



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 34-2022

PEMBROLIZUMAB
100 mg/4 mL Inyectable o
NIVOLUMAB
10 mg/mL Inyectable

TRATAMIENTO DE MELANOMA CUTÁNEO IRRESECABLE
METASTÁSICO, SIN TRATAMIENTO PREVIO,
INDEPENDIENTEMENTE DE LA MUTACIÓN

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, Junio de 2022

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM



Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernández
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:
DIGEMID-MINSA. Pembrolizumab Inyectable o Nivolumab Inyectable para el tratamiento de melanoma cutáneo irreseccable metastásico, independientemente de la mutación. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 34-2022. Lima, Perú. Junio de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA	4
1.1. Descripción de la condición de salud de interés	4
1.1.1. Datos epidemiológicos	4
1.1.2. Descripción de la Condición Clínica	5
1.1.3. Tratamiento	5
1.1.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.	7
1.1.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (LME) - OMS	9
2. PREGUNTA CLÍNICA	9
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)	9
3.1. Estrategia de búsqueda	9
3.2. Criterios de inclusión	10
3.3. Criterios de exclusión	10
3.4. Estudios identificados y seleccionados	10
4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	11
4.1 Sumarios	11
4.2 Guías de Práctica Clínica	14
5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	17
6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	19
6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis	19
6.2 Ensayos Clínicos Controlados	19
7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	24
7.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis	24
7.2 Ensayos Clínicos Aleatorizados	24
7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)	26
8. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN CALIDAD DE VIDA	26
8.1. Ensayos Clínicos Aleatorizados	26
9. DATOS DE CONSUMO	29
10. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	30



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”

“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”

“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

11. RESUMEN	30
12. CONCLUSIONES	33

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.



1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

ANTECEDENTES

El Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN) del Centro solicitó la inclusión de Pembrolizumab 100 mg/4mL Inyectable; por otro lado, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), IREN-Centro y EsSalud solicitaron la inclusión de Nivolumab 10 mg/mL Inyectable a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de melanoma cutáneo irresecable metastásico, sin tratamiento previo, independientemente de la mutación. Los solicitantes reportaron entre 15 a 20 casos por año, aproximadamente.

Denominación Común Internacional:	Pembrolizumab Nivolumab
Formulación solicitada	Pembrolizumab 100 mg/4 mL Inyectable Nivolumab 10 mg/mL Inyectable
Registro Sanitario (RS)¹:	Pembrolizumab: 01 R.S. vigente Nivolumab: 01 R.S. vigente
Alternativas en el PNUME²:	Dacarbazina Inyectable

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Datos epidemiológicos

La incidencia de melanoma ajustada por edad es de 22.8 en los EE. UU. (2021), 25.9 en el Reino Unido (2017) y 55.3 en Australia (2021), por cada 100,000 habitantes. Australia tiene la prevalencia de melanoma más alta del mundo.³

En los EE. UU., el melanoma es el quinto cáncer más común entre hombres y mujeres. El riesgo de desarrollar melanoma invasivo es de 1 en 27 en hombres y 1 en 40 en mujeres. En 2021, se esperaba que aproximadamente 106,110 personas en los EE. UU. fueran diagnosticadas con melanoma, con 7,180 muertes.³ El melanoma cutáneo puede ser más común en los hombres.⁴

El melanoma se encuentra entre las formas más comunes de cáncer y las causas de muerte relacionadas con el cáncer en adultos jóvenes. Cualquier sexo y cualquier grupo étnico pueden verse afectados, aunque los hombres y las personas con piel Fitzpatrick tipo I (blanca) tienen más probabilidades de desarrollar melanoma.³

En el Perú, el melanoma ocupa el décimo tercer lugar en incidencia y el décimo noveno en mortalidad, con una prevalencia a 5 años (todas las edades) de 11.25 por 100,000 personas.⁵

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Febrero 2022.
² Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud”. Perú - 2018.
³ BMJ Best Practice. Non-small cell lung cancer. Last updated: Feb 10, 2022. Accessed Mayo 9, 2022. Available in: <https://bestpractice.bmj.com/>
⁴ DynaMed. Melanoma. EBSCO Information Services. Accessed May 9, 2022. Available in: <https://www.dynamed.com/condition/melanoma>
⁵ International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020 [Internet]. WHO; [citado mayo de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>



1.1.2. Descripción de la Condición Clínica⁶

El melanoma es un tumor maligno que surge de los melanocitos. Es una de las formas más comunes de cáncer en adultos jóvenes y generalmente se presenta como una lesión cutánea pigmentada (marrón o negra) nueva o cambiante. La incidencia de melanoma alcanza su punto máximo en adultos mayores de 70 años.

El diagnóstico se realiza mediante examen físico y se confirma mediante análisis histopatológico de una biopsia. El melanoma en etapa temprana tiene una tasa de supervivencia global de casi el 100%, mientras que el melanoma metastásico puede ser fatal rápidamente.

En pacientes con melanoma metastásico, la secuenciación genética ha permitido identificar múltiples alteraciones moleculares, algunas de las cuales son candidatas a terapia farmacológica dirigida. Las más comunes son las mutaciones en el gen BRAF, que se identifican en aproximadamente el 40% al 60% de los pacientes con enfermedad metastásica. Alteraciones moleculares adicionales incluyen mutaciones NRAS y las fusiones del gen TRK menos frecuentes y mutaciones KIT, entre otras.⁷

Etiología⁶

El melanoma surge de los melanocitos, las células productoras de pigmento que se encuentran en la piel, los ojos y el sistema nervioso central. La etiología se relaciona tanto con factores genéticos como ambientales. Los factores genéticos incluyen la herencia de piel sensible al sol (piel Fitzpatrick tipo I y II, cabello rojo, ojos azules y susceptibilidad a las quemaduras solares) y genes específicos relacionados con el melanoma.

El principal gen de susceptibilidad asociado con el melanoma familiar es CDKN2A, que codifica las proteínas P16 y p14ARF. Estas proteínas afectan los genes del ciclo celular p53 y retinoblastoma (Rb). Los defectos de reparación del ADN (como en el xeroderma pigmentoso) también están implicados.

Los factores ambientales incluyen la exposición excesiva a la radiación solar y ultravioleta artificial (p. ej., camas de bronceado) y la proximidad al ecuador. Los antecedentes de quemaduras solares y la exposición solar intermitente de alta intensidad están más estrechamente relacionados con el desarrollo de melanoma que la exposición solar crónica acumulativa.

Se estima que menos de la mitad de los melanomas surgen en nevos preexistentes; sin embargo, las tasas notificadas difieren considerablemente (25% a 42%). Los melanomas asociados a nevos se asocian con una edad más joven en el momento de la presentación.

1.1.3. Tratamiento

Los objetivos del tratamiento dependen de factores específicos de la enfermedad (estadio y ubicación del melanoma) y factores del paciente, como la edad y las comorbilidades.⁶

La terapia sistémica está indicada para la mayoría de los pacientes con melanoma metastásico que albergan dichas mutaciones. La elección de la terapia está guiada por

⁶ BMJ Best Practice. Non-small cell lung cancer. Last updated: Feb 10, 2022. Accessed Mayo 9, 2022. Available in: <https://bestpractice.bmj.com/>

⁷ Sosman J. Uptodate Inc. Systemic treatment of metastatic melanoma with BRAF and other molecular alterations. This topic last updated: Apr 19, 2022. Accessed 15 mayo 2022. Available in: www.uptodate.com



múltiples factores clínicos, incluido el estado de las mutaciones, las comorbilidades del paciente, el estado funcional y la terapia previa en el entorno adyuvante o metastásico.⁸

Los pacientes elegibles para la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control generalmente cumplen con los siguientes criterios:

- Estado funcional del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG) <2
- Apto para tolerar posibles eventos adversos relacionados con la inmunoterapia (irAE)
- Sin comorbilidades médicas que dificultarían el manejo de las irAE (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] con baja reserva pulmonar o diabetes mellitus mal controlada)
- Sin enfermedad autoinmune clínicamente significativa activa
- Sin tratamiento inmunosupresor ni corticoides

En la actualidad, dentro de las quimioterapias sistémicas incluidas en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales se encuentra: carboplatino, cisplatino, docetaxel, gemcitabina, paclitaxel y vinorelbina.⁹

5.3 DESCRIPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS SOLICITADOS

Medicamento		Pembrolizumab 100 mg/4 mL Iny ¹⁰	Nivolumab 10 mg/mL Iny ¹¹
Grupo Farmacológico		Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales	
Farmacodinamia		Pembrolizumab se une al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. Potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral.	Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos-T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2.
Farmacocinética	Abs.	Pembrolizumab se administra por vía intravenosa y, por lo tanto, tiene una biodisponibilidad inmediata y completa.	Nivolumab se administra por vía intravenosa y, por lo tanto, tiene una biodisponibilidad inmediata y completa

⁸ International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020 [Internet]. WHO; [citado mayo de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>

⁹ Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud”. Perú - 2018.

¹⁰ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica KEYTRUDA 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión [En línea]. [Fecha de consulta: 9 de mayo 2022]. URL disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151024002/FT_1151024002.pdf

¹¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica OPDIVO 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión [En línea]. [Fecha de consulta: 9 de mayo 2022]. URL disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151014001/FT_1151014001.pdf



	Dist.	El volumen de distribución de pembrolizumab en el estado estacionario es pequeño (~6,0 L; CV: 20%). Como se esperaba de un anticuerpo, Pembrolizumab no se une a las proteínas plasmáticas de una forma específica.	La farmacocinética (FC) de nivolumab es lineal en el intervalo de dosis de 0.1 a 10 mg/kg. Las medias geométricas del aclaramiento (CL), la semivida terminal de nivolumab y la exposición media en el estado estable a 3mg/kg cada 2 semanas fueron 7.9 ml/h y 25.0 días, y 86.6 µg/ml respectivamente, de acuerdo con un análisis FC poblacional.
	Elim.	El aclaramiento de pembrolizumab es aproximadamente 23% menor (media geométrica, 195 mL/día [CV%: 40%]) después de alcanzar el cambio máximo en el estado estacionario comparado con la primera dosis (252 mL/día [CV%: 37%]). El valor de la media geométrica (CV%) para la semivida terminal es de 22 días (32%) en el estado estacionario.	El CL basal de nivolumab en pacientes en tratamiento adyuvante del melanoma fue aproximadamente un 40% más bajo y el CL en el estado estacionario aproximadamente un 20% más bajo en relación a melanoma avanzado
Forma de administración		Vía intravenosa	Vía intravenosa
Posología	Dosis	La dosis recomendada de pembrolizumab en adultos es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.	La dosis recomendada de nivolumab es de 240 mg cada 2 semanas (durante 30 minutos) o 480 mg cada 4 semanas (60 minutos)
	Pob. Espec.	No se requiere ajuste de la dosis, en caso de insuficiencia renal o hepática, y en edad avanzada. No hay datos sobre población pediátrica.	No se han realizado estudios específicos para la dosis de poblaciones especiales.

