

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-289/V1/04072024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en el tratamiento adyuvante en adultos y adolescentes a partir de 12 años con melanoma en estadio IIB o IIC o melanoma con afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica que hayan sido sometidos a resección completa

Fecha de publicación: 04 de julio de 2024

Índice

Introducción.....	1
Nivolumab (Opdivo®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Resultados.....	5
Población pediátrica.....	7
Seguridad.....	8
Seguridad en población pediátrica.....	9
Discusión.....	9
Conclusión.....	13
Grupo de expertos.....	15
Anexo.....	16
Referencias.....	20

Introducción

El melanoma es un tumor maligno originado en los melanocitos y que afecta fundamentalmente a la piel, causando el 90% de la mortalidad de cáncer de piel [1]. El melanoma se diagnostica y clasifica según histología, con lo que se obtiene el TNM, 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. Los criterios histológicos del tumor primario que se tienen en cuenta en la estadificación son: el índice de Breslow y la presencia o no de ulceración microscópica [2, 3]. El criterio más importante para evaluar el pronóstico y posterior tratamiento, 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 el caso de los melanomas en estadio IIB o IIC, la biopsia y estado del ganglio centinela cobra especial importancia y utilidad para establecer el pronóstico de los pacientes en estos estadios [4, 5].



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 de estas lesiones en los adultos son la cara y el cuello. En los adolescentes mayores de 12 años, el lugar más frecuente es el tronco en los varones y las extremidades en las mujeres [6, 7].

La estratificación de los pacientes está basada en la American Joint Committee on Cancer (AJCC, por sus siglas en inglés) en su 8ª edición. Los estadios IIB y IIC se corresponden con tumores de alto riesgo (N0, M0) con lesiones > 2-4 mm de grosor y ulcerados (T3b), o >4 mm de grosor con o sin ulceración (T4a y T4b). El estadio IIC se considera más agresivo que el IIB, mostrando un pronóstico peor al de los estadios IIIA y IIIB [2, 6].

El melanoma es uno de los tumores malignos cuya incidencia ha aumentado más rápidamente en los últimos años. Para 2024, en España se estima un total de 3.725 casos nuevos en varones y 4.156 casos nuevos en mujeres, por lo que la cifra total asciende a 7.881 casos estimados, según el informe de SEOM "Las cifras del cáncer en España 2024". No obstante, hay que tener en cuenta que estos datos infraestiman la situación real de la patología, dado que muchos casos de buen pronóstico no se incluyen en los registros académicos oficiales. Es, además, una de las principales causas de años perdidos de vida por causa oncológica [8, 9].

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. El melanoma, por su incidencia y pronóstico, es el tumor cutáneo que ocasiona una mayor mortalidad: 2,17 casos por 100.000 personas-año [10]. El diagnóstico y tratamiento del melanoma supone una importante carga de trabajo para los dermatólogos y el sistema de salud [11].

La cirugía es potencialmente curativa en los pacientes con melanoma fino. Los avances en el tratamiento del melanoma incluyen técnicas quirúrgicas, que han permitido reducir los márgenes quirúrgicos necesarios, y, en especial, la incorporación del ganglio centinela (extirpación de los ganglios con drenaje linfático directo con el tumor), permitiendo reducir de forma significativa la morbilidad de los pacientes, al reducirse los casos de linfedema. Sin embargo, el gran cambio se ha producido en la incorporación de nuevos tratamientos adyuvantes, dirigidos a prevenir las recaídas. Hasta el 2016, el único tratamiento disponible en esta situación era el interferón alfa a dosis altas, que, aunque demostró su beneficio, éste era a costa de una toxicidad muy elevada. La inmunoterapia, en especial los inhibidores PD1 nivolumab y pembrolizumab, ha supuesto un cambio en el paradigma de tratamiento de estos pacientes, ya que se ha demostrado beneficio en la supervivencia libre de enfermedad (SLR) de los pacientes con estadio III resecado. A estos inhibidores de PD-1 se les suma dabrafenib en combinación con trametinib, indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma con mutación BRAF V600 en estadio III, tras una resección completa [8].

En el caso del melanoma cutáneo estadios IIB y IIC, que suponen en torno a un 8-9% de los casos, la mayoría de recaídas se producen en los primeros 5 años, si bien el riesgo de recaída se extiende hasta los 10 años. Para estos estadios, se estima que la supervivencia global específica de melanoma a 5 años es del 87% y del 82%, respectivamente, de acuerdo con los datos que generaron la clasificación AJCC (8ª edición). Sin embargo, el pronóstico en algunas cohortes históricas europeas amplias, indica cifras peores, con supervivencias globales a 5 años del 77,7% y 68,5% para IIB y IIC, respectivamente [12].

Nivolumab (Opdivo®) [13]

Nivolumab en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos y adolescentes a partir de 12 años con melanoma en estadio IIB o IIC o melanoma con afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica que hayan sido sometidos a resección completa.

Nivolumab también obtuvo la autorización para el tratamiento de: melanoma avanzado (irreseccable o metastásico), tratamiento adyuvante del melanoma, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), tratamiento adyuvante del CPNM, mesotelioma pleural maligno irreseccable, carcinoma de células renales, linfoma de Hodgkin clásico, cáncer de células

escamosas de cabeza y cuello, carcinoma urotelial, tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial, cáncer colorrectal(CRC) con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR, por sus siglas en inglés) o inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), por sus siglas en inglés), tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica y adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago.

Respecto al melanoma, existen dos informes de posicionamiento publicados previamente para monoterapia está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos [14], en combinación con ipilimumab para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos [15], y en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos con melanoma con afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica que hayan sido sometidos a resección completa [16].

Nivolumab está comercializado en forma de solución para perfusión. Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de nivolumab. La dosis para la indicación de este informe de posicionamiento terapéutico es:

- Adultos y adolescentes (a partir de 12 años y con un peso mínimo de 50 kg): 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos.
- Adolescentes (a partir de 12 años y con un peso inferior a 50 kg): 3 mg/kg cada 2 semanas durante 30 minutos o 6 mg/kg cada 4 semanas durante 60 minutos.

Farmacología [13]

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. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos, podría ser expresado por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas.

Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2.

Eficacia [13, 17, 18, 19]

La seguridad y eficacia de nivolumab 480 mg en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes ≥ 12 años con melanoma en estadio IIB/C completamente reseccado se evaluó en un estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (CheckMate76K). Los pacientes pediátricos con un peso < 40 kg recibieron nivolumab 6 mg/kg una vez cada 4 semanas hasta un máximo de 240 mg.

Se aleatorizaron un total de 790 pacientes (2:1) para recibir nivolumab (n = 526) administrado por vía intravenosa 480 mg cada 4 semanas o placebo (n = 264) hasta un año o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento. La aleatorización se estratificó de acuerdo a la categoría T (T3b vs. T4a vs. T4b) de la 8ª edición del AJCC. Se realizaron evaluaciones del tumor cada 26 semanas durante los años 1-3 y cada 52 semanas desde los 3 años hasta los 5 años.

En caso de recurrencia de la enfermedad, los participantes podían optar por recibir tratamiento con nivolumab en el estudio sin enmascaramiento o seguir el estándar de atención local (parte 2 del estudio). Aquellos que recibieron placebo y tuvieron recurrencia dentro de los 3 años posteriores a la última dosis, así como los tratados con nivolumab que experimentaron recurrencia más de 6 meses después del tratamiento, fueron elegibles para recibir nivolumab en un estudio abierto. Este informe solo considera los resultados de la parte 1 del estudio, es decir, antes de la recurrencia de la enfermedad.

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Hombres o mujeres ≥ 12 años.
- Caso confirmado de estadio IIB o IIC de melanoma cutáneo de acuerdo con los criterios de la AJCC 8ª Edición y reseado por cirugía.
- Resección completa con márgenes negativos documentados y la evaluación del ganglio linfático centinela para determinar la presencia/ausencia de enfermedad, realizada en las 12 semanas previas a la aleatorización.
- Biopsia negativa del ganglio centinela.
- No haber sido tratado farmacológicamente para el melanoma.
- Estado funcional ECOG 0 o 1.

