

Nivolumab en combinació amb ipilimumab

Indicació avaluada:

Tractament de pacients adults amb
melanoma avançat (irresecable o
metastàtic)

**Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació
Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (CAMHDA)**

13 de març de 2017

Actualització de preus: Maig de 2020



CatSalut

Servei Català
de la Salut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Índex de continguts

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L'INFORME	4
2.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ	4
3.- ÀREA DESCRIPTIVA	4
3.1.- Àrea descriptiva del medicament	4
3.2.- Àrea descriptiva del problema de salut	5
3.2.a.- Descripció estructurada del problema de salut	5
3.2.b.- Tractament actual de la malaltia: evidències.....	5
4.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA	7
4.1.- Mecanisme d'acció.....	7
4.2.- Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.	7
4.3.- Posologia, forma de preparació i administració.	8
4.4.- Utilització en poblacions especials	8
4.5.- Farmacocinètica	9
5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA	9
5.1.- Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada	9
5.1.a.- Variables utilitzades als assaigs	10
5.1.b.- Resultats dels assaigs clínics	11
5.1.c.- Avaluació de la validesa interna i de la utilitat pràctica dels resultats.	20
5.2.- Resultats dels estudis d'altres medicaments utilitzats en el mateix escenari	24
6.- AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT	25
6.1.- Descripció dels efectes adversos més significatius	25
6.2.- Precaucions d'ús en casos especials	27
7.- ÀREA ECONÒMICA	29
7.1.- Cost tractament. Cost incremental	29
7.2.- Cost Incremental i Eficàcia Incremental	31
7.3.- Impacte pressupostari	31
BIBLIOGRAFIA	33

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: **Consell Assessor de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (CAMHDA). Nivolumab. En combinació amb ipilimumab per al tractament de pacients adults amb melanoma avançat (irresecable o metastàtic). Barcelona. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.**

Paraules clau: nivolumab, ipilimumab, melanoma avançat, neoplàsia.



Avis legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement- No Comercial- Sense Obres Derivades 3.0 de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública sempre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa es pot consultar a <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/legalcode.ca>

© Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edició 2017: CatSalut – www.catsalut.gencat.cat

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L'INFORME

Fàrmac: nivolumab en combinació amb ipilimumab

Comissió farmacoterapèutica de referència: Oficina Tècnica del PHMHDA i CFT de l'Institut Català d'Oncologia

Conflicte d'interès: els autors d'aquest informe declaren no tenir cap conflicte d'interès

2.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Indicació avaluada: Nivolumab en combinació amb ipilimumab per al tractament de pacients adults amb melanoma avançat (irreseccable o metastàtic).

3.- ÀREA DESCRIPTIVA

3.1.- Àrea descriptiva del medicament^{1,2}

Nom genèric: Nivolumab

Nom comercial: Opdivo[®]

Laboratori: Bristol Myers Squibb Pharma

Grup terapèutic.Denominació: Altres agents antineoplàstics. Anticossos monoclonals.

Codi ATC: L01XC17

Via d'administració: endovenosa

Tipus de dispensació: hospitalària

Via de registre: Centralitzat (EMA).

Presentacions i preus			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	CN	PVL+IVA
Opdivo [®] Vial de 4 ml/ 40 mg	1	706935.5	592.8€
Opdivo [®] Vial de 10 ml/ 100 mg	1	706934.8	1.482€

Nom genèric: Ipilimumab

Nom comercial: Yervoy[®]

Laboratori: Bristol-Myers Squibb

Grup terapèutic.Denominació: Agents antineoplàstics, anticossos monoclonals

Codi ATC: L01XC11

Via d'administració: Endovenosa

Tipus de dispensació: Hospitalària

Via de registre: Centralitzat

Presentacions i preus			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	CN	PVL + IVA
Yervoy [®] Vial de 5 mg/ml vial 10 mg	1	682152.7	4.420€
Yervoy [®] Vial de 5 mg/ml vial 40 mg	1	682084.1	17.680€

3.2.- Àrea descriptiva del problema de salut³⁻⁷

3.2.a.- Descripció estructurada del problema de salut

El melanoma representa el 4% de tots els tumors malignes de la pell, encara que és el responsable del 80% de les morts per aquest tipus de tumors. És la forma més agressiva de càncer de pell i afecta a adults de totes les edats. Aproximadament el 85% dels melanomes diagnosticats són localitzats, sent només un 5% els que es diagnostiquen en estadi metastàtic d'inici. La taxa de supervivència als cinc anys és del 15% en etapes avançades de la malaltia.

A Espanya, la incidència ajustada per 100.000 habitants (dades del 2012) és de 6,9 per ambdós sexes. La incidència s'ha vist incrementada en les últimes dècades de manera contínua i afecta totes les edats. Aproximadament, la prevalença als 5 anys de melanoma a Espanya és 19.800 pacients amb una incidència de 5.000 casos per any i 970 morts a l'any. Segons les estimacions de GLOBOCAN, el nombre de casos nous de melanoma diagnosticats al 2015 i al 2020 oscil·len entre els 5.199 i els 5.528.

A Catalunya, durant el període 1998-2002, el promig de nous casos va ser de 259 casos (1,5%) en homes i 355 casos (2,9%) en dones. Considerant que la població de Catalunya suposa un 16% de la espanyola, suposaria uns 832-885 casos nous⁴.

3.2.b.- Tractament actual de la malaltia: evidències

El tractament establert per al melanoma avançat inclou cirurgia, radioteràpia i/o teràpia sistèmica.

La resecció total de metàstasi aïllades i restringides a un únic lloc anatòmic pot, en alguns casos, perllongar significativament la supervivència. La radioteràpia pal·liativa estaria indicada en l'alleujament simptomàtic de les metàstasis cerebrals.

Pel que fa als agents quimioteràpics en monoteràpia, la dacarbazina (DTIC), la fotemustina i la temozolomida (com a fora de fitxa tècnica) han demostrat taxes de resposta del 10-20% i degut a la seva capacitat de penetrar al cervell i altres parts del sistema nerviós s'havien utilitzat en pacients amb metàstasis cerebrals.

No obstant això, l'aparició dels nous fàrmacs per al tractament del melanoma ha fet variar l'estàndard de tractament considerat fins fa poc temps, en demostrar benefici en supervivència global (SG) en estudis aleatoritzats de fase 3. Els nous tractaments són:

- Agents immunoteràpics: anti-CTLA4 (ipilimumab) i anti-PD-1 (nivolumab i pembrolizumab)
- Tractaments dirigits: inhibidors de BRAF (vemurafenib i dabrafenib) sols o en combinació amb inhibidors de MEK (trametinib, cobimetinib, etc) per pacients BRAF mutats.

La investigació en melanoma segueix activa i es considera d'elecció la inclusió dels pacients en assaigs clínics.

Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari⁸.

	Nivolumab + ipilimumab	Nivolumab	Pembrolizumab	Dabrafenib (±trametinib)	Vemurafenib (±cobimetinib)	Ipilimumab	Dacarbazina (DTIC)
Posologia	Nivolumab 1mg/kg/3 setmanes + Ipilimumab 3 mg/kg/3 setmanes (4 dosis) Seguit de nivolumab 3 mg/kg c/14d	3mg/kg/2 setmanes	2 mg/kg /3 setmanes	Dabrafenib 150 mg/12h Trametinib 2mg/24h	Vemurafenib 960 mg/12h Cobimetinib 60 mg c/24h d1-21 c/28d	3 mg/kg/3 setmanes (4 dosis)	3 pautes possibles: 850-1000mg/m ² c/21-28 dies 200-250 mg/m ² , dies 1-5, c/21-28 dies 4,5mg/kg/dia, dies 1-10, c/21-28 dies Via iv
Via d'administració	IV	IV	IV	Oral	Oral	IV	IV
Indicació	Tractament del melanoma avançat (irreseccable metastàtic)	Tractament del melanoma avançat (irreseccable metastàtic)	Tractament del melanoma avançat (irreseccable metastàtic)	Tractament de pacients amb melanoma metastàtic amb mutació BRAFV600	Tractament de pacients amb melanoma metastàtic amb mutació BRAFV600	Tractament de pacients amb melanoma avançat irreseccable o metastàtic	Tractament de pacients amb melanoma maligne metastatitzat
EA destacables	Reaccions immunomediades, fatiga, alteracions gastrointestinals, dermatològiques i hematològiques.	Reaccions immunomediades, fatiga, alteracions gastrointestinals, pruija, anèmia, tos, erupció cutània i dispnea	Reaccions immunomediades, fatiga, nàusees, diarrea, pruija, anèmia, erupció cutània i dispnea	Artràlgia, erupcions cutànies, alteracions GI, carcinoma escamós, queratoacantoma	Artràlgia, erupcions cutànies, alteracions GI, carcinoma escamós, queratoacantoma	Reaccions adverses immunomediades, alteracions gastrointestinals, dermatològiques.	Nàusees i vòmits, i anorèxia en el 90% pacients després de la dosi inicial. Trombocitopènia, neutropènia.
Altres característiques	Administració a HDIA c/21d i després c/14d	Administració a HDIA c/14d	Administració a HDIA c/21 d	Oral Només en cas de mutació BRAF	Oral Només en cas de mutació BRAF	Administració a HDIA Ús excepcional segons PHMHDA	Administració a HDIA

4.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA¹⁻³.

4.1.- Mecanisme d'acció.

Nivolumab és un anticòs monoclonal de tipus immunoglobulina G4 (IgG4) humana (HuMAb) que s'uneix al receptor de mort programada 1 (PD-1) i bloqueja la seva interacció amb PD-L1 i PD-L2. El receptor PD-1 és un regulador negatiu de l'activitat dels limfòcits-T, que està implicat en el control de la resposta immunitària d'aquests.

Nivolumab potencia les respostes dels limfòcits-T, incloent les respostes anti-tumor, a través del bloqueig de PD-1, evitant la seva unió als lligands PD-L1 i PD-L2.

Ipilimumab és un anticòs monoclonal, humanitzat, amb activitat específica contra l'antigen 4 dels limfòcits T citotòxics (CTLA-4). El CTLA-4 és un receptor induïble expressat pels Limfòcits T que modula la resposta immune. Ipilimumab bloqueja el receptor CTLA-4, impedit-ne la unió amb les molècules B7 (CD80 o CD86) de les molècules presentadores d'antígens. D'aquesta manera, produeix el bloqueig de la funció inhibidora de limfòcits T que té el CTLA-4. Per tant, es potencia la funció de les cèl·lules T, evitant la tolerància immunològica i obtenint efectes antitumorals. D'altra banda però degut a la manca de tolerància als antígens propis, també s'obtenen efectes adversos autoimmunes.

La combinació de nivolumab (anti-PD-1) i ipilimumab (anti-CTLA-4) va produir una millora en la resposta antitumoral en melanoma metastàtic. En models de tumors sinèrgics murins, el doble bloqueig de PD-1 i CTLA-4 va donar com a resultat una activitat antitumoral sinèrgica.

4.2.- Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

Nivolumab

EMA:

- **EMA(19/06/2015) /AEMPS (6/07/2015)**

Tractament del melanoma avançat (irresecable o metastàtic) en adults com a monoteràpia.

- **EMA (11/05/2016) /AEMPS (23/05/2016)**

Tractament del melanoma avançat (irresecable o metastàtic) en adults en combinació amb ipilimumab.

FDA (22/12/2014) :

Inicialment es va aprovar com a monoteràpia en pacients amb progressió de la malaltia després d'ipilimumab i, en cas de mutació BRAF V600 positiu, d'un inhibidor de BRAF i, en combinació amb ipilimumab en pacients amb melanoma BRAF V600 de tipus salvatge.