1.1.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

Agencia/ País	Indicación autorizada	
	Pembrolizumab 100 mg/4 mL Iny	Nivolumab 10 mg/mL Iny
TGA - Australia	<ul style="list-style-type: none"> - Indicado como monoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con afectación de los ganglios linfáticos que se han sometido a una resección completa. - Indicado como monoterapia para el tratamiento de irresecables o melanoma metastásico en adultos.¹² 	<ul style="list-style-type: none"> - Como monoterapia, indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica que se han sometido a una resección completa. - Como monoterapia, indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico. - En combinación con ipilimumab, indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.¹³

¹² Therapeutic Goods Administration (TGA). Ficha técnica de KEYTRUDA 100 mg/4 mL concentrated injection. [En línea]. Fecha de última Revisión: 14 February 2022. [Fecha de consulta: 9 mayo 2022]. URL disponible en: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2015-PI-01639-1>

¹³ Therapeutic Goods Administration (TGA). Ficha técnica de OPDIVO nivolumab (rch) 500 mg concentrated injection vial. [En línea]. Fecha de última Revisión: 1 March 2022. [Fecha de consulta: 9 mayo 2022]. URL disponible en: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2016-PI-01052-1>



<p>HC - Canadá</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma en estadio III con afectación de los ganglios linfáticos que se han sometido a una resección completa. - Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irresecable o metastásico y progresión de la enfermedad después de la terapia con ipilimumab y, si la mutación BRAF V600 es positiva, después de un inhibidor de BRAF o MEK. - Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irresecable o metastásico que no hayan recibido tratamiento previo con ipilimumab. Los sujetos con melanoma mutante BRAF V600 pueden haber recibido tratamiento previo con inhibidores de BRAF.¹⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> - Como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos después de la resección completa de melanoma con afectación de ganglios linfáticos regionales, metástasis en tránsito/satélites sin ganglios metastásicos o metástasis a distancia. - Como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irresecable o metastásico que no han recibido tratamiento sistémico previo para melanoma no resecable o metastásico. - Para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico y progresión de la enfermedad después de ipilimumab y, si la mutación BRAF V600 es positiva, un inhibidor de BRAF.¹⁵
<p>AEMPS – España</p>	<ul style="list-style-type: none"> - En monoterapia está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos. - En monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos con melanoma en estadio III y con afectación de los ganglios linfáticos que hayan sido sometidos a resección completa.¹⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> - En monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.¹⁷
<p>FDA – EEUU</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Para el tratamiento adyuvante de adultos y pediátricos (12 años y mayores) pacientes con melanoma en estadio IIB, IIC o III después de resección completa. - Para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.¹⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con melanoma con afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica que se han sometido a una resección completa, en el contexto adyuvante. - pacientes con melanoma irresecable o metastásico, como agente único o en combinación con ipilimumab.¹⁹

¹⁴ Health Canada, Product monograph. KEYTRUDA 100 mg/4 mL concentrated injection [En línea]. Fecha de última Revisión: MAY 4, 2022. [Fecha de consulta: 9 mayo 2022]. URL disponible en: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063693.PDF

¹⁵ Health Canada, Product monograph. Ficha técnica de OPDIVO nivolumab (rch) 500 mg concentrated injection vial [En línea]. Fecha de última Revisión: February, 28, 2022. [Fecha de consulta: 9 mayo 2022]. URL disponible en: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00065021.PDF

¹⁶ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica KEYTRUDA 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión [En línea]. [Fecha de consulta: 9 de mayo 2022]. URL disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151024002/FT_1151024002.pdf

¹⁷ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica OPDIVO 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión [En línea]. [Fecha de consulta: 9 de mayo 2022]. URL disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151014001/FT_1151014001.pdf

¹⁸ Food and Drugs Administration (FDA). KEYTRUDA 100 mg/4 mL concentrated injection. [En línea]. Fecha de última Revisión: 03/2022. [Fecha de consulta: 9 mayo 2022]. URL disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125514s110lbl.pdf

¹⁹ Food and Drugs Administration (FDA). OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. [En línea]. Fecha de última Revisión: 03/2022. [Fecha de consulta: 9 mayo 2022]. URL disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125554s112lbl.pdf



1.1.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (LME) - OMS²⁰

El nivolumab se encuentra como agente inmunomodulador en la Lista Complementaria de la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (2021), indicado para **melanoma metastásico**, y el pembrolizumab se encuentra como alternativa terapéutica del nivolumab.

<input type="checkbox"/> nivolumab* <i>Therapeutic alternatives*:</i> - pembrolizumab <i>*including quality-assured biosimilars</i>	<i>Concentrate solution for infusion: 10 mg/mL.</i> - <i>Metastatic melanoma</i>
--	---

2. PREGUNTA CLÍNICA

¿Será el pembrolizumab o nivolumab más eficaz y seguro comparado con dacarbazina, en pacientes adultos con melanoma cutáneo irreseccable metastásico, sin tratamiento previo, independientemente de la mutación?

Formulación PICO:

Población	Pacientes adultos con melanoma cutáneo irreseccable metastásico independientemente de la mutación
Intervención	Pembrolizumab Nivolumab
Comparador	Dacarbazina
Outcome (Desenlace)	- Sobrevida libre de recurrencia (SLR) - Sobrevida libre de enfermedad (SLE) - Sobrevida global (SG) - Toxicidad/ eventos adversos

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes²¹ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

²⁰ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd edition. 2021. [En línea]. [Fecha de consulta: 9 mayo 2022]. URL disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

²¹ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1.

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
 - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
 - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

Sumarios

- BESTPRACTICE: Melanoma
- DYNAMED: Melanoma
- UPTODATE: Adjuvant and neoadjuvant therapy for cutaneous melanoma

Guías de práctica clínica

Se hallaron 04 guías de práctica clínica

- National Comprehensive Cancer network (NCCN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

Revisiones sistemáticas

No se hallaron resultados de interés para el presente informe.

Estudios comparativos de eficacia y seguridad

Se hallaron 03 ECAs de interés para el presente informe.

- Robert C – 2015
- Ascierto P – 2019
- Robert C – 2020



4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Las recomendaciones que a continuación se detallan son en su mayoría extraídas de ensayos clínicos que tiene como comparador a ipilimumab, contexto que no es de interés para el presente informe. Sin embargo, se presentan a continuación pues contienen cierta información sobre dacarbazina, el comparador de interés.

4.1 Sumarios

BEST PRACTICE - Melanoma²²

Melanoma irresecable en estadio III/IV

La terapia sistémica con monoterapia con inhibidores de PD-1, terapia combinada con inhibidores de puntos de control inmunitarios o inhibidores de BRAF/MEK (para pacientes con mutaciones activadoras de BRAF-V600) es el tratamiento estándar.

La elección del tratamiento debe individualizarse, teniendo en cuenta los objetivos del paciente y la tolerancia prevista al tratamiento.

Inhibidores de PD-1

Los inhibidores de PD-1, nivolumab y pembrolizumab, demostraron una mayor eficacia que la quimioterapia estándar con dacarbazina y la inhibición de CTLA-4 con ipilimumab.

Un análisis de 5 años de monoterapia con nivolumab como tratamiento de primera línea para pacientes con melanoma avanzado de tipo natural BRAF sin tratamiento previo confirmó el beneficio significativo de la monoterapia con nivolumab sobre la dacarbazina para todos los criterios de valoración, incluida la supervivencia a largo plazo. Las tasas de respuesta objetiva son de aproximadamente 40% (aunque se estima que 60% de los pacientes tienen algún grado de regresión del tumor) y la supervivencia puede ser duradera.

Terapia combinada con inhibidores de puntos de control inmunitarios

La terapia combinada con nivolumab más ipilimumab ahora se considera un tratamiento de primera línea y está aprobada en varios países.

Con la terapia combinada, la tasa de respuesta es de aproximadamente 50%, pero la toxicidad es significativa; más de 65% de los pacientes presentan toxicidad relacionada con el sistema inmunitario de grado 3 a 4 y aproximadamente 40% de los pacientes interrumpen la terapia debido a eventos adversos. Por lo tanto, la terapia combinada puede ser más adecuada para pacientes con un buen estado funcional donde el apoyo clínico adecuado está fácilmente disponible.

Inhibidores de BRAF/MEK

No hay un consenso claro sobre si usar inhibidores de BRAF/MEK o inmunoterapia primero para pacientes con melanoma mutante BRAF.

Debido a las tasas de respuesta general más altas y el tiempo de respuesta favorable asociado con los inhibidores de BRAF/MEK, se prefieren cuando se requiere un control rápido de la enfermedad (p. ej., compromiso inminente de órganos críticos). En entornos de baja carga de enfermedad, progresión lenta o donde el compromiso de órganos no es inminente, la inmunoterapia puede ser el tratamiento de primera línea preferido.

²² BMJ Best Practice. Non-small cell lung cancer. Last updated: Feb 10, 2022. Accessed Mayo 9, 2022. Available in: <https://bestpractice.bmj.com/>

Quimioterapia

Antes de los avances recientes en la terapia sistémica para el melanoma avanzado, las opciones incluían agentes quimioterapéuticos (p. ej., dacarbazina, temozolomida, carboplatino, sorafenib, paclitaxel y paclitaxel unido a nanopartículas de albúmina [NAB]), interleucina-2 y bioquimioterapia, a pesar de la poca evidencia que respalda su eficacia.

La terapia con dacarbazina como agente único se aprobó en los EE. UU. a pesar de las tasas de respuesta de solo 10 a 15% y sin una mejoría real en la supervivencia sin progresión. Las combinaciones de fármacos citotóxicos produjeron tasas de respuesta ligeramente más altas que la dacarbazina sola, pero a expensas de una mayor toxicidad. Además, el aumento de la tasa de respuesta no se tradujo en un beneficio de supervivencia en comparación con el tratamiento con un solo fármaco.

Las inmunoterapias novedosas y las terapias dirigidas ahora han reemplazado en gran medida a la quimioterapia, de modo que el papel de estos agentes ahora se limita al uso en pacientes:

- que tienen cáncer sintomático y no son candidatos para un tratamiento adicional con agentes de primera y segunda línea, o terapia dirigida por ensayos clínicos.
- con ciertos subtipos de melanoma, como los melanomas mucosos, que rara vez son mutantes en BRAF y tienen aproximadamente la mitad de la tasa de respuesta a la inmunoterapia en comparación con los melanomas cutáneos.

Si se usa quimioterapia, la dacarbazina como agente único es el agente de elección.

DYNAMED - Melanoma²³

Para enfermedad metastásica a distancia diseminada e irsecable. Si no hay metástasis cerebrales, considerar la siguiente terapia sistémica como opciones preferentes:

- Pembrolizumab (Categoría 1 de la NCCN)
- Nivolumab (categoría 1 de la NCCN)
- Nivolumab más ipilimumab (categoría 1 de la NCCN)
- Tratamiento combinado con inhibidores de BRAF/MEK con opciones de
 - dabrafenib más trametinib (Categoría 1 de la NCCN)
 - vemurafenib más cobimetinib (Categoría 1 de la NCCN)
 - encorafenib más binimetinib (categoría 1 de la NCCN)

Si la combinación de inhibidores de BRAF/MEK está contraindicada, considere la monoterapia con dabrafenib o vemurafenib (NCCN Categoría 2A)

UPTODATE-Systemic treatment of metastatic melanoma lacking a BRAF mutation²⁴

Para los pacientes con melanoma metastásico que carecen de una mutación BRAF V600, ha habido avances importantes en la terapia sistémica, como la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control. Las opciones disponibles para la inmunoterapia incluyen agentes que inhiben el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), como ipilimumab, los que inhiben el gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3), como relatlimab, y los que inhiben el receptor 1 de muerte celular programada (PD-1) como pembrolizumab y nivolumab.

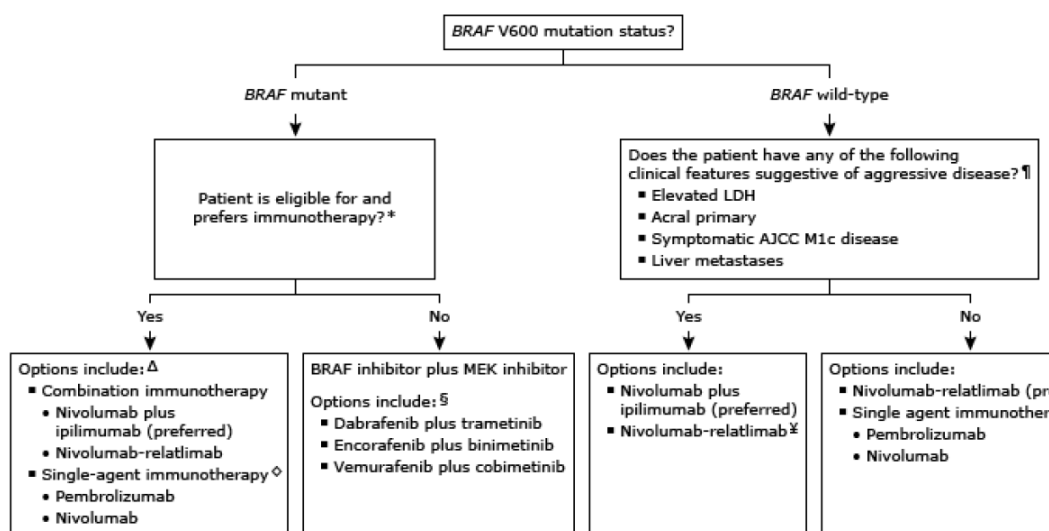
²³ DynaMed. Melanoma. EBSCO Information Services. Accessed May 9, 2022. Available in: <https://www.dynamed.com/condition/melanoma>

²⁴ Sosman J. Uptodate Inc. Systemic treatment of metastatic melanoma lacking a BRAF mutation. This topic last updated: Apr 07, 2022.. Accessed 15 mayo 2022. Available in: www.uptodate.com

Para pacientes sin tratamiento previo con enfermedad BRAF de tipo natural, recomendamos un tratamiento inicial con inmunoterapia que incluya un inhibidor de PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) en lugar de otros agentes sistémicos (Grado 1A).

Para pacientes con una mutación BRAF V600, las opciones de terapia inicial incluyen nivolumab más ipilimumab, nivolumab-relatlimab, inhibidores de PD-1 de agente único y terapia dirigida con BRAF más inhibidores de MEK.

Approach to selecting initial systemic therapy in patients with extracranial metastatic cutaneous melanoma



Systemic treatment of metastatic melanoma with BRAF and other molecular alterations²⁵

En pacientes con enfermedad metastásica mutante BRAF V600 sin tratamiento sistémico, recomendamos la inmunoterapia combinada con inhibidores del punto de control con nivolumab más ipilimumab en lugar de la terapia dirigida combinada con inhibidores de BRAF más MEK.

Para pacientes sin tratamiento previo con enfermedad mutante BRAF V600 elegibles para inmunoterapia pero que no pueden tolerar las toxicidades potenciales de la inmunoterapia combinada (es decir, nivolumab más ipilimumab o nivolumab-relatlimab), sugieren inhibidores de PD-1 como agente único en lugar de terapia dirigida. Las opciones incluyen pembrolizumab o nivolumab.

Para los pacientes sin tratamiento previo, recomendamos la inmunoterapia combinada con nivolumab e ipilimumab en lugar de la terapia dirigida con una combinación de inhibidores de BRAF más MEK (Grado 1B), ya que este enfoque mejora la supervivencia global y ofrece una mayor oportunidad de tratamiento a largo plazo sin supervivencia.

Para aquellos que probablemente no toleren nivolumab e ipilimumab (p. ej., adultos mayores que son elegibles para inmunoterapia, pero buscan un régimen más tolerable; pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune), la combinación de nivolumab-relatlimab es una alternativa adecuada.

²⁵ Sosman J. Uptodate Inc. Systemic treatment of metastatic melanoma with BRAF and other molecular alterations. This topic last updated: Apr 19, 2022. Accessed 15 mayo 2022. Available in: www.uptodate.com

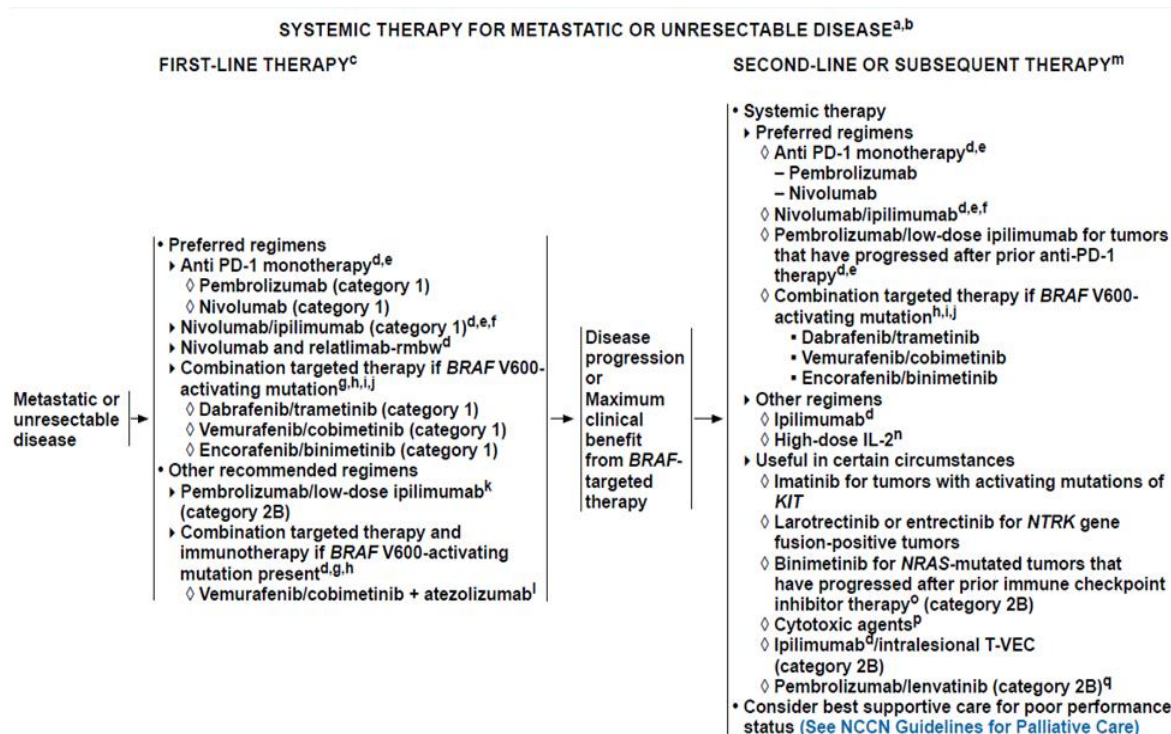
Para aquellos que se anticipa que no tolerarán las toxicidades potenciales de la inmunoterapia combinada pero que son candidatos para la inmunoterapia, sugerimos inhibidores de PD-1 de agente único como nivolumab o pembrolizumab en lugar de agentes dirigidos (Grado 2C).

4.2 Guías de Práctica Clínica

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN) - 2022²⁶

En general, se prefieren la inmunoterapia o terapia dirigida para el tratamiento de la enfermedad metastásica no resecable a distancia:

- Para los pacientes que no son elegibles para ninguna de las opciones recomendadas de inmunoterapia o terapia dirigida (debido a la progresión de la terapia anterior, toxicidad inaceptable o comorbilidades), la terapia citotóxica se puede considerar caso por caso y, por lo tanto, se puede considerar útil en ciertas circunstancias.
- La literatura no es directiva con respecto a los agentes quimioterapéuticos específicos, y ninguno de estos regímenes ofrece resultados superiores, o se ha demostrado que mejora la SG en un entorno de ensayo aleatorio de fase III. Sin embargo, la literatura sí proporciona evidencia de que los pacientes que experimentan una regresión tumoral (generalmente temporal) después de la terapia con citotóxico.
- Los agentes citotóxicos que se han usado solos o en combinación incluyen: dacarbazina, temozolomida, paclitaxel, paclitaxel unido a albúmina, caroplatino/paclitaxel y cisplatino/vinblastina/dacarbazina (CVD) (categoría 2B para CVD).



²⁶ Ettinger D et al. NCCN Guidelines: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022. 11 Abril 2022. Consultado: 12 mayo 2022. Available in: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE)²⁷

En cuanto a la inmunoterapia, el ipilimumab tiene una autorización de comercialización en el Reino Unido para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

En cuanto a la quimioterapia, consideran la dacarbazina para personas con melanoma metastásico en etapa IV si la inmunoterapia o la terapia dirigida no son adecuadas. En julio de 2015, este uso era común en la práctica clínica del Reino Unido, pero era un uso no indicado en la etiqueta de dacarbazina.

EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY (ESMO) - 2019²⁸

Tratamiento sistémico de la enfermedad irresecable en estadios III y IV

El panorama terapéutico del melanoma irresecable en estadio III y IV ha sido revolucionado por las inmunoterapias y las terapias dirigidas. Ambas estrategias han mostrado una supervivencia marcadamente mejorada en comparación con el uso de regímenes de quimioterapia (ChT).

A pesar de los avances en el tratamiento de la enfermedad avanzada, quedan muchas preguntas sin respuesta y, para la mayoría de los pacientes con melanoma, el pronóstico sigue siendo malo. La inclusión en ensayos clínicos sigue siendo, por lo tanto, la prioridad número uno en todos los entornos.

Los algoritmos de tratamiento sistémico para el estadio IV se proporcionan en la Figura 2.

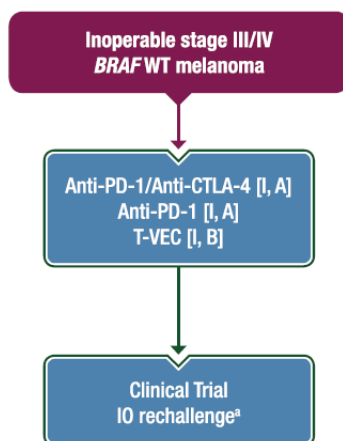


Figure 2. Treatment algorithm for inoperable stage III and IV *BRAF* WT melanoma.

²⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Melanoma: assessment and management. NICE guideline [NG14] Published: 29 July 2015. Date of access: 18 mayo 2022. Available in: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/chapter/1-Recommendations#managing-stage-iv-melanoma>

²⁸ European Society for Medical Oncology (ESMO). Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Published in 2019 – Ann Oncol (2019). Authors: O. Michielin, A. van Akkooi, P. Ascierto, R. Dummer & U. Keilholz. Date of access: 13 mayo 2022. Available in: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)32563-1/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32563-1/fulltext)



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA (SEOM)²⁹ – 2020

Para el tratamiento sistémico de la enfermedad avanzada o irrecesable se cuenta con las siguientes opciones como tratamiento en primera línea:

La **inmunoterapia** basada en inhibidores del punto de control inmunitario ha demostrado su superioridad sobre la quimioterapia en términos de respuesta, SLP y SG en el tratamiento de primera línea (Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A).

Esta opción, a diferencia de lo que ocurre con la terapia dirigida frente a BRAF, no se basa en ningún biomarcador como la expresión del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) (Nivel de evidencia I, grado de recomendación B) o carga tumoral mutacional (TMB) (Nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).

La tabla 2 resume las principales características de los ensayos pivotaes de inmunoterapia en melanoma avanzado.

Treatment	Considerations	PFS (median months 95% IC)	OS (median months, 95% IC)	Update overall survival (%)
Nivolumab [3, 4] CheckMate 066	BRAF WT patients Control arm: DTIC Protocol amendment: cross over nivolumab	5.1 (3.5–10.8)	NR (survival rate at 1 year 72.9% (65.5–78.9))	51.2% at 3 years
Pembrolizumab [5, 6] KEYNOTE-006	Control arm: ipilimumab 34% second-line treatment 36% BRAF mutant	4.1 (2.9 a 6.9)*	NR (survival rate at 1 year 68.4%)	32.7 (24.5–41.6) at 5 years**
Ipilimumab + nivolumab [7, 8] CheckMate 067	Control arm: ipilimumab 31.5% BRAF mutant	11.5 (8.9–16.7)	64% survival rate at 2 years	58% at 3 years; 52% at 5 years

NR not reached, NC unknown
*At dose 10 mg/kg every 3 weeks
**Combined pembrolizumab groups

Los criterios clínicos que nos pueden ayudar a elegir la mejor opción de tratamiento de primera línea con inhibidores del punto de control inmunitario (monoterapia o combinación) o la duración del tratamiento aún no están establecidos.

En cuanto a la **terapia dirigida**, actualmente, existen tres combinaciones diferentes de inhibidores de BRAF y MEK basadas en cuatro ensayos clínicos aleatorizados de fase III que mejoran tanto la sobrevida libre de progresión como la sobrevida global en comparación con los inhibidores de BRAF solos.

La combinación de inhibidores de BRAF y MEK debe ser la terapia de elección cuando se considere una terapia dirigida, a menos que exista una contraindicación absoluta para los inhibidores de MEK (Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A).

²⁹ Majem M. Sociedad Española De Oncología Médica (SEOM). SEOM clinical guideline for the management of cutaneous melanoma (2020). Clinical and Translational Oncology. Springer. 2021. Acceso. 13 mayo 2022. Disponible in: https://seom.org/images/SEOM_CLINICAL_GUIDELINE_MELANOMA_2020.pdf



5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

IETSI – ESSALUD (PERÚ) - 2016

NIVOLUMAB³⁰

- La evidencia respecto a la eficacia de nivolumab en pacientes con melanoma metastásico respecto a quimioterapia, incluida la dacarbazina, proviene de dos ensayos clínicos aleatorizados. El estudio CheckMate-066 comparó nivolumab con dacarbazina en pacientes sin tratamiento previo, y el estudio CheckMate-037 comparó nivolumab con otras opciones de quimioterapia en pacientes que ya habían recibido inmunoterapia.
- El beneficio que nivolumab ofrece sobre dacarbazina procede de un análisis interino no planeado que provocó la interrupción del estudio (estudio truncado). En este análisis, se observó que, al año de tratamiento, el 72% de los pacientes del grupo de nivolumab permanecían vivos, mientras que en el grupo de dacarbazina solo el 42% permanecían vivos.
- La decisión de terminar un ensayo más temprano que lo planeado tiene varias implicancias negativas en la calidad de la evidencia generada por el estudio, sobre todo cuando esta decisión se basa en el hallazgo de un aparente efecto de beneficio. La limitación aparece porque puede ocurrir una sobreestimación del efecto del tratamiento, particularmente en las fases tempranas del desarrollo de un ensayo.
- Debido a la naturaleza interina del análisis de la supervivencia global (SG), la compañía fabricante de nivolumab presentó en una conferencia internacional los resultados de la SG a los años de tratamiento. El beneficio de nivolumab sobre la SG se mantuvo hasta a los 2 años (57.7% de los pacientes en el brazo de nivolumab estaban vivos comparado con el 26.7% de pacientes en el brazo de dacarbazina [HR 0.43, IC 95% 0.33 a 0.57]). Es decir, a los dos años, un poco más de la mitad de los pacientes tratados con nivolumab aún permanecían vivos, mientras que en el grupo de dacarbazina, solo la cuarta parte de los pacientes estaban vivos.
- Considerando la magnitud de la sobreestimación de los estudios truncados, un HR de 0.43 estaría asociado con un HR real de 0.60 de un estudio no truncado; el cual permanece siendo clínicamente significativo, si se sabe que la expectativa de vida es corta para los pacientes con MM irresecable o metastásico y que la mediana de la SG con dacarbazina es entre 8 y 10 meses.
- Según la información procedente de los ensayos, pocas personas tratadas con nivolumab tuvieron eventos adversos relacionados con el tratamiento, particularmente de grado 3-4, que aquellos tratados con quimioterapia, incluida la dacarbazina.
- Sin embargo, actualmente, no está claro cuál es la duración máxima del tratamiento, y se requieren de estudios que comparen diferentes duraciones de tratamiento para aclarar este punto.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI aprobó el uso de nivolumab para el tratamiento de pacientes con MM (irresecable o metastásico).

³⁰ IEISI-ESSALUD. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 065 —SDEPF Y OTS-DETS IETSI-2016. Eficacia y seguridad de nivolumab en el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico). Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_065_SDEPFYOTS_DETS.pdf



PEMBROLIZUMAB³¹

- En EsSalud en la actualidad (2016), la alternativa de tratamiento de elección para el manejo de pacientes con melanoma maligno con enfermedad metastásica o irresecable, sin tratamiento previo, es la quimioterapia a base de dacarbazina (DTIC), tratamiento disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.
- Se realizó una amplia búsqueda de evidencias en las principales bases de datos de literatura científica global, encontrando que a la fecha (2016) no se dispone de evidencia directa que sustente el uso de pembrolizumab como un tratamiento as eficaz y seguro que DTIC en el manejo de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno irresecable o metastático, sin tratamiento sistémico previo. En este contexto, de no contar con evidencia científica directa, la búsqueda se extendió a fin de identificar estudios que pudieran brindar evidencia indirecta que pueda sustentar el uso de pembrolizumab en la población de interés en esta evaluación. Así se encontraron 2 ensayos clínicos controlados en los cuales se evaluaron la eficacia y seguridad de pembrolizumab en pacientes con melanoma maligno irresecable o metastático.
- El primero de estos fue un ensayo clínico fase 3, KEYNOTE-006, que comparó pembrolizumab con ipilimumab. Este último medicamento ha sido evaluado por el IETSI, en su dictamen preliminar N° 035-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, en el cual se decide no aprobar el uso de ipilimumab dado que con la evidencia que existe al momento no es posible establecer cuál es el beneficio neto que ofrece el ipilimumab sobre el DTIC. Así, a pesar de ser un estudio de fase 3, difícilmente puede ser tomado como evidencia indirecta para responder a la pregunta clínica de interés de este dictamen tanto por el tipo de controlador utilizado (ipilimumab) y el hecho que una fracción importante de (un tercio) de los casos de melanoma estudiados eran pacientes que habían progresado a un tratamiento previo, lo que coloca el uso de pembrolizumab ya no como primera línea sino como de segunda línea de tratamiento, que es una población distinta a la que se especifica en la pregunta clínica del presente dictamen.
- El segundo estudio encontrado, KEYNOTE-002, corresponde a un ensayo de fase 2, fue realizado en una población de pacientes que progresaron luego de recibir tratamiento sistémico y el comparador incluyó varios tipos de alternativas diferentes al DTIC, lo que hace que el tipo de población y el tipo de comparador sean lo suficientemente distantes de la población y comparador de la pregunta clínica en cuestión que no hace posible poder extrapolar los resultados de este ensayo clínico de fase II como evidencia indirecta para el presente dictamen preliminar.
- En consecuencia, en la presente evaluación de tecnología sanitaria no se ha encontrado evidencia que establezca cual es el beneficio neto que se pueda atribuir al pembrolizumab con respecto a la quimioterapia en base a DTIC en pacientes con melanoma maligno irresecable o metastático sin tratamiento sistémico previo. Por lo expuesto, el IETSI no aprobó el uso de pembrolizumab como tratamiento para los pacientes con diagnóstico de melanoma maligno irresecable o metastático, sin tratamiento sistémico previo.

³¹ IEISI-ESSALUD. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 061 —SDEPF Y OTS-DETS IETSI-2016 Eficacia y seguridad de pembrolizumab en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno con enfermedad metastásica o irresecable, sin tratamiento previo. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_061_SDEPFYOTS_DETS.pdf

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

No se hallaron resultados de interés para el contexto clínico del presente informe.

6.2 Ensayos Clínicos Controlados

PEMBROLIZUMAB

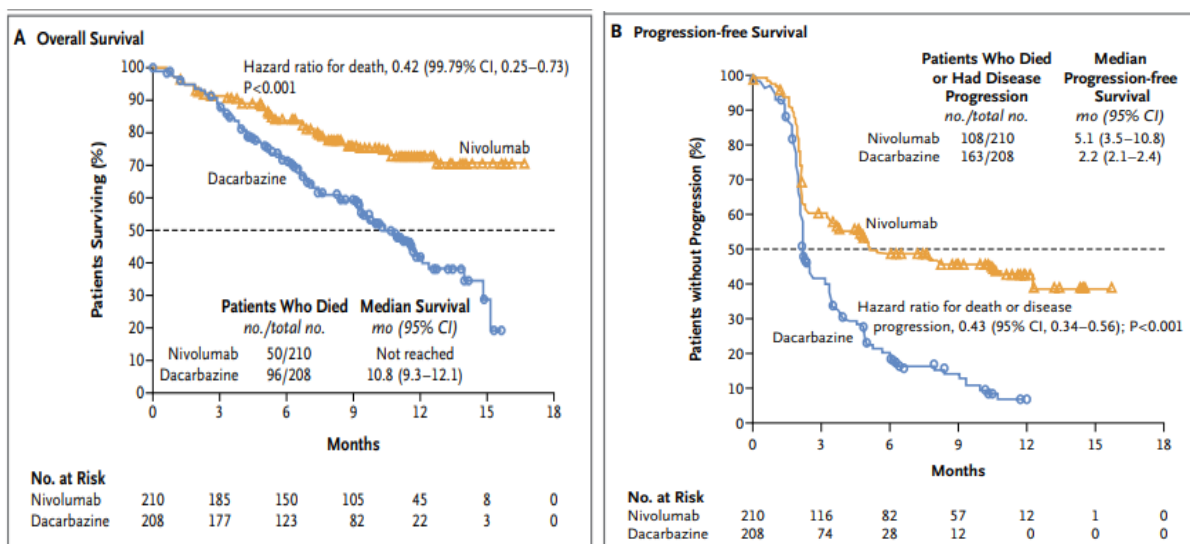
No se hallaron ensayos clínicos que comparen directamente pembrolizumab versus dacarbazina (DTIC) en el contexto del tratamiento de melanoma cutáneo metastásico irresecable.

NIVOLUMAB

Robert C (2015)³² - (CheckMate 066) – Estudio inicial

Los pacientes elegibles tenían melanoma en estadio III o IV confirmado, no resecable, no tratado previamente y sin una mutación BRAF. Otros criterios de elegibilidad incluyeron una edad de 18 años o más, una puntuación de estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 o 1, y la disponibilidad de tejido tumoral de un sitio metastásico o irresecable para el análisis de biomarcadores PD-L1. Los criterios de exclusión clave fueron metástasis cerebrales activas, melanoma uveal y antecedentes de enfermedad autoinmune grave. No se excluyeron los pacientes que habían recibido terapia adyuvante previamente.

Al cabo de 1 año, la tasa de supervivencia global (SG) fue del 72.9 % (IC 95%, 65,5 a 78,9) en el grupo de nivolumab, en comparación con el 42.1 % (IC 95% 33.0 a 50.9) en el grupo de dacarbazina (HR 0,42; IC 99,79% 0,25 a 0,73; P <0.001). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 5,1 meses en el grupo de nivolumab frente a 2,2 meses en el grupo de dacarbazina (HR 0,43; IC 95% 0,34 a 0,56; P <0,001).



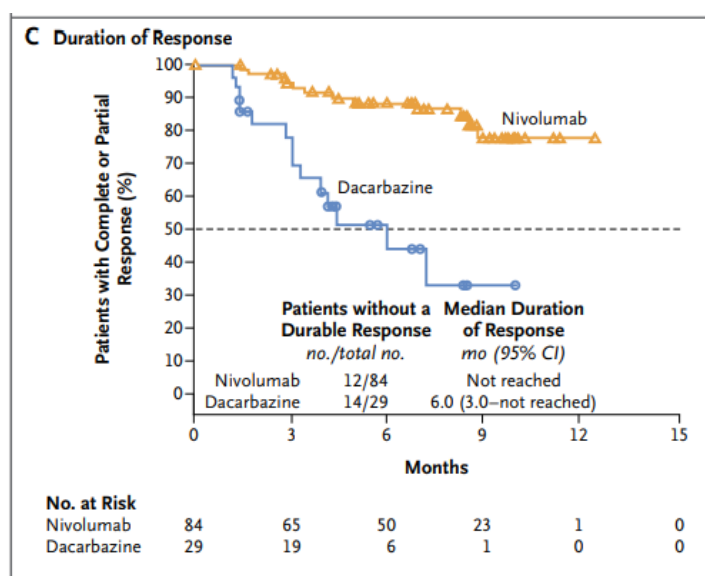
³² Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):320-30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082. Epub 2014 Nov 16. PMID: 25399552.

La tasa de respuesta objetiva (ORR) en el grupo de nivolumab fue del 40.0% (IC 95% 33,3 a 47,0), que fue significativamente más alta que la tasa del grupo de dacarbazina, que fue del 13.9% (IC 95% 9,5 a 19,4) (OR 4,06; $p < 0,001$). El porcentaje de pacientes con respuesta completa fue mayor con nivolumab que con dacarbazina (7,6 % vs 1,0 %).

Table 2. Response to Treatment.*

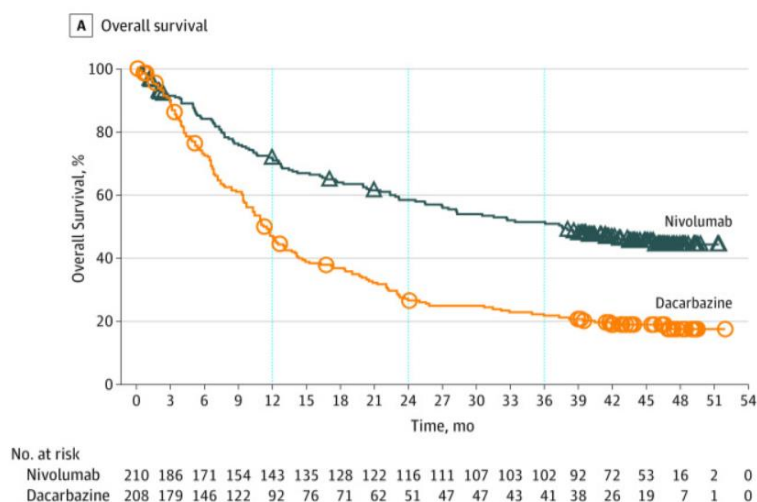
Response	Nivolumab (N=210)	Dacarbazine (N=208)
Best overall response — no. (%) [†]		
Complete response	16 (7.6)	2 (1.0)
Partial response	68 (32.4)	27 (13.0)
Stable disease	35 (16.7)	46 (22.1)
Progressive disease	69 (32.9)	101 (48.6)
Could not be determined	22 (10.5)	32 (15.4)
Objective response [‡]		
No. of patients (% [95% CI])	84 (40.0 [33.3–47.0])	29 (13.9 [9.5–19.4])
Difference — percentage points (95% CI)	26.1 (18.0–34.1)	
Estimated odds ratio (95% CI)	4.06 (2.52–6.54)	
P value	<0.001	
Time to objective response — mo		
Median	2.1	2.1
Range	1.2–7.6	1.8–3.6
Mean	2.6±1.3	2.5±0.7
Duration of response — mo [§]		
Median (95% CI)	Not reached	6.0 (3.0–not reached)
Range	0.0–12.5	1.1–10.0

Entre los pacientes que respondieron, no se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta en el grupo de nivolumab y fue de 6,0 meses en el grupo de Dacarbazina (IC del 95 %, 3,0 a no alcanzado)

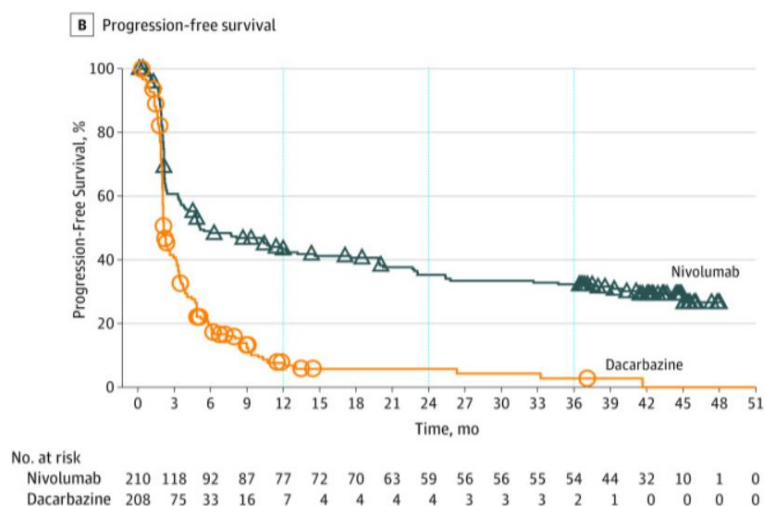


Ascierto P (2019)³³ - (CheckMate 066) – Resultados intermedio a 3 años

Con un seguimiento mínimo de 38,4 meses en el grupo de nivolumab y 38,5 meses en el grupo de dacarbazina (bloqueo de la base de datos, 22 de junio de 2017), la mediana de supervivencia global (SG) fue de 37.5 meses (IC 95% 25,5 meses, no alcanzada [NR]) con nivolumab y 11.2 meses (IC 95 % 9,6-13,0 meses) con dacarbazina (HR 0.46; IC 95% 0,36-0,59; P < 0,001). Las tasas de SG a los tres años fueron del 51.2% (IC 95% 44,1%-57,9%) y del 21.6% (IC 95% 16.1%-27.6%) en los grupos de nivolumab y dacarbazina, respectivamente.



Al corte de los datos, el 63.8% (134 de 210) de los pacientes del grupo de nivolumab presentaban progresión de la enfermedad o habían muerto en comparación con el 82,7% (172 de 208) de los pacientes del grupo de dacarbazina. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 5.1 meses (IC 95% 3,5 a 12,2 meses) en el grupo de nivolumab y de 2.2 meses (IC 95% 2,1 a 2,5 meses) en el grupo de dacarbazina (HR 0,42; IC 95% 0,33-0,53; p < 0,001), con tasas de SLP a 3 años del 32.2 % (IC 95% 25,6%-39,0%) y del 2.9% (IC 95% 0,7%-8,1%), respectivamente.



³³ Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. JAMA Oncol. 2019 Feb 1;5(2):187-194. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4514. Erratum in: JAMA Oncol. 2019 Feb 1;5(2):271.

Una proporción significativamente mayor de pacientes logró respuestas objetivas en el grupo de nivolumab (42.9% [90 de 210]) en comparación con el grupo de dacarbazina (14.4% [30 de 208]). La mediana de duración de la respuesta no se alcanzó en el grupo de nivolumab (IC 95% 38,2-NR) y fue de 6.0 meses (IC 95% 3,9-24,3 meses) en el grupo de dacarbazina. La mediana de tiempo hasta la respuesta completa y la respuesta parcial fue de 2.1 meses con nivolumab y de 2.9 y 2,2 meses, respectivamente, con dacarbazina. Entre los 40 pacientes (19,0%) que lograron una respuesta completa en el grupo de nivolumab, el 25,0% (n = 10) tenían lactato deshidrogenasa por encima del límite superior normal, el 57,5% (n = 23) tenían enfermedad en estadio M1c, el 30,0% (n = 12) tenían al menos 3 órganos afectados, y el 52,5% (n = 21) tenían una expresión tumoral de PD-L1 de al menos el 5%. En el grupo de nivolumab, el 66,7% (60 de 90) de los pacientes tenían respuestas en curso en el momento de la última evaluación. La mayoría de las respuestas duraron más de 160 semanas después del inicio del tratamiento, y casi la mitad se dieron en pacientes que habían interrumpido el tratamiento con nivolumab.

Table 2.

Response to Treatment

Variable	Nivolumab (n = 210)	Dacarbazine (n = 208)
Objective response, No. (%) [95% CI]	90 (42.9) [36.1-49.8]	30 (14.4) [9.9-19.9]
Odds ratio (95% CI) for comparison	4.50 (2.80-7.27)	NA
P value for comparison	<.001	NA
Best overall response, No. (%)		
Complete response	40 (19.0)	3 (1.4)
Partial response	50 (23.8)	27 (13.0)
Stable disease	28 (13.3)	43 (20.7)
Progressive disease	70 (33.3)	104 (50.0)
Unable to determine	22 (10.5)	31 (14.9)
Duration of response		
Ongoing responders, No./total No. (%)	60/90 (66.7)	11/30 (36.7)
Median (95% CI), mo	NR (38.2-NR)	6.0 (3.9-24.3)

Limitaciones:

Una limitación del ensayo CheckMate 066 es el uso de terapias posteriores, lo que probablemente afectó los resultados de supervivencia en el presente análisis. La mediana de SG de la aleatorización fue más larga y las tasas de supervivencia a los 3 años fueron más altas para nivolumab en comparación con dacarbazina cuando cualquiera de los dos fue seguido por un tratamiento posterior que incluía ipilimumab.

Robert C (2020)³⁴ - (CheckMate 066) – Estudio concluido: Ago, 2021³⁵

En este estudio multicéntrico, doble ciego, de fase III, 418 pacientes con melanoma BRAF de tipo wild, no reseccable, en estadio III/IV, sin tratamiento previo, fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas, o dacarbazina 1.000 mg/m² cada 3 semanas. Los pacientes estaban bien equilibrados entre los grupos de tratamiento. El desenlace primario fue la sobrevida global (SG) y los desenlaces

³⁴ Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. J Clin Oncol. 2020 Nov 20;38(33):3937-3946. doi: 10.1200/JCO.20.00995. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32997575; PMCID: PMC7676881. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7676881/>

³⁵ Clinical Trials. NIH. US. Study of Nivolumab (BMS-936558) Compared With Dacarbazine in Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma (CheckMate 066). ClinicalTrials.gov NCT01721772. Available in: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01721772>

secundarios incluyeron la sobrevida libre de progresión (PFS), la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la seguridad. Los pacientes fueron seguidos durante un mínimo de 60 meses desde el último paciente asignado al azar (mediana de seguimiento, 32.0 meses para nivolumab y 10.9 meses para dacarbazina).

Eficacia:

Las tasas de SG a cinco años fueron del 39% con nivolumab y del 17% con dacarbazina; las tasas de SLP fueron del 28% y el 3%, respectivamente. La SG a cinco años fue del 38% en pacientes asignados al azar a dacarbazina que recibieron tratamiento posterior, incluido nivolumab (n = 37). La ORR fue del 42% con nivolumab y del 14% con dacarbazina; entre los pacientes vivos a los 5 años, la ORR fue del 81% y del 39%, respectivamente. De 42 pacientes tratados con nivolumab que tuvieron una respuesta completa (20%), el 88 % (37 de 42) estaban vivos en el análisis de 5 años. Entre 75 pacientes tratados con nivolumab vivos y evaluables en el análisis de 5 años, el 83% no había recibido terapia posterior. El 23% seguía con el tratamiento del estudio y el 60% estaba libre de tratamiento.

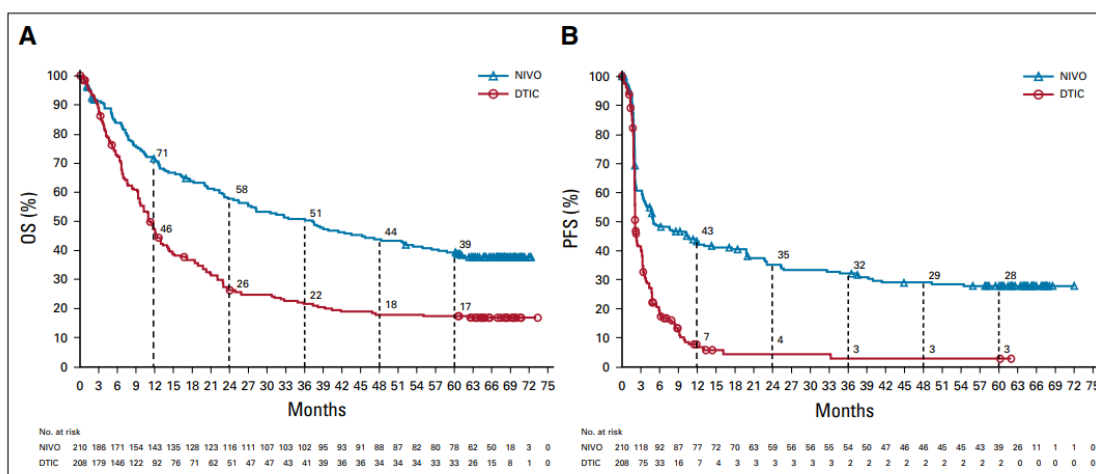


FIG 1. Kaplan-Meier plot of (A) overall survival (OS) and (B) progression-free survival (PFS) in patients who received nivolumab (NIVO) or dacarbazine (DTIC). Median survival time was 37.3 months (95% CI, 25.4 to 51.6 months) in the NIVO group and 11.2 months (95% CI, 9.6 to 13.0 months) in the DTIC group. Median time to progression or death was 5.1 months (95% CI, 3.5 to 12.2 months) in the NIVO group and 2.2 months (95% CI, 2.1 to 2.5 months) in the DTIC group. Rates at earlier time points are based on 5-year analysis and, therefore, may differ slightly from those available for previous reports.

Entre todos los pacientes, la ORR fue del 42% con nivolumab (89 de 210 pacientes) y del 14% con Dacarbazina (30 de 208 pacientes). La mediana de tiempo hasta una respuesta objetiva fue de 2,1 meses (rango, 1.2 - 26.7 meses) con nivolumab y 2.2 meses (rango, 1.8-12.9 meses) con dacarbazina; la mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó (IC 95% 47.2 meses a no alcanzada) y 6 meses (IC 95%, 3.9 a 30.4 meses), respectivamente.

En el grupo de nivolumab, 27 (30%) de 89 pacientes tuvieron una respuesta \geq 60 meses; ningún respondedor en el grupo de dacarbazina tuvo una duración de la respuesta \geq 5 años. En pacientes vivos a los 5 años de seguimiento, la ORR fue del 81% con nivolumab (63 de 78 pacientes) y del 39% con Dacarbazina (13 de 33 pacientes). En pacientes vivos a los 5 años que no recibieron tratamiento sistémico posterior, la ORR fue del 92% para nivolumab (48 de 52 pacientes), y el 56% de los pacientes (29 de 52) tuvieron una respuesta completa (RC).

**TABLE 1.** Response to Treatment: All Patients and Patients Alive at 5 Years of Follow-Up

Variable	Nivolumab, No. (%)		Dacarbazine, No. (%)	
	All Patients	Alive at 5 Years	All Patients	Alive at 5 Years
No. of patients	210	78	208	33
Objective response rate	89 (42)	63 (81)	30 (14)	13 (39)
95% CI	36 to 49	ND	10 to 20	ND
Odds ratio (95% CI)	4.43 (2.75 to 7.13)	ND	—	—
<i>P</i>	< .0001	ND	—	—
Best overall response				
Complete response	42 (20)	37 (47)	3 (1)	3 (9)
Partial response	47 (22)	26 (33)	27 (13)	10 (30)
Stable disease	30 (14)	5 (6)	42 (20)	6 (18)
Progressive disease	68 (32)	8 (10)	105 (50)	14 (42)
Unevaluable	23 (11)	2 (3)	31 (15)	0

Abbreviation: ND, not determined.

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

No se hallaron resultados de interés para el contexto clínico del presente informe.

7.2 Ensayos Clínicos Aleatorizados

Robert C (2015)³⁶

La incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado fue similar en el grupo de nivolumab y el grupo de dacarbazina (74.3% y 75.6%, respectivamente). Sin embargo, los eventos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento se informaron con menos frecuencia en el grupo de nivolumab que en el grupo de dacarbazina (11.7% frente a 17.6%).

Los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento con nivolumab fueron fatiga (en el 19.9% de los pacientes), prurito (en el 17.0%) y náuseas (en el 16.5%). En el grupo de dacarbazina, los eventos adversos comunes relacionados con el tratamiento fueron consistentes con los de informes anteriores e incluyeron eventos tóxicos gastrointestinales y hematológicos. La frecuencia de eventos adversos graves de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento fue similar en los dos grupos (5,8% en el grupo de nivolumab y 5,9% en el grupo de dacarbazina). El porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento del estudio debido a eventos adversos fue del 6,8% en el grupo de nivolumab y del 11,7% en el grupo de dacarbazina. No se atribuyeron muertes a la toxicidad del fármaco del estudio en ninguno de los grupos.

Los eventos adversos seleccionados, definidos como aquellos con una posible causa inmunológica, se analizaron según la categoría de órganos. Los eventos adversos seleccionados de grado 3 o 4 que se consideraron relacionados con el tratamiento con nivolumab fueron poco frecuentes e incluyeron diarrea y un nivel elevado de alanina aminotransferasa (cada uno en el 1.0 % de los pacientes).

³⁶ Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):320-30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082. Epub 2014 Nov 16. PMID: 25399552.



La mayoría de los eventos adversos seleccionados de grado 3 o 4 se resolvieron rápidamente con un retraso en el tratamiento del estudio, la administración de glucocorticoides o ambos, como se recomienda en las pautas de manejo de seguridad para nivolumab.

Ascierto P (2019)³⁷

Se informaron eventos adversos (EA) de grado 3/4 relacionados con el tratamiento en el 15.0% (31 de 206) de los pacientes tratados con nivolumab y en el 17.6% (36 de 205) de los pacientes tratados con dacarbazina, lo que llevó a la suspensión en el 4,9 % (10 de 206) y 2,0% (4 de 205) de los pacientes, respectivamente. No hubo muertes debidas a los efectos tóxicos del fármaco del estudio en ninguno de los grupos. Los EA relacionados con el tratamiento ajustados por exposición se investigaron como tasa de incidencia por 100 años-persona en incrementos de 6 meses hasta 36 meses. Para este informe, se presentan los EA que ocurrieron en al menos 3 puntos de tiempo diferentes. La mayoría de los EA observados que ocurrieron en al menos 3 puntos temporales tuvieron una mayor incidencia ajustada por exposición al principio del tratamiento que disminuyó con el tiempo.

Adverse Events (AEs) Among 206 Nivolumab Patients and 205 Dacarbazine Patients Included in the Treated Population

Variable	No. (%)			
	Nivolumab (n = 206)		Dacarbazine (n = 205)	
	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4
Treatment-related AE	160 (77.7)	31 (15.0)	159 (77.6)	36 (17.6)
Treatment-related AE leading to discontinuation ^a	18 (8.7)	10 (4.9)	8 (3.9)	4 (2.0)
Treatment-related select AEs ^b	123 (59.7)	14 (6.8)	65 (31.7)	3 (1.5)
Pruritus	49 (23.8)	1 (0.5)	11 (5.4)	0
Diarrhea	39 (18.9)	1 (0.5)	35 (17.1)	1 (0.5)
Rash	38 (18.4)	1 (0.5)	6 (2.9)	0
Vitiligo	34 (16.5)	0	1 (0.5)	0
Erythema	17 (8.3)	0	4 (2.0)	0
Hypothyroidism	13 (6.3)	0	2 (1.0)	0
Infusion-related reaction	11 (5.3)	0	8 (3.9)	0

Robert C (2020)³⁸

En este análisis a largo plazo, los análisis de seguridad fueron similares a los informes anteriores. Se informaron EA relacionados con el tratamiento de grado 3/4 en el 16% y el 18% de los pacientes tratados con nivolumab y dacarbazina, respectivamente; Se informaron eventos adversos de grado 3/4 relacionados con el tratamiento que llevaron a la interrupción en el 5% y el 2% de los pacientes, respectivamente.

De los pacientes en tratamiento durante ≥ 3 años, 21 (50%) de 42 en el grupo de nivolumab informaron EA relacionados con el tratamiento a los 5 años que no se informaron en el análisis de 3 años. Los EA relacionados con el tratamiento notificados en > 2 % de los pacientes fueron fatiga (n = 3), aumento de la amilasa (n = 2), aumento de la lipasa (n = 2) y prurito (n = 2).

³⁷ Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. JAMA Oncol. 2019 Feb 1;5(2):187-194. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4514. Erratum in: JAMA Oncol. 2019 Feb 1;5(2):271.

³⁸ Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. J Clin Oncol. 2020 Nov 20;38(33):3937-3946. doi: 10.1200/JCO.20.00995.



En pacientes que experimentaron vitíligo relacionado con nivolumab (n = 34), la ORR fue del 71%; el único paciente con vitíligo en el brazo de dacarbazina tuvo una respuesta parcial. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento en ninguno de los grupos de tratamiento desde el análisis anterior.

7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)³⁹

	Pembrolizumab (al 13 mar 2022)	Nivolumab (al 8 dic 2021)
Nacional	47 reportes	61 reportes
Global	34,820 reportes	55,812 reportes

8. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN CALIDAD DE VIDA

8.1. Ensayos Clínicos Aleatorizados

Long G (2016)⁴⁰

Aquí se presentan los resultados de los análisis recopilados prospectivamente en CheckMate 066 que compararon el impacto de nivolumab y dacarbazina en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS, o HRQoL del inglés health-related quality of life) utilizando resultados informados por los pacientes (PRO) confiables y validados.

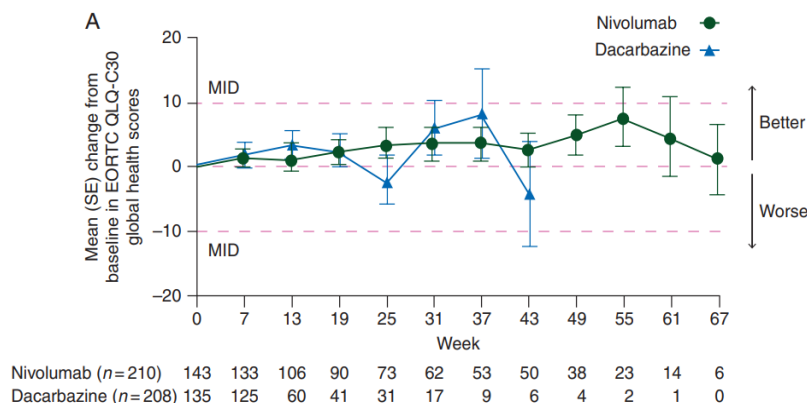
Un total de 418 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivolumab (n = 210) o dacarbazina (n = 208) en Europa, Israel, Australia, Canadá y América del Sur entre enero de 2013 y enero de 2014. Las características basales de los pacientes se informaron previamente y estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento.

Las puntuaciones medias (DE) del **estado de salud global/CdV de la EORTC QLQ-30** al inicio del estudio fueron similares para los pacientes tratados con nivolumab [68,9 (20,2)] y para los tratados con dacarbazina [66.2 (25.1)]. Los cambios medios desde el inicio en el estado de salud global/puntajes de calidad de vida que ocurrieron, a partir de la semana 7, fueron modestos con una tendencia hacia la mejora en ambos grupos de tratamiento, pero estas mejoras no fueron estadísticamente significativas ni clínicamente significativas dentro de cada grupo de tratamiento.

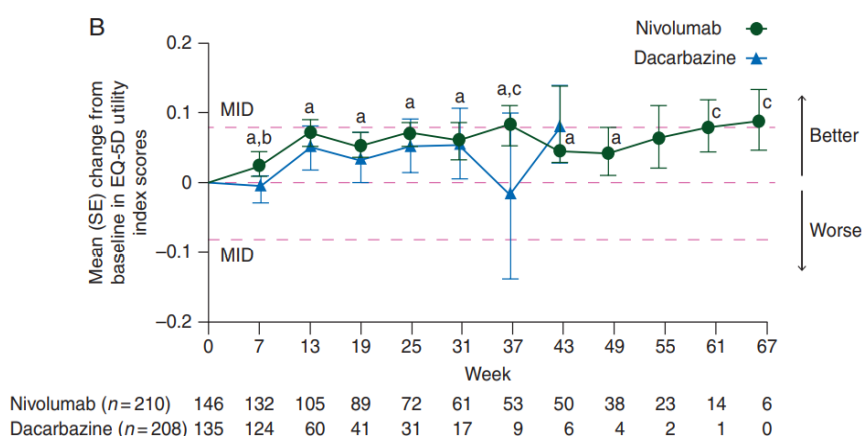
En la semana 25, hubo una tendencia al empeoramiento en el grupo de dacarbazina, pero no en el grupo de nivolumab; sin embargo, el cambio desde el inicio no fue estadísticamente significativo ni clínicamente significativo. Tampoco hubo diferencias significativas entre los brazos de tratamiento en ningún momento. En general, tanto la subescala de funcionamiento de EORTC QLQ-C30 como las puntuaciones medias de los síntomas se mantuvieron relativamente estables a lo largo del tiempo en comparación con el valor inicial para ambos grupos, con algunos cambios estadísticamente significativos y clínicamente significativos.

³⁹ Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. [actualizado: mayo 2022]. Disponible en <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

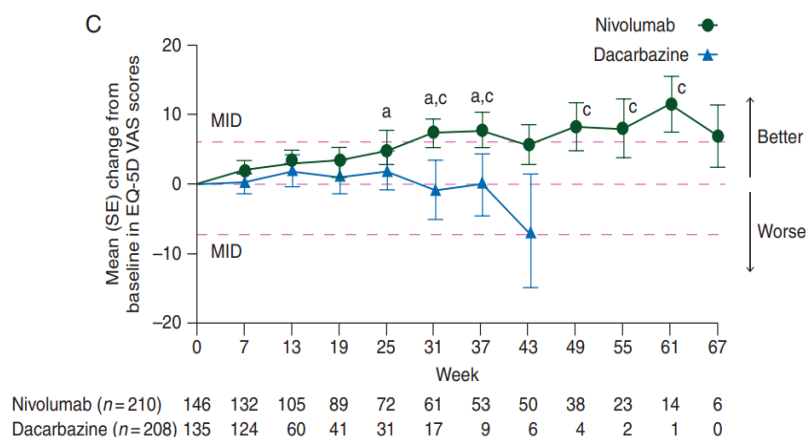
⁴⁰ Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, Robert C, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. Ann Oncol. 2016 Oct;27(10):1940-6. doi: 10.1093/annonc/mdw265. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27405322; PMCID: PMC5035785. Available in:



Las **puntuaciones de utilidad del EQ-5D** de la media (SD) del análisis exploratorio fueron más altas al inicio del estudio para los pacientes tratados con nivolumab [0,778 (0,215)] que para los tratados con dacarbazina [0,711 (0,310)], y se mantuvieron más altos con el tiempo en comparación con dacarbazina. Se observaron mejoras significativas desde el inicio para los pacientes que recibieron nivolumab desde la semana 7 ($p = 0,011$) hasta la semana 49 ($p = 0,034$). Para los pacientes que recibieron dacarbazina, no hubo mejoras significativas desde el inicio en ningún momento. La única diferencia significativa observada entre los brazos de tratamiento fue en la semana 7 ($p = 0,045$), con mejoría en los pacientes con nivolumab y deterioro en los pacientes con dacarbazina. Se produjeron mejoras clínicamente significativas en pacientes tratados con nivolumab en las semanas 37, 61 y 67.



Las **puntuaciones medias (SD) de EQ-5D VAS** del análisis exploratorio al inicio del estudio fueron similares para los pacientes tratados con nivolumab 70,9 (19,9) y los tratados con Dacarbazina 69,1 (21,8). Se observaron mejoras significativas desde el inicio para los pacientes que recibieron nivolumab en las semanas 25, 31 y 37 ($P \leq 0,03$). Se observaron mejoras clínicamente significativas para los pacientes con nivolumab en las semanas 31, 37, 49, 55 y 61. No se observaron mejoras significativas o clínicamente significativas desde el inicio para los pacientes con dacarbazina. Tampoco hubo diferencias significativas entre los brazos de tratamiento en ningún momento.

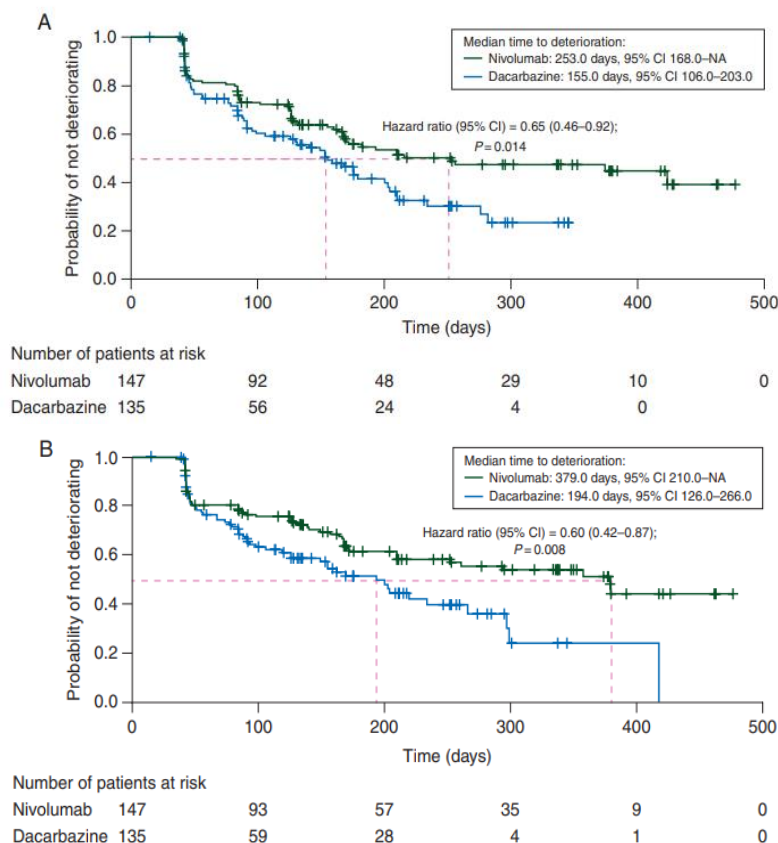


En el modelo longitudinal realizado a lo largo de 61 semanas, se identificaron mejoras significativas en comparación con el valor inicial para los pacientes tratados con nivolumab en algunas escalas de los resultados informados por los pacientes (PRO), incluido el **funcionamiento emocional EORTC QLQ-C30, náuseas y vómitos e insomnio**; El funcionamiento emocional de EORTC QLQ-C30 mejoró con dacarbazina (todos $P < 0.05$). Ninguna de estas mejoras fue clínicamente significativa según la diferencia mínimamente importante (MID). Hubo deterioros significativos desde el inicio en el funcionamiento físico en pacientes tratados con nivolumab y disnea en pacientes tratados con dacarbazina. No se observaron diferencias significativas entre los brazos de tratamiento para ninguno de los dominios funcionales de EORTC QLQ-C30 o escalas de síntomas/elementos únicos.

Table 1. Mixed-effects model for repeated measures results

Domains/scales ^a	Change from baseline, mean (SE)		Difference in mean change (95% CI) ^b
	Nivolumab (n = 136)	Dacarbazine (n = 123)	
EORTC QLQ-C30 functional domains			
Global health status	1.8 (1.8)	0.9 (3.4)	0.9 (-6.0, 7.8)
Physical functioning	-4.4 (1.6) ^c	-2.7 (2.6)	-1.7 (-7.1, 3.8)
Role functioning	-1.2 (2.3)	3.6 (3.9)	-4.8 (-12.9, 3.2)
Emotional functioning	6.3 (1.6) ^d	5.3 (2.7) ^d	1.0 (-4.5, 6.5)
Cognitive functioning	0.4 (1.7)	1.0 (3.2)	-0.7 (-7.2, 5.9)
Social functioning	-0.8 (2.0)	0.3 (3.7)	-1.1 (-8.6, 6.3)
EORTC QLQ-C30 symptom/single-item scales			
Fatigue	2.0 (1.9)	2.2 (3.3)	-0.2 (-6.9, 6.4)
Nausea and vomiting	-2.6 (1.0) ^d	0.0 (1.7)	-2.6 (-6.0, 0.8)
Pain	-1.1 (2.5)	-1.6 (4.6)	0.4 (-9.1, 9.9)
Dyspnea	0.5 (2.1)	7.4 (3.6) ^c	-6.9 (-14.2, 0.4)
Insomnia	-7.2 (2.2) ^d	-4.6 (4.0)	-2.6 (-10.7, 5.5)
Appetite loss	-3.6 (2.0)	1.7 (3.5)	-5.2 (-12.2, 1.8)
Constipation	0.1 (2.1)	1.8 (3.9)	-1.7 (-9.7, 6.4)
Diarrhea	-0.5 (1.6)	-0.2 (2.9)	-0.3 (-6.4, 5.7)
Financial difficulties	0.3 (2.2)	0.8 (4.2)	-0.5 (-9.2, 8.2)
	Nivolumab (n = 135)	Dacarbazine (n = 122)	
EQ-5D utility index score	0.040 (0.021)	0.027 (0.038)	0.013 (-0.065, 0.091)
EQ-5D VAS score	2.2 (1.8)	1.8 (3.4)	0.4 (-6.6, 7.4)

Respecto al **tiempo de deterioro**, los pacientes tratados con nivolumab tenían significativamente menos probabilidades de deteriorarse antes que los tratados con dacarbazina para la salud global EORTC QLQ-C30 (**Figura A**), funcionamiento físico (**Figura B**), funcionamiento de roles, funcionamiento emocional, funcionamiento cognitivo, funcionamiento social, náuseas y vómitos, dolor, disnea, insomnio, pérdida de apetito y estreñimiento, así como el índice de utilidad EQ-5D.



Los autores concluyen que en CheckMate 066, nivolumab se asoció con el mantenimiento de los niveles iniciales de HRQoL a lo largo del tiempo, además de los beneficios de supervivencia y un perfil manejable de eventos adversos. Consideran que los resultados de HRQoL presentados para este estudio respaldan aún más el beneficio clínico de nivolumab en pacientes con melanoma avanzado y muestran que nivolumab proporciona un beneficio de calidad de supervivencia a largo plazo en esta población.

Sin embargo, se observa que el aparente beneficio de calidad de supervivencia asociado a nivolumab no fue estadísticamente significativo ni clínicamente significativo para todos los criterios de valoración de calidad, principalmente en el estado de salud global/CdV de la EORTC QLQ-30 y sus dominios.

9. DATOS DE CONSUMO

Producto farmacéutico	Unidades consumidas
	INEN ⁴¹ (Mayo 2021 - Abril 2022)
Pembrolizumab 100 mg/4 mL Iny	476
Nivolumab 10 mg/mL Iny x 4mL	436
Nivolumab 10 mg/mL Iny x 10mL	873
Dacarbazina 200 mg Iny	5,965

⁴¹ DIGEMID. Oficina de Acceso a Medicamentos. Base de datos de consumos de medicamentos de Mayo 2021 a Abril 2022. [Fecha de consulta: Mayo 2022].



10. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

El equipo técnico de Evaluación Económica de Tecnologías Sanitarias del Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS) de la DIGEMID realizó el análisis de costo-efectividad para Pembrolizumab 100 mg/ 10 mL Solución Inyectable Y Nivolumab 10 mg/mL Solución Inyectable en el tratamiento de pacientes con melanoma cutáneo irreseccable metastásico, sin tratamiento previo, independientemente de la mutación.⁴²

Nivolumab

El análisis de costo efectividad desarrollado para nivolumab, para el tratamiento de pacientes con melanoma cutáneo irreseccable metastásico, sin tratamiento, independiente de mutación, en base a los resultados de SG recogidos del ensayo clínico CHECKMATE-066, los costos de tratamiento estimados para cada alternativa, muestra que el costo incremental por AVG en un paciente, para un escenario base, asciende a S/ 115,865.56 soles y, comparándolo con el límite superior del umbral de costo efectividad (4.4 UIT o S/ 20,240.00 por AVG), se observa que el producto farmacéutico no es costo efectivo. Así mismo, según el análisis de sensibilidad desarrollado, se aprecia que en ningún escenario (base, optimista y conservador) el producto farmacéutico presenta evidencia de ser costo efectivo.

Respecto a la estimación de las condiciones requeridas para la costo efectividad, empleando el límite superior del umbral como punto de referencia, se observa que nivolumab podrá ser considerado un producto farmacéutico costo efectivo siempre que el costo de tratamiento con esta alternativa se reduzca en promedio 82%, limitándose así la probabilidad de que cumpla los requerimientos para posicionarse por debajo del umbral de costo efectividad.

Por lo tanto, en base a los resultados del análisis de costo efectividad; al análisis de la sensibilidad de los resultados; las estimaciones de costos y precios máximos para la costo efectividad, se concluye que no se halla evidencia alguna que permita sostener que nivolumab, dirigido al tratamiento de pacientes con melanoma cutáneo irreseccable metastásico, sin tratamiento, independiente de mutación, sea una alternativa costo efectiva.

11. RESUMEN

El melanoma es un tumor maligno que surge de los melanocitos. Es una de las formas más comunes de cáncer en adultos jóvenes y generalmente se presenta como una lesión cutánea pigmentada (marrón o negra) nueva o cambiante. La incidencia de melanoma alcanza su punto máximo en adultos mayores de 70 años. La etiología se relaciona tanto con factores genéticos como ambientales. Los factores genéticos incluyen la herencia de piel sensible al sol (piel Fitzpatrick tipo I y II, cabello rojo, ojos azules y susceptibilidad a las quemaduras solares) y genes específicos relacionados con el melanoma. En el Perú, el melanoma ocupa el décimo tercer lugar en incidencia y el décimo noveno en mortalidad, con una prevalencia - 5 años (todas las edades) de 11.25 por 100,000 personas.

La terapia sistémica está indicada para la mayoría de los pacientes con melanoma metastásico que albergan dichas mutaciones. La elección de la terapia está guiada por

⁴² DIGEMID-MINSA. Análisis de costo efectividad para Pembrolizumab inyectable, Nivolumab inyectable, como tratamiento de melanoma cutáneo irreseccable metastásico, sin tratamiento previo, independiente de mutación. Evaluación económica de tecnología sanitaria N° 008-2022-LC-Medicamentos Oncológicos. Lima, Perú. Junio de 2022.



múltiples factores clínicos, incluido el estado de las mutaciones, las comorbilidades del paciente, el estado funcional y la terapia previa en el entorno adyuvante o metastásico. Se debe considerar la inmunoterapia para los pacientes que cumplan con los siguientes criterios: Estado funcional del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG) <2, apto para tolerar posibles eventos adversos relacionados con la inmunoterapia (irAE), sin comorbilidades médicas que dificultarían el manejo de las irAE (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] con baja reserva pulmonar o diabetes mellitus mal controlada, sin enfermedad autoinmune clínicamente significativa activa, y sin tratamiento inmunosupresor ni corticoides.

Pembrolizumab y nivolumab son anticuerpos monoclonales, que se unen al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquean su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. Potencian las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral. En la actualidad, dentro de las quimioterapias sistémicas incluidas en el PNUME se encuentra la dacarbazina como alternativa de tratamiento para el melanoma cutáneo.

En la FDA de EE.UU. y en la AEMPS de España, pembrolizumab y nivolumab se encuentran registrados para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico.

El nivolumab se encuentra como agente inmunomodulador en la Lista Complementaria de la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (2021), indicado para el melanoma metastásico; y el pembrolizumab se encuentra como alternativa terapéutica del nivolumab.

De acuerdo a nuestra búsqueda estratégica, los sumarios y guías práctica clínica (GPC) refieren que, a la actualidad para el tratamiento de melanoma metastásico irreseccable independientemente de la mutación, recomiendan la inmunoterapia por encima de quimioterapia. Las opciones disponibles para la inmunoterapia incluyen agentes que inhiben el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), como ipilimumab, los que inhiben el gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3), como relatlimab, y los que inhiben el receptor 1 de muerte celular programada (PD-1) como pembrolizumab y nivolumab. Cabe señalar que las recomendaciones dadas por estas fuentes de información son basadas en 2 estudios: ensayo KEYNOTE-006 (concluido en 2019) que compara a pembrolizumab versus ipilimumab, lo cual no corresponde al contexto clínico de interés del presente informe; y el ensayo CheckMate 066 (concluido en 2021) que sí compara a nivolumab versus dacarbazina.

Así mismo, se halló evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) nacionales, realizadas por el IETSI (EsSalud) que evalúan el beneficio de pembrolizumab y nivolumab comparado con dacarbazina. El dictamen de pembrolizumab no aprueba su uso como tratamiento para los pacientes con diagnóstico de melanoma maligno irreseccable o metastásico sin tratamiento sistémico previo, debido a que no se ha encontrado evidencia que establezca cual es el beneficio neto que se pueda atribuir al pembrolizumab con respecto a la quimioterapia en base a dacarbazina. Por otro lado, el dictamen de nivolumab aprueba su uso para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, pues ha encontrado beneficio de nivolumab ofrece sobre dacarbazina que se mantiene hasta los 2 años de tratamiento. Sin embargo, los resultados proceden de

un análisis interino no planeado que provocó la interrupción del estudio (estudio truncado), lo cual la decisión de terminar un ensayo más temprano que lo planeado tiene varias implicancias negativas en la calidad de la evidencia generada por el estudio, sobre todo cuando esta decisión se basa en el hallazgo de un aparente efecto de beneficio.

En cuanto a la eficacia comparativa, nuestra búsqueda estratégica no brindó resultados de interés para pembrolizumab versus dacarbazina. Sin embargo, respecto a nivolumab hallamos 03 resultados, los cuales corresponden al mismo ensayo CheckMate 066, el primero corresponde al estudio inicial (2015), el segundo que reporta los resultados a los 3 años de tratamiento (resultados intermedios, 2019), y el tercero a los 5 años de tratamiento (resultados finales, 2021). Respecto a:

- La sobrevida global (SG), las medianas fueron:
 - o A 1 año: 72.9% para Nivolumab versus 42.1% para Dacarbazina
 - o A 3 años: 51.2 % para Nivolumab versus 21.6 % para Dacarbazina
 - o A 5 años: 39 % para Nivolumab versus 17 % para Dacarbazina
- La sobrevida libre de progresión (SLP), las medianas fueron:
 - o A 1 año: 5.1 meses para Nivolumab versus 2.2 meses para Dacarbazina
 - o A 3 años: 32.2 % para Nivolumab versus 2.9 % para Dacarbazina
 - o A 5 años: 28 % para Nivolumab versus 3 % para Dacarbazina
- La tasa de respuesta objetiva (ORR), las tasas fueron:
 - o A 1 año: 40.0 % para Nivolumab versus 13.9 % para Dacarbazina
 - o A 3 años: 42.9 % para Nivolumab versus 14.4 % para Dacarbazina
 - o A 5 años: 42 % para Nivolumab versus 14 % para Dacarbazina

En cuanto a la seguridad comparativa, los resultados del ensayo CheckMate 066, refiere que:

- Eventos adversos (EA) de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento:
 - o A 1 año: 11.7 % para Nivolumab versus 17.6% para Dacarbazina
 - o A 3 años: 15,0 % para Nivolumab versus 17,6 % para Dacarbazina
 - o A 5 años: 16 % para Nivolumab versus 18 % para Dacarbazina

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Perú, indica que, a marzo de 2022, tiene registrado a nivel nacional 47 y 61 reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo pembrolizumab y nivolumab, respectivamente.

El Ministerio de Salud de Perú en su reporte de consumo indica que, el INEN de enero a diciembre de 2021, ha consumido 476 unidades de Pembrolizumab 100 mg/4mL Inyectable, 873 unidades de Nivolumab 10 mg/mL Inyectable x 10mL, y 5,965 unidades de Dacarbazina 200 mg Inyectable.

El equipo técnico de Evaluación Económica de Tecnologías Sanitarias de la DIGEMID, en base a los resultados del análisis de costo efectividad, al análisis de la sensibilidad de los resultados, las estimaciones de costos y precios máximos para la costo efectividad; concluye que no se halla evidencia alguna que permita sostener que nivolumab, dirigido al tratamiento de pacientes con melanoma cutáneo irreseccable metastásico, sin tratamiento, independiente de mutación, sea una alternativa costo efectiva.



12. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al tratamiento del melanoma cutáneo irreseccable metastásico, independientemente de la mutación, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) los productos farmacéuticos:

- Pembrolizumab 100 mg/4 mL Solución Inyectable, por no encontrar evidencia de su beneficio comparado con dacarbazina, y
- Nivolumab 40 mg/4 mL Solución Inyectable, por no ser costo-efectivo de acuerdo al sistema nacional de salud.



ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información

SUMARIOS

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
Best Practice	“metastatic melanoma”	01
Dynamed	“metastatic melanoma”	01
UpToDate	“metastatic melanoma”	01

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
NCCN	“metastatic melanoma”	01
European Society for Medical Oncology (ESMO)	“metastatic melanoma”	01
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	“metastatic melanoma”	01
SEOM	“metastatic melanoma”	01

EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
IETSI-ESSALUD	“metastatic melanoma”	02



ESTUDIOS PRIMARIOS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	Árbol de búsqueda Resultados	03 ECAs Robert C – 2015 Ascierio P – 2019 Robert C – 2020
	<p>((“Melanoma”[Mesh] OR “melanoma”[Title/Abstract] OR “cutaneous melanoma”) AND (“metastatic melanoma” OR “unresectable Melanoma” OR “unresectable” OR “stage IV melanoma” OR “unresectable cutaneous melanoma” OR “advanced unresectable” OR “advanced unresectable melanoma”) AND (“Systemic treatment” OR “treatment” OR “monotherapy”) AND (“pembrolizumab” OR “nivolumab” OR “dacarbazine” OR “DTIC” OR “ICDT” OR “Deticene” OR “Biocarbazine”))</p> <p>Fecha de búsqueda: 18 mayo de 2022 Resultados: 1581 Humanos: 1321</p> <p><i>Filters applied:</i> <i>Meta-Analysis, Systematic Review: 36</i> <i>Randomized Controlled Trial: 109</i></p>	