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Participantes con melanoma ocular/uveal o mucoso.
- Participantes con enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada.
- Neoplasia maligna previa activa en los 3 años anteriores, excepto cánceres localmente curables y aparentemente curados, como cáncer de piel de células basales o escamosas, cáncer superficial de vejiga o carcinoma in situ de próstata, cuello uterino o mama.
- Tratamiento previo con un anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, anti-CTLA-4, o agentes dirigidos a la vía IL-2 cualquier otro anticuerpo o fármaco dirigido específicamente a la coestimulación de células T o a las vías de puntos de control.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de recurrencia (SLR). Esta se definió como el período desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la primera recurrencia, ya sea local, regional o metástasis a distancia, un nuevo melanoma primario, o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero, y fue evaluada por el investigador. El análisis final de la SLR estaba planificado para llevarse a cabo tras aproximadamente 154 eventos de SLR. Si los eventos ocurrieran más lentamente de lo esperado, se realizaría el análisis final de SLR cuando se alcanzarán al menos 139 eventos (el 90% del número previsto). En este escenario, la potencia sería de al menos el 86% (con un hazard ratio [HR] de 0,692). Se planificó realizar un análisis intermedio (AI) de la SLR cuando se hubieran alcanzado aproximadamente 123 eventos de SLR, lo que representa el 80% de la información, entre todos los sujetos aleatorizados.

Las principales variables secundarias incluyeron la supervivencia global (SG), que se definió como el intervalo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, y la supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD), que se definió como el tiempo entre la aleatorización y la primera aparición de metástasis a distancia o muerte, lo que ocurriera primero. Para asegurar la madurez adecuada de los datos de SG en momento del análisis final, se planificó realizar un AI de SG cuando se alcancen aproximadamente 166 muertes, lo que representa el 60% de la información, entre todos los sujetos aleatorizados. Se espera que esto ocurra después del análisis final de la SLR.

Otras variables secundarias incluyeron la Tasa de Respuesta Objetiva (TRO), definida como el número de sujetos aleatorizados que logran una mejor respuesta global de respuesta completa o respuesta parcial después de la terapia de próxima línea según las evaluaciones del investigador (utilizando el Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST v1.1) dividido por el número de todos los sujetos aleatorizados y la Supervivencia Libre de Progresión a través de la Terapia de Siguiete Línea (SLP2). La SLP2 se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la recurrencia/progresión objetiva de la enfermedad tras el inicio de la terapia sistémica anticancerosa de siguiente línea, o hasta el inicio de la segunda terapia sistémica de siguiente línea, o hasta la muerte por cualquier causa, lo que

ocurriera primero y la calidad de vida. Los resultados de los análisis de estas variables secundarias (incluidos los valores p) se consideran descriptivos, ya que no se aplicó ningún ajuste por multiplicidad.

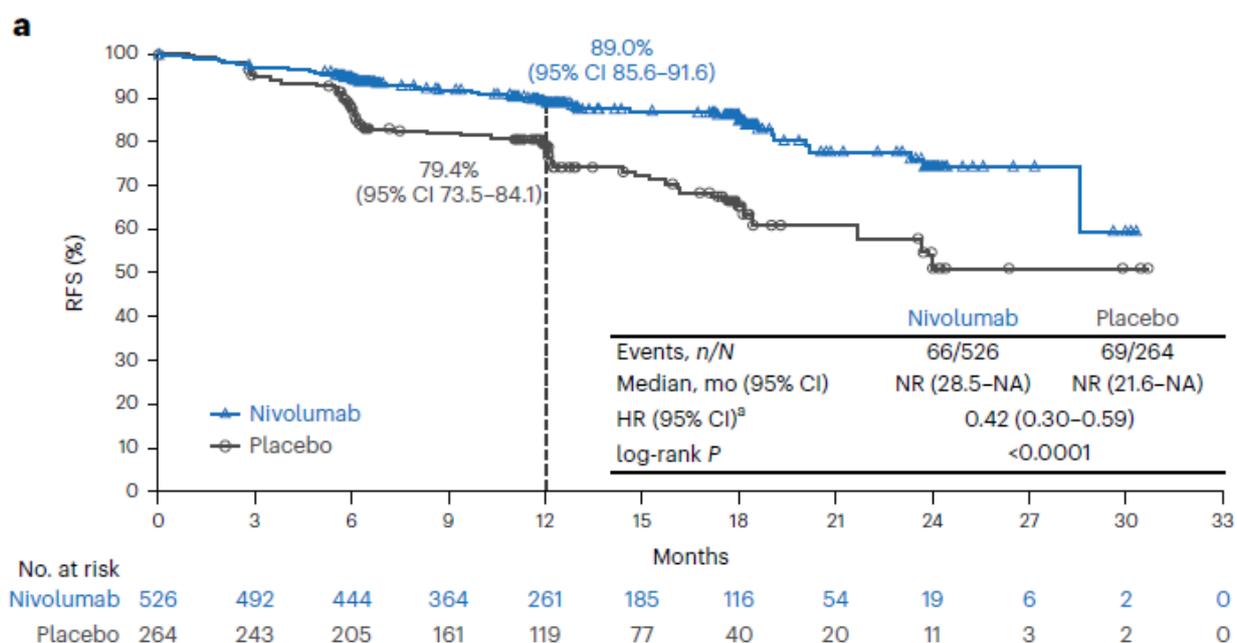
Las características basales de los pacientes y las características de la enfermedad estaban bien equilibradas en ambos grupos. La mediana de edad fue de 62 años (rango de 19 a 92), con un 98,4% de los pacientes de raza blanca y un 61,1% de hombres. Los subtipos predominantes de melanoma fueron nodular (50,5%) y de extensión superficial (29,5%). El 60% de los pacientes tenía estadio IIB y el 40% tenía estadio IIC. En cuanto a la categoría T, el 39,0% tenía T3b, el 21,5% tenía T4a y el 39,5% tenía T4b. Los pacientes con ECOG 0 representaron el 93,7% y con ECOG 1 el 6,3%.

Resultados

Se aleatorizaron 790 pacientes y 788 recibieron tratamiento: 524 con nivolumab y 264 con placebo. La toxicidad del fármaco del estudio fue la causa más común de interrupción del tratamiento en el grupo de nivolumab, mientras que la progresión de la enfermedad fue más frecuente en el grupo de placebo. Treinta sujetos recibieron nivolumab en la fase abierta, de los cuales 28 habían recibido previamente placebo en la fase ciega y 2 habían recibido nivolumab.

El AI preespecificado se llevó a cabo utilizando los datos recopilados hasta la fecha de corte del 28/06/2022. Se observaron un total de 135 eventos de SLR, con una mediana de tratamiento de 11,04 meses para el grupo tratado con nivolumab y 11,07 meses para el grupo placebo. En este AI, el tratamiento con nivolumab demostró una mejora estadísticamente significativa en términos de SLR en comparación con el placebo (HR = 0,42 [IC95%: 0,30 a 0,59]; valor p del log-rank < 0,0001). Las curvas de Kaplan-Meier mostraron una separación a partir del tercer mes, con un aumento progresivo de esta separación a lo largo del tiempo. Las tasas de SLR fueron mayores en el grupo tratado con nivolumab en comparación con el grupo placebo: 95,1% y 88,1% a los 6 meses; y 89,0% y 79,4% a los 12 meses, respectivamente. En el momento de la fecha de corte de este AI, el 12,5% y el 26,1% de todos los sujetos aleatorizados en el grupo tratado con nivolumab y en el grupo placebo, respectivamente, habían experimentado un evento de SLR. Véase la tabla 1 del anexo con el resumen de eficacia del estudio y la figura 1 en el texto con las curvas Kaplan-Meier.

