pacientes con metástasis cerebrales activas o leptomenígeas, enfermedad autoinmune activa, melanoma ocular o un antecedente conocido de reacciones adversas relacionadas con ipilimumab de grado elevado (Grado 4 según los CTCAE v4.0), salvo en el caso de náuseas, astenia, reacciones a la perfusión o endocrinopatías que se habían resuelto.

El tratamiento después de la progresión de la enfermedad se permitió para pacientes que habían obtenido beneficio clínico y no habían sufrido eventos adversos importantes relacionados con el medicamento del ensayo de acuerdo al criterio del investigador.

El estudio presenta dos co-variables primarias, la TRO en los primeros 120 pacientes con un seguimiento mínimo de 6 meses y la SG en el total de la población del estudio. Como principales variables secundarias se incluyen la SLP y la TRO en toda la población y su relación con expresión de PDL-1.

La mediana de edad fue 60 años (rango: 23-88). El 64% de los pacientes fueron varones y el 98% de raza blanca. El estado funcional ECOG fue de 0 para el 61% de los pacientes y de 1 para el 39% de los pacientes. La mayoría (75%) de los pacientes presentaba un estadio M1c de la enfermedad en el momento de incorporarse al estudio. El 73% de los pacientes tenía melanoma cutáneo y el 10% melanoma de mucosas. El número de tratamientos sistémicos previos que habían recibido fue 1 para un 27% de los pacientes, 2 para un 51% de los pacientes y > 2 para un 21% de los pacientes. Un 22% de los pacientes presentaban la mutación BRAF positiva y un 50% de los pacientes fueron considerados PD-L1 positivo. El 64% de los pacientes no tuvieron beneficio clínico previo (RC/RP o EE) con ipilimumab. Las características basales fueron similares para ambos grupos de tratamiento excepto para la proporción de pacientes con antecedentes de metástasis cerebrales (19% y 13% en el grupo de nivolumab y en el grupo de quimioterapia respectivamente) y pacientes con un nivel de LDH basal superior al LSN (51% y 35%, respectivamente).

La TRO en los primeros 120 pacientes fue del 31,7% y del 10,6% en el brazo de nivolumab y quimioterapia respectivamente (ver tabla 2). En cuanto a la otra co-variable, SG, se llevó a cabo un análisis intermedio pre-especificado en diciembre de 2014 con un 70% de los eventos requeridos para el análisis final. El resultado de este análisis no mostró un aumento de la SG asociada al tratamiento con nivolumab (HR 0,93 IC95% 0,68-1,26; medianas 15,5 y 13,7 meses nivolumab y quimioterapia respectivamente), por lo que el comité de revisión recomendó la no paralización del estudio.

Tabla 2: Resultados de TRO del estudio CheckMate 037

	nivolumab (n = 120)	quimioterapia (n = 47)
Respuesta Objetiva Confirmada (ROC)	38 (31,7%)	5 (10,6%)
(95% CI)	(23,5; 40,8)	(3,5; 23,1)
Respuesta completa (RC)	4 (3,3%)	0
Respuesta parcial (RP)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Enfermedad estable (EE)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
Mediana de la duración de la respuesta		
Meses (rango)	No alcanzada	3,6 (No disponible)
Mediana del tiempo hasta respuesta		
Meses (rango)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

La TRO en toda la población tratada del estudio fue del 25,7% para nivolumab y del 10,8% para el grupo de quimioterapia. Los distintos subgrupos analizados en relación a la TRG mostraron de manera global unos resultados consistentes con el total de la población tratada del estudio, salvo en los subgrupos de pacientes con historia de metástasis cerebrales, en donde el grupo tratado con quimioterapia obtuvo una mayor TRO. La TRO en el subgrupo de pacientes definidos como PD-L1+ fue del 35,1% vs 11,5% (n= 183; nivolumab y quimioterapia respectivamente). En los pacientes PD-L1 negativos la TRO fue del 16% vs 10,6% (n= 178; nivolumab y quimioterapia respectivamente). La TRO en los pacientes con la mutación BRAF positiva (n=79) fue del 19,3% vs 13,6%, nivolumab y quimioterapia respectivamente, y en los pacientes sin mutación BRAF (n=291) fue del 27,5% vs 10% nivolumab y quimioterapia respectivamente.

De los 37 pacientes tratados con nivolumab mas allá de la progresión, en 10 de ellos, obtuvieron una RP (3,7% del total de los tratados con nivolumab).

Los datos de SLP, aun descriptivos, dado que el análisis final de SG todavía no se ha llevado a cabo, señalan un beneficio para los pacientes tratados con nivolumab (HR 0,74 IC95%: 0,57-0,97).

Además, recientemente se han publicado los primeros resultados del estudio de Larkin et al en pacientes sin tratamiento previo. Es un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1:1) doble ciego, controlado con comparadores activos, en el que los pacientes podían recibir nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas, la combinación de nivolumab 1mg/kg cada 3 semanas más ipilimumab 3 mg/kg cada tres semanas durante 4 dosis seguido de nivolumab 3mg/kg cada dos semanas para el ciclo 5 en adelante, o bien, ipilimumab 3 mg/kg cada tres semanas durante 4 dosis en pacientes con estadio III irsecable o IV, ECOG 0 ó 1 y sin tratamiento previo. Se excluyeron pacientes con enfermedad autoinmune, melanoma ocular o la presencia de metástasis cerebrales activas.

