



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 024-2021

**Seguridad y eficacia de inmunoterapia en
primera línea de pacientes con melanoma
cutáneo avanzado BRAF no mutado**

JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Lima, 21 de septiembre del 2021





Revisión Rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado	Código: UFETS-INEN.RR N° 024-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza
Jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Jorge Dunstan Yataco
Director General de la Dirección de Control de Cáncer

MC. Karina Aliaga
Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:
Rodrigo Motta Guerrero

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

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:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado. Lima, septiembre de 2021.

Correspondencia:

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadepartevirtualufets@inen.sld.pe





Revisión Rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado	Código: UFETS-INEN.RR N° 024-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

INDICE

I. RESUMEN EJECUTIVO	4
II. ANTECEDENTES	4
III. DATOS DE LA SOLICITUD.....	5
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN.....	5
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 7	
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA.....	9
VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD.....	18
VIII. RESUMEN DE COSTOS.....	18
IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO.....	19
X. DISCUSIÓN.....	20
XI. CONCLUSIONES.....	22





Revisión Rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado	Código: UFETS-INEN.RR N° 024-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

I. RESUMEN EJECUTIVO

1. El melanoma cutáneo es la décimo novena neoplasia con mayor incidencia y representa el cáncer primario de piel con mayor mortalidad.
2. Ensayos clínicos randomizados determinaron que el tratamiento con nivolumab, pembrolizumab y la combinación nivolumab/ipilimumab son opciones de terapia en primera línea en melanoma cutáneo avanzado *BRAF no mutado*.
3. Diversas guías de práctica clínica internacionales y sumarios médicos recomiendan el tratamiento con nivolumab, pembrolizumab y la combinación nivolumab/ipilimumab en pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo avanzado *BRAF no mutado*, aunque sin determinar si un régimen es superior a otro.
4. Ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis en red sugieren que la combinación nivolumab/ipilimumab es la terapia que ofrece la mayor probabilidad de obtener un beneficio superior en sobrevida libre de progresión y sobrevida global, en comparación del tratamiento con nivolumab y pembrolizumab. Sin embargo, la evidencia reporta que la combinación presentó la mayor probabilidad de asociación con eventos adversos grado III-IV, lo cual limita su uso.
5. Revisiones sistemáticas y metaanálisis en red determinan que el tratamiento con agentes anti-PD1 (nivolumab y pembrolizumab) son eficaces y seguros en el tratamiento del melanoma cutáneo avanzado *BRAF no mutado*. La comparación indirecta de los metaanálisis en red sugiere que nivolumab presenta una eficacia similar a la del pembrolizumab y una menor toxicidad grado III-IV, aunque no estadísticamente significativa. El Beneficio Neto alcanzado con nivolumab fue más profundo en comparación al obtenido con pembrolizumab.
6. El costo de tratamiento con nivolumab y pembrolizumab es similar en primera línea, y existe un estudio de impacto presupuestario que determina que el tratamiento en primera línea con nivolumab y pembrolizumab es costo-efectivo.
7. Nivolumab es el agente utilizado en la actualidad en el INEN y cada paciente con melanoma avanzado *BRAF no mutado* será evaluado en junta multidisciplinaria para decidir el mejor tratamiento en cada caso.
8. Si bien la evidencia es aún limitada, la evidencia revisada sugiere un ligero beneficio con el empleo de nivolumab como agente monodroga anti-PD1 en la terapia de primera línea del melanoma cutáneo avanzado *BRAF no mutado*. Se requiere un análisis de impacto presupuestario para determinar la preferencia institucional de dichas intervenciones.

II. ANTECEDENTES

En cumplimiento del inciso d, sobre nuestras funciones como UFETS, que dice: "Evaluar las tecnologías sanitarias requeridas por órganos usuarios, que sean nuevos para la entidad y/o no cuentan con cobertura financiera de la/s IAFAS", realizamos una revisión rápida.





Revisión Rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado		Código: UFETS-INEN.RR N° 024-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

III.DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Inmunoterapia
Indicación específica:	Eficacia y seguridad de pembrolizumab y nivolumab/ipilimumab comparado con nivolumab como primera línea de terapia en melanoma cutáneo avanzado.
Población	30 pacientes diagnosticados anualmente con melanoma cutáneo estadio IV en el INEN ¹ .