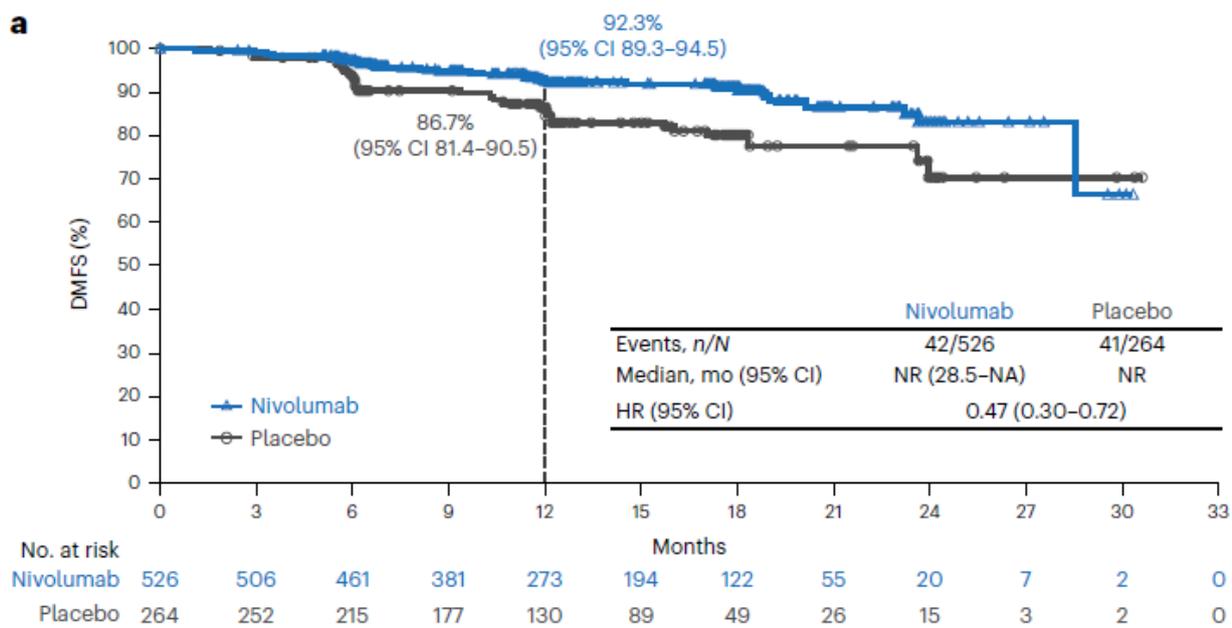
Figura 1. Curva Kaplan-Meier para SLR en la población ITT (fecha de corte del 28/06/2022).



En cuanto a la variable secundaria SLMD, se observó una mejora asociada con nivolumab en comparación con placebo (HR = 0,47; IC95%: 0,30 a 0,72; resultado descriptivo). En general, el 8% de los sujetos que recibieron nivolumab y el 15,5% que recibieron placebo experimentaron una recidiva a distancia. Las tasas de SLMD fueron numéricamente superiores

en el grupo tratado con nivolumab en comparación con el grupo placebo: 97,6% y 93,5% a los 6 meses, y 92,3% y 86,7% a los 12 meses, respectivamente. Véase la tabla 1 del anexo con el resumen de eficacia del estudio y la figura 2 en el texto con las curvas Kaplan-Meier.

Figura 2. Curva Kaplan-Meier para SLMD en la población ITT (fecha de corte del 28/06/2022).



Los análisis de sensibilidad realizados respaldaron los resultados obtenidos en el análisis primario llevado a cabo en este primer AI.

En un segundo análisis, con una fecha de corte del 21/02/2023, lo que resultó en un aumento del seguimiento de aproximadamente 6 meses. La mediana de seguimiento fue de aproximadamente 24 meses, con un seguimiento mínimo de 15,6 meses. Todos los pacientes estaban fuera del tratamiento ciego. La tasa de eventos de recurrencia aumentó entre un 5% y un 7% en ambos brazos de tratamiento; el 19,4% de los pacientes que recibieron nivolumab y el 31,8% de los pacientes que recibieron placebo habían experimentado un evento de recurrencia, con un HR = 0,53 (IC95%: 0,40 a 0,71), véase la tabla 3 del anexo. La reducción en las recurrencias se debió principalmente a un menor número de recurrencias a distancia (8,4% frente a 14,8%) y recurrencias regionales (3,0% frente a 8,7%) a favor de nivolumab.

En este segundo análisis, el 13,1% de los pacientes que recibían nivolumab y el 19,3% de los pacientes que recibían placebo habían experimentado un evento de SLMD, lo que representó un aumento del 4% al 5% en comparación con la fecha de corte anterior. El HR fue de 0,62 con un IC95% de 0,43 a 0,89), véase la tabla 3 del anexo. Las tasas de SLMD a lo largo del tiempo fueron numéricamente superiores en el brazo de nivolumab en comparación con el brazo de placebo, y las curvas de Kaplan-Meier se separaron a partir de los 6 meses. En el momento del corte de los datos, 457 (86,9%) y 213 (80,7%) de todos los pacientes aleatorizados en los brazos de nivolumab y placebo, respectivamente, fueron censurados para la SLMD.

Los datos de SG no eran maduros para hacer un análisis.

La calidad de vida durante el tratamiento hasta la semana 53 se evaluó utilizando subescalas del EORTC QLQ-C30. No se observó un deterioro clínicamente significativo en ninguna de las ramas (análisis descriptivo). Las tasas de cumplimiento fueron altas, superando el 90% durante todo el tratamiento. Se observaron resultados similares en la subescala de funcionamiento de roles del EORTC QLQ-C30. Las puntuaciones de otras subescalas se mantuvieron

estables en ambos grupos de tratamiento, sin alcanzar la diferencia mínima importante desde el inicio. Además, no se registró ningún deterioro clínicamente significativo según el índice de utilidad EQ-5D-3L y las puntuaciones medias de la escala visual analógica (VAS) en ninguno de los grupos de estudio (análisis descriptivo para ambos). Las tasas de cumplimentación del cuestionario también fueron superiores al 90% en cada grupo durante el tratamiento.

Análisis de subgrupos

En un análisis de subgrupos preespecificados para todos los pacientes aleatorizados, se observó que los valores de HR con intervalos de confianza del 95% para la SLR fueron inferiores a 1 para nivolumab en comparación con placebo en todos los subgrupos analizados. El beneficio en la SLR fue consistente en todos los subgrupos clave, incluyendo el estadio de la enfermedad, la categoría T y la edad. Véase la figura 1 del anexo con el gráfico de forest plot.

La determinación del estado de PD-L1 no fue obligatoria para la inclusión en el ensayo, por lo que cualquier comparación es exploratoria. Se disponía de tejido tumoral previo al tratamiento de 346 de los 790 (43,8%) participantes aleatorizados (nivolumab, n=219 [41,6%]; placebo, n=127 [48,1%]) para el análisis de PD-L1. Entre estos participantes, 300 (86,7%) fueron evaluables para la expresión de PD-L1, incluyendo 189 y 111 participantes en los grupos de nivolumab y placebo, respectivamente. En el brazo de nivolumab, se identificó una expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ y $\geq 5\%$ en 109 (57,7%) y 59 (31,2%) participantes, respectivamente. En el brazo de placebo, se identificó una expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ y $\geq 5\%$ en 58 (52,3%) y 33 (29,7%) participantes, respectivamente. El beneficio relativo de los subgrupos definidos por biomarcadores PD-L1 se evaluó como criterio de valoración exploratorio.

La evaluación del efecto del tratamiento de nivolumab frente a placebo sobre la SLR en los subgrupos PD-L1 positivos (\geq mediana, $\geq 1\%$ y $\geq 5\%$) se vio limitada por el escaso número de eventos de SLR, lo que impidió la estimación de las HR. En los subgrupos PD-L1 negativos ($<$ mediana, $< 1\%$ y $< 5\%$), se observó un beneficio del tratamiento con nivolumab en comparación con placebo con HR inferiores a uno y amplios intervalos de confianza superpuestos a la HR del grupo tratado con nivolumab en comparación con el placebo (población ITT). Para el análisis de PD-L1 como variable continua, se observó un beneficio del tratamiento con nivolumab en comparación con placebo tanto en el subgrupo PD-L1 alto (HR=0,43; IC95%: 0,24 a 0,76) como en el subgrupo PD-L1 bajo (HR = 0,52; IC95%: 0,28 a 0,94).

Población pediátrica

Los adolescentes no fueron incluidos en el estudio CheckMate76K, que constituye el estudio clínico pivotal que respalda la extensión de la indicación actual.

La solicitud de ampliación para adolescentes se fundamenta en la extrapolación de la eficacia observada en adultos. El titular de la autorización de comercialización (TAC) justifica esta extrapolación en base a la similitud de la enfermedad, los datos de la farmacocinética y la farmacodinámica en adolescentes, así como en la esperada eficacia similar basada en la farmacología del fármaco.

A su vez, la eficacia y seguridad de nivolumab en la población pediátrica se sustenta a los resultados del estudio CheckMate 238 [20, 21], de fase 3, doble ciego y aleatorizado, que investigó la terapia adyuvante con nivolumab 3mg/kg versus ipilimumab 10 mg/kg después de la resección completa de melanoma de alto riesgo en estadio IIIB/C o IV (AJCC 7ª ed.). Se reclutaron pacientes independientemente de su estado de PD-L1. La aleatorización fue estratificada por la expresión tumoral de PD L1 ($\geq 5\%$ vs. $< 5\%$ /indeterminado) y el estadio de la enfermedad según el sistema de estadiaje AJCC (estadio IIIB/C vs. estadio IV M1a-M1b vs. estadio IV M1c). La mayoría de los pacientes tenían enfermedad en estadio III según AJCC (81%).

En un AI preespecificado (seguimiento mínimo de 18 meses), se observó una mejora estadísticamente significativa en la SLR con nivolumab en comparación con ipilimumab, con un HR de 0,65 (IC del 97,56%: 0,51 a 0,83; $p < 0,0001$). Los resultados de los análisis de SLR y SLMD a los 48 meses fueron consistentes con los análisis a 12, 24 y 36 meses. Nivolumab mostró mejoras en las tasas de SLR y SLMD a los 48 meses en comparación con ipilimumab (HRs: 0,71; IC95%

[0,60 a 0,86] y HR: 0,79, IC95% [0,63 a 0,99], respectivamente). Las tasas de SG a los 48 meses fueron altas en ambos grupos (78% y 77%), sin observarse diferencias significativas entre los dos grupos (HR = 0,87; IC95%: 0,66 a 1,14).

El beneficio en la SLR se demostró consistentemente en todos los subgrupos, incluida la expresión de PD L1 tumoral, el estado BRAF y el estadio de la enfermedad.

Seguridad

Los datos de seguridad de nivolumab se basan en más de 4600 pacientes incluidos en distintos ensayos clínicos aleatorizados fase II y III de las distintas indicaciones aprobadas para nivolumab.

En el análisis de seguridad del estudio CheckMate76K, que incluía a 524 pacientes, ninguno adolescente, la mediana de duración del tratamiento fue de 11 meses en ambos grupos, tanto en el brazo placebo como en el de nivolumab.

Independientemente de la causa de los eventos adversos (EA), se notificó que el 95,8% de los pacientes del grupo de nivolumab y el 86,7% del grupo placebo experimentaron EA de cualquier grado.

En cuanto a los EA relacionados con el tratamiento, en el grupo de nivolumab se notificó fatiga (20,2%), prurito (18,5%), diarrea (15,3%), erupción cutánea (10,9%), hipotiroidismo (10,3%), aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) (6,3%); mientras que en el grupo de placebo se notificó fatiga (20,1%), prurito y diarrea (9,5% cada uno), aumento de la ALT (4,9%) y aumento del enzima aspartato aminotransferasa (AST) (2,3%).

Los EA relacionados con el tratamiento de grado 3-4 notificados con mayor frecuencia fueron: aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) y de la creatinofosfocinasa en sangre (1,1% cada uno) en el grupo de nivolumab; y aumento de la lipasa (1,1%) en el grupo placebo.

En las categorías de EA seleccionadas, a excepción de los eventos endocrinos, la mayoría de los eventos en el grupo tratado con nivolumab se resolvieron mediante los algoritmos establecidos. Se observó que menos de la mitad (41,7%) de los pacientes con EA endocrinos seleccionados experimentaron resolución del evento en el momento del corte de datos.

Los eventos adversos inmunomediados (EAIM) fueron más comunes en el grupo tratado con nivolumab en comparación con el grupo de placebo. En su mayoría, estos efectos fueron de grado 1-2, excepto por hepatitis, nefritis, hipofisitis y diabetes mellitus. Los EAIM más frecuentes (de cualquier grado) en cada grupo de tratamiento fueron: grupo de nivolumab: hipotiroidismo/tiroiditis (12,2%), erupción cutánea (8,6%) e hipertiroidismo (7,6%); y en el grupo placebo: hipertiroidismo (1,5%), erupción cutánea (1,5%) e insuficiencia suprarrenal (1,1%).

La mayoría de los EAIM no endocrinos fueron manejables con algoritmos establecidos y se resolvieron con medicación inmunomoduladora, principalmente corticosteroides sistémicos. Sin embargo, a excepción del hipertiroidismo, varios EAIM endocrinos no se consideraron resueltos al momento del bloqueo de la base de datos debido a la necesidad continua de terapia hormonal sustitutiva.

En cuanto a otros EA de especial interés relacionadas con el fármaco, en el grupo tratado con nivolumab, incluyeron miositis/rabdomiólisis (1,5%), pancreatitis (1,3%), miocarditis (0,6%) y uveítis (0,2%).

Se notificaron eventos adversos graves (SAE) relacionados con el tratamiento en un total de 25 pacientes (4,8%) del grupo tratado con nivolumab y en 3 pacientes (1,1%) del grupo tratado con placebo. Entre estos, los SAE de grado 3-4 vinculados al tratamiento se notificaron en 23 pacientes (4,4%) del grupo de nivolumab y en 2 pacientes (0,8%) del grupo de placebo. Los más frecuentes fueron colitis, diarrea, insuficiencia suprarrenal y miocarditis (0,4% cada uno) en el grupo tratado con nivolumab, mientras que en el grupo de placebo fueron rabdomiólisis, hepatitis y aumento de la AST (0,4% cada uno).

En el grupo tratado con nivolumab, se notificaron EA que causaron interrupción en el tratamiento en un total de 91 pacientes (17,4%), mientras que en el grupo tratado con placebo esta cifra fue de 9 pacientes (3,4%). La mayoría de estos eventos adversos que llevaron a la interrupción fueron de grado 1-2. Además, se registraron eventos adversos de grado 3-4 que causaron interrupción en 37 pacientes (7,1%) en el grupo tratado con nivolumab y en 2 pacientes (0,8%) en el grupo tratado con placebo.

Respecto a las muertes, a fecha de corte de datos, se registraron 13 fallecimientos (2,5%) entre los pacientes tratados con nivolumab y 8 (3,0%) en los grupos de placebo. Además, se reportó un fallecimiento adicional en el grupo tratado con nivolumab después del corte de datos, pero esta notificación se realizó después del bloqueo de la base de datos, lo que suma un total de 14 muertes (2,7%). Hubo un caso (0,2%) de fallecimiento atribuido a la toxicidad del fármaco en el grupo de nivolumab. Este paciente experimentó una erupción cutánea vasculítica de grado 3 tres días después de recibir la primera dosis de nivolumab, junto con linfadenopatía cervical que fue confirmada como no metastásica, mostrando cambios fibrosos y linfadeníticos únicamente.

Las frecuencias de todos los EA relacionados con el tratamiento en los grupos de nivolumab y placebo para los subgrupos de sexo, raza y edad fueron similares a las frecuencias de EA notificados para la población general del estudio por tratamiento. Al comparar los EA notificados durante el estudio CheckMate76K con los de otros estudios que evaluaron nivolumab en monoterapia, se observa que las frecuencias de los EA son similares, tanto para aquellos relacionados con el tratamiento como para los que no lo están. En general, los datos de seguridad obtenidos en el estudio CheckMate76K se consideran comparables a los datos de seguridad combinados de otros estudios que evaluaron nivolumab en monoterapia.

Seguridad en población pediátrica [22]

El estudio pivotal CheckMate76K no contó con la participación de pacientes menores de 18 años, lo que requiere extrapolar la seguridad de nivolumab a esta población objetivo. La evaluación de la seguridad de nivolumab en adolescentes (≥ 12 a < 18 años) se ha realizado para la extensión de indicación tanto en monoterapia como en combinación con ipilimumab en el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos y adolescentes de 12 años en adelante, y para su uso adyuvante en adultos y adolescentes mayores de 12 años con melanoma tras resección completa. Esta evaluación se basa en datos de seguridad del estudio CA209070 y del estudio pediátrico CA20907, comparados con los estudios en adultos CA209067 y CA209238. Sin embargo, debido al limitado número de pacientes pediátricos incluidos ($n=64$ en el brazo de nivolumab en monoterapia), no se ha podido concluir de forma definitiva sobre el perfil de seguridad en adolescentes, aunque no se identificaron diferencias significativas en los perfiles de seguridad entre los grupos de tratamiento.

Discusión

Históricamente, el melanoma no ha sido ampliamente tratado con terapias adyuvantes debido a la falta de opciones de tratamiento sistémico eficaces. El interferón alfa (IFN- α) se ha estudiado en varios esquemas diferentes, incluyendo dosis alta, intermedia y baja, IFN- α pegilado, con o sin inducción, y terapia de mantenimiento más corta o más larga. Sin embargo, en general, el efecto del IFN- α ha sido mínimo [23, 24, 25, 26].

En España, hasta la llegada de los fármacos anti-PD-1, el tratamiento adyuvante disponible para pacientes con melanoma de alto riesgo de recurrencia ha sido el IFN- α , aunque su uso ha sido limitado debido a su elevada toxicidad y escaso beneficio terapéutico. Un metaanálisis que analizó varios estudios con IFN- α como terapia adyuvante en melanoma de alto riesgo de recurrencia mostró un modesto beneficio del IFN- α en comparación con el placebo. No se encontraron evidencias de que el beneficio del IFN- α difería según la dosis, la duración del tratamiento, la edad, el género, el lugar del tumor primario o el estadio de la enfermedad, aunque se observó un mayor beneficio en pacientes con tumor ulcerado [27].

Otro metaanálisis en pacientes con melanoma cutáneo de alto riesgo tratados con IFN- α en adyuvancia mostró que IFN- α se asoció con una mejora en la supervivencia libre de enfermedad en comparación con la observación. Sin embargo, la mejora en la supervivencia global fue menor y se observó en menor medida en comparación con la observación [28].

Nivolumab es el segundo tratamiento de inmunoterapia aprobado en la Unión Europea para su uso como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma en estadio IIB/C, así como en melanoma que presente afectación de ganglios linfáticos o que se encuentre en estado metastásico tras haber sido objeto de una resección completa. Los datos que avalan su eficacia y seguridad provienen en su mayor parte del ensayo clínico pivotal CheckMate76K, un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. Aunque el 60% de los participantes se encontraba en estadio IIB, la selección de sujetos se considera representativa de la población general de pacientes con melanoma en dichos estadios, caracterizada por un buen estado general de salud y la ausencia de síntomas relacionados con la enfermedad. La estratificación de los pacientes para el estudio se realizó basándose en la categoría T (T3b vs. T4a vs. T4b) conforme a la 8ª edición del AJCC, sin considerar la expresión de PD-1 o la mutación BRAF V600 como factores de estratificación. La inclusión de información sobre estos biomarcadores podría haber proporcionado una comprensión más profunda del efecto terapéutico de nivolumab a través de un análisis detallado de subgrupos, aunque los datos disponibles de estos subgrupos se consideran exploratorios. Este enfoque adquiere relevancia en un entorno clínico donde las alternativas de tratamiento adyuvante, incluidas las inmunoterapias y las terapias dirigidas, son escasas.

No se incluyeron pacientes adolescentes en el estudio pivotal. La propuesta de extender la indicación a este grupo etario se basa en una extrapolación de los resultados de eficacia y seguridad observados en la población adulta. El TAC justifica esta extrapolación debido a la similitud de la enfermedad, el conocimiento sobre la farmacocinética y la seguridad del fármaco que respaldan su eficacia, y la expectativa de resultados similares derivados de las propiedades farmacológicas del medicamento. La aplicación de resultados de eficacia de adultos a adolescentes ha sido previamente aprobada en otros tratamientos, incluyendo aquellos dirigidos contra el melanoma avanzado y en escenarios adyuvantes.

La elección de placebo como comparador se considera apropiada dentro del entorno de estudios adyuvantes, justificando su uso en este contexto específico.

La SLR fue la variable principal de eficacia para evaluar el beneficio de nivolumab como terapia adyuvante, considerándose un criterio especialmente adecuado en este contexto dado que no está afectado por tratamientos subsecuentes, ofreciendo así resultados más claros y directos. Las variables secundarias de eficacia clave incluyeron la SG y la SLMD. Está planificado que el primer AI que analice los datos de SG se lleve a cabo en el primer trimestre de 2029. La relevancia de obtener datos sobre la SG radica en la meta última del tratamiento adyuvante, que es lograr la curación. Es esencial determinar si nivolumab como adyuvante no solo pospone la progresión de la enfermedad, sino que también conlleva a una mejora en la SG. Estos resultados son vitales para una adecuada evaluación de la relación beneficio-riesgo del tratamiento. La SLMD se presenta como una variable complementaria a la SLR y se destaca como un indicador significativo de la eficacia a largo plazo, particularmente porque el melanoma es considerado incurable una vez que se ha diseminado a distancia. Tanto la variable principal como las secundarias se consideran apropiadas para el contexto adyuvante.

En el AI inicial de la SLR, la mediana del tratamiento se fue de 11 meses. La mediana de seguimiento alcanzó aproximadamente los 16 meses, siendo el seguimiento mínimo de 8 meses. Aproximadamente del 50% a 60% de los pacientes en los grupos de nivolumab y placebo, respectivamente, lograron completar el tratamiento. Mientras que un porcentaje de entre el 12% y el 15% de los pacientes aún continuaba bajo tratamiento. El grupo de nivolumab experimentó una tasa de interrupción del tratamiento superior en comparación con el grupo de placebo (38,7% frente a 25,4%), debido principalmente a EA asociados al medicamento del estudio (17,9% en el caso de nivolumab vs. 2,7% en placebo), algo que se anticipaba. El seguimiento mínimo fue significativamente más corto que el periodo mínimo de 24

meses esperado para el análisis intermedio de la SLR, lo que restringe las conclusiones que pueden extraerse de estos datos.

El estudio logró su objetivo principal, demostrando una mejora estadísticamente significativa en la SLR para los pacientes aleatorizados al grupo de nivolumab en comparación con aquellos en el grupo placebo. El análisis reveló un HR de 0,42 (IC95%: 0,30 a 0,59; p-valor log-rank < 0,0001), evidenciando una superioridad de nivolumab respecto al placebo. A los 6 meses, la tasa de SLR fue del 97,6% en el grupo de nivolumab contra el 93,5% en el grupo placebo, y a los 12 meses, estas tasas fueron del 92,3% y 86,7%, respectivamente. Además, se registró una menor incidencia de metástasis, tanto regionales como distantes, en el grupo tratado con nivolumab. Sin embargo, la duración del seguimiento limitó la capacidad para extraer conclusiones definitivas sobre los beneficios clínicos a largo plazo en esta población de estudio.

A petición, el TAC presentó análisis de eficacia actualizados, basados en un corte de datos hasta el 21 de febrero de 2023. Estos análisis mostraron una mediana de seguimiento de aproximadamente 24 meses y un seguimiento mínimo de 15,6 meses. Con este seguimiento extendido, los resultados corroboraron el análisis inicial de eficacia, arrojando un HR de 0,53 (IC95%: 0,40 a 0,71) basado en una tasa de eventos del 19,4% en el grupo de nivolumab en comparación con el 31,8% en el grupo placebo. A los 12 meses de seguimiento, las tasas de SLR fueron del 88,8% para nivolumab y del 81,1% para placebo, y a los 18 meses, estas tasas fueron del 83,9% para nivolumab y del 70,7% para placebo, reafirmando la eficacia sostenida de nivolumab en la mejora de la SLR.

Los análisis de subgrupos preespecificados revelaron efectos similares para nivolumab en comparación con los observados en la población de intención de tratar (ITT), abarcando subgrupos según el estadio de la enfermedad y la categoría tumoral. Los análisis de subgrupos de PD-L1 se abordaron de manera independiente y se llevaron a cabo únicamente en un subgrupo específico de pacientes, considerándose sus resultados como exploratorios.

Los análisis exploratorios sobre la calidad de vida, utilizando los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D, indicaron una tendencia hacia la disminución de las puntuaciones medias de cambio desde el inicio del estudio en ambos grupos de tratamiento, siendo esta reducción ligeramente mayor en el grupo tratado con nivolumab.

De acuerdo con las directrices actuales de la EMA sobre el desarrollo clínico de medicamentos para tratar el cáncer, el diseño del estudio CheckMate76K, así como las variables de eficacia utilizadas en el estudio se consideran adecuadas [29].

En el contexto adyuvante para el melanoma, la SLR se acepta como una variable subrogada apropiada para deducir los beneficios del tratamiento, considerando su correlación establecida con la SG. El estudio CheckMate76K revela una ventaja estadísticamente significativa de nivolumab frente al placebo como terapia adyuvante para el melanoma en estadios IIB/C, con una mediana de seguimiento cercana a los 24 meses. Esta ventaja se complementa con una mejora numérica en la SLMD, considerada una variable de eficacia a largo plazo. Sin embargo, persisten incertidumbres relacionadas con el tratamiento más allá de los 12 meses, reflejadas en las curvas de Kaplan-Meier debido a un elevado número de censuras.

Otras limitaciones identificadas del estudio CheckMate76K incluyen una representación insuficiente de ciertos grupos demográficos. La exclusión de adolescentes y baja representación de individuos mayores de 75 años limita la evaluación sobre la eficacia y seguridad en estos grupos etarios. Existe una particular incertidumbre respecto a la toxicidad a largo plazo de los inhibidores de puntos de control inmunológico en pacientes jóvenes. Aunque se considera razonable la extrapolación de resultados entre adultos y adolescentes, dada la similitud biológica de la enfermedad y los efectos farmacológicos, la falta de datos específicos de seguridad en niños y adolescentes en el contexto del melanoma adyuvante subraya una notable carencia. No obstante, nivolumab obtuvo autorización para extender su indicación, incluyendo a pacientes adolescentes de 12 años en adelante para el tratamiento del melanoma avanzado, ya sea irreseccable o metastásico, en dos modalidades: en monoterapia y en combinación con ipilimumab. Asimismo, se

autorizó su uso en terapia adyuvante para melanoma en monoterapia. Esta extensión se fundamentó en los hallazgos de un estudio no clínico sobre biomarcadores, que evaluó la expresión de PD-L1 (CD274) y la caracterización de células inmunes infiltrantes en tumores de origen pediátrico, así como en los resultados de un estudio clínico de fase 1/2 (CA209070). Este último, un estudio de fase 1/2 con nivolumab en niños, adolescentes y adultos jóvenes con tumores sólidos recurrentes o refractarios, se realizó tanto para su uso como agente único como en combinación con Ipilimumab, complementado con un estudio de modelado y simulación [22].

Adicionalmente, la ausencia de una caracterización detallada de biomarcadores clave, como la expresión de PD-L1 y el estado de mutación de BRAF, representa una limitación. Esta carencia complica la evaluación de la uniformidad del efecto terapéutico en la población estudiada, lo cual es especialmente crucial en un ámbito terapéutico en constante evolución que investiga terapias dirigidas

Asimismo, existe una incertidumbre sobre la aplicabilidad de los resultados en pacientes con un estado funcional más comprometido (ECOG 1 o mayor), ya que la mayoría de los participantes en el estudio presentaban un ECOG de 0. Esto podría implicar una diferencia en el perfil de eficacia y/o seguridad.

Por último, la falta de datos maduros sobre la SG, a pesar de haberse alcanzado significancia estadística en la SLR y la SLMD, restringe la evaluación del impacto clínico a largo plazo del tratamiento con nivolumab.

El estudio de apoyo CheckMate 238 demostró que el tratamiento adyuvante con nivolumab es más efectivo que ipilimumab para prevenir la recurrencia de melanoma en estadios IIIB/C o IV de alto riesgo, basado en la 7ª edición del AJCC. Un análisis a los 18 meses mostró una mejora significativa en la supervivencia sin recurrencia, confirmada a los 48 meses, junto con una mejor supervivencia libre de metástasis. Aún no se observa impacto en la SG, indicando la necesidad de más tiempo de seguimiento. Los resultados son prometedores, sin efectos negativos post-tratamiento con nivolumab, aunque se requiere más investigación para confirmar si son aplicables a etapas más tempranas de la enfermedad.

En relación con el perfil de seguridad, los EA y los SAE notificados están en consonancia con el perfil de seguridad ya conocido de nivolumab. En términos de los EA asociados al tratamiento, en el grupo tratado con nivolumab se observaron casos de fatiga (20,2%), prurito (18,5%), diarrea (15,3%), erupción cutánea (10,9%), hipotiroidismo (10,3%) y un aumento en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) (6,3%).

Respecto al estudio pivotal CheckMate76K, no se incluyeron pacientes menores de 18 años. Por consiguiente, resulta imprescindible realizar una extrapolación de la seguridad del tratamiento con nivolumab para aplicarla a parte de la población objetivo.

La escala ESMO-MCBS 1.1 otorga a nivolumab una puntuación de A, mediante del formulario de evaluación 1 para nuevos diseños de terapias adyuvantes o terapias nuevas potencialmente curativas. Por lo tanto, para la indicación bajo evaluación por este informe, se puede considerar que nivolumab tiene un beneficio clínico importante [30].

Pembrolizumab se distinguió como el primer tratamiento autorizado en la Unión Europea específicamente para la indicación discutida en este informe. Los datos sobre la eficacia y seguridad provienen, principalmente, del estudio pivotal KEYNOTE-716. Este estudio guarda similitudes al estudio CheckMate76K. Ambos comparten una serie de elementos importantes, incluyendo el diseño, los criterios principales de inclusión y exclusión de participantes. Asimismo, la manera en que se mide la eficacia del tratamiento, la variable principal y las variables secundarias, son comparables entre ambos estudios [31].

Las poblaciones estudiadas en ambos estudios presentan similitudes notables en varios aspectos demográficos y clínicos. Esto incluye la edad de los participantes, la proporción de hombres frente a mujeres, la diversidad racial de los sujetos, el estadio clínico del melanoma en el momento la inclusión al estudio, así como la clasificación del tumor según su tamaño y extensión (categoría T) y el estado funcional de los pacientes, evaluado mediante el sistema ECOG. De igual

manera, para la estratificación de los pacientes en el estudio, no se consideraron dos factores: la presencia de la proteína PD-1 ni la existencia de la mutación BRAF 600V [31].

El estudio KEYNOTE-716 mostró datos de eficacia estadísticamente significativos, centrándose en la SLR como su variable principal de eficacia evaluada por los investigadores en la totalidad de la población estudiada. Las variables secundarias incluyeron la SLMD y la SG, aunque la SG no se evaluó formalmente en el momento del análisis presentado.

El estudio mostró una mejora notable en la SLR para los pacientes aleatorizados al grupo de pembrolizumab en comparación con aquellos en el grupo placebo, en su primer análisis intermedio preespecificado, alcanzando una HR de 0,65 con un IC95%: 0,46 a 0,92; y un valor de p de 0,00658. Con una mediana de seguimiento de 38,5 meses, los resultados actualizados de la SLR se mantuvieron alineados con el análisis final, demostrando una HR de 0,62 (IC95%: 0,49 a 0,79) para los pacientes en el grupo de pembrolizumab en comparación con el placebo.

Además, el estudio mostró una mejora estadísticamente significativa en la SLMD para los pacientes tratados con pembrolizumab, con una HR de 0,64 (IC95%:0,47 a 0,88 y un valor de p de 0,00292) en el análisis intermedio preespecificado, que contó con una mediana de seguimiento de 26,9 meses. Los datos finales preespecificados para la SLMD, con una mediana de seguimiento de 38,5 meses, confirmaron la mejora con una HR de 0,59 (IC95%:0,44 a 0,79), reforzando la evidencia de beneficio en los pacientes tratados con pembrolizumab frente a placebo.

En lo que respecta a la extrapolación de datos de seguridad y eficacia en adolescentes, se utilizó una metodología muy similar a la utilizada en el caso de nivolumab, es decir, se asumió similitud entre la biología de la enfermedad del melanoma entre adultos y pacientes pediátricos entre 12 y 17 años y similitud en la farmacología y similitud en la exposición-respuesta para la eficacia y la seguridad. Además, el TAC presentó estudio de apoyo para sustentar la extrapolación [32].

En cuanto a escala ESMO-MCBS 1.1, pembrolizumab también obtiene una puntuación de A, mediante del formulario de evaluación 1 para nuevos diseños de terapias adyuvantes o terapias nuevas potencialmente curativas. Por lo tanto, para la indicación bajo evaluación por este informe, se puede considerar que pembrolizumab tiene un beneficio clínico importante [33].

En lo que concierne al perfil de seguridad de pembrolizumab, durante el estudio KEYNOTE-716 no se observaron nuevas señales de seguridad y estuvo en línea con el previamente conocido. Los EA relacionados con el pembrolizumab más frecuentes (incidencia >10%) fueron prurito, fatiga, diarrea, rash, hipotiroidismo y artralgia. Por lo que el perfil de seguridad es muy similar al observado con nivolumab.

La consideración de la toxicidad a largo plazo, especialmente en lo relativo a problemas endocrinos crónicos, es especialmente relevante en el contexto adyuvante y debe ser considerada en el balance de riesgo-beneficio [34].

Se desconocen las toxicidades a largo plazo asociadas al tratamiento de inhibidores de check points en la población adolescente.

No se han encontrado comparaciones, ya sean directas o indirectas, en la indicación específica de este informe entre pembrolizumab y nivolumab. Por lo tanto, no se puede establecer la superioridad de uno sobre el otro.

Conclusión

Nivolumab ha obtenido autorización como monoterapia en la indicación de tratamiento adyuvante en adultos y adolescentes a partir de 12 años con melanoma en estadio IIB o IIC o melanoma con afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica que hayan sido sometidos a resección completa. La evidencia de su eficacia y seguridad se basa en gran medida en los resultados del estudio CheckMate76K, los cuales revelaron mejoras estadísticamente significativas en la SLR, la variable principal de eficacia. Además, el beneficio en la SLR fue consistente en todos los subgrupos clave preespecificados, incluyendo el estadio de la enfermedad, la categoría T y la edad de los pacientes.

En relación con la variable secundaria SG, actualmente los datos no se encuentran disponibles. Está planificado que estarán listos para su evaluación en el primer trimestre de 2029. En el contexto adyuvante, se requiere de un seguimiento más extenso para establecer la presencia de diferencias significativas en la SG.

El estudio pivotal CheckMate76K no incorporó a pacientes adolescentes. No obstante, se considera aceptable la metodología propuesta para la extrapolación de los datos de eficacia y seguridad de adultos a adolescentes. Dicha estrategia se sustenta en la similitud de la enfermedad entre adultos y adolescentes, estudios de farmacocinética y farmacodinámica, y en la extrapolación de resultados obtenidos tanto en adultos como en adolescentes en investigaciones previas para otras indicaciones. Aunque los datos actuales de la tasa de SLR ya sugieren un beneficio clínico significativo, se esperan aún resultados de SLR y SG a largo plazo.

En términos de seguridad, no se identificaron nuevas reacciones adversas; asimismo, los EAs y SAEs notificados fueron en general manejables. Actualmente, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo sobre el uso de nivolumab en adolescentes de 12 años en adelante. Como parte de las actividades de farmacovigilancia, se planifica recabar datos sobre la seguridad a largo plazo en pacientes adolescentes.

Al no disponer de comparaciones directas o indirectas frente a pembrolizumab no es posible establecer la superioridad de uno frente al otro.

Nivolumab se posiciona como una opción de tratamiento superior que la mera observación en cuanto a la SLR se refiere, para pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años diagnosticados con melanoma en estadio IIB o IIC, así como para aquellos con melanoma que involucre afectación ganglionar o enfermedad metastásica que hayan sido sometidos a resección completa.

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 las alternativas, la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (GEM), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPC) y la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Nivolumab	Pembrolizumab
Presentación	10 mg/ml concentrado para solución para perfusión.	25 mg/ml concentrado para solución para perfusión.
Posología	<p>Adultos y adolescentes (a partir de 12 años y con un peso mínimo de 50 kg): 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos o durante 30 minutos</p> <p>Adolescentes (a partir de 12 años y con un peso inferior a 50 kg): 3 mg/kg cada 2 semanas durante 30 minutos o 6 mg/kg cada 4 semanas durante 60 minutos</p>	<p>En adultos es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.</p> <p>En pacientes pediátricos a partir de 12 años de edad con melanoma es 2 mg/kg de peso corporal (hasta un máximo de 200 mg) cada 3 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.</p> <p>Para el tratamiento adyuvante del melanoma se debe administrar hasta recidiva de la enfermedad, toxicidad inaceptable o una duración del tratamiento de hasta un año</p>
Indicación aprobada en FT o no	En monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos y adolescentes a partir de 12 años con melanoma en estadio IIB o IIC o melanoma con afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica que hayan sido sometidos a resección completa	En monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con melanoma en estadio IIB, IIC o III y que hayan sido sometidos a resección completa
Efectos adversos	<p>Muy frecuentes: 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, 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: neumonía, bronquitis, reacción relacionada con la perfusión (incluido el síndrome de liberación de citoquinas), 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, multiforme, urticaria, artritis, fallo renal (incluyendo daño renal agudo), dolor, dolor torácico, edema, elevación de la bilirrubina total, hipernatremia, hipermagnesemia.</p>	<p>Muy frecuentes: 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: neumonía, trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, reacción asociada a la perfusión, hipertiroidismo, hiponatremia, hipocalemia, hipocalcemia, insomnio, mareo, neuropatía periférica, letargia, disgeusia, ojo seco, arritmia cardíaca (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>
Utilización de recursos	Administración en hospital de día	Administración en hospital de día
Conveniencia	Administración vía intravenosa.	Administración vía intravenosa.

Tabla 2. Resumen de eficacia análisis intermedio (fecha de corte 28/06/2022) del estudio CheckMate76K en la población ITT.

	Nivolumab N=526	Placebo N=264
Variable principal: SLR según investigador		
Eventos, n/N (%)	66/526 (12,5)	69/264 (26,1)
Recurrencia:	56 (10,6)	66 (25,0)
Recurrencia a distancia	26 (4,9)	31 (11,7)
Recurrencia regional	11 (2,1)	20 (7,6)
Recurrencia local	8 (1,5)	7 (2,7)
Melanoma maligno in situ	7(1,3)	5(1,9)
Nuevo melanoma primario invasivo	4(0,8)	3(1,1)
Recurrencia metastásica en tránsito	0	0
HR (IC95%)	0,42 (0,30 a 0,59)	
Log-rank p valor	<0,0001	
Mediana SLR (IC95%) meses	N/A (28,52 a N/A)	N/A (21,62 a N/A)
Tasa a los 6 meses, % (IC95%)	95,1 (92,8 a 96,6)	88,1 (83,4 a 91,5)
Tasa a los 12 meses, % (IC95%)	89,0 (85,6 a 91,6)	79,4 (73,5 a 84,1)
VARIABLES SECUNDARIAS		
Supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD):		
Eventos/número de sujetos, n/N (%)	42/526 (8,0)	41/264 (15,5)
Mediana SLMD (IC95%), meses	N/A (28,52 a N/A)	N/A
HR (IC95%)	0,47 (0,30 a 0,72)	
P valor descriptivo	0,0004	
Supervivencia Libre de Progresión a través de la Terapia de Siguiente Línea (SLP2):		
Eventos/número de sujetos, n/N (%)	23/526 (4,4)	17/264 (6,4)
Mediana SLMD (IC95%), meses	N/A	N/A
HR (IC95%)	0,68 (0,36 a 1,27)	