Los pacientes se estratificaron según status PD-L1, estado mutacional BRAF y estadio metastásico (M0, M1a, M1b vs M1c).

Los pacientes podían continuar con el tratamiento correspondiente a su brazo, más allá de la progresión definida mediante criterios RECIST 1.1, siempre que el investigador valorase beneficio clínico y se tolerase el fármaco.

Las variables principales fueron SG y SLP. Las variables secundarias incluyeron TRO y la expresión de PDL-1 como factor predictivo de eficacia y seguridad.

Se incluyeron 316 pacientes en el grupo de tratamiento con nivolumab, 314 en el grupo de tratamiento de combinación nivolumab con ipilimumab y 315 en el grupo de tratamiento con ipilimumab.

Las características basales se encontraron balanceadas entre los tres grupos: ECOG 1 26,6%; M1c 58%, metástasis cerebrales 3,6%, LDH >LSN 36,1%, BRAF mutado 31,5% PDL-1 positivo 23,6%.

Para la comparación nivolumab vs. ipilimumab, ambos en monoterapia, nivolumab obtiene mayores valores de TRO que ipilimumab (43,7% vs 19%) con mayor porcentaje de respuestas completas (8,9% vs. 2,2%) y de respuestas parciales (34,8% vs. 16,8%) lo que se traduce en una mayor SLP para la monoterapia con nivolumab respecto a la monoterapia con ipilimumab (mediana de SLP 6,9 meses vs. 2,9 meses; HR 0,57 IC99% 0,43-0,76). Los datos de SG todavía no son públicos, estando la combinación de ipilimumab y nivolumab en proceso de evaluación por las agencias reguladoras.

Seguridad

El perfil de seguridad se basa en aproximadamente 1800 pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en diferentes indicaciones (7).

Nivolumab se asocia generalmente con reacciones adversas inmunorelacionadas. La mayoría de éstas, incluyendo reacciones graves, se resuelven después de iniciarse un tratamiento médico adecuado o de la suspensión de nivolumab. En este sentido si se emplea inmunosupresión con corticosteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una reducción progresiva de la dosis de al menos 1 mes de duración en cuanto se observe mejoría. Una disminución rápida de la dosis puede provocar un empeoramiento de la reacción adversa. Se debe añadir tratamiento inmunosupresor adicional a lo corticosteroides si, se observa un empeoramiento o no se produce una mejoría.

En los datos agrupados de los dos ensayos fase 3 en melanoma (CheckMate066y CheckMate037), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron astenia (33%), rash (20%), prurito (18%), diarrea (16%), náuseas (14%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 ó 2).

De los 474 pacientes tratados en los dos estudios pivotaes, un 12% presentó al menos un efecto adverso (EA) grado 3-4.

En el estudio de primera línea (CheckMate 066) los EAs graves fueron menos frecuentes en el grupo tratado con nivolumab (31 vs 38%). Por otro lado, en el estudio de pacientes pre-tratados hubo un 53% de pacientes que experimentaron un EAs grave en comparación con un 23,5% en el brazo de quimioterapia. Los EAs graves más frecuentemente informados para nivolumab fueron progresión del melanoma maligno (13,8%) neumonía (2,6%) y dolor de espalda (2,2%).

Se han descrito una serie de efectos adversos clínicamente importantes que están potencialmente asociados al uso de nivolumab y su regulación del sistema inmunitario. Entre ellos cabe destacar las endocrinopatías, diarreas y colitis, hepatitis, neumonitis, nefritis y rash.

Se han informado casos de neumonitis grave o enfermedad pulmonar intersticial, con el tratamiento con nivolumab, incluyendo casos mortales. En los ensayos CheckMate066y CheckMate037, la incidencia de neumonitis, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, fue 2,3% (11/474), ninguna de ellas de grado 3-4. La mediana hasta su aparición fue de 2,1 meses.

En relación a la diarrea o colitis grave asociada al tratamiento con nivolumab, en los estudios pivotaes, la incidencia de diarrea o colitis fue 16,5% (78/474). La mediana hasta su aparición fue de 1,6 meses.

Respecto a la frecuencia de hepatitis inmunorelacionada, en los ensayos de primera línea y de pacientes pre-tratados, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue 6,8% (32/474). La mediana hasta su aparición fue de 1 mes.

En los ensayos CheckMate066y CheckMate037, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue 1,9% (9/474). La mediana hasta su aparición fue de 1,6 meses.

Se han observado endocrinopatías graves, incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, diabetes mellitus, y cetoacidosis diabética asociadas al tratamiento con nivolumab. En los ensayos CheckMate066y CheckMate037, los EAs de esta categoría se describieron en el 11,9% de los pacientes, siendo el único caso grave una insuficiencia suprarrenal grado 3. La incidencia de trastornos en la función tiroidea, incluyendo hipotiroidismo o hipertiroidismo, fue 7,6% (36/474). La mediana hasta su aparición fue de 2,4 meses.