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes con melanoma cutáneo metastásico, ¿Cuál es la terapia más eficaz y segura como tratamiento de primera línea?

P	Pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo EC III Irresecable/EC IV BRAF <i>no mutado</i>
I	1. Nivolumab/Ipilimumab 2. Pembrolizumab
C	Nivolumab
O	- Sobrevida libre de progresión (SLP) - Sobrevida global (SG) - Toxicidad (T)

B. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

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 Haynes y se consideró los siguientes estudios:

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

¹ Fuente: Representante del Departamento de Medicina Oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).





Revisión Rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado		Código: UFETS-INEN.RR N° 024-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

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

Fuentes de información:

- De acceso libre
- Bases de datos: Pubmed y COCHRANE

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática incluyó a todos los estudios publicados sin límite de antigüedad.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma ni en periodo de publicación. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta agosto del 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
Inmunoterapia		





Revisión Rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado	Código: UFETS-INEN.RR N° 024-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

según Globocan.² Matthews y colaboradores reportaron que el melanoma cutáneo representa aproximadamente el 5% de todas las neoplasias de piel, sin embargo, representa una parte considerable de muertes relacionadas por cáncer de piel.³ En los Estados Unidos, la incidencia global de melanoma cutáneo ha aumentado entre un 3-6% anualmente durante las últimas décadas y se prevé que continuara aumentando en los próximos años, tanto para etapas tempranas como avanzadas.⁴⁻⁵ En el Perú, el melanoma maligno es la vigésimo primera neoplasia con mayor frecuencia, alcanzando una incidencia de 2.7 por cada 100 000 personas con una mortalidad de 0.99 por 100 000, reportándose una incidencia de 944 nuevos casos y una mortalidad de 355 casos por año.⁶ César Gutiérrez y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo durante el periodo 2000-2004 en el INEN, reportaron 574 pacientes nuevos que representaban el 1.4% del total de neoplasias diagnosticadas. El 53.9% de los pacientes provenía de Lima y la incidencia diagnóstica aumentaba a partir de los 45 años de edad.⁷ El hospital Edgardo Rebagliati Martins público un registro de pacientes diagnosticados con melanoma maligno durante el periodo 2002-2011, donde de forma similar, se notó un aumento progresivo de diagnóstico a partir de los 30 años.⁸ La resección quirúrgica de la lesión cutánea primaria y ganglionar con intención curativa es el estándar de tratamiento para los pacientes con melanoma primario de piel en estadios tempranos; sin embargo, un porcentaje alto de pacientes presentan recurrencia de enfermedad.⁹

² Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.

³ Matthews NH, Li WQ, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Epidemiology of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, editors. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Dec 21. Chapter 1. PMID: 29461782.

⁴ Jemal A, Saraiya M, Patel P, Cherala SS, Barnholtz-Sloan J, Kim J, Wiggins CL, Wingo PA. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Nov;65(5 Suppl 1): S17-25. e1-3. doi: 10.1016/j.jaad.2011.04.032. PMID: 22018063.

⁵ Guy GP Jr, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015 Jun 5;64(21):591-6. PMID: 26042651; PMCID: PMC4584771.

⁶ GLOBOCAN 2018. *Cancer Today.* International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Available from: <https://gco.iarc.fr/>

⁷ Epidemiología del melanoma maligno en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú, 2000-2004.

⁸ Melanoma maligno cutáneo y mucosa en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins: un estudio clínico, histopatológico durante el periodo enero 2002 a diciembre 2011. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina Humana. Escuela de Post Grado. 2012. Lima, Perú.

⁹ Agha A, Tarhini AA. Adjuvant Therapy for Melanoma. *Curr Oncol Rep.* 2017 May;19(5):36. doi: 10.1007/s11912-017-0594-5. PMID: 28417343.





Revisión Rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado	Código: UFETS-INEN.RR N° 024-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

La inmunoterapia es una opción de tratamiento que ha sido utilizada en diferentes neoplasias en la última década. Los agentes anti-PD1 (Pembrolizumab o Nivolumab) y la combinación de agentes anti-PD1 y anti-CTLA4 (Nivolumab e Ipilimumab) son opciones de terapia que mejoran sobrevida en el melanoma avanzado. Sin embargo, no existe una evidