

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

NIVOLUMAB (OPDIVO ®) EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE TRAS RESECCIÓN DEL MELANOMA CON ALTO RIESGO DE RECAÍDA (ESTADIOS IIIB-IV)

1. RESUMEN

El melanoma es el tumor cutáneo con mayor mortalidad (1). Según datos del informe de SEOM sobre la situación del cáncer en España, se diagnosticarían al año 5186 casos de melanoma (2)

Desde 2010, los conocimientos de su biología molecular y la regulación del sistema inmune, han llevado a la aprobación de varios fármacos que impactan en la supervivencia de los pacientes con melanoma metastásico. Sin embargo, estos tratamientos no pueden considerarse, aún, curativos, y según la ficha técnica de cada uno de los tratamientos a día de hoy aprobados (terapias dirigidas e inmunoterapia), estos deben aplicarse hasta progresión, muerte o toxicidad inaceptable, con el impacto que ello tiene para pacientes y sistema sanitario. Es por ello que trasladar los tratamientos oncológicos eficaces en el escenario metastásico, que son tratamientos crónicos, a un escenario adyuvante potencialmente curativo y a tiempo cierto, tiene beneficios fuera de toda duda desde una perspectiva médica y social.

Hasta la fecha, solo se disponía de interferón a altas dosis para el tratamiento adyuvante del melanoma, estando muy discutida su eficacia dado su escaso balance beneficio/riesgo (3)

2. TÍTULO: NIVOLUMAB (OPDIVO ®) EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE TRAS RESECCIÓN DEL MELANOMA CON ALTO RIESGO DE RECAÍDA (ESTADIOS IIIB-IV)

3. FECHA DE EVALUACIÓN: 15 DICIEMBRE 2018. PRIMERA CORRECCIÓN FECHA 6-2-2019

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico: nivolumab

4.1.2. Nombre comercial: Opdivo ®

4.1.3. Estructura química: nivolumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano IgG4 dirigido contra la proteína linfocitaria PD-1 (programmed death receptor 1)

4.1.4. Indicación clínica evaluada: melanoma estadio IIIB-IIIC-IVM1A-B-C (según clasificación AJCC 7) completamente resecaados en adyuvancia

- 4.1.5. Laboratorio: BMS
- 4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC: agente antineoplásico
- 4.1.7. Vía de administración: intravenosa
- 4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia): hospitalaria
- 4.1.9. Presentaciones y precios: - Cada ml de concentrado contiene 10 mg de nivolumab. Un vial de 4 ml contiene 40 mg de nivolumab. Un vial de 10 ml contiene 100 mg de nivolumab. Un vial de 24 ml contiene 240 mg de nivolumab (4).

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción: ver punto 4.1.3

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación.

Tanto la FDA como la EMA han aprobado nivolumab adyuvante en adultos con melanoma con afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica que hayan sido sometidos a resección completa (4)

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación). Nivolumab se administra a dosis de 3 mg/kg IV en 30-60 min cada 14 días, hasta recaída, toxicidad intolerable o un máximo de un año. No precisa de premedicación (4)

4.2.4. Farmacocinética: nivolumab tienen biodisponibilidad del 100% al ser administrados por vía intravenosa. La dosis se ajusta por peso en kilos, y no se permite la reducción de la misma por toxicidad. Existe evidencia de que la dosis fija (240 mg/14 días) tiene las mismas propiedades farmacocinéticas que la dosis ajustada por peso, si bien en el ensayo pivotal la dosis usada era de 3 mg/kg.

Parece lógico que, en caso de 80 Kg o más se pueda usar 240 mg, y en casos de menos de 80 kg se pueda usar 3 mg/kg, en búsqueda de eficiencia, si bien en el contexto adyuvante no hay ensayos publicados hasta la fecha con dosis fija, a la espera del ensayo CA209-915, que utiliza en su rama control la dosis fija de 480 mg mensual (5).

Para detalles más precisos sobre farmacocinética y metabolismo, se recomienda acceder a la fichas técnica de, disponible de forma libre en la página de la EMA (4)

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

Ensayo CA209-238: NCT02388906

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

Tabla 1. Resumen del diseño del estudio CA209-238: NCT02388906

Referencias:

- **Primera comunicación: NEJM 2017 (6)**
- **Última actualización de SLR: ASCO 2018 (7)**

Resumen del ensayo:

Tipo de ensayo clínico: fase III aleatorizado, doble ciego, en pacientes adultos diagnosticados de melanoma estadio IIIB-IIIC-IVM1A-M1B-M1C (clasificación AJCC 7) resecaados completamente

La primera comunicación del ensayo clínico CA209-238 se realizó simultáneamente en el congreso ESMO 2017 y en la publicación de Weber et al en NEJM (6). En términos de eficacia, nos referiremos a la última actualización disponible, comunicada en ASCO 2018 (7)

Nº de pacientes: 906 (453 en cada rama)

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control: nivolumab 3 mg/kg IV cada 14 días x 1 año versus ipilimumab 10 mg/Kg IV cada 21 días x 4 dosis seguido de 10 mg/kg cada 12 semanas hasta un año.

Duración del tratamiento: un año o hasta: recaída, muerte, toxicidad inaceptable o retirada de consentimiento por parte de paciente.

Objetivos:

- objetivo principal: supervivencia libre de recaída (SLR) evaluada por el investigador, entendida como primera recurrencia (local o adistancia), nuevo melanoma o muerte.

- objetivos secundarios: supervivencia global (SG), SLR según expresión de PD-L1, seguridad, calidad de vida, y tiempo libre de metástasis

Principales criterios de inclusión y de exclusión:

- Criterios de inclusión: pacientes adultos o al menos con 15 años de edad con melanoma cutáneo, acral o mucoso estadio IIIB-IIIC-IVM1A-M1B-M1C resecaados completamente, con ECOG 0-1. La inclusión era independiente del estado de BRAF.
- Criterios de exclusión: pacientes con melanoma ocular, pacientes con corticoterapia crónica

Análisis estadístico: se asumió que, con la población incluida, para un valor de $p < 0.05$ (bilateral), se conseguiría demostrar una HR de 0.75 de nivolumab frente a ipilimumab (6)

-Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco

La principal fortaleza del estudio está en que nivolumab se compara, en una población de muy alto riesgo, frente a un comparador activo: ipilimumab 10mg/kg demostró aumento de supervivencia libre de recaída y global frente a placebo en el estudio de la EORTC (8) para melanoma estadio III resecaado.

La principal debilidad, es que aún no disponemos de datos de supervivencia global. No

obstante, y como en el apartado de la toxicidad describiremos, incluso en el hipotético caso de que en un futuro nivolumab no demuestre superioridad en supervivencia global frente a ipilimumab en este contexto, los datos de toxicidad netamente favorables a nivolumab frente a ipilimumab harían que estuviéramos ante una estrategia más eficiente, ya que tendríamos misma supervivencia con mejor calidad de vida (si se demuestra en el objetivo secundario de QOL) ante un fármaco que ya demostró aumento de supervivencia frente a placebo.

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio CA209-238: NCT02388906				
Referencias: Weeber et al ASCO 2018 (7)				
Variable	Fármaco/Régimen en investigación nivolumab	Fármaco/Régimen control ipilimumab	p	HR
Variable principal: SLR (meses, en mediana, IC 95%)	30.8 (30.8-NA)	24.1 (16.6-NA)	<0.0001	0.66 (0.54-0.81)
Variable principal: SLR (en % a los 12-24 meses)	70-63	60-50	-	-
Variables secundarias: SG (meses, en mediana)	NA	NA	-	-
Muertes (N)	0 muertes	5 muertes	-	-
Variable secundaria: supervivencia libre de metástasis a distancia (en % a los 12-24 meses)	80-71	73-64	-	-
Toxicidad: ver tabla 3				
Análisis por subgrupos				
Ver figuras 2 y 3				

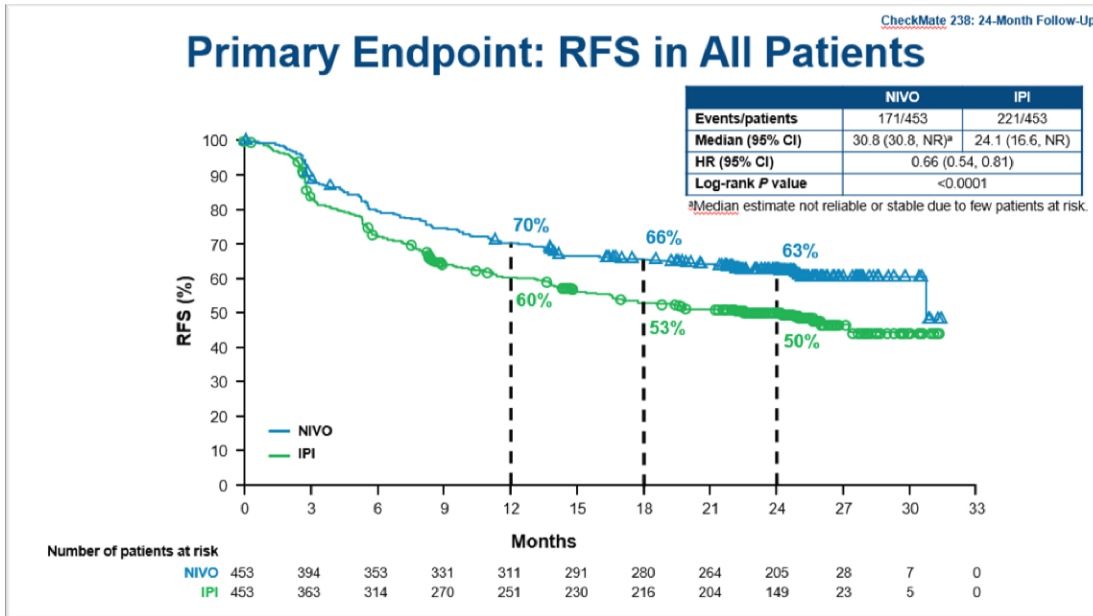


Figura 2: supervivencia libre de enfermedad, actualizada en presentación de junio 2018 (Weber et al ASCO 2018 (7))

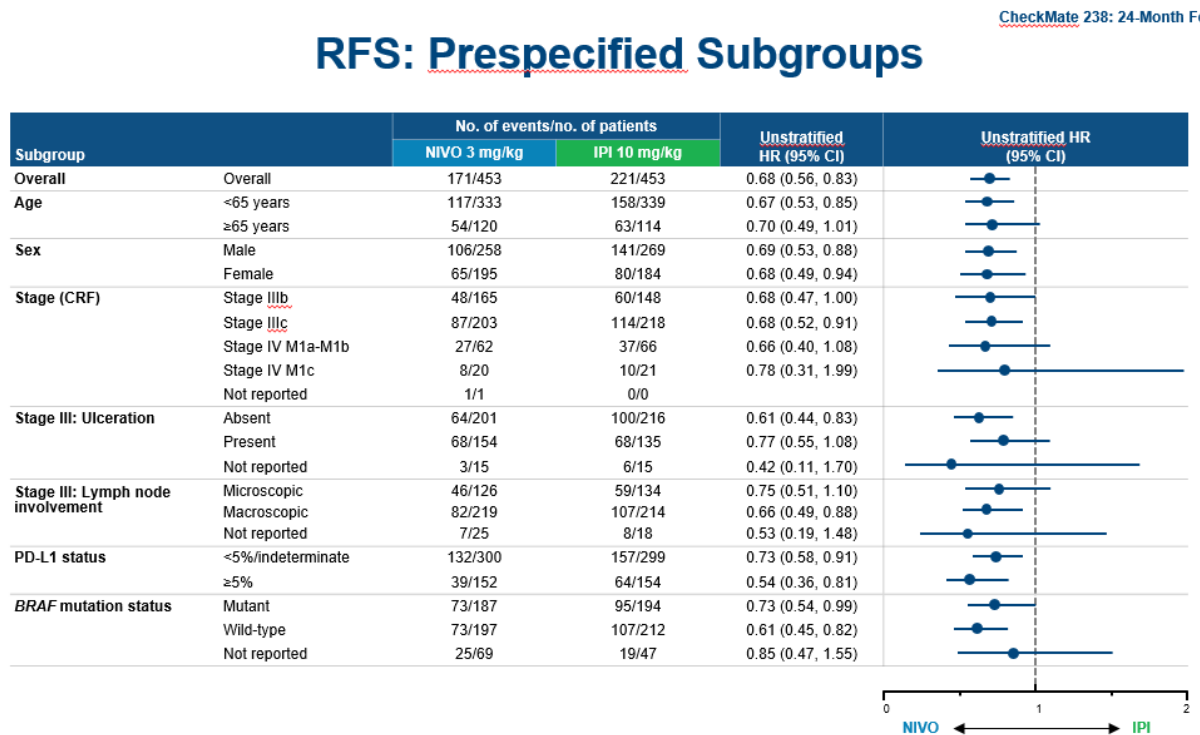


Figura 3: análisis de subgrupos para el objetivo principal, SLE, en el que se demuestra beneficio para la combinación en todos los subgrupos de interés pronóstico, incluyendo estado de BRAF y expresión de PD-L1 Tomado de (Weber et al ASCO 2018 (7))

Un aspecto de especial relevancia en la adyuvancia es la evaluación de la toxicidad. No debemos olvidar que, si bien por una parte el melanoma de alto riesgo de recaída es motivo suficiente para el abordaje adyuvante, un porcentaje nada desdeñable de pacientes pudieran estar curados sólo con cirugía, por lo que al contrario que en la enfermedad metastásica (en la que la muerte es casi una certeza si no hay tratamiento), en el caso de la enfermedad adyuvante estamos tratando riesgos, y por ello la toxicidad es muy relevante.

En el estudio CA209-238 nivolumab se comparó con un tratamiento, ipilimumab 10mg/kg, que venía de demostrar una muy alta tasa de efectos secundarios G3-4, con incluso 5 muertes tóxicas en el ensayo de la EORTC (8).

La tabla 3 muestra los efectos secundarios más relevantes de nivolumab frente a ipilimumab en el ensayo CA209-238, en la que se puede ver que el perfil de seguridad es netamente favorable a nivolumab.

Table 2. Adverse Events.*

Event	Nivolumab (N = 452)		Ipilimumab (N = 453)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients with event (percent)</i>			
Any adverse event	438 (96.9)	115 (25.4)	446 (98.5)	250 (55.2)
Treatment-related adverse event†	385 (85.2)	65 (14.4)	434 (95.8)	208 (45.9)
Fatigue	156 (34.5)	2 (0.4)	149 (32.9)	4 (0.9)
Diarrhea	110 (24.3)	7 (1.5)	208 (45.9)	43 (9.5)
Pruritus	105 (23.2)	0	152 (33.6)	5 (1.1)
Rash	90 (19.9)	5 (1.1)	133 (29.4)	14 (3.1)
Nausea	68 (15.0)	1 (0.2)	91 (20.1)	0
Arthralgia	57 (12.6)	1 (0.2)	49 (10.8)	2 (0.4)
Asthenia	57 (12.6)	1 (0.2)	53 (11.7)	4 (0.9)
Hypothyroidism	49 (10.8)	1 (0.2)	31 (6.8)	2 (0.4)
Headache	44 (9.7)	1 (0.2)	79 (17.4)	7 (1.5)
Abdominal pain	29 (6.4)	0	46 (10.2)	1 (0.2)
Increase in ALT level	28 (6.2)	5 (1.1)	66 (14.6)	26 (5.7)
Increase in AST level	25 (5.5)	2 (0.4)	60 (13.2)	19 (4.2)
Maculopapular rash	24 (5.3)	0	50 (11.0)	9 (2.0)
Hypophysitis	7 (1.5)	2 (0.4)	48 (10.6)	11 (2.4)
Pyrexia	7 (1.5)	0	54 (11.9)	2 (0.4)
Any adverse event leading to discontinuation	44 (9.7)	21 (4.6)	193 (42.6)	140 (30.9)
Treatment-related adverse event leading to discontinuation	35 (7.7)	16 (3.5)	189 (41.7)	136 (30.0)

Tabla 3: comparación de efectos secundarios de nivolumab e ipilimumab en el ensayo CA209-238 (6) Como puntos a destacar:

- 14.4% de efectos grado 3-4 relacionados con nivolumab frente a 45.9% con ipilimumab
- 7.7% de tasa de abandonos por toxicidad de nivolumab frente a 41.7% con ipilimumab
- El efecto diferencial más destacable quizá sea el hipotiroidismo de nivolumab, ligeramente superior que con ipilimumab (10.8 vs 6.8%)

Un aspecto importante es la calidad de vida de los pacientes. Nivolumab, en el ensayo CA209-238, no provocó un empeoramiento de calidad de vida significativo en las escalas EQ-5D utility index, EQ-5D VAS y EORTC QLC-C3. Así mismo, la

supervivencia libre de metástasis a distancia, aunque el potencial de este end-point surrogado es difícil de valorar, fue de forma descriptiva mayor con nivolumab que con ipilimumab (HR 0.73) sin que sepamos aún si esto se traduce en mejor calidad de vida o mejor supervivencia global (6)

4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

El ensayo clínico cumple con su objetivo principal (SLE) estando pendiente de su objetivo secundario más importante, la SG. El hecho de que ambos grupos de pacientes se encuentren balanceados, refuerza la validez interna del estudio, por lo que al menos en su objetivo principal, los datos pueden ser extrapolables a la población general que cumplan los mismos criterios de inclusión del estudio. Por tanto, en ausencia de contraindicación, un paciente de estas características debería beneficiarse de nivolumab.

Un punto fuerte es que nivolumab consigue su objetivo principal frente a un comparador, ipilimumab, que ya se demostró activo frente a placebo que es a su vez más tóxico.

Por otra parte, un año de nivolumab sería, asumiendo que este beneficio se trasladara a un mayor aumento de SG, mucho más coste-efectivo que el tratamiento continuado del mismo fármaco en enfermedad metastásica.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Debido a que sólo existen hasta la fecha un estudio publicado en revistas con revisión por pares con este tratamiento no existen revisiones sistemáticas con metaanálisis, sobre la utilidad de nivolumab en adyuvancia.

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

Las guías SEOM de melanoma más actualizada de 2017 no incorporaban recomendaciones en la adyuvancia con los nuevos tratamientos (9). Lo mismo se puede decir de las guías clínicas ESMO (10). Es esperable que, en próximas ediciones de estas guías, se incorporen recomendaciones al respecto.

Las guías NCCN del manejo del melanoma, en su versión de 2018 (v3), recomiendan este mismo tratamiento en adyuvancia en melanoma estadio IIIB-C (11)

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Actualmente cuenta con indicación en adyuvancia en melanoma IIIA-B-C resecao BRAF mutado la combinación de dabrafenib + trametinib (12). No existe comparación directa, y además en el ensayo de la combinación de terapia dirigida se incluían pacientes estadios IIIA y no se incluían pacientes con estadio IV (situación contraria para ambos grupos en el ensayo CA209-238), por lo que las comparaciones han de hacerse, más si cabe en este caso, con cuidado. Teniendo en cuenta estas limitaciones, la tabla 4 recoge las principales diferencias de ambas estrategias de acuerdo a los resultados principales de los estudios CA209-238 en el subgrupo de melanoma BRAF mutado y en ensayo COMBI-AD de la combinación de dabrafenib+trametinib (13).

Dado que además, el comparador del estudio COMBI AD era el placebo, comparar HRs no sería ajustado (si bien cualquier comparación indirecta no lo es).

	Fármaco en evaluación: nivolumab Subgrupo BRAF mutado* (7)	Fármaco 2: dabrafenib + trametinib. Población global del estudio.(13)
SLR (mediana, IC 95%)	30.8 (30.8-NA)	NA (NA-NA)
% Libres de recaída a los 12-24 meses	68-62	88-67
% toxicidad G3-4*	14.4%	41
% abandonos por toxicidad*	7.7	26

*Nota: No disponible datos de toxicidad de nivolumab en subgrupo de BRAF mutado, aunque se asume que no debería cambiar en población global ya que no hay demostración de que el estado de BRAF influya en la toxicidad de la inmunoterapia.

Pembrolizumab, a fecha de la re-escritura de este informe, cuenta con aprobación para adyuvancia en melanoma.

Brevemente, el ensayo KEYNOTE-054, incluía pacientes con melanoma estadios IIIA (con afectación >1 mm si era sólo el ganglio centinela)-B-C resecaados a los que se aleatorizaba a recibir pembrolizumab 200 mg dosis total cada 3 semanas IV frente a placebo durante un año, demostrando una superioridad en términos de supervivencia libre de recaída a favor de pembrolizumab frente a placebo (HR 0.57) (14): Las poblaciones IIIB-IIIC, incluidas ambas en los estudios, podrían ser comparadas de forma indirecta (con todas las cautelas), como muestra la figura 4, arrojando una práctica "igualdad" entre ambos fármacos en estas subpoblaciones. Por tanto, si pembrolizumab estuviera disponible, y ante la práctica imposibilidad de que se haga un ensayo comparativo entre ambos anti PD-1 en este contexto (y quizá en ningún otro contexto de la oncología, a pesar del interés que tendría desde un punto de vista socioeconómico), en estadio IIIB-C el criterio de elección de uno u otro debería ser puramente económico.

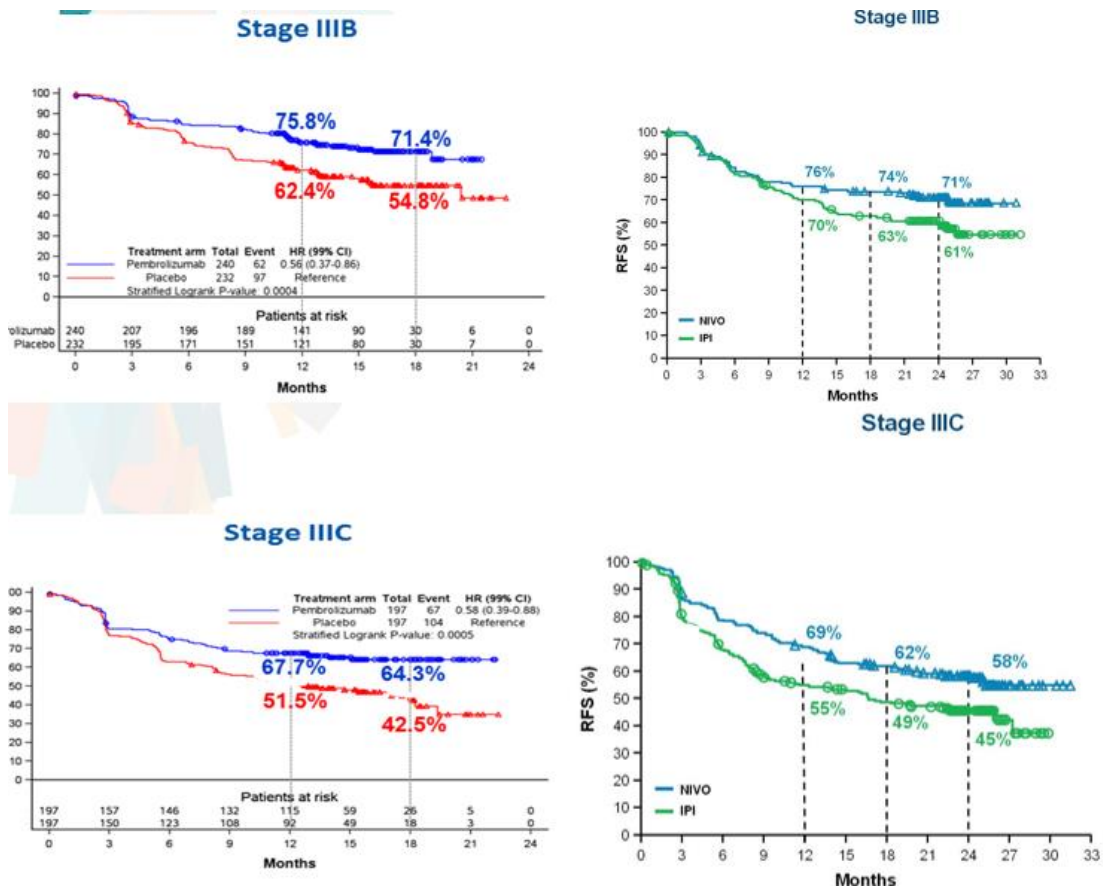


Figura 4: a la izquierda pembrolizumab vs placebo en estadios IIIB y IIIC, y a la derecha nivolumab para los mismos subgrupos. Tomado de Eggermont et al AACR 2018 (15) y Weber et al ASCO 2018 (7)

Dos de las dudas a la que nos enfrentamos, y que no es respondida en la ficha técnica de nivolumab ni de pembrolizumab, es qué clasificación usar (AJCC 7, la de los ensayos, o AJCC8, la vigente actualmente) y, en el caso de nivolumab, qué sucede con los estadios IIIA, no incluidos en el ensayo CA209-238.

De acuerdo a ambas fichas técnicas, se considera la adyuvancia en melanoma con afectación de ganglios linfáticos, pero no se detiene en especificar la clasificación usada ni la carga tumoral en los casos de un solo ganglio afecto (en el ensayo KEYNOTE-054 de pembrolizumab, en este caso era imprescindible que hubiera afectación de más de 1 mm)

Esto puede generar confusión entre los médicos que se encuentren ante un paciente con un melanoma estadio IIIA y no sepan qué clasificación usar. Sabemos que, usando ambas clasificaciones (7 vs 8), el beneficio de pembrolizumab se mantendría, estando aún pendientes de conocer si esta traslación se daría en el caso de nivolumab. Por otra parte, un melanoma de 0.8 mm al que se haga un ganglio centinela y tenga una agrupación de células muy pequeña (menor por ejemplo de 0.1 mm), es un paciente "con afectación ganglionar", si atendemos a la ficha técnica, IIIA según la clasificación AJCC8 (también lo sería para la 7) y sin embargo no estar representado en ninguno de los ensayos de adyuvancia. Estos pacientes tienen además un excelente pronóstico sólo con la cirugía, por lo que el riesgo (y costo) de una adyuvancia quizá no esté justificado. Por tanto, sería sensato que, en los casos IIIA que sean definidos por la mera presencia del ganglio centinela afecto, exijamos al

menos, para el uso eficiente de nivolumab (para el cual ya estamos haciendo una extrapolación de los datos de pembrolizumab), que tuviera más de 1 mm de invasión.

4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

Ver apartado 4.3.5

4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado

Este tratamiento es aplicable a pacientes con melanoma estadio IIIB-C-IV resecado independientemente de BRAF o de PD-L1, sin diferencias entre los subgrupos, por lo que no hay marcador discriminatorio.

4.6.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

Según SEOM, la incidencia anual de melanoma en España serían en torno a 5186 casos (2). La proporción de melanomas estadios III en distintas series de casos españolas, y en el registro de la Academia Española de Dermatología y Venereología se sitúa en torno a 3-4%, lo cual nos daría una cifra aproximada de 155-207 nuevos casos al año (16)

4.6.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

Un paciente que, no teniendo contraindicaciones formales para la adyuvancia con nivolumab, tendría un 30% de probabilidades de tener una recaída al año si recibiera nivolumab. Dado que no hay estudio directo comparando con placebo, podemos hacer la extrapolación de cuál sería la probabilidad de recaída sin tratamiento al año en pacientes sólo sometidos a cirugía, al menos en estadio III, usando dos datos:

- % de recaída al año con la rama placebo del estudio KEYNOTE054 (pembrolizumab vs placebo) en los estadios IIIB y IIIC (los comparables al estudio CA209-238) (15): 38-49%
- Comparación indirecta en melanoma estadio IIIB-C de ensayo CA209-238 tratados con nivolumab frente a pacientes de mismo grupo que han recibido placebo en los estudios que usan ipilimumab como comparador activo: 51% de recaídas al año (17).

Por tanto, en términos de SLR, el tratamiento con nivolumab aportaría una ganancia de hasta un 21% de menos pacientes en recaída al año. Teniendo en cuenta que una recaída, sobre todo si es metastásica irreseccable, obliga a un tratamiento que puede ser indefinido en la mayoría de los casos, este 21% cobra especial relevancia, máxime cuando el tratamiento adyuvante es de máximo de un año.

Sin embargo, los datos de supervivencia global (y a este respecto, el cross-over a la progresión del ensayo de pembrolizumab que permite recibir este tratamiento a los pacientes que recaen en la rama de placebo va a ser fundamental (15) van a ser de suma importancia para establecer el beneficio final de la estrategia adyuvante.

4.6.8 Escala de valor de ESMO

Recientemente, la ESMO ha publicado la escala de valor de fármacos oncológicos, en la que se incluye la misma para tratamientos adyuvantes.

Con la versión actual, tendríamos que:

- No podemos establecer el potencial final, al no tener datos de supervivencia
- El comparador, ipilimumab, ya ha demostrado aumento de SLE y SG frente a placebo, por lo que en un escenario hipotético en el que nivolumab no demuestre impacto en SG frente a ipilimumab, hay que tener en cuenta este aspecto máxime con el perfil de toxicidad mucho más favorable de nivolumab.
- La ESMO aún no ha publicado su escala de magnitud para nivolumab en adyuvancia
- Con los datos que tenemos, de acuerdo a esta escala, tendríamos que nivolumab, comparado con ipilimumab, tendría, dentro de las tres categorías A-B-C la "clase A": *Improvement in DFS alone (primary endpoint) (HR 0.65 - 0.8) without mature survival data* (18). Es importante saber que, a pesar de que el HR global de nivolumab es de 0.66, tal y como se refleja en la propia publicación de ESMO que evalúa esta escala (19), es el límite inferior del intervalo de confianza 95% del HR el que marca la clasificación, y en el caso de nivolumab el límite inferior es de 0.54 (HR 0.66 95% CI 0.54-0.81) (7). Por tanto, siendo estrictos con la norma, la escala es A.

4.7. Evaluación de la seguridad y tolerancia

Ver apartado 4.3.2, tabla 3

4.7.3. Poblaciones especiales

No aplicarían precauciones más allá de las que apliquen a nivolumab, en términos de seguridad, y que estén descritas en otros informes de posicionamiento o ficha técnica del producto.

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

- Nivolumab, a la dosis de 3 mg/kg IV cada 14 días durante un máximo de un año, ha demostrado superioridad ante ipilimumab a dosis altas en términos de supervivencia libre de enfermedad, y con un perfil de seguridad más favorable, en melanoma estadio IIIB-C y IV resecaos (según clasificación AJCC 7 u 8). En el caso de melanoma IIIA (bien por clasificación AJCC 7 u 8), en el que la afectación ganglionar sea de un solo ganglio (ganglio centinela), teniendo en cuenta que estamos estableciendo una equivalencia con pembrolizumab, se recomienda reservar el tratamiento a aquellos que tengan una invasión ganglionar de más de 1 mm.
- Esta superioridad se da ante un fármaco que ya demostró superioridad frente a placebo, y es independiente de factores moleculares tales como estado mutacional de BRAF o la expresión de PD-L1, o de factores pronósticos tales como la ulceración o la carga tumoral ganglionar.

- Estamos a la espera de datos de supervivencia global, pero incluso si estos no pudieran demostrar superioridad frente a ipilimumab, su perfil de seguridad lo haría una mejor opción.
- Por tanto, es una de las opciones a tener en cuenta como estándar.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Berrocal A, Arance A, Espinosa E, Castaño AG, Cao MG, Larriba JLG, et al. SEOM guidelines for the management of Malignant Melanoma 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015 Dec 15;17(12):1030–5.
2. *Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf* [Internet]. [cited 2018 Dec 16]. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
3. Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, et al. Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017;82:171–83.
4. Ficha técnica EMA nivolumab [Internet]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180730141869/anx_141869_es.pdf
5. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Compared to Nivolumab by Itself After Complete Surgical Removal of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2018 Dec 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03068455>
6. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 09;377(19):1824–35.
7. Weber JS, Mandalà M, Del Vecchio M, Gogas H, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238). *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):9502–9502.
8. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2016 10;375(19):1845–55.
9. Berrocal A, Arance A, Castellon VE, de la Cruz L, Espinosa E, Cao MG, et al. SEOM clinical guideline for the management of malignant melanoma (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018 Jan;20(1):69–74.
10. Dummer R, Committee on behalf of the EG, Hauschild A, Committee on behalf of the EG, Lindenblatt N, Committee on behalf of the EG, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2015;26(suppl_5):v126–32.

11. NCCN - Evidence-Based Cancer Guidelines, Oncology Drug Compendium, Oncology Continuing Medical Education [Internet]. [cited 2018 Dec 15]. Available from: <https://www.nccn.org/>
 12. Ficha técnica dabrafenib EMA [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_es.pdf
 13. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 09;377(19):1813–23.
 14. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(19):1789–801.
 15. Eggermont AM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Abstract CT001: Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: Efficacy and safety results from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 double-blinded phase III trial. *Cancer Research*. 2018;78(13 Supplement):CT001–CT001.
 16. Ríos L, Nagore E, López JL, Redondo P, Martí RM, Fernández-de-Misa R, et al. Melanoma characteristics at diagnosis from the Spanish National Cutaneous Melanoma Registry: 15 years of experience. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Nov;104(9):789–99.
 17. Shoushtari AN, Freeman ML, Betts KA, Gupte-Singh K, Du EX, Ritchings C, et al. Indirect treatment comparison of nivolumab versus placebo as an adjuvant therapy for resected melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):9593–9593.
 18. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale | Evaluation Forms v1.1 | ESMO [Internet]. [cited 2018 Dec 15]. Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS/Scale-Evaluation-Forms-v1.0-v1.1/Scale-Evaluation-Forms-v1.1>
 19. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of Oncology*. 2017 Oct 1;28(10):2340–66.
- 8. CONFLICTO DE INTERES:** Participación en reuniones de asesoría, ponencias remuneradas y viajes y estancias en cursos y congresos: MSD, Roche, Bristol-Myers-Squibb, GSK, Novartis, Sanofi, Astra Zeneca, Bioncotech, Regeneron, Merk-Serono, Pierre Fabre y Amgen.