Des del **23/01/2016** té les indicacions com a monoteràpia i en combinació amb ipilimumab en pacients adults amb melanoma irresecable o metastàtic (independentment de l'estat mutacional).

4.3.- Posologia, forma de preparació i administració.

La dosi recomanada és 1 mg / kg de nivolumab, administrat per via intravenosa durant 60 minuts cada 3 setmanes per a les primeres 4 dosis en combinació amb 3 mg / kg de ipilimumab administrats per via intravenosa durant 90 minuts (fase d'inducció).

Després es continua amb una segona fase en què s'administren 3 mg / kg de nivolumab en monoteràpia per via intravenosa durant 60 minuts cada 2 setmanes (fase de manteniment).

Durant la fase d'inducció, nivolumab s'ha d'administrar primer i després ipilimumab en el mateix dia.

La perfusió de nivolumab s'ha d'administrar a través d'un filtre en línia estèril, no pirogen i de baixa unió a proteïnes, amb una mida de porus de 0,2-1,2 µm.

El tractament amb nivolumab en la fase de manteniment, s'ha de mantenir mentre s'observi benefici clínic o fins que el pacient ja no toleri el tractament.

No es recomana ni escalada ni reducció de la dosi. Pot ser necessari retardar o suspendre la dosificació d'acord amb la seguretat i tolerabilitat individual.

Si s'interromp l'administració d'un dels dos fàrmacs, l'altre també s'ha d'interrompre. Si es decideix continuar el tractament després d'haver-se interromput, s'han de continuar d'acord a l'avaluació individual de cada pacient.

Es recomana consultar la fitxa tècnica per als ajustaments de dosi específics recomanats per nivolumab i per ipilimumab.

4.4.- Utilització en poblacions especials

Pediatría:

No s'ha establert la seguretat i eficàcia de nivolumab ni ipilimumab en menors de 18 anys. No es disposa de dades.

Pacients d'edat avançada:

No s'han notificat diferències generals en la seguretat o eficàcia entre pacients d'edat avançada (≥ 65 anys) i pacients més joves (<65 anys).

Embaràs i lactància:

No existeixen dades sobre l'ús de nivolumab ni ipilimumab en dones embarassades. Els estudis en animals han mostrat toxicitat embriofetal. Les dones en edat fèrtil han d'utilitzar mètodes anticonceptius eficaços durant el tractament amb nivolumab i durant almenys 5 mesos després de l'última dosi. Es desconeix si nivolumab s'excreta en la llet materna però no es pot excloure el risc per als nadons / lactants.

Insuficiència renal

Segons els resultats de farmacocinètica poblacional, no cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu o moderada. Les dades de pacients amb insuficiència renal greu són massa limitades per treure conclusions.

Insuficiència hepàtica

Segons els resultats de farmacocinètica poblacional, no es requereix ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu. En cas d'insuficiència hepàtica moderada (bilirubina total >1,5x a 3x el límit superior de normalitat (LSN) i qualsevol valor d'aspartat aminotransferasa (AST)) o greu (bilirubina total > 3x LSN i qualsevol valor d'AST), cal administrar-lo amb precaució. Les dades en pacients amb insuficiència hepàtica greu són escasses.

Pacients amb dietes baixes en sodi:

Cada ml d'aquest medicament conté 0,1 mmol (o 0,5 mg) de sodi. Cal tenir-ho en compte a l'hora de tractar a pacients amb una dieta baixa en sodi.

4.5.- Farmacocinètica

Nivolumab en combinació amb ipilimumab: la mitjana geomètrica de CL i la semivida terminal de nivolumab van ser 9,83 ml/h, i 24,1 dies, respectivament. Administrat en combinació amb ipilimumab, l'aclariment(CL) de nivolumab va augmentar en un 35%, mentre que no hi va haver efecte sobre el CL d'ipilimumab.

Quan es va administrar en combinació, el CL de nivolumab va augmentar en un 25% en presència d'anticossos anti-nivolumab. No hi va haver efecte dels anticossos anti-ipilimumab sobre el CL de ipilimumab.

5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

5.1.- Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada¹¹⁻¹⁴

Es disposa de l'informe d'avaluació EPAR de l'EMA EMA/652627/2016, i de la fitxa tècnica del fàrmac.

Es disposa de l'estudi pivot:

- Estudi CA209067/ NCT01844505: assaig clínic fase 3 (Checkmate 067)^{10, 11}: Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. NEJM 2015 Jul 2;373(1):23-34.

A l'EPAR s'inclou com a estudi de suport l'assaig de fase 2: CA209069/ NCT01927419 com a suport per a l'avaluació (Checkmate 069)^{12,13}: Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Nov;17(11):1558-1568.

També s'inclou com a estudi de suport l'assaig de fase 1b CA209004, en base al qual es va establir la dosi i posologia d'estudi dels fàrmacs.

5.1.a.- Variables utilitzades als assaigs

Variables del'assaig CheckMate 067	
Co-variables principals	
Supervivència Global (SG)	Temps des de l'aleatorització fins a la data de mort per qualsevol causa.
Supervivència lliure de progressió (SLP) avaluada per l'investigador	Temps des de l'aleatorització i fins a la progressió o mort, el que passi primer, determinada per criteris RECIST v 1.1*
Variables secundàries	
taxa de resposta objectiva (TRO)**	% de pacients amb millor resposta (BOR) de resposta completa (RC) confirmada o resposta parcial (RP), segons criteris RECIST v1.1, dividit pel nombre de pacients assignats a l'atzar per cada grup de tractament.
Supervivència lliure de progressió (SLP) segons expressió de PD-L1	Temps des de l'aleatorització fins a la progressió de la malaltia determinada per criteris RECIST v 1.1* o la mort per qualsevol causa, el que passi primer, segons expressió de PD-L1
Qualitat de vida	Mesurada pel EORTC QLQ-C30
Durada de la resposta (DR) (exploratori)	Temps des de la primera resposta documentada (RC o RP) fins al moment de la progressió de la malaltia documentada per l'investigador o la mort per qualsevol causa.
Temps fins la resposta (TTR) (exploratori)	Temps des de l'aleatorització fins a la data de la primera resposta documentada (RP o RC). Es va avaluar en tots els pacients aleatoritzats i en els responedors.

* La resposta es mesura per criteris RECIST, inicialment a les 12 setmanes de l'aleatorització, després cada 6 setmanes fins a la setmana 49 i posteriorment cada 12 setmanes fins progressió o mort.

** Des del'inici de l'estudi la progressió va ser avaluada per l'investigador segons criteris RECIST. Posteriorment, al juny de 2015 s'afegeix un segon avaluador, un radiòleg independent que revisava les imatges per valorar la progressió.

Variables de l'assaig Checkmate 069	
Variable principal	
Taxa de resposta objectiva (TRO) (investigador) en pacients BRAF WT	Proporció de pacients amb melanoma BRAF WT que assoleixen resposta completa (RC) o parcial (RP), determinada per l'investigador, segons criteris RECIST v1.1
Variable secundàries	
Taxa de resposta objectiva (TRO) en tots els pacients	Proporció de pacients que assoleixen resposta completa (RC) o parcial (RP) determinada per l'investigador, segons criteris RECIST v1.1
Supervivència lliure de progressió (SLP) en pacients BRAF WT	Temps des de l'aleatorització fins a la progressió o mort, el que passi primer.
Supervivència lliure de progressió (SLP) en tots els pacients	Temps des de l'aleatorització fins a la progressió o mort, el que passi primer.
Durada de la resposta (DR) (exploratori)	Temps des de la primera resposta documentada (RC o RP) fins al moment de la progressió de la malaltia documentada per l'investigador o la mort per qualsevol causa.
Temps fins la resposta (TTR) (exploratori)	Temps des de l'aleatorització fins a la data de la primera resposta documentada (RP o RC). Es va avaluar en tots els pacients aleatoritzats i en els responedors.
Supervivència global (SG) (exploratori)	Temps des de l'aleatorització fins a la data de mort per qualsevol causa.

5.1.b.- Resultats dels assaigs clínics

Estudi CheckMate 067 (CA209067)¹⁰ +Informe EPAR³

Nombre de pacients: 945 pacients (316 nivolumab, 314 nivolumab+ipilimumab i 315 ipilimumab)

Disseny: estudi de fase III, aleatoritzat (1:1:1), doble-cec, multicèntric.

L'estudi va ser un estudi doble cec, on els pacients i l'investigador eren cecs al fàrmac de l'estudi.

A la progressió de la malaltia i després la interrupció del tractament, es va obrir el cec

Tractament:

- Nivolumab 1 mg/kg i ipilimumab 3 mg/kg cada 3 setmanes per a les 4 primeres dosis. Després nivolumab 3 mg/kg en monoteràpia cada 2 setmanes.
- Nivolumab 3 mg/kg iv i placebo cada 2 setmanes
- Ipilimumab 3 mg/kg i placebo cada 3 setmanes per a les 4 primeres dosis seguit de placebo cada 2 setmanes

Un cicle de tractament es va definir com 6 setmanes. El tractament va ser administrat mentre es va observar benefici clínic i fos tolerat. No es va permetre l'escalada o reducció de dosi.

Nivolumab s'administrava en 60 minuts i ipilimumab en 90 minuts.

Estratificació:

Els pacients van ser estratificats d'acord amb l'expressió de PD-L1 (positiva ($\geq 5\%$) vs. Negativa ($<5\%$)) (determinada en la membrana cel·lular del tumor mitjançant el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx), l'estat BRAF V600 (mutats o WT) i l'estadi M (M0 / M1a / M1b vs M1C) segons el sistema de classificació de l'AJCC.

Criteris d'inclusió:

- ECOG de 0 o 1.
- Melanoma irresecable en estadi III o estadi IV confirmat histològicament, prèviament no tractat. Es permetia el tractament adjuvant o neoadjuvant previ si aquest es completava almenys 6 setmanes abans de l'aleatorització i els esdeveniments adversos relacionats estaven resolts o estabilitzats.
- Malaltia mesurable segons RECIST 1.1.
- Disponibilitat de teixit tumoral per a les anàlisis de biomarcadors. Els pacients s'havien de classificar com PD-L1 positiu, PD-L1 negativa o PD-L1 indeterminat.
- Estat mutacional BRAF conegut o consentiment per a dur a terme la determinació durant la selecció de pacients.

Criteris d'exclusió:

- Metàstasis cerebrals actives o metàstasis a leptomeninges. Es permetia la inclusió de pacients amb metàstasis cerebrals tractades sense evidència de progressió per ressonància magnètica durant almenys 8 setmanes després del tractament i en els 28 dies anteriors a la primera dosi.
- Pacients amb requeriments de dosis immunosupressores de corticosteroides sistèmics (equivalents > 10 mg/dia de prednisona) almenys durant les 2 setmanes prèvies a l'administració del fàrmac.
- Melanoma ocular.
- Pacients amb malaltia autoimmunitària activa, coneguda o sospitada. Es va permetre la inclusió de pacients amb vitiligin, diabetis mellitus tipus I, hipotiroïdisme residual degut a malaltia autoimmunitària que només requerís tractament de reemplaçament hormonal, psoriasis que no requerís tractament sistèmic.
- Tractament previ amb un anticòs anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, o anti-CTLA-4 o qualsevol altre anticòs o fàrmac dirigit específicament a la co-estimulació de cèl·lules T.

Tipus d'anàlisi: ITT modificada

Càlcul de la mida de la mostra:

Es va planificar la inclusió aproximadament de 915 pacients assignats a l'atzar a 3 grups de tractament en una proporció 1: 1: 1. Es van planificar anàlisis d' SLP i SG. L'anàlisi de l'SLP estava previst fer-lo després de 9 mesos de seguiment per tots els pacients. No obstant, el seguiment mínim requerit per l'anàlisi de l'SLP era de 6 mesos.

Per a cada avaluació d'SLP, el nombre d'esdeveniments esperats als 9 mesos de seguiment proporcionaven aproximadament una potència del 83% per detectar una medianade raó de risc (HR) de 0,71 amb un error de tipus I de 0.005 (bilateral).

L'anàlisi d'SG estava previst després de 28 mesos de seguiment de tots els pacients. No obstant, el seguiment mínim requerit per a l'anàlisi de l'SG va ser de 22 mesos.

Per a cada comparació d'SG, s'esperava detectar una HR mediana de 0,65 amb un error de tipus I de 0,02 (bilateral) aproximadament amb el 99% de potència. Es va estimar que caldrien 9 mesos per incloure el nombre requerit de pacients.

Resultats	Nivolumab + Ipilimumab (n=314)	Nivolumab (n=316)	Ipilimumab (n=315)
SLP tots els pacients aleatoritzats			
Esdeveniments, n (%)	161 (51)	183 (58)	245 (78)
Mediana SLP (IC95%) (Mesos)	11.5 (8.9, 22.2)	6.9 (4.3, 9.5)	2.9 (2.8, 3.4)
HR (IC99.5%) vs ipilimumab	0.42 (0.32, 0.56) <0.0001	0.55 (0.42, 0.73) <0.0001	
HR (IC95%) vs nivolumab (sol·licitat per EMA tall nov 2015)	0.74 (0.60, 0.92)		
Ràtio SLP als 6 mesos (IC95%)	0.62 (0.56, 0.67)	0.52 (0.46, 0.57)	0.29 (0.24, 0.34)
Ràtio SLP als 12 mesos (IC95%)	0.49 (0.44, 0.55)	0.42 (0.36, 0.47)	0.18 (0.14, 0.23)
Ràtio SLP als 18 mesos (IC95%)	0.46 (0.41, 0.52)	0.39 (0.34, 0.45)	0.14 (0.10, 0.18)
TRO tots els pacients aleatoritzats			
Nº responedors (IC95%)	181 (58) (52.0, 63.2)	138 (44) (38.1, 49.3)	60 (19) (14.9, 23.8)
Odds ratio (IC95%)	6.09 (3.59, 10.33)	3.40 (2.02, 5.72)	
p	<0.0001	<0.0001	
RC	38 (12)	31 (10)	7 (2)
RP	143 (46)	107 (34)	53 (17)
SD	41 (13)	33 (10)	69 (22)
PD	71 (22.6)	120 (38.0)	153 (48.6)
No determinada	21 (6.7)	25 (7.9)	33 (10.5)
Durada de resposta. Pacients responedors, n/N (%)	131/181 (72)	100/138 (72)	31/60 (52)
Mediana (IC95%) (Mesos)	NA (20.50, NA)	20.34 (20.76, NA)	14.39 (8.34, NA)
Pacients WT			
Esdeveniments, n (%)	110/112 (51.9)	120/218 (55.0)	174/215 (80.9)
Mediana SLP (IC95%) (Mesos)	11.27 (8.34, 22.18)	7.13 (4.86, 14.29)	2.83 (2.76, 3.09)
HR (IC95%) (versus ipilimumab)	0.41 (0.33, 0.53)	0.48 (0.38, 0.60)	
HR (IC95%) (versus nivolumab)	0.87 (0.67, 1.13)		
TRO n/N % (IC95%)	113/212 53.3 (46.3, 60.2)	102/218 46.8 (40.0, 53.6)	38/215 17.7 (12.8, 23.4)
BRAF mutat			
Esdeveniments, n (%)	51/102 (50.0)	63/98 (64.3)	71/100 (71.0)
Mediana SLP (IC95%) (Mesos)	15.54 (8.02, NA)	5.62 (2.79, 9.30)	4.04 (2.79, 5.52)
HR (IC95%) (versus ipilimumab)	0.44 (0.31, 0.63)	0.76 (0.54, 1.07)	
HR (IC95%) (versus nivolumab)	0.58 (0.40, 0.84)		

TRO n/N % (IC95%)	68/102 66.7 (56.6, 75.7)	36/98 36.7 (27.2, 47.1)	22/100 22.0 (14.3-31.4)
Segons expressió PDL1			
PD-L1 <1%Esdeveniments, n/N	63/123	77/177	87/113
Mediana SLP (IC95%) (Mesos)	11.2 (6.9, 23.0)	2.8 (2.8, 5.1)	2.8 (2.7, 3.0)
HR (IC95%) (versus ipilimumab)	0.39 (0.28, 0.54)	0.65 (0.48, 0.88)	
HR (IC95%) (versus nivolumab)	0.60 (0.43, 0.84)		
TRO (%) (IC95%)	52,0% (42,8-61,1)	33,3% (24,9-42,6)	18,0% (11,9-27,0)
PD-L1 ≥1%Esdeveniments, n (%)	77/155	86/171	129/164
Mediana SLP (IC95%) (Mesos)	12.4 (8.7, NA)	14.0 (7.0, NA)	3.9 (2.8, 4.2)
HR (IC95%) (versus ipilimumab)	0.42 (0.31, 0.55)	0.44 (0.34, 0.58)	
HR (IC95%) (versus nivolumab)	0.94 (0.69, 1.28)		
TRO (%) (IC95%)	64,5% (56,4-72,0)	54,4 (46,6-62,0)	18,9% (13,2-25,7)
PD-L1 <5%	111/210	125/208	159/202
Mediana SLP (IC95%) (Mesos)	11.1 (8.0, 22.2)	5.3 (2.8, 7.1)	2.8 (2.8, 3.1)
HR (IC95%) (versus ipilimumab)	0.42 (0.33, 0.54)	0.57 (0.45, 0.72)	
HR (IC95%) (versus nivolumab)	0.74 (0.58, 0.96)		
TRO (%) (IC95%)	54,8% (47,8-61,6)	41,3% (34,6-48,4)	17,8% (12,8-23,8)
PD-L1 ≥5% Esdeveniments, n/N	29/68	38/80	57/75
Mediana SLP (IC95%) (Mesos)	NA (9.7, NA)	22.0 (8.9, NA)	3.9 (2.8, 4.2)
HR (IC95%) (versus ipilimumab)	0.35 (0.22, 0.55)	0.41 (0.27, 0.62)	
HR (IC95%) (versus nivolumab)	0.87 (0.54, 1.41)		
TRO (%) (IC95%)	72,1% (59,9 -82,3)	57,5% (45,9-68,5)	21,3 (12,7-32,3)

Resultats actualitzats després de 36 mesos de seguiment	Nivolumab + Ipilimumab (n=314)	Nivolumab (n=316)	Ipilimumab (n=315)
SLP tots els pacients aleatoritzats			
Esdeveniments, n (%)			
Mediana SLP (IC95%) (Mesos)	11.5 (8.7-19.3)	6.9 (5.1-9.7)	2.9 (2.8-3.2)
HR (IC99.5%) vs ipilimumab	0.43 (0.35-0.52) p<0.001	0.55 (0.45-0.66) p<0.001	
HR (IC95%) vs nivolumab	0.78 (0.64-0.96)		
Ràtio SLP als 36 mesos	39%	32%	10%
Ràtio SG als 3 anys	58%	52%	34%
Mediana d'SG (mesos) (IC95%)	NA (38.2-NA)	37.6 (29.1-NA)	19.9 (16.9-24.6)
HR (IC95%) vs ipilimumab	0.55 (0.45-0.69) p<0.001	0.65 (0.53-0.80) p<0.001	
HR (IC95%) vs nivolumab (<i>descriptiu</i>)	0.85 (0.68-1.07)		
Ràtio SG en pacients BRAF mutat	68%	56%	
HR (IC95%) SG vs nivolumab en pacients BRAF mutat (<i>descriptiu</i>)	0.69 (0.44-1.07)		
Pacients amb resposta	183	140	59
% pacients	58 (53-64)	44 (39-50)	19 (15-24)
Odds ràtio estimada	6.46 (4.45-9.38)	3.57 (2.48-5.15)	19 (15-24)
Valor p	<0.001	<0.001	
Mediana durada de la resposta	NA	NA (36.3-NA)	19.3 (8.3-NA)
RC n° pac (%)	61 (19)	52 (16)	16 (5)
RP n° pac (%)	122 (39)	88 (28)	43 (14)
SD n° pac (%)	38 (12)	31 (10)	69 (22)
PD n° pac (%)	74 (24)	121 (38)	159 (50)

Figura 1. Supervivència lliure de progressió i Supervivència global (dades del tall als 36 mesos)

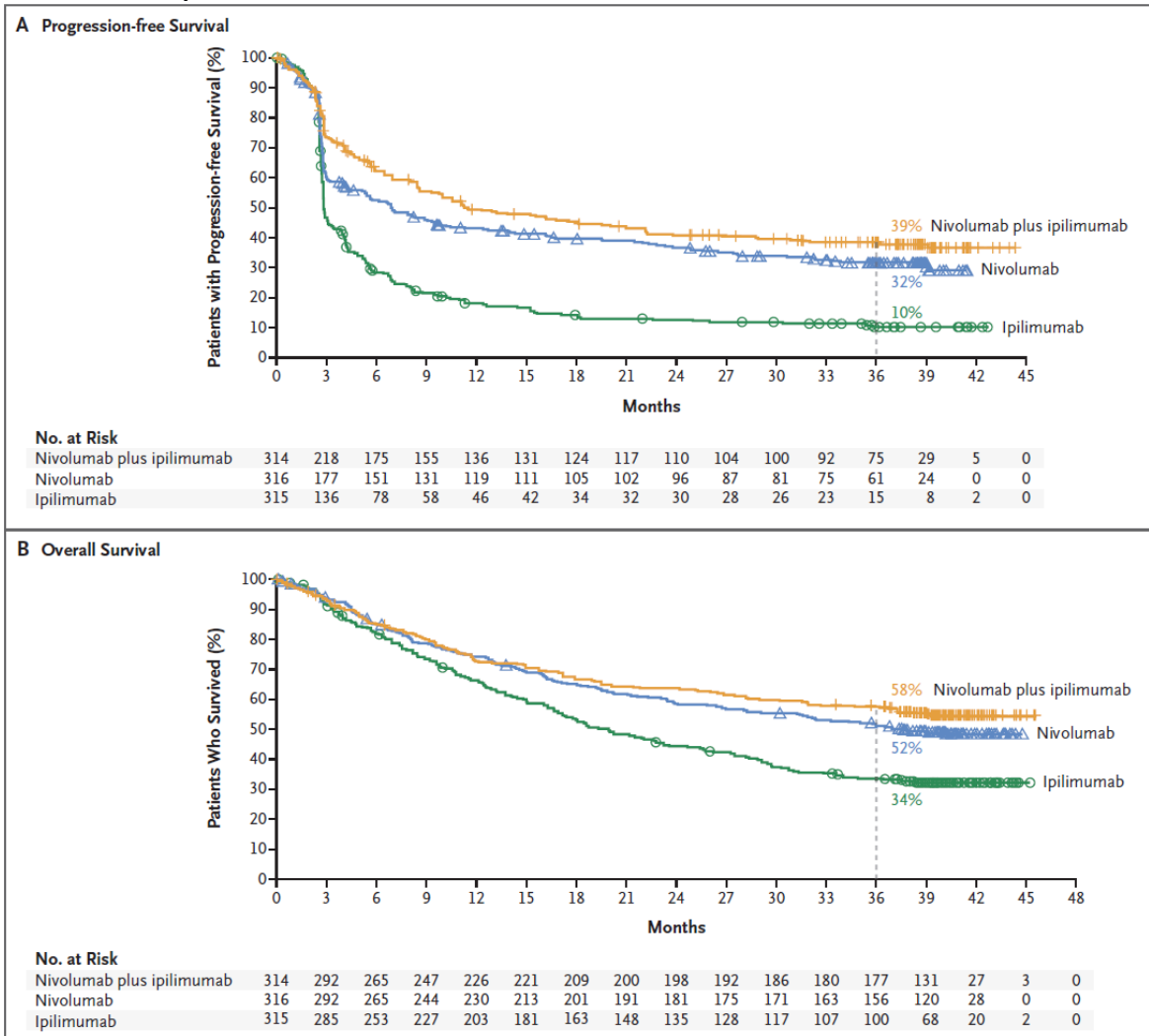
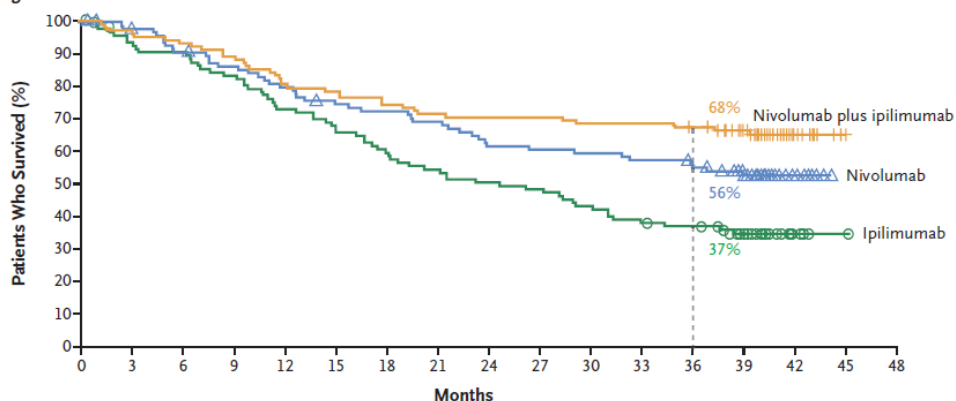


Figura 2. Supervivència lliure de progressió i Supervivència global (dades segons estat mutacional BRAF)

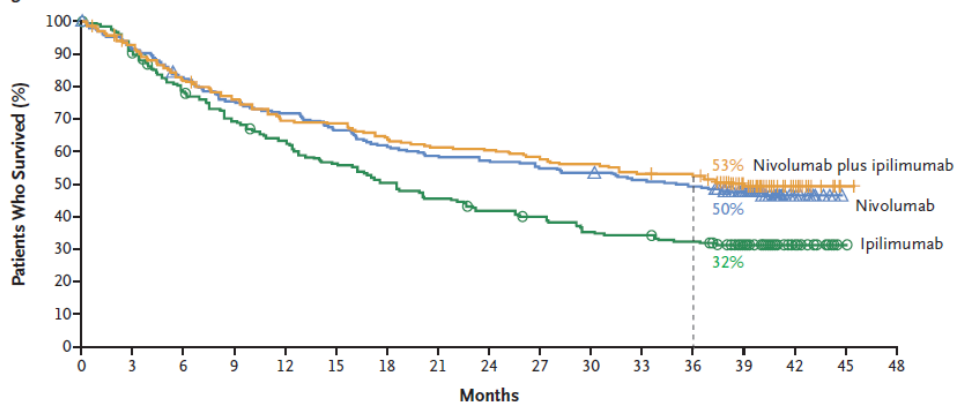
A Overall Survival among Patients with BRAF Mutations



No. at Risk

Nivolumab plus ipilimumab	102	98	95	90	82	79	76	73	72	72	70	70	68	54	11	1	0
Nivolumab	98	93	86	81	75	69	67	64	57	56	55	53	50	40	9	0	0
Ipilimumab	100	91	88	81	71	64	58	53	49	47	41	37	35	22	4	1	0

B Overall Survival among Patients without BRAF Mutations



No. at Risk

Nivolumab plus ipilimumab	212	194	170	157	144	142	133	127	126	120	116	110	109	77	16	2	0
Nivolumab	218	199	179	163	155	144	134	127	124	119	116	110	106	80	19	0	0
Ipilimumab	215	194	165	146	132	117	105	95	86	81	72	70	65	46	16	1	0

Forest Plot d'SLP segons PD-L1 de la comparació Nivolumab + Ipilimumab vs Nivolumab

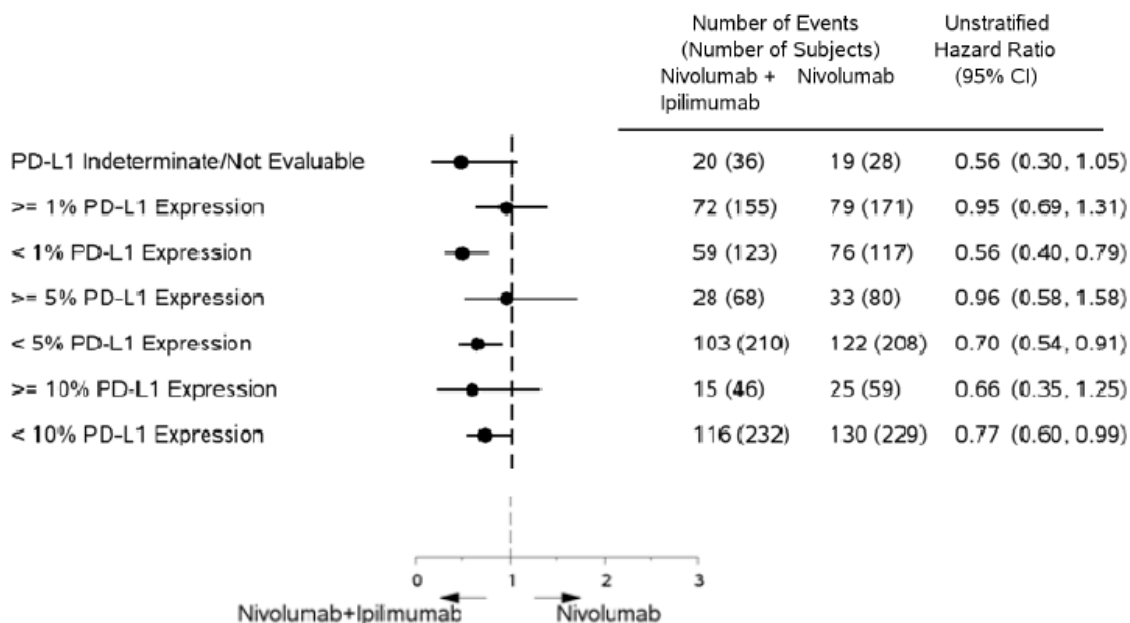
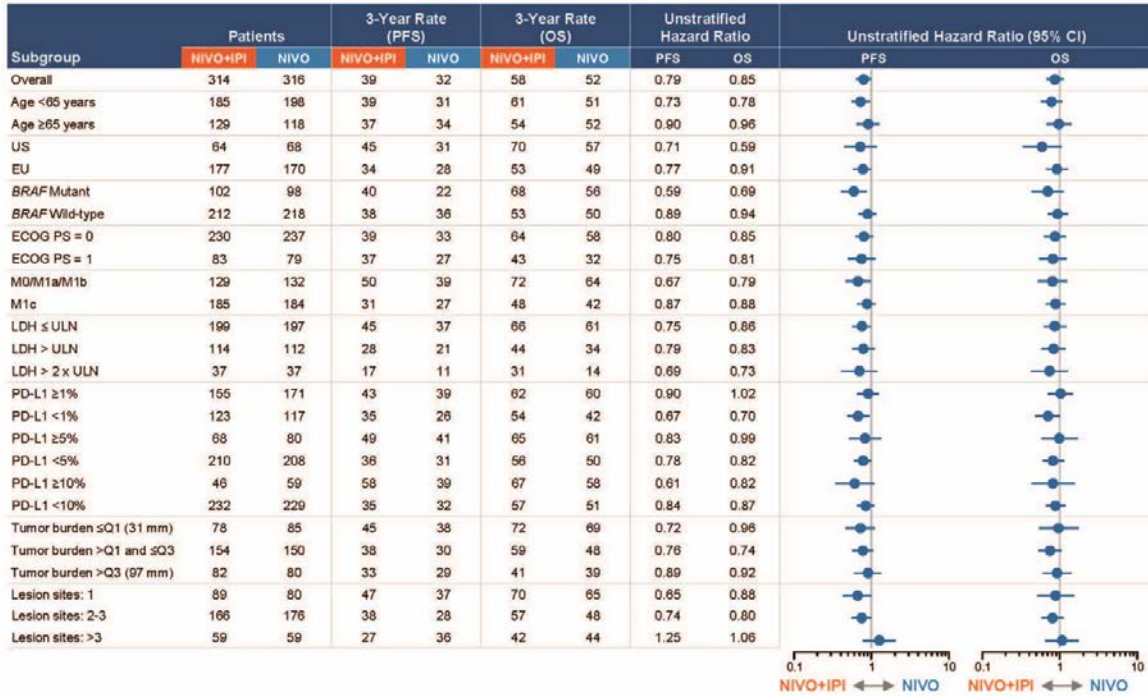


Figura3. SLP segons l'expressió de PD-L1: <1%.

---*--- Nivolumab+Ipilimumab (events: 63/123), median and 95% CI: 11.24 (6.93, 23.03)
—Δ— Nivolumab (events: 77/117), median and 95% CI: 2.83 (2.76, 5.13)
---O--- Ipilimumab (events: 87/113), median and 95% CI: 2.79 (2.66, 2.96)



Estudi CheckMate 069(CA209069)^{3,11,12,13}

Nombre de pacients: 142 pacients; 95 al braç combinació i 47 al comparador.

Disseny: fase II, aleatoritzat (2:1), doble cec

Tractament:

- nivolumab 1 mg / kg durant 60 minuts i ipilimumab 3 mg / kg durant 90 minuts cada 3 setmanes per a les 4 primeres dosis. Després nivolumab 3 mg / kg en monoteràpia cada 2 setmanes.
- Ipilimumab 3 mg/kg setmana i placebo cada 3 setmanes per a les 4 primeres dosis seguit de placebo cada 2 setmanes

El tractament va ser administrat mentre es va observar benefici clínic i fos tolerat. No es va permetre l'escalada o reducció de dosi.

Després d'obrir el cec, els pacients en el grup de monoteràpia amb ipilimumab tenien l'opció de rebre nivolumab a una dosi de 3 mg / kg cada 2 setmanes fins a la progressió de la malaltia.

Estratificació: l'aleatorització dels pacients es va estratificar en funció de l'estat mutacional BRAF (V600 WT vs mutat)

Criteris d'inclusió:

- ECOG de 0 o 1.
- Melanoma irreseccable en estadi III o estadi IV confirmat histològicament, prèviament no tractat. Es permetia el tractament adjuvant o neoadjuvant previ si aquest es completava almenys 6 setmanes abans de l'aleatorització i els esdeveniments adversos relacionats estaven resolts o estabilitzats.
- Malaltia mesurable segons RECIST 1.1.
- Disponibilitat de teixit tumoral per a les anàlisis de biomarcadors. Els pacients s'havien de classificar com PD-L1 positiu, PD-L1 negativa o PD-L1 indeterminat.
- Estat mutacional BRAF conegut

Criteris d'exclusió:

- Metàstasis cerebrals actives o metàstasis a leptomeninges. Es permetia la inclusió de pacients amb metàstasis cerebrals tractades sense evidència de progressió per ressonància magnètica durant almenys 8 setmanes després del tractament i en els 28 dies anteriors a la primera dosi.
- Pacients amb requeriments de dosis immunosupressores de corticosteroides sistèmics (equivalents > 10 mg/dia de prednisona) almenys durant les 2 setmanes prèvies a l'administració del fàrmac.
- Melanoma ocular i uveal. Es va permetre melanoma de mucoses.
- Pacients amb malaltia autoimmune activa, coneguda o sospitada.
- Tractament previ amb un anticòs anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, o anti-CTLA-4 o qualsevol altre anticòs o fàrmac dirigit específicament a la co-estimulació de cèl·lules T.

Tipus d'anàlisi: ITT modificada

avaluació de la progressió del tumor d'acord amb els criteris RECIST v1.1 a la setmana 12 i cada 6 setmanes durant el primer any i després cada 12 setmanes fins progressió de la malaltia. Revisió per part d'un comitè independent.

Càlcul de la mida de la mostra:

Es va estimar reclutar una mostra de 100 pacients amb tumors BRAF WT assignats en proporció 2:1 per tal de tenir una potència del 87% per detectar una diferència significativa en respostes objectives. Es va assumir que el 40% dels pacients assolirien una resposta objectiva amb el tractament de combinació respecte el 10% amb ipilimumab sol. Assumint que el 66% tingués tumors BRAF WT es va estimar reclutar 150 pacients, incloent 50 BRAF mutats.

Nivolumab en combinació amb ipilimumab per al tractament de pacients adults amb melanoma avançat (irresecable o metastàtic)
Informe tècnic CAMHDA

Resultats Dades EPAR	WT		Població Global	
	Nivolumab+Ipilimumab N=72	Ipilimumab N=37	Nivolumab+Ipilimumab N=95	Ipilimumab N=47
Variable principal				
TRO % (IC 95%)(aval.invest) (tall juliol 2014)	59,7% (IC 95%: 47,5-71,1)	10,8% (IC 95%: 3,0-25,4)	55,8% (IC 95%: 54,2 - 66,0)	8,5% (IC95%: 2,4 -20,4)
	OR: 12.23 (3.69-51.4)		OR: 15.08 (4.85-46.93)	
%Resposta completa (RC)	16.7%	0%	16,8%	0%
%Resposta parcial (RP)	43.1%	10.8%	38.9%	8.5%
%Malaltia estable (SD)	13.9%	32.4%	15.8%	29.8%
TRO (tall gen 2015)	44 (61% [49-72])	4 (11% [3-25])	56 (59% [48-69])	5 (11% [3-23])
	OR: 13.0 (3.9-54.5) p<0.0001		OR: 12.2 (4.4-33.7) p<0.0001	
%RC	16 (22%)	0	21 (22%)	0
%RP	28 (39%)	4 (11%)	35 (37%)	5 (11%)
%SD	9 (13%)	13 (35%)	12 (13%)	14 (30%)
%Progressió de la malaltia (PD)	10 (14%)	15 (41%)	15 (16%)	22 (47%)
TRO % (IC 95%) (aval.independent)	58.3% (IC 95%: 46.1-69.8)	13.5 (IC 95%: 4.5-28.8)	52.6 (IC 95%:42.1-63)	10.6 (IC 95%:3.5-23.1)
	OR: 8.96 (2.93-32.26)		OR: 10.72 (3.75-30.61)	
RC	18.1	0	17.9	0
RP	40.3	13.5	34.7	10.6
SD	15.3	32.4	15.8	31.9
Variabls secundàries				
SLP mediana (mesos (IC 95%))(tall juliol 2014)	8,9 mesos (IC95%: 7,03 - NA)	4,7 mesos (IC 95%: 2,76 -5,32)	8,6 mesos (IC95%: 7,03 - NA)	3,7 mesos (IC 95%: 2,76 -5,13)
	HR: 0,40; (IC 95%: 0,22 -0,71) P= 0.0012		HR: 0,38; (IC 95%: 0,23 -0,63) P<0.0001	
SLP mediana (mesos (IC 95%))(tall gen 2015), HR	-	-	NA	3.0 (IC 95%: 2,7-5,1)
			HR 0,36; (IC 95%:0.22-0.56; p<0.0001)	
SLP mediana i % (actualitzats als 2 anys)	NA (8.6-NA) 54%		NA (7.36-NA) 51%	
TTR (mediana mesos)	2.76	2.66	2.76	2.66
DR (mediana mesos) (IC 95%)	NA (6.11-NA)	NA	NA (6.11-NA)	NA
% responentors en tractament (tall febrer 2016)	35/44 (80%)	3/4 (75%)	45/56 (80%)	4/5 (80%)

NA: no assolit

Supervivència global	Nivolumab+Ipilimumab N=95	Ipilimumab N=47
SG WT als 6 mesos (dades immadures)	83%	73%
SG WT als 24 mesos% (IC 95%) (resultats actualitzats)	69%	
SG als 12 mesos % (IC 95%)	79% (67% - 87%)	62% (44% - 75%)
SG als 18 mesos % (IC 95%)	73% (61% - 82%)	56% (39% - 70%).
SG als 24 mesos% (IC 95%) (resultats actualitzats)	63.8% (53.3-72.6)	53.6% (38.1-66.8)
	HR=0.74 (0.43-1.26) p=0.26	

5.1.c.- Avaluació de la validesa interna i de la utilitat pràctica dels resultats.

Estudi CheckMate 067

El disseny de l'estudi es considera adequat (fase 3, aleatoritzat). Les poblacions eren comparables i ben balancejades segons característiques basals.

Respecte el comparador, cal tenir en compte que l'estudi CheckMate 067 va ser formalment dissenyat per comparar l'esquema de combinació de nivolumab amb ipilimumab respecte ipilimumab i entre nivolumab i ipilimumab. Arran de la petició del CHMP, la monoteràpia amb nivolumab es va comparar amb la combinació de nivolumab-ipilimumab. Tanmateix, aquesta comparació entre l'esquema de combinació i nivolumab es considera exploratòria. Actualment el comparador òptim seria nivolumab o pembrolizumab en monoteràpia, i les combinacions d'inhibidor de BRAF/MEK en cas de tumors BRAF mutats.

La mediana d'edat va ser de 61 anys i el 65% de la població van ser homes. L'estat funcional ECOG va ser de 0 i 1 en el 73% i 27% dels pacients, respectivament. El 93% presentava estadi IV de la malaltia. El 22% dels pacients havia rebut tractament adjuvant previ. El 58% presentava estadi M1C, el 32% tenia mutació BRAF positiva, i el 26,5% presentava una expressió de PD-L1 igual o superior al 5%. El 4% tenia història de metastasis cerebrals i el 36% dels pacients presentava nivells de LDH per sobre del límit superior de normalitat a l'entrar a l'estudi.

A l'estudi CheckMate 067, segons les dades actualitzades amb el tall de maig de 2017 la mediana de nombre de dosis va ser de 15 (1-94) en els pacients que van rebre nivolumab en monoteràpia i 4 (1 a 4) en els que van rebre ipilimumab. Al grup de nivolumab més ipilimumab, la mediana de dosis de nivolumab va ser 4 (1-94) i per ipilimumab 4 (1 a 4). 147 de 313 pacients (47,0%) van rebre més de 4 dosis de nivolumab en monoteràpia. La mediana de seguiment va ser de 38.0 mesos en el grup de nivolumab més ipilimumab, 35.7 mesos en el grup de nivolumab i 18.6 mesos en el d'ipilimumab. El temps mig de resposta a la combinació a l'estudi CheckMate 067 va ser de 2.4 mesos.

Inicialment l'estudi va ser dissenyat considerant com a variable principal la supervivència global (SG). Tanmateix, es va esmenar el protocol per considerar com a variables principals co-primàries l'SLP i l'SG. El motiu del canvi va ser l'augment del nombre de tractaments anti-melanoma que es podien utilitzar després de la progressió, amb repercussió en l'SG. Aquesta modificació es va introduir després de que 945 pacients ja haguessin rebut el tractament. Només va implicar canvis en el pla d'anàlisi estadística.

Els resultats assolits per la SLP són favorables a la combinació de nivolumab+ipilimumab respecte ipilimumab, amb un HR=0.43 (0.35, 0.52) <0.0001 (dades actualitzades als 36 mesos de seguiment).

Respecte l'anàlisi descriptiu entre l'esquema de combinació i nivolumab, tot i que els resultats d'SLP i ORR segueixen afavorint a la combinació, el guany d' SLP i la ORR és més modest (4,6 mesos de diferència entre les medianes de l'SLP, HR=0.74 (0.60, 0.92)) (tall de novembre de 2015).

Els pacients es van estratificar en subgrups segons l'estat mutacional de BRAF, l'estadi i l'expressió de PDL1.

Les anàlisis de subgrups van ser consistents amb l'anàlisi global per ITT, tant en els pacients BRAF mutat com en BRAF WT. No obstant, les dades suggereixen una major eficàcia amb el tractament de combinació d'ipilimumab +nivolumab en comparació amb la monoteràpia amb nivolumab o ipilimumab en pacients amb tumors BRAF mutat.

Pel que fa a l'expressió de PD-L1, aquesta es va establir inicialment com a positiva (>5%) i negativa (<5%) / indeterminada. No obstant, posteriorment es van analitzar les dades d'SLP en el subgrup de pacients amb tumors PD-L1 positiu ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$, $\geq 10\%$) i negatiu PD-L1 (<1%). L'anàlisi actualitzat segons l'expressió de PD-L1 va revelar que la taxa de resposta global va ser major en el grup de nivolumab en combinació amb ipilimumab que en el grup de nivolumab per a cada nivell d'expressió de PD-L1.

Tanmateix, les dades amb major seguiment de l'estudi Checkmate 069 indiquen que el benefici és independent de l'expressió de PD-L1.

Respecte l'anàlisi de l'eficàcia de la combinació en els subgrups segons l'expressió PD-L1, i pel que fa a la plausibilitat biològica, sembla raonable que els pacients amb menor expressió de PD-L1 es beneficiïn més d'afegir un altre fàrmac per obtenir un millor resultat. Tanmateix, atès que no es disposa d'estudis que donin suport aquestes dades, a l'EPAR s'inclou una anàlisi post-hoc exploratòria multivariant per explorar l'efecte del tractament amb l'esquema combinat respecte la monoteràpia amb nivolumab, en SLP i ORR, ajustada pels potencials factors pronòstics.

Aquesta anàlisi multivariant determina que l'expressió de PD-L1 no seria un factor de risc independent relacionat amb el benefici del règim combinat. Per tant, no es pot establir un límit clar de l'expressió de PD-L1 a l'hora de considerar els objectius rellevants de resposta tumoral i SLP. Els resultats indiquen que altres característiques, tant del pacient com del tumor (p. ex. Estat funcional ECOG, estadi, gènere, regió i nivell d'LDH en estat basal) podrien contribuir al resultat. Tanmateix, indica que no hi ha subgrups amb major benefici.

Els resultats de l'estudi després de 3 anys de seguiment confirmen les troballes prèvies en relació al benefici en SG i SLP.

Es va permetre als pacients continuar amb el tractament d'estudi més enllà de la progressió de la malaltia en cas que encara hi hagués un benefici clínic.

62 de 313 pacients (20%) del grup de combinació, 97 dels 313 pacients del grup de nivolumab (31%) i 108 de 311 (35%) dels del grup d'ipilimumab van ser tractats més enllà de la progressió de la malaltia. Es va administrar tractament sistèmic posterior en el 32% dels pacients del grup de nivolumab en combinació amb ipilimumab, en el 46% del grup de nivolumab i el 63% del d'ipilimumab.

Actualment es desconeix quins subgrups de pacients tenen possibilitat de resposta tumoral si mantenen el tractament després de la progressió. La decisió de tractar o no els pacients després de la progressió i la durada del tractament després de la progressió es deixa a criteri del metge amb avaluació acurada de cada pacient.

La qualitat de vida relacionada amb la salut es va avaluar mitjançant el qüestionari EQ-5D i el EORTC QLQ-C30. No es van observar canvis clínicament rellevants en l'estat global de salut mesurat pel qüestionari EORTC QLQ-C30 ni en l'EQ-5D (dades no incloses a l'EPAR).

Posteriorment s'ha publicat l'anàlisi de les dades de qualitat de vida de l'estudi CheckMate 067²⁶ el qual conclou que tant nivolumab com ipilimumab en combinació amb nivolumab van mantenir la qualitat de vida i que no es van associar a un deteriorament clínicament significatiu de la mateixa amb el pas del temps en comparació amb

ipilimumab. També es van observar resultats similars entre els subgrups de pacients, sense canvis clínicament significatius en la qualitat de vida observada durant les visites de seguiment en els pacients que van abandonar el tractament per qualsevol causa. Els autors conclouen que les diferències trobades en els percentatges d'EA entre els grups de tractament no es traduïen en diferències en la qualitat de vida dels pacients.

Durant la revisió per part de l'EMA, el laboratori va presentar les dades d'SG actualitzades de l'estudi CA209066 (primera línia de nivolumab en monoteràpia en BRAF WT), del CA209069 (combinació de primera línia de nivolumab i ipilimumab independentment de l'estat de BRAF), del CA209004 (estudi de fase 1b de múltiples braços). S'inclouen els resultats de la cohort que va rebre el règim de combinació de nivolumab/ipilimumab (n = 17) i una anàlisi descriptiva de l'SG del CA209067 (segons s'indica a l'EPAR, però dades no disponibles), amb un seguiment mínim de 18 mesos com a dades de suport.

Estudi CheckMate 069

El disseny de l'estudi es considera adequat. Es tracta d'un estudi de fase II que compara nivolumab amb ipilimumab envers ipilimumab en monoteràpia. Respecte el comparador, actualment l'òptim seria nivolumab o pembrolizumab en monoteràpia, i les combinacions d'inhibidor de BRAF/MEK en cas de tumors BRAF mutats.

La variable principal era la taxa de resposta objectiva avaluada per l'investigador en la població BRAF WT.

Un comitè de revisió radiològica independent cec va revisar totes les avaluacions del tumor disponibles per determinar la resposta utilitzant criteris RECIST v1.1. Aquestes valoracions es van emprar en les anàlisis de sensibilitat de la TRO i la SLP.

Les poblacions eren comparables i ben balancejades segons característiques basals. La majoria dels pacients inclosos eren homes (66,9%) i blancs (97,9%), i la mediana d'edat va ser 65 anys, amb un 12,0% \geq 75 anys. Els pacients presentaven malaltia avançada i un elevat percentatge dels pacients tenien factors de mal pronòstic, equilibrats entre ambdós grups. El 62,0% presentaven \geq 2 localitzacions de metàstasis de la malaltia: pulmó (59,2%), ganglis limfàtics (47,9%), i fetge (29,6%).

El 81,7% dels pacients tenien ECOG de 0 i el 16,9% ECOG d'1. El 24,6% dels pacients presentaven nivells elevats de LDH ($>$ LSN). La majoria dels pacients (76,8%) eren BRAF WT i el 23,2% dels pacients tenien la mutació BRAF positiva.

L'anàlisi de l'ORR s'havia de dur a terme almenys 24 setmanes després de què l'últim pacient inclòs a l'estudi rebés la primera dosi. Els resultats de l'anàlisi (tall juliol 2014) van indicar diferències estadísticament significatives en taxa de resposta i SLP a favor de la combinació amb ipilimumab.

En el moment de l'anàlisi, el 23,4% dels pacients del grup nivolumab + ipilimumab i el 30,4% dels pacients del grup d'ipilimumab continuaven en tractament.

Les dades d'SG als dos anys era del 64%, amb una mediana de seguiment de 24.5 (9.1-25.7) mesos.

Melanoma de mucoses²⁵

Es va dur a terme una anàlisi agrupada post-hoc (no estratificada) dels pacients amb melanoma de mucosa dels pacients dels estudis Checkmate 067 i 069 que van rebre nivolumab amb o sense ipilimumab.

Tipus de melanoma	Nivolumab en monoteràpia		Nivolumab combinat amb ipilimumab	
	Mucoses	Cutani	Mucoses	Cutani
SLP (mesos, (IC95%))	3,0 (2,2-5,4)	6,2 (5,1-7,5)	5,9 (2,8 -NA)	11,7 (8,9-16,7)
ORR (%) (IC95%)	23,3% (14,8% a 33,6%)	40,9% (37,1% a 44,7%)	37,1% (21,5% a 55,1%)	60,4% (54,9% a 65,8%)
EA grau 3-4	8,1%	12,5%	40,0%	54,9%

Rellevància clínica dels resultats

La combinació d'ipilimumab i nivolumab ha demostrat una superioritat clínicament significativa respecte ipilimumab en SLP (HR 0.43 (0.35-0.52) $p < 0.001$). Aquest benefici és més modest, però segueix sent rellevant en comparació amb nivolumab en monoteràpia (anàlisi exploratòria, HR 0.74 (0.6-0.92)). Per a la població global, els resultats d'SLP i ORR, van ser considerats per part del l'EMA com clínicament rellevants. La combinació de nivolumab i ipilimumab sembla retardar la progressió del tumor en comparació amb l'observada per a la monoteràpia amb ipilimumab. A més, els pacients tractats amb nivolumab + ipilimumab tenen un menor risc de progressió o mort en comparació amb els tractats amb ipilimumab. Inicialment el CHMP va assenyalar que el benefici observat semblava ser major pel subgrup de pacients amb tumors que havien estat designats com PD-L1 negatius (<1%), sense que s'observés cap diferència entre la combinació i la monoteràpia amb nivolumab en pacients amb tumor PD-L1 positiu. Es va observar una tendència similar en les dades segons l'expressió tumoral PD-L1 dels estudis CA209069 i CA209066 amb 18 mesos de seguiment (dades EPAR). Tanmateix, les dades actualitzades indiquen que el benefici es manté en els subgrups clínicament rellevants, amb independència de l'expressió tumoral de PD-L1.

L'inici de resposta per a la combinació de nivolumab i ipilimumab va ser de 2.4 mesos. Malgrat no es disposi de comparacions directes de la combinació amb els fàrmacs inhibidors de BRAF/MEK, el temps fins a resposta d'aquests fàrmacs era inferior, de dies- setmanes. La major rapidesa d'acció dels tractaments dirigits iBRAF + iMEK, cal tenir-la en consideració en els pacients en ràpida progressió o molt simptomàtics.

Les dades d'SG després de 3 anys de seguiment i les dades dels estudis previs d'immunoteràpia en melanoma indiquen coherència entre l'SLP i l'SG.

La immunohistoquímica és una tècnica ben establerta. No obstant, hi ha dubtes sobre la fiabilitat i utilitat clínica del mètode davant de la naturalesa dinàmica d'aquest marcador i de l'entorn tumoral. Les dificultats en la determinació de PD-L1 a la pràctica clínica es deuen també a la manca de dades comparades entre els diferents assajos. Calen més dades sobre la fiabilitat i utilitat de la determinació en l'entorn de la pràctica clínica real per seleccionar una població de tractament. La situació és especialment problemàtica en melanoma, on s'utilitzen punts de tall molt baixos d'1%. Malgrat les limitacions actuals i la manca d'informació sobre els valors òptims de tall d'expressió i activitat de PD-L1, aquesta es considera útil per orientar les decisions de tractament, sense poder establir restriccions clares basades en punts de tall concrets.

En absència d'una d'adequada justificació basada en l'evidència per a establir un punt de tall, el CHMP opina que la indicació no s'ha de restringir segons l'expressió de PD-L1 del tumor i per tant la combinació amb ipilimumab està indicada per al tractament del melanoma avançat (no reseccable o metastàtic) en adults.

No es disposa de dades comparatives directes de la combinació d'ipilimumab+nivolumab respecte pembrolizumab, que, juntament amb nivolumab serien els comparadors d'interès per avaluar la combinació. Tampoc hi ha dades de comparació amb els doblats d'inhibidors de BRAF/inhibidor de MEK.

5.2.- Resultats dels estudis d'altres medicaments utilitzats en el mateix escenari¹⁵⁻²⁵

Veure els informes PHMDA d'ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, vemurafenib/cobimetinib i dabrafenib/trametinib en melanoma metastàtic²⁵.

Estudis	SG	SLP	ORR
Vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib (coBRIM) (n=495)	22.3 vs 17.4 mesos HR=0.7 (0.55-0.9) P<0.005 SG % 1 any 74,9 vs 63,0	12.3 vs 7.2mesos HR, 0.58 (0.46,0.72)	%RC+RP:68% vs 45% P<0.001) % RC:10% vs 4%
Dabrafenib + trametinib vs vemurafenib (Combi-V) (n=704)	25.6 vs 18 mesos HR=0.66 (0.53-0.81) SG % 1 any 72 s 65% SG % 3 anys 45% vs 31% HR 0.68	11.4 vs 7.3 mesos HR 0.56 (0.46-0.69) p<0.001 % SLP 3 anys: 24% vs 10%	64% vs 51% % ORR 3 anys 67 vs 53%
Dabrafenib + trametinib vs dabrafenib (Combi-D) (n=423)	25.1 vs 18.7 mesos HR= 0.71 (0.55-0.92) P=0.011 SG % 1 any 74 vs 68% SG % 2 anys 51 vs 42% SG % 3 anys 44 vs 32%	11 vs 8.8 mesos; HR 0.67 (0.53-0.84) p<0.001 SLP% 3 anys 22 vs 12%	69% vs 53%
Nivolumab vs dacarbazina (CA209066) (n=418)	NA vs 10.8 mesos HR 0,42(0,30-0,60) SG % 6 mesos 76.7% SG % 1 any 70% SG % 2 anys 58%	5.1 vs 2.2 mesos HR 0,43(0,34-0,56)	40% vs 13.9% OR: 4,06 (2,52-6,54)

Pembrolizumab (Keynote 006) vs ipilimumab (n=834)	HR=0.69 (0.52-0.9) SG %1 any: 68.4% vs 58% (dosi 10 mg/kg/2set) SG 2 anys 55%	5.5-4.1 mesos (dosi de 10mg/kg/2 i c/3 setm) vs 2.8 HR 0.58 (0.46-0.72)	33 vs 12%
Ipilimumab vs dacarbazina (MDX010-20) (n=657)	10,12 (7,72-13,8) vs 6,44 (5,06-8,71) mesos HR 0,68(0,52-0,89) SG % 1 any 45.6% SG % 2 anys 23.5%	2.86 (2,76-3.02) vs 2.76 (2,73-2,83) mesos HR 0,76 (0,63-0,93) p<0.001	10,9% vs 1,5%

6.- AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT^{1,3,10,12,}

6.1.- Descripció dels efectes adversos més significatius

En les dades agrupades de pacients tractats amb nivolumab en combinació amb ipilimumab en melanoma (n = 448) (CA209067 (cohòrt de la combinació), CA209069 i CA209004-cohòrt 8), les reaccions adverses més freqüents ($\geq 10\%$) van ser erupció cutània (51%), fatiga (43%), diarrea (42%), pruija (35%), nàusees (25%), pirèxia (19%), disminució de la gana (15%), hipotiroïdisme (15%), vòmits (14%), colitis (14%), dolor abdominal (13%), artràlgia (11%), i cefalea (11%). La majoria de les reaccions adverses van ser de lleus a moderades (Grau 1 o 2).

Una major proporció de pacients que van rebre nivolumab en combinació amb ipilimumab respecte els que van rebre nivolumab en monoteràpia van requerir la interrupció permanent del tractament per colitis immunomediada (16% i 0,7% respectivament), hepatitis immunomediada (9% i 0,9%) i endocrinopaties immunomediades (2,5% i 0,1%). Entre els pacients que van experimentar un esdeveniment, van requerir dosis altes de corticosteroides (almenys 40 mg de prednisona o equivalent) en major proporció els pacients que van rebre la combinació, que els pacients que van rebre nivolumab en monoteràpia per al maneig de la colitis immunomediada (47% i 14% respectivament) i hepatitis immunomediada (46% i 16%).

N=448	Qualsevol grau	Grau 3	Grau 4
pneumonitis incloent infiltració pulmonar	7,4% (33/448),	1,1% (5/448)	0,2% (1/448)
diarrea o colitis	45,5% (204/448)	15,4% (69/448)	0,4% (2/448)
anormalitats en les proves de funció hepàtica	27,9% (125/448),	15,0% (67/448)	1,8% (8/448)
nefritis e insuficiència renal	4,2% (19/448)	0,9% (4/448)	0,7% (3/448)
trastorns tiroïdals	23,7% (106/448)	1,6% (7/448)	-
erupció cutània	63,4% (284/448)	7,4% (33/448)	

Dades de l'estudi CheckMate 067

Les dades de seguretat de l'estudi pivot provinents del tall de dades de febrer de 2015 i incloses a l'EPAR indiquen un 99.8% vs 97.6% de pacients amb EA en el grup de combinació vs monoteràpia, un 68.8% vs 40.5% d'EA grau 3-4, essent els més freqüents diarrea, fatiga, pruija, erupció cutània, nàusees, pirèxia, augment d'ALT i AST, i la disminució de la gana). Un 67.6% vs 40.5% d'EA greus: colitis, diarrea, progressió, febre, vòmits, deteriorament general de la salut física, pneumonitis, nàusees, i embòlia

pulmonar. El % de suspensió del tractament per EA va ser de 43% vs 11.6% per la combinació vs la monoteràpia.

Entre els pacients tractats amb nivolumab en combinació amb ipilimumab en l'assaig CA209067, en 151/313 (48%) van aparèixer les primeres reaccions adverses de Grau 3 o 4 durant la fase de combinació inicial. Entre els 147 pacients d'aquest grup que van continuar tractament amb nivolumab en monoteràpia, 37 (25%) van experimentar com a mínim una reacció adversa de Grau 3 o 4 durant la fase de monoteràpia.

Respecte el punt de tall de PD-L1, en l'estudi pivot l'addició de ipilimumab es va associar a major toxicitat per als nivells d'expressió més elevats, sense benefici addicional en termes d'SLP.

A continuació s'indiquen les dades de l'estudi CheckMate 067 actualitzades als 36 mesos de seguiment, consistents amb les troballes prèvies. La majoria dels esdeveniments adversos mediat per immunitat es van resoldre entre 3 i 4 setmanes.

Efecte advers (EA):	Nivolumab+Ipilimumab (N=313)		Nivolumab (N=313)	
	QualsevolG	G 3-4	Qualsevol G	G 3-4
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<u>EA relacionat amb el tractament</u>	300(96)	184 (59)	270 (86)	67 (21)
Diarrea	142 (45)	29 (9)	67 (21)	9(3)
Rash	93 (30)	10 (3)	72 (23)	1(<1)
Fatiga	119 (38)	13 (4)	114 (36)	3(1)
Pruït	112 (36)	6 (2)	67 (21)	1(<1)
Nàusees	88 (28)	7 (2)	41 (13)	0
Elevació de ALT	60 (19)	27 (9)	13(4)	(1)
Vòmits	48 (15)	7 (2)	22 (7)	0 1(<1)
Elevació de AST	51(16)	19 (6)	14 (4)	3 (1)
Hipotiroïdisme	53 (17)	1 (<1)	33 (11)	0
Colítis	40 (13)	26 (8)	7 (2)	3 (1)
EA relacionats amb el tractament que van conduir a la discontinuació del tractament	123(39)	95 (30)	37 (12)	24 (8)

Dades de l'estudi CheckMate 069:

El 44,7% dels pacients del grup nivolumab + ipilimumab i el 21,7% dels del grup d'ipilimumab van interrompre el tractament per toxicitat del fàrmac. El 16,0% dels pacients del grup de nivolumab + ipilimumab i el 37,0% del grup d' ipilimumab el van suspendre per progressió de la malaltia.

Amb el seguiment a dos anys, les toxicitats de grau 3-4 relacionades amb el tractament es van informar en 51 dels 94 pacients (54%) del grup de nivolumab més ipilimumab en comparació amb 9 de 46 pacients (20%) dels que van rebre ipilimumab sol. Els EA de grau 3-4 relacionat amb el tractament més freqüents van ser colítis (12 de 94 pacients[13%]) i elevació d'ALT (10 [11%]) en el grup de la combinació i diarrea (5 de 46 pacients[11%]) i hipofisitis (2 [4%]) en el grup d'ipilimumab sol. Es van informar EA greus de grau 3-4 en 34 dels 94 pacients (36%) que van rebre nivolumab més ipilimumab (colítis en 10 dels 94 pacients[11%], i diarrea en 5 [5%]) en comparació amb 4 dels 46

(9%) pacients que van rebre ipilimumab (diarrea en 2 dels 46 pacients [4%], colitis en 1 [2%], i hipofisitis en un altre [2%]).

Valoració global:

Amb les dades de seguretat agrupades de la combinació de nivolumab amb ipilimumab no es van identificar noves alertes de seguretat. En general, la freqüència i el grau de gravetat dels esdeveniments del grup de combinació de nivolumab + ipilimumab va ser major que l'observada en el grup de monoteràpia. La combinació va demostrar un augment de la toxicitat en comparació amb les monoteràpies, amb una major incidència d'EA de graus 3-4, EA greus i EA que van causar la interrupció del fàrmac d'estudi. El nombre d'interrupcions es considera alt i suggereix que el tractament de combinació es tolera malament. La combinació de nivolumab amb ipilimumab ha demostrat benefici en SLP en relació amb la monoteràpia amb nivolumab només en pacients amb tumor de baixa expressió de PD-L1.

Durant l'avaluació de la EMA es fa constar la preocupació per la greu toxicitat de la combinació de nivolumab + ipilimumab (independentment de l'expressió de PD-L1).

Tanmateix, el CHMP considera que els beneficis de nivolumab en combinació amb ipilimumab en termes de SLP en pacients amb melanoma metastàtic són més grans que els riscos. Per tant, el CHMP considera que la relació benefici-risc és positiva.

Segons es recomana a fitxa tècnica, abans d'iniciar el tractament amb la combinació, cal avaluar acuradament les característiques individuals del pacient i del tumor, tenint en compte el perfil d'eficàcia i seguretat observats amb la combinació en relació amb la monoteràpia amb nivolumab.

6.2.- Precaucions d'ús en casos especials

Precaucions

S'han produït reaccions adverses immunomediades amb més freqüència quan s'utilitza nivolumab en combinació amb ipilimumab que quan s'utilitza nivolumab en monoteràpia. La majoria de les reaccions adverses immunomediades milloren o es resolen amb un maneig adequat, incloent la iniciació del tractament amb corticosteroides i les modificacions del tractament.

També s'han notificat reaccions adverses cardíaques i embolisme pulmonar amb el tractament de combinació. Els pacients s'han de monitorar de forma continuada per detectar reaccions adverses cardíaques i pulmonars així com signes clínics, símptomes, alteracions dels valors de laboratori que indiquen alteracions d'electròlits, deshidratació prèvia i periòdicament durant el tractament. Nivolumab en combinació amb ipilimumab s'ha d'int interrompre si es produeixen reaccions adverses cardíaques i pulmonars greus recurrents o que siguin potencialment mortals.

Els pacients s'han de monitorar forma continuada (com a mínim fins a 5 mesos després de l'última dosi) ja que es pot produir una reacció adversa amb nivolumab o amb nivolumab en combinació amb ipilimumab en qualsevol moment durant o després de la suspensió del tractament.

Davant la sospita de reaccions adverses immunomediades, s'ha de realitzar una avaluació adequada per confirmar aquesta etiologia o excloure altra causa. D'acord a la gravetat de les reaccions adverses, s'ha de suspendre el tractament amb nivolumab o nivolumab en combinació amb ipilimumab i s'han d'administrar corticosteroides. Si es fa servir immunosupressió amb corticosteroides per tractar una reacció adversa, s'ha d'iniciar una reducció progressiva de la dosi almenys d'1 mes de durada fins que

s'observi millora. Una disminució ràpida de la dosi pot provocar un empitjorament o recurrència de la reacció adversa. S'ha d'afegir tractament immunosupressor sense corticosteroides si s'observa un empitjorament o no es produeix una millora.

Nivolumab o nivolumab en combinació amb ipilimumab no s'han de reiniciar mentre el pacient estigui rebent dosis immunosupressores de corticosteroides o un altre tractament immunosupressor. S'han d'utilitzar antibiòtics profilàctics per prevenir l'aparició d'infeccions oportunistes en pacients que reben tractament immunosupressor.

Nivolumab o nivolumab en combinació amb ipilimumab s'han de suspendre de forma permanent si es produeix qualsevol reacció adversa immunomediada greu, recurrent i davant qualsevol reacció adversa immunomediada que pugui ser potencialment mortal.

A continuació s'indiquen les reaccions immunomediades descrites amb nivolumab i que requereixen monitoratge:

- Colitis: controlar diarrea i a altres símptomes relacionats amb la colitis, com dolor abdominal i presència de moc o sang a la femta.
- Pneumonitis immunorrelacionada: pneumonitis greu o malaltia pulmonar intersticial
- Hepatitis: detecció de signes i símptomes d'hepatitis, com elevacions de transaminases i bilirubina total.
- Nefritis o insuficiència renal: precaució davant d'un augment asimptomàtic de la creatinina sèrica.
- Endocrinopaties greus, incloent hipotiroïdisme, hipertiroïdisme, insuficiència suprarenal, hipòfisis, diabetis mellitus, i cetoacidosis diabètica. Cal avaluar els canvis en la funció tiroïdal, fatiga, cefalea, canvis en l'estat mental, dolor abdominal, hàbits intestinals inusuals i hipotensió o símptomes no específics que es poden semblar a altres causes com metàstasis cerebrals o una altra malaltia subjacent.
- Erupció cutània.

Es recomana consultar la fitxa tècnica per a les recomanacions específiques davant cadascuna de les reaccions adverses.

Contraindicacions

Hipersensibilitat als principis actius o als excipients.

Interaccions

Nivolumab és un anticòs monoclonal humà, i per tant no s'han realitzat estudis d'interaccions farmacocinètiques. Atès que els anticòs monoclonals no es metabolitzen per enzims del citocrom P450 (CYP) o altres enzims metabolitzadors de medicaments, no es preveu que ni la inhibició ni la inducció d'aquests enzims per medicaments administrats de forma conjunta, afecti la farmacocinètica de nivolumab.

Immunosupressió sistèmica:

S'ha d'evitar la utilització de corticosteroides sistèmics i altres immunosupressors abans de començar tractament amb nivolumab degut a la seva potencial interferència amb l'activitat farmacodinàmica. No obstant, es poden utilitzar corticosteroides sistèmics i altres immunosupressors després de començar el tractament amb nivolumab per tractar les reaccions adverses immunomediades. Els resultats preliminars mostren que la immunosupressió sistèmica després del començament del tractament amb nivolumab no sembla afectar a la resposta de nivolumab.

Ús de nivolumab en pacients amb melanoma amb una ràpida progressió de la malaltia
S'ha de tenir en compte que l'efecte de nivolumab pot aparèixer amb cert retard abans d'iniciar el tractament en pacients la malaltia dels quals progressa ràpidament

Precaucions específiques de la malaltia

Es van excloure dels assajos clínics de nivolumab o nivolumab en combinació amb ipilimumab, els pacients amb un ECOG \geq 2, metàstasis cerebrals actives o malaltia autoimmune, i pacients que haguessin rebut immunosupressors sistèmics abans de la seva inclusió a l'assaig. Es van excloure dels assajos clínics de melanoma, els pacients amb melanoma ocular/uveal. A més, es van excloure pacients de l'assaig CA209037, que havien tingut una reacció adversa Grau 4 relacionada amb el tractament anti-CTLA-4.

Davant l'absència de dades, nivolumab s'ha d'utilitzar amb precaució en aquestes poblacions, després de valorar acuradament el potencial risc / benefici de forma individual a cada pacient.

En comparació amb nivolumab en monoteràpia s'ha establert un augment de la SLP per la combinació de nivolumab amb ipilimumab, només en els pacients amb baixa expressió de PD-L1 en el tumor. Abans d'iniciar el tractament amb la combinació, s'aconsella als prescriptors que avaluïn acuradament tant als pacients individualment com les característiques del tumor, tenint en compte els beneficis observats i la toxicitat de la combinació pel que fa a nivolumab en monoteràpia

7.- ÀREA ECONÒMICA

7.1.- Cost tractament. Cost incremental

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels fàrmacs (sense aprofitament de vials).

Nom	Nivolumab+ ipilimumab	Nivolumab	Pembrolizumab	Dabrafenib + trametinib*	Vemurafenib + cobimetinib	Encorafenib+ Binimetinib
Preu unitari (PVL +IVA-RD)	Nivolumab: Vial 100 mg = 1.370,85 € Vial 40 mg = 548,34€ Ipilimumab Vial 200 mg = 16.354 € Vial 50 mg = 4.088,54 €	Vial 100 mg = 1.370,85€ Vial 40 mg = 548,34€€	Vial 50mg = 1.715,25 €	Dabrafenib comp 75 mg = 55,6 € Trametinib 2 mg = 222€	Vemurafenib comp 240 mg = 39,7€ Cobimetinib comp 20 mg = 88,5€	Encorafenib comp 75 mg = 38,14 € Binimetinib 15 mg = 38,14 €
Posologia	Nivolumab 1mg/kg/3 setmanes + Ipilimumab 3 mg/kg/3 setmanes (4 dosis). Seguit de nivolumab 240 mg c/14	240 mg c/14 d	200 mg c/3 setmanes	Dabrafenib 150 mg/12h Trametinib 2 mg/24h	Vemurafenib 960 mg/12h Cobimetinib 60 mg/dia d1-21 c/28d	Encorafenib 450 mg/24h Binimetinib 45 mg/12h
Preu / cicle Preu / 28 dies	Dosi Inducció 1.096,68€ (2 vials nivo 40 mg) + 16.354€ (1 vial ipi 200 mg) = 17.450,7€ c/21 dies durant 4 cicles Cost 28 dies (fase inducció)= 23.273 € Dosi manteniment 3.290,04€ c/14d Cost 28 dies (manteniment) = 6.580 €	3.290,04€ c/ cicle 14 dies Cost 28 dies = 6.580 €	6.861 € (4 vials) c/21 dies Cost 28 dies = 9.148 €	12.443 €/cicle 28 dies Cost 28 dies = 12.443 €	14.468 €/cicle 28 dies Cost 28 dies = 14.468 €	12.815 €/cicle 28 dies Cost 28 dies = 12.815 €
Cost tractament complet (€)^a	131.154 €	48.645 €	82.332 €	146.649 €	189.892 €	204.582 €

^aCàlculs realitzats per un pacient de superfície corporal 1,7 kg/m² o pes corporal de 65 kg.

El preu del tractament complet es calcula tenint en compte les SLP dels diferents assaigs clínics pivot: 11,5 mesos per la combinació nivolumab + ipilimumab i 6,9 mesos per nivolumab en monoteràpia (estudi Checkmate 067), 8,4 mesos per pembrolizumab (estudi Keynote006), 11 mesos per dabrafenib + trametinib (estudi COMBI-D) 12,25 mesos per vemurafenib + cobimetinib (estudi coBRIM) i 14,9 mesos per encorafenib + binimetinib (estudi COLUMBUS).

7.2.- Cost Incremental i Eficàcia Incremental

Dades NICE³⁰:

La relació cost-efectivitat incremental (ICER) per nivolumab més ipilimumab en comparació amb pembrolizumab (comparador de major rellevància clínica pel NICE) és probable que sigui menor de 30.000£ per any de vida ajustat per qualitat guanyat (AVAQ), tenint en compte els acords econòmics confidencials del NHS.

Dades SMC³¹:

El laboratori va presentar un anàlisi de cost-utilitat comparant nivolumab amb ipilimumab respecte ipilimumab en monoteràpia o pembrolizumab en monoteràpia com a tractament de primera línia en pacients amb melanoma avançat. Estimen un cost de 99.576£ per 26 setmanes de tractament amb ipilimumab+nivolumab. Indiquen la presència de descomptes directes per ambdós fàrmacs però per motius de confidencialitat les dades econòmiques no són públiques.

Dades pròpies:

Es fa l'estimació d'acord als resultats d'SLP per a la població global de l'estudi pivot CheckMate067 .

Paràmetre d'eficàcia	Diferència en SLP	Preu incremental	Preu per pacient i mes lliure de progressió guanyat	Cost per pacient i any lliure de progressió guanyat
SLP Nivolumab+ipilimumab envers nivolumab*	11.5 vs 6.9 mesos = 4.6 mesos	82.509€**	17.936€	215.240€

*preu incremental envers nivolumab. L'estudi estava dissenyat per a comparar nivolumab+ipilimumab envers ipilimumab. La comparació amb nivolumab en monoteràpia era exploratòria.

** Preu incremental considerant SLP dels grups nivolumab+ipilimumab i nivolumab en monoteràpia a l'assaig CheckMate 067.

7.3.- Impacte pressupostari

Segons les estimacions de GLOBOCAN⁴, el nombre de casos nous de melanoma diagnosticats al 2015 i al 2020 a Espanya oscil·len entre els 5199 i els 5528. Considerant que la població de Catalunya suposa un 16% de la espanyola, suposaria uns 832-885 casos nous (promig 858 pacients).

Aproximadament el 82-85% dels pacients amb melanoma debuten amb malaltia localitzada, 10-13% amb malaltia regional i el 2-5% amb malaltia metastàtica^{5,28}. A aquest percentatge cal afegir aquells pacients que desenvoluparan metàstasi al llarg de l'evolució del seu melanoma.

D'altra banda, dels pacients amb melanoma maligne no reseccable estadi III o IV, segons l'experiència clínica a Catalunya, entre el 10-20% dels pacients no són aptes per a la quimioteràpia i per tant no reben tractament actiu en l'entorn de primera línia. El 80-90% restant reben tractament de primera línia i una petita proporció dels pacients són inclosos en assaigs clínics.

- ≈20% metastàtics= 171 pacients
- 80-90% Candidats a QT 1a línia= 137-154 pacients

Núm. pacients / any	Cost incremental / pac	Impacte econòmic anual
137-154 pacients	82.509€	11.303.733 € - 12.706.386 €

BIBLIOGRAFIA

1. AEMPS. Fitxa tècnica d' OPDIVO [Internet]. [març 2017] http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf
2. AEMPS. Fitxa tècnica de YERVOY [Internet]març 2017]. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf
3. Informe EPAR Opdivo
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003985/human_med_001876.jsp&mid=WCo0b01ac058001d124
4. 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>, Accés març 2017.
5. Las cifras del cancer en España 2016, SEOM (Sociedad Española de OncologíaMédica). Disponible a:
http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf
6. Marcos-Gragera R, Cardó X., Galceran J, Ribes J, Izquierdo A i Borràs J, Incidencia del càncer en Catalunya, 1998-2002. Med Clin (Barc). 2008;131(Supl 1):4-10
7. http://cancer.gencat.cat/ca/professionals/estadistiques/incidencia/#FW_bloc_593427f5-196c-11e4-b586-000c29cdf219_3
8. Fitxes tècniques de Cobimetinib, Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib, Pembrolizumab[Internet] [març 2017]
<https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
9. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844505> (checkmate 067)
10. Larkin J1, Chiarion-Sileni V, Gonzalez RN Engl J Med. Combined Nivolumab and ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. 2015 Jul 2;373(1):23-34.
11. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709684>
12. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01927419> (checkmate 069)
13. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Nov;17(11):1558-1568.
14. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med. 2015 May 21;372(21):2006-17
15. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01024231_fase_1

16. Hodi, F.S., O'Day, S.J., McDermott, D.F., et al., Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*. 363(8): p. 711-723
17. Robert C, Thomas L, Bondarenko I. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2517-26
18. Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9839):358–365
19. Robert C, Thomas L, Bondarenko I. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2517-26
20. Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9839):358–365
21. Chapman PB, Hauschild A, Robert C. Phase III randomized, open-label, multicenter trial (BRIM3) comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine (DTIC) in patients with ^{V600E}BRAF-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 29: 2011
22. Robert C., Long G, Brady B., et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):320-30.
23. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L. et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2521-32.
24. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C. et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):908-18.
25. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17(9):1248-60
26. D'Angelo S, Larkin J, Sosman J et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis *J Clin Oncol* 35, n°2 (Jan2017) 226-235
27. [Schadendorf D](#), [Larkin J](#), [Wolchok J](#) et al. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *Eur J Cancer*. 2017 Sep;82:80-91
28. <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/avaluacio-harmonitzacio-farmacoterapeutica/phf-mhda/informes/>[accés febrer 2016]

- Consell Assessor de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA). Ipilimumab. Tractament de segona línia de pacients amb melanoma irresecable o metastàtic avançat. Barcelona. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya;2013
- Consell Assessor de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA). Nivolumab. Tractament en monoteràpia de pacients adults amb melanoma avançat (irresecable o metastàtic). Barcelona. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016
- Consell Assessor de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA). Pembrolizumab. Tractament en monoteràpia de pacients adults amb

- melanoma avançat (irresecable o metastàtic). Barcelona. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016
- Consell Assessor de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (CAMHDA). Cobimetinib en combinació amb vemurafenib per al tractament del melanoma metastàtic amb mutació BRAF V600. Barcelona. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.
 - Consell Assessor de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (CAMHDA). Trametinib en combinació amb dabrafenib per al tractament del melanoma metastàtic amb mutació BRAF V600. Barcelona. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.
 - Consell Assessor de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (CAMHDA). Ipilimumab per al tractament de pacients amb melanoma avançat (irresecable o metastàtic) prèviament no tractats. Barcelona. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.
29. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol* 35: 2017
30. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2015) 26 (suppl 5): v126-v132
31. <http://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma/Cutaneous-Melanoma/eUpdate-Treatment-Recommendations>
32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma version 1.2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf [accés febrer 2016]
33. Berrocal A, Arance A, Espinosa E, et al. SEOM guidelines for the management of Malignant Melanoma 2015. *Clin Transl Oncol* (2015) 17:1030-1035
34. Garbe C, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer*. 2016;63:201-17.)
35. NICE: <https://www.nice.org.uk/Guidance/TA400>
36. Scottish Medicines Consortium. https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1187_16_nivolumab_Opdivo_with_ipilimumab_for_melanoma
37. Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/> o <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>