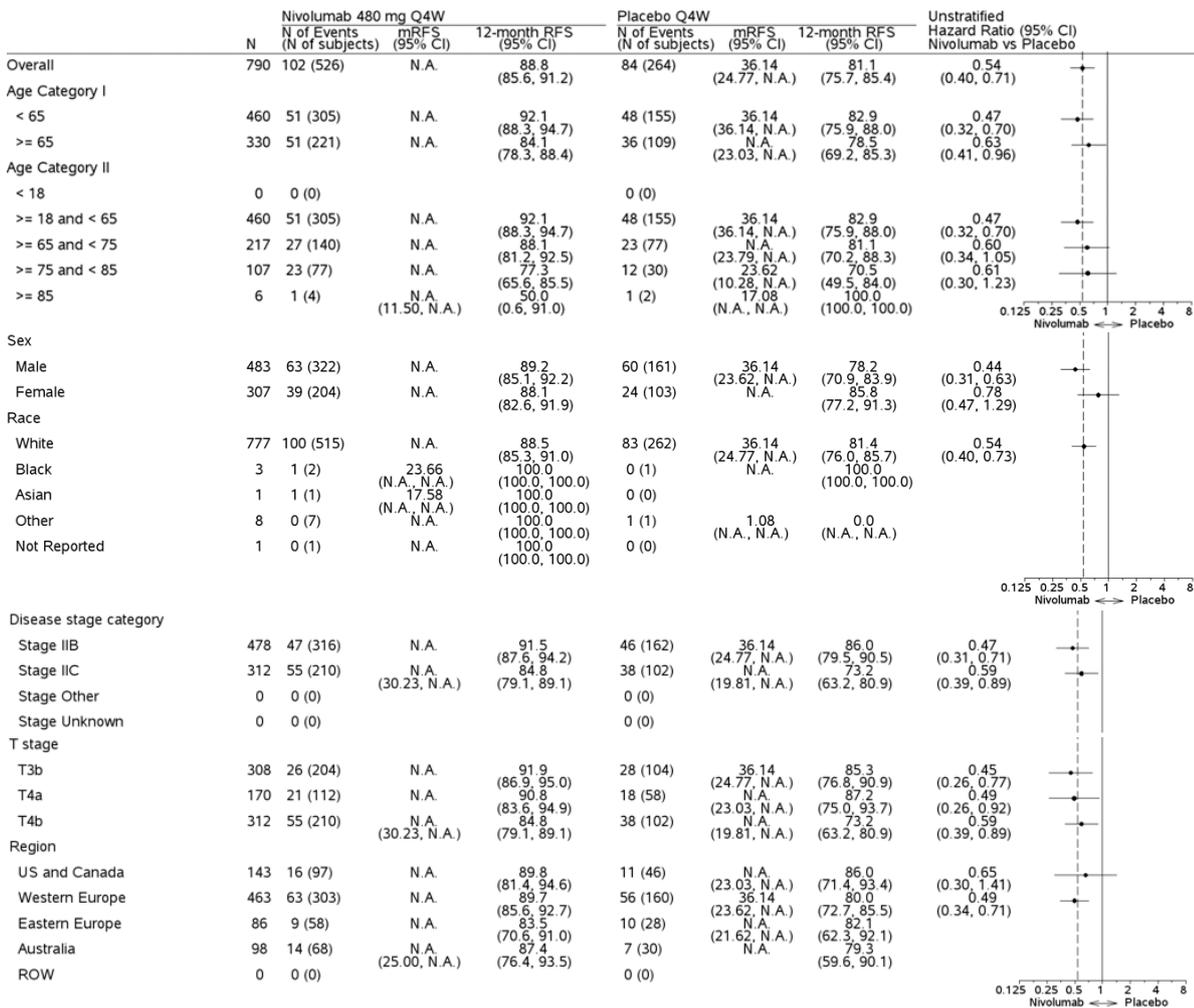
N/A: no alcanzado

Tabla 3. Actualización – resumen del análisis intermedio (fecha de corte 21/02/2023) del estudio CheckMate76K en la población ITT.

	Nivolumab N=526	Placebo N=264
Variable principal: SLR según investigador		
Eventos, n/N (%)	102 (19,4%)	84 (31,8%)
HR (IC95%)	0,53 (0,40 a 0,71)	
Mediana SLR (IC95%) meses	N/A	36,14 (24,77 a N/A)
Tasa a los 12 meses, % (IC95%)	88,8 (85,6 a 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
Tasa a los 18 meses, % (IC95%)	83,9 (80,3 a 86,9)	70,7 (64,5; 76,1)
Variables secundarias		
Supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD):		
Eventos/número de sujetos, n/N (%)	69/526 (13,1)	51/264 (19,3)
Mediana SLMD (IC95%), meses	N/A	36,1 (32,85 a N/A)
HR (IC95%)	0,62 (0,43 a 0,89)	
P valor descriptivo		
Supervivencia Libre de Progresión a través de la Terapia de Siguiete Línea (SLP2):		
Eventos/número de sujetos, n/N(%)	40/526 (7,6)	31/264 (11,7)
HR (IC95%)	0,63 (0,40 a 1,01)	

N/A: no alcanzado

Figura 1. Forest plot para la SLR en los subgrupos preespecificados (fecha de corte 21/02/2023)



HR is not computed for subset category with less than 10 events per treatment group.

“ROW” stands for Rest of World.

The dashed vertical reference line presents overall HR value of ITT population.

Source: Figure S.5.31.1.1.

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 Fonseca IB, Lindote MVN, Monteiro MR, Doria Filho E, Pinto CAL, Jafelicci AS, et al. Sentinel Node Status is the Most Important Prognostic Information for Clinical Stage IIB and IIC Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol*. 2020 Oct;27(11):4133-4140.
- 5 Mays MP, Martin RC, Burton A, Ginter B, Edwards MJ, Reintgen DS, et al. Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel lymph node biopsy? *Cancer*. 2010 Mar 15;116(6):1535-44.
- 6 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.
- 7 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
- 8 Majem M, Manzano JL, Marquez-Rodas I, Mujika K, Muñoz-Couselo E, Pérez-Ruiz E, de la Cruz-Merino L et al. SEOM clinical guideline for the management of cutaneous melanoma (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021 May;23(5):948-960.
- 9 Las cifras del cáncer en España (2024). SEOM. Disponible en: https://seom.org/images/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-farmacos/LAS_CIFRAS_2024.pdf [Acceso febrero 2024]
- 10 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.
- 11 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.
- 12 Garbe C, Keim U, Amaral T, Berking C, Eigentler TK, Flatz L, et al. Prognosis of Patients With Primary Melanoma Stage I and II According to American Joint Committee on Cancer Version 8 Validated in Two Independent Cohorts: Implications for Adjuvant Treatment. *J Clin Oncol*. 2022 Nov 10;40(32):3741-3749.
- 13 Ficha técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf [Acceso febrero 2024]
- 14 Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en monoterapia con indicación de tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo.pdf> [Acceso febrero 2024]
- 15 Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo-ipilimumab-Yervoy-melanoma.pdf> [Acceso febrero 2024]
- 16 Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en adyuvancia de melanoma Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_63-2021-Opdivo.pdf [Acceso marzo 2024]
- 17 European Medicines Agency. European Public Assessment Report-Variation. Keytruda® (EMA/358599/2023). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0130-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Acceso febrero 2024]
- 18 Kirkwood JM, Del Vecchio M, Weber J, Hoeller C, Grob JJ, Mohr P, Loquai C, et al: Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med*. 2024 Feb;30(2):607
- 19 A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Adjuvant Immunotherapy With Nivolumab Versus Placebo After Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma. Disponible en: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04099251> [Acceso febrero 2024]
- 20 Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Nov;21(11):1465-1477.
- 21 Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL et al; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824-1835.
- 22 European Medicines Agency. European Public Assessment Report-Variation. Opdivo® (EMA/H/C/003985/II/0125/G). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0125-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf (Acceso febrero 2024)

- 23 Agarwala, S.S.; Lee, S.J.; Flaherty, L.E.; Smylie, M.; Keord, R.F.; Carson, W.E.; et al. Randomized phase III trial of high-dose interferon alfa-2b (HDI) for 4 weeks induction only in patients with intermediate- and high-risk melanoma (Intergroup trial E 1697). *J. Clin. Oncol.* 2011, 29, 8505
- 24 Eggermont, A.; Suciú, S.; Santinami, M.; Testori, A.; Kruit, W.H.; Marsden, J.; et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: Final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008, 372, 117–126.
- 25 Grob, J.-J.; Dréno, B.; De La Salmoniere, P.; Delaunay, M.; Cupissol, D.; Guillot, B.; et al. Randomised trial of interferon α -2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *Lancet* 1998, 351, 1905–1910.
- 26 Pectasides, D.; Dafni, U.; Bafaloukos, D.; Skarlos, D.; Polyzos, A.; Tsoutsos, D.; et al. Randomized Phase III Study of 1 Month Versus 1 Year of Adjuvant High-Dose Interferon Alfa-2b in Patients With Resected High-Risk Melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 939–944.
- 27 Ives NJ, Suciú S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, et al; International Melanoma Meta-Analysis Collaborative Group (IMMCG). Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017 Sep;82:171-183.
- 28 Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 18;(6).
- 29 European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP/205/95 Rev.6) Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf [Acceso febrero 2024]
- 30 European Society for Medical Oncology. ESMO-MCBS Scorecards v1.1. Nivolumab as Adjuvant treatment of completely resected Stage IIB/C melanoma in patients 12 years and older. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-403-1> [Acceso febrero 2024]
- 31 Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729.
- 32 Informe de Posicionamiento Terapéutico depembrolizumab(Keytruda®) en el tratamiento adyuvante de adultos y adolescentes mayores de 12 años con melanoma en estadio IIB, IIC o III y que se hayan sometido a una resección Completa. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-215-keytruda-pembrolizumab-tratamiento-adyuvante.pdf> [Acceso febrero 2024]
- 33 European Society for Medical Oncology. ESMO-MCBS Scorecards v1.1. Pembrolizumab as adjuvant treatment of patients with stage IIB or IIC melanoma following complete resection. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-339-1> [Acceso febrero 2024]
- 34 Higham CE, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Fitzgerald CT, Trainer PJ, Eggermont AMM, Lorigan P. Adjuvant immunotherapy: the sting in the tail. *Eur J Cancer.* 2020 Jun;132:207-210.