En los dos ensayos fase III del desarrollo en melanoma, la incidencia de erupción cutánea fue 36,1% (171/474). La mediana hasta su aparición fue de 1,4 meses.

Las siguientes reacciones adversas inmunorelacionadas se notificaron en menos del 1% de los pacientes tratados con nivolumab en ensayos clínicos en diversos tipos de tumores: pancreatitis, uveítis, desmielinización, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo y síndrome miasténico.

En el estudio CheckMate066 la frecuencia general de EAs que condujeron a la discontinuación del tratamiento, fue más baja en el grupo de nivolumab que en el grupo de DTIC (6,8% vs 11,7%). En el estudio CheckMate037 la frecuencia general de EAs que provocaron una discontinuación del tratamiento fue también más baja para los pacientes tratados con nivolumab que con la quimioterapia (4,5% vs 10,8%). No obstante la frecuencia de EAs grado 3-4 que condujeron a la discontinuación fue de 4,1% en el grupo del nivolumab frente al 2% en el brazo de quimioterapia.

DISCUSIÓN

Los resultados de los estudio CheckMate 066 y 037 han sido considerados lo suficientemente relevantes como para conceder una autorización de comercialización de nivolumab en el tratamiento del melanoma metastásico, independientemente de su línea de tratamiento. Ambos estudios ofrecen una clara evidencia de la actividad antitumoral mediada por nivolumab. Esta actividad antitumoral podría estar incluso infraestimada si atendemos al mecanismo de acción del nivolumab y a los fenómenos de pseudoprogresión que han sido descritos con la inmunoterapia (10). Aunque los pacientes incluidos en ambos estudios no fueron evaluados con criterios iRECIST (11), si hubo pacientes que continuaron el tratamiento con nivolumab pese a haber mostrado progresión según criterios RECIST.

Esta actividad antitumoral se traduce en primer término en un retraso en la progresión del tumor frente a la quimioterapia convencional y un aumento de supervivencia en los pacientes tratados con nivolumab en primera línea y a la espera de resultados más concluyentes en líneas posteriores. Si bien los datos de SG del estudio 066 provienen de un análisis intermedio no planificado, con el consiguiente riesgo de sobreestimación del efecto, el análisis posterior con mayor número de eventos, muestra un valor de HR consistente con el primer análisis (0,46 y 0,42). Este hecho junto con las tasas de supervivencia a distintos tiempos (84% vs 72% y 73% vs 42% nivolumab vs DTIC 6 y 12 meses respectivamente) el perfil de las curvas, la congruencia de los distintos análisis de subgrupos y los resultados obtenidos en las variables secundarias, parecen, en conjunto, apoyar la validez de los resultados positivos en SG. Por último, aun asumiendo que las nueve veces que el comité de seguridad evaluó los datos, implicase un sesgo de multiplicidad en la eficacia, la penalización del error tipo I teniendo en cuenta estos análisis hubiese situado el límite del valor de p en 0,00027, lejos del obtenido (0,000085) según O'Brien-Fleming.

En relación a los análisis de subgrupos del estudio 066 en pacientes *naïve*, tanto en términos de SG como de SLP, no se observaron grandes diferencias en ninguno de los subgrupos analizados (PD-L1, extensión de metástasis, edad, ECOG, LDH).

A la hora de contextualizar los datos obtenidos por nivolumab en primera línea de tratamiento, llama poderosamente la atención que el estudio CheckMate 066 no incluye ipilimumab como comparador en lugar de DTIC, dado que el estudio se inició en enero de 2013, fecha en la que ipilimumab ya disponía de datos que mostraban su eficacia en el tratamiento del melanoma metastásico. Mediante comparaciones indirectas no ajustadas de los dos estudios pivotaes (ipilimumab CA184024 (12)) los cuales incluyeron DTIC como comparador, podemos apreciar como la actividad antitumoral de nivolumab es claramente superior a la del ipilimumab + DTIC (40% vs 15,2%) lo que repercute en una mayor SLP (HR 0,43 vs 0,76; medianas 5,1 vs 2,76 meses) variable que recoge aquellos pacientes con estabilizaciones de la enfermedad y que a la larga repercutiría en una mayor supervivencia. Además, recientemente se han publicado los primeros resultados del estudio de Larkin et al. (13) en donde pacientes (independientemente del estado mutacional de BRAF) sin tratamiento previo fueron aleatorizados a recibir la combinación de nivolumab e ipilimumab frente a la monoterapia con nivolumab o ipilimumab. Nivolumab obtiene mayores tasas de respuesta que ipilimumab (43,7% vs 19%) con mayor porcentaje de respuestas completas (8,9% vs 2,2%) y de respuestas parciales (34,8% vs 16,8%) lo que se traduce en una mayor SLP para la monoterapia con nivolumab respecto a la monoterapia con ipilimumab (mediana de SLP 6,9 meses vs 2,9 meses; HR 0,57 IC95% 0,43-0,76). Los datos de SG todavía no son públicos, estando la combinación de ipilimumab y nivolumab en proceso de evaluación por las agencias reguladoras.

El resto de alternativas disponibles en pacientes sin tratamiento previo independientemente de la mutación BRAF, incluyen la quimioterapia de combinación carboplatino/paclitaxel, que ha mostrado resultados inferiores a nivolumab, con unas medianas de supervivencia en torno a los 11 meses, tasas de respuesta del 18%, medianas de SLP de unos 4 meses (14) y una SG del 10-12% a los 4 años, y el tratamiento con pembrolizumab, el cual está autorizado en el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Los resultados del estudio KEYNOTE-006 (15) (estudio fase III de pembrolizumab comparado frente a ipilimumab) el cual incluyó 834 pacientes (61%) pacientes *naïve* al tratamiento con ipilimumab pero que reclutó a 302 (36,2%) pacientes con tumores BRAF mutados (151 fueron tratados con inhibidores BRAF/MEK), muestran una mejora en la SG (HR 0,69 IC95% 0,52-0,90 resultados del segundo análisis intermedio con 66% de los eventos finales) SLP (HR 0,58 IC95% 0,47-0,72) y TRG (33% vs 12%) frente a ipilimumab. La tasa de SG a los 12 meses fue del 68,4%. En pacientes sin mutación BRAF (n=525; 63%) los resultados fueron similares a los del total de la población (SG HR 0,61; IC95% 0,46-0,82; TRG 34%). Pese a que este estudio fue llevado a cabo con una posología distinta a la finalmente autorizada (10 mg/kg cada 2 o 3 semanas vs 2 mg/kg cada 3 semanas respectivamente) los resultados alcanzados en el estudio KEYNOTE-006 parecen extrapolables a la dosis de 2 mg/kg (15). Los análisis de todos los estudios llevados a cabo por pembrolizumab y datos de exposición-respuesta corroboran la extrapolación de los resultados de la dosis de 10mg/kg a 2mg/kg. Por otro lado, no parecen existir diferencias entre los dos esquemas posológicos utilizados en este estudio (KEYNOTE-006) luego a efectos de utilizar los datos de eficacia de pembrolizumab en primera línea de tratamiento, es lógico tomar los datos combinados de los dos esquemas de administración ensayados (cada 2 ó 3 semanas). Otra característica de este estudio a tener en cuenta a la

hora de la comparación indirecta no ajustada con nivolumab, es la población reclutada y tratada con pembrolizumab. Un 45% tenía más de 65 años, un 80% era PD-L1 positivo (según criterios del laboratorio titular) y un 34% de los pacientes recibió pembrolizumab como segunda línea de tratamiento. El 66% de los pacientes tenían estadio M1c, el 9% tenían antecedentes de metástasis cerebral, el 31% tenían estado funcional ECOG de 1, el 69% tenían estado funcional ECOG de 0 y el 32% tenían LDH elevada.

Analizando la evidencia disponible de nivolumab (CheckMate066) y pembrolizumab en primera línea, obtenemos datos similares en la tasa de supervivencia a 12 meses (los datos de SG en términos de HR y medianas son poco maduros) con un 71% y 73% de los pacientes vivos para pembrolizumab y nivolumab respectivamente. Los datos en SLP también ofrecen resultados parecidos, con medianas de 4,8 y 5 meses para pembrolizumab y nivolumab respectivamente (el porcentaje de eventos fue del 60% y del 65% para los estudios de pembrolizumab y nivolumab respectivamente). En términos de TRO, un 33% y un 40% de los pacientes tratados con pembrolizumab y nivolumab respectivamente obtuvieron respuesta al tratamiento, si bien los tiempos de evaluación de la respuesta fueron diferentes en los dos estudios (9 y 12 semanas para nivolumab y pembrolizumab respectivamente) y la población del estudio KEYNOTE-006 incluyó un 34% de pacientes con una línea previa de tratamiento, lo que en conjunto podría explicar las diferencias en términos de TRO.

El estudio de Larkin et al. (13) en una población con unas características basales ligeramente más favorables para el grupo tratado con nivolumab (ECOG 1 24,4%; M1c 58%, metástasis cerebrales 2,5%, LDH >LSN 35,4%, BRAF mutado 31,6%, PDL-1 positivo 25,3%) y en el que se incluyen pacientes independientemente del estado mutacional BRAF y no tratados previamente, obtiene unos valores muy similares en términos de SLP (HR 0,57 y 0,58 nivolumab y pembrolizumab respectivamente) pero mejores en medianas de SLP (6,9 meses vs 4, 8 meses) y TRG (44% vs 33%). La aparentemente mejor actividad antitumoral asociada al tratamiento en monoterapia con nivolumab debe ser tomada con cautela, especialmente considerando las características basales de los pacientes y la TRO mayor de la esperada para la monoterapia con ipilimumab (19%).

A la vista de todos estos resultados, y asumiendo los riesgos inherentes de las comparaciones indirectas no ajustadas, podría deducirse que nivolumab en pacientes sin tratamientos previos y con ausencia de mutaciones en BRAF podría ofrecer una actividad similar a pembrolizumab sin diferencias en términos de retraso de la progresión de la enfermedad. Los resultados de supervivencia únicamente permiten establecer comparaciones a corto plazo (12 meses) no hallándose evidencias que puedan sugerir diferencias.

Por otro lado en el estudio de la combinación de nivolumab e ipilimumab (13) y al contrario de lo que ocurrió en el ensayo CheckMate 066, se incluyeron pacientes con mutación BRAF (n=100; 31,6%) pero sin tratamiento previo. Los resultados en los pacientes BRAF mutado parecen señalar un peor resultado en términos de SLP que en los no mutados [HR 0,77 IC95% (0,54-1,09) vs HR 0,50 IC95% (0,39-0,63) nivolumab respecto a ipilimumab] si bien las características de la muestra no permiten sacar conclusiones definitivas al respecto. Además, los datos de actividad en pacientes BRAF mutado provenientes del estudio CheckMate037 muestran también tanto una menor actividad antitumoral en los pacientes mutados respecto a los no mutados (TRG 19,3% vs 27,5%), como una menor SLP [HR 0,98 IC95% 0,56-1,70) vs HR 0,63 IC95% (0,47-0,85)] aunque debido a las características de la muestra no es posible establecer conclusiones (n=79-86 BRAF mutado vs n=291-319 BRAF no mutado; pacientes pretratados con ipilimumab e iBRAF). Por otro lado el mecanismo de acción de nivolumab es

independiente del estado mutacional de BRAF por lo que a priori no sería esperable que hubiese diferencias en la actividad de nivolumab en función de la presencia de la mutación. A la vista de la información disponible y a la espera de más datos de estudios aleatorizados que comparen la eficacia del tratamiento anti-BRAF frente a inmunoterapia (tanto para ipilimumab como para anticuerpos anti-PD1), parecería sensato alcanzar una recomendación similar a la que ya se incluyó en el IPT de ipilimumab: aquel paciente altamente sintomático en relación a la localización del tumor con mutación positiva BRAFV600 debería ser tratado con (MEK)-iBRAF en primer lugar, debido sobre todo a la rápida respuesta ofrecida por estos inhibidores en un alto porcentaje de pacientes (\approx 50%-69%) en apenas mes y medio desde el inicio del tratamiento, si bien el inicio de acción podría ser incluso antes (16).

Los datos de pembrolizumab provenientes del estudio KEYNOTE-006 en pacientes con mutación BRAF pero sin tratamiento previo, muestran un mejor resultado para pembrolizumab (n=108) que para ipilimumab (n=55) en TRO (40,7% vs 12,7%) y en SLP (HR 0,50 IC95% 0,32-0,77). En SG (HR 0,56 IC95% 0,22-1,46) No se observan diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes con mutación BRAF pero sin tratamiento dirigido fueron incluidos en el estudio KEYNOTE-006 en caso de que la LDH fuera < al LSN, estuvieran asintomáticos o mínimamente sintomáticos y sin signos de progresión rápida a criterio del investigador.

Aunque no se disponen de datos de la actividad del nivolumab en pacientes tratados previamente con iBRAF-MEK, en el caso del pembrolizumab los datos provenientes del estudio KEYNOTE-006 señalan que los pacientes BRAF mutados previamente tratados con inhibidores BRAF, el tratamiento con pembrolizumab (n=87) ofrece mejores resultados en TRG (20,7% vs 5,8%). Los resultados en SLP (HR 0,73 IC95% 0,48-1,11) y SG (HR 0,67 IC95% 0,36-1,24) no alcanzaron significación estadística.

Centrándonos ahora en el estudio CheckMate037 (pacientes previamente tratados), este estudio sigue en marcha por lo que no existen todavía resultados definitivos de la co-variable primaria SG. Los pacientes reclutados en este ensayo son sujetos previamente tratados con ipilimumab y en caso de presencia de la mutación BRAF, con inhibidores BRAF. Las tasas de respuesta en los pacientes tratados fueron del 25,4%, 4,4% y 15,8% (nivolumab, DTIC y carboplatino/paclitaxel respectivamente). En los análisis de subgrupos llevados a cabo en los pacientes tratados, no se encuentra ningún subgrupo, a excepción de aquellos con historia de metástasis cerebrales, en los que se aprecie un efecto llamativamente distinto al de toda la población. Incluso en los pacientes sin beneficio previo con ipilimumab se observó respuesta (22,3% vs 10,1% para nivolumab y quimioterapia respectivamente).

En cuanto a los resultados de SLP y aun siendo descriptivos, con un 58% y 43% de los eventos para nivolumab y quimioterapia respectivamente, parecen señalar un efecto positivo para los pacientes tratados con nivolumab. El análisis definitivo de SLP permitirá un análisis de los subgrupos de interés.

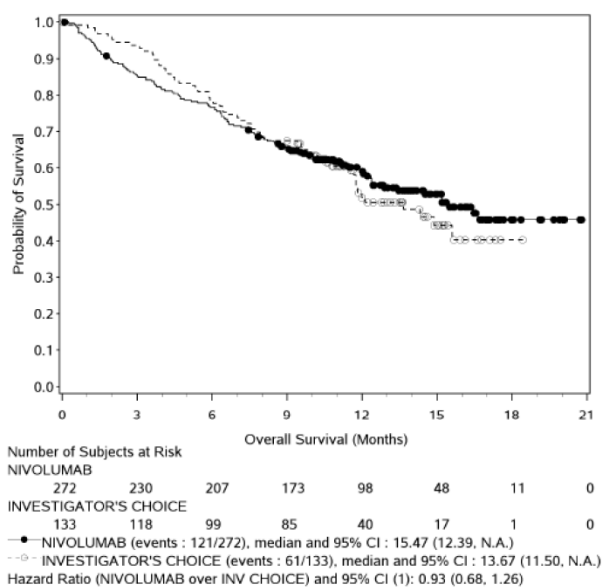
No ha habido un aumento significativo de SG. En relación al análisis intermedio de supervivencia llevado a cabo, llama poderosamente la atención el perfil de las curvas de supervivencia.

En la gráfica 1 podemos observar como durante los 6 primeros meses se aprecian un mayor número de muertes en los pacientes tratados con nivolumab que en los tratados con quimioterapia (22,4% vs 16,5%). Este hecho podría ser debido a una serie de desequilibrios en las características basales y al propio mecanismo de acción de nivolumab. Analizando las curvas de supervivencia del estudio CheckMate066 podemos comprobar cómo las mismas no se

separan hasta los tres meses de tratamiento; efecto que podría ser intrínseco a la inmunoterapia tal y como ocurre igualmente con ipilimumab (estudio CA184024). Este retraso en el inicio de acción hasta los tres meses unidos a la presencia de más pacientes con historia de metástasis cerebrales (19,5% vs. 13,5%) y con niveles elevados de LDH (51,1% vs. 34,6%) en el grupo de nivolumab respecto al de quimioterapia, pudo haber influido en el porcentaje de muertes observado en los primeros meses de tratamiento. En posteriores análisis de sensibilidad llevados a cabo, se puede apreciar que la mayor tasa de mortalidad solo se observa en los tres primeros meses (ver gráfica 2 a continuación) y que tanto la historia de metástasis cerebrales como la LDH influyen en la supervivencia (análisis multivariante HR 2,01 y 1,65 para metástasis cerebrales y LDH basal elevada). Durante los tres primeros meses de tratamiento un 23,6% vs 5,5% de los pacientes con historia de metástasis cerebrales murieron en los brazos de nivolumab y quimioterapia respectivamente. Este porcentaje cambió en los tres meses siguientes, pasando a un 9,5% y un 23,5% para nivolumab y quimioterapia respectivamente. Para los pacientes con LDH elevado la tendencia fue muy similar.

Gráfica 1: Kaplan-Meier de supervivencia global (CheckMate 037)

Figure 22: Kaplan-Meier plot of OS – Study CA209037 (interim analyses)



Hasta la fecha no ha sido posible identificar factores pronósticos a la hora de maximizar el efecto esperado. Incluso en pacientes con historia de metástasis cerebrales y LDH elevada se observaron respuestas tras el tratamiento con nivolumab (16,7% y 20,4% respectivamente). No obstante, los pacientes con historia de metástasis cerebrales tratados con nivolumab (n=54-55) tuvieron una TRG (16,7% vs 18,8% nivolumab y quimioterapia respectivamente) y una SLP (HR 0,98 IC95% 0,54-1,81) muy similar a los tratados con quimioterapia (n=16-18). Este hecho unido a los criterios de inclusión del estudio en lo referente a la presencia de pacientes con metástasis cerebrales (fueron elegibles pacientes con metástasis cerebrales solo si habían sido ya tratados y no presentaban evidencia de progresión al menos 8 semanas antes del inicio del estudio y no requerían inmunosupresores durante al menos 2 semanas previas al estudio) imposibilita conocer el efecto del nivolumab en metástasis cerebrales activas.

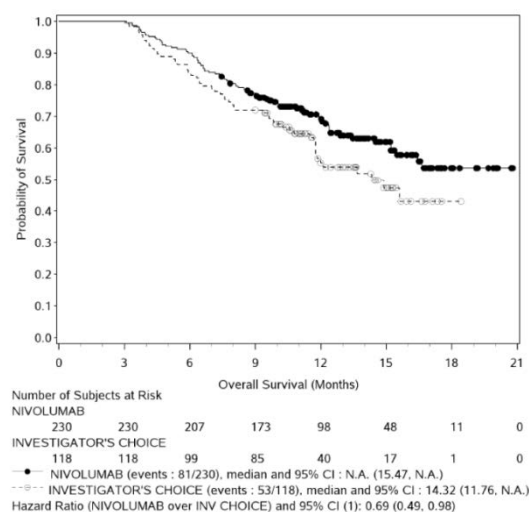
El retraso en el inicio de acción del nivolumab hasta los tres meses podría ser clave a la hora de identificar que pacientes pueden obtener beneficio de esta inmunoterapia.

Este perfil de retraso en el inicio de acción y como consecuencia una mayor mortalidad en los primeros meses de tratamiento respecto al grupo control, también ha sido observado en el estudio CheckMate057 en cáncer de pulmón no microcítico no escamoso (17) sin a priori factores pronósticos mal balanceados entre brazos de tratamiento, lo cual sugeriría un efecto propio de la terapia con nivolumab.

Pese a todo, no parece esperable que nivolumab tenga un efecto deletéreo sobre la supervivencia en última línea de tratamiento de melanoma metastásico. Este mismo anticuerpo ha demostrado un aumento de supervivencia en primera línea de melanoma metastásico y los distintos análisis de sensibilidad llevados a cabo en el estudio CheckMate037 parecen señalar un efecto positivo al menos para los pacientes que siguen vivos después de los tres primeros meses de tratamiento. Quizá el mayor consumo de terapias post-progresión en el grupo control también puede influir a la hora de mostrar un claro efecto sobre la SG (31,6% de los pacientes del grupo control recibieron otro anti PD-L1 vs 5,5 en el grupo de nivolumab). Además los diversos análisis de sensibilidad llevados a cabo teniendo en cuenta los posibles sesgos asociados en la SG parecen mostrar un beneficio en la expectativa de vida asociado a nivolumab. En cualquier caso el valor de HR obtenido en el análisis intermedio no es de ayuda en estos momentos, debido al cruce de las curvas.

Gráfica 2: Kaplan-Meier de supervivencia global de todos los pacientes aleatorizados vivos a los 3 meses (CheckMate 037)

Figura: Gráfica de SG de Kaplan-Meier – todos los pacientes randomizados vivos a los 3 meses - CA209037

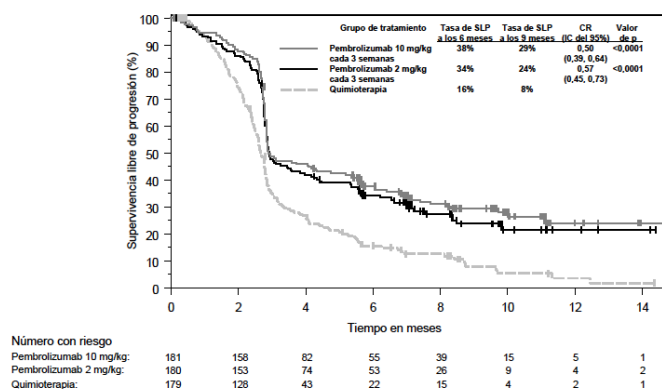


(1) from stratified Cox proportional hazard model using randomized arm as a single covariate. Symbols represent censored observations.

En cuanto a las alternativas disponibles para esta población, pacientes ya tratados con ipilimumab e inhibidores BRAF, los datos del estudio KEYNOTE-002 (ensayo multicéntrico, controlado, para el tratamiento del melanoma avanzado en pacientes tratados previamente con ipilimumab y si eran positivos para la mutación de BRAF V600, con un inhibidor de BRAF o de MEK) señalan unos resultados muy similares a los obtenidos por nivolumab en una población muy parecida (43% > de 65 años, 82% M1c, 45% ECOG 1, 40% LDH elevada, 23% mutación BRAF). En este estudio, las variables principales fueron la supervivencia libre de progresión (evaluada mediante una revisión por Evaluación Radiológica y Oncológica Integrada (ROI) usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos [RECIST], versión 1.1) y la supervivencia global. La media de la TRG fue del 23% para los

grupos de pembrolizumab (2 ó 10 mg/kg cada 3 semanas) y del 4% para el control (DTIC, temozolomida, carboplatino, paclitaxel o carboplatino + paclitaxel). Los dos grupos de tratamiento con pembrolizumab fueron superiores a la quimioterapia en términos de SLP [HR 0,57 IC95%(0,45; 0,73) y HR 0,50 IC95%(0,39; 0,64) dosis de 2 y 10 mg/kg respectivamente] y no hubo diferencias entre las dosis de pembrolizumab (ver gráfica 3). Los datos de SG no estaban maduros en el momento del análisis de la SLP. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre pembrolizumab y la quimioterapia en el análisis preliminar de la SG, que no se ajustó en cuanto a los posibles efectos de confusión debidos al cambio de tratamiento. De los pacientes aleatorizados al grupo de quimioterapia, el 48% cambiaron de tratamiento y, posteriormente, recibieron tratamiento con pembrolizumab.

Gráfica 3: Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-002 (población ITT)



En el perfil de toxicidad de pembrolizumab las reacciones adversas (RAs) relacionadas con el sistema inmunitario son las que han sido más frecuentemente relacionadas con el tratamiento. La mayoría de éstas, incluyendo las reacciones graves, se suelen resolver después de iniciar el tratamiento médico adecuado o de suspender definitivamente el tratamiento con pembrolizumab. Establecer diferencias significativas entre ambos tratamientos, nivolumab y pembrolizumab, en términos de tolerabilidad y toxicidad es a priori complejo, dado que ambos comparten mecanismo de acción y por tanto las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. Entre las RAs más frecuentemente descritas para pembrolizumab ($\geq 1/10$) encontramos diarrea, náuseas, erupción, prurito, artralgia y astenia. Mientras que en caso de nivolumab, diarrea, náuseas, erupción cutánea, prurito, astenia, elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la bilirrubina total, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la creatinina, linfopenia, trombocitopenia, y anemia fueron las más frecuentemente asociadas al tratamiento.

Un mayor conocimiento del valor predictivo del estatus PD-L1 en el melanoma, podría ser también útil para posicionar los antiPD1 en situaciones donde hay más incertidumbre frente a otras terapias autorizadas.

Como punto final es importante resaltar que no existen suficientes datos de la eficacia de la inmunoterapia con ipilimumab en pacientes que han sido tratados previamente con nivolumab o pembrolizumab, desconociéndose el efecto que un tratamiento previo basado en inmunoterapia (anti PD-1) pudiese tener sobre la eficacia de ipilimumab (anti CTLA-4).

CONCLUSIÓN

Nivolumab en pacientes sin tratamiento previo con ipilimumab y con ausencia de mutaciones en BRAF podría ofrecer una actividad similar a pembrolizumab. Los resultados de supervivencia únicamente permiten establecer comparaciones a corto plazo (12 meses) no hallándose evidencias que puedan sugerir diferencias entre ambos medicamentos. Ambos medicamentos se consideran superiores a la quimioterapia e ipilimumab.

No existen suficientes datos de la actividad de ipilimumab tras la terapia inmunológica con los anti PD-1, por lo que la elección del tratamiento se llevaría a cabo de manera individualizada entre la quimioterapia e ipilimumab.

Los pacientes con mutación positiva BRAFV600, altamente sintomáticos deberían ser tratados con terapia dirigida iBRAF (-MEK).

En pacientes con mutación positiva BRAFV600 y sin signos y/o síntomas de rápida progresión tumoral, la elección del tratamiento debería hacerse según características individuales de cada paciente entre los anti-PD1 e iBRAF (MEK). La disponibilidad de mayor información sobre la relevancia que puedan tener los biomarcadores conocidos actualmente u otros en estudio, podrían ser útiles a la hora de incluir a ipilimumab como un tratamiento a considerar entre las opciones disponibles en el mercado.

En pacientes previamente tratados con ipilimumab y con iBRAF (en aquellos con mutación positiva BRAFV600) tanto nivolumab como pembrolizumab ofrecen una similar actividad antitumoral, superior en la mayoría de los casos a la quimioterapia, que se traduce en un retraso en la progresión del tumor. Nivolumab y pembrolizumab no han demostrado aún un aumento de la supervivencia frente a la quimioterapia en esta población. Los datos disponibles de supervivencia libre de progresión y supervivencia global muestran que la aparición del efecto de nivolumab se retrasa, de modo que el beneficio del mismo frente a la quimioterapia puede tardar 2-3 meses. Esto debe ser tenido en cuenta antes de iniciar el tratamiento en pacientes cuya enfermedad progresa rápidamente o en aquellos en los que la expectativa de vida sin tratamiento no sea claramente superior a los tres meses.

No hay datos suficientes sobre la actividad de nivolumab en pacientes con metástasis cerebrales activas.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre nivolumab y pembrolizumab se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

- Martínez Jáñez N. Melanoma. Disponible en <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/melanoma> (Acceso Julio 2015)
- Lin AY, Wang PF, Li H, Kolker JA. Multicohort model for prevalence estimation of advanced malignant melanoma in the USA: an increasing public health concern. *Melanoma Res.* 2012 Sep 16
- Chirlaque MD, Salmerón D, Ardanaz E, Galceran J, Martínez R, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ, Mateos A, Torrella A, Capocaccia R, Navarro C. Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 3:iii21-29

4. L. Ríos et al. Registro nacional de melanoma cutáneo. Características del tumor en el momento del diagnóstico: 15 años de experiencia. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(9):789-799
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Acceso Julio 2015
6. Ficha Técnica de Opdivo. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf (acceso Julio 2015)
7. Informe público de evaluación de Opdivo en melanoma. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf acceso Julio 2015
8. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):320-30.
9. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Apr;16(4):375-84
10. Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, O'Regan K, Hatabu H, Shapiro G, Ramaiya NH. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Apr;198(4):737-45
11. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009 Dec 1;15(23):7412-20
12. Informe publico de evaluación del Ipilimumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002213/WC500157027.pdf. Acceso Julio 2015
13. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):23-34.
14. Flaherty KT, Lee SJ, Zhao F, et al. Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel With or Without Sorafenib in Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 20;31(3):373-9
15. Informe público de evaluación de pembrolizumab. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003820/WC500190992.pdf. Acceso Julio 2015
16. McArthur GA, Puzanov I, Amaravadi R, Ribas A, Chapman P, Kim KB, et al. Marked, homogeneous, and early [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography responses to vemurafenib in BRAF-mutant advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2012 May 10;30(14):1628-34
17. Paz-Ares L, et al. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr LBA109)

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Alfonso Berrocal

Servicio Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia.

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Comunidad Autónoma de Andalucía

Almudena García Castaño

Facultativo adjunto del Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Cantabria).

Subdirección General de Optimización e Integración Terapéutica. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consellería de Sanidad Universal y Salud Pública.

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 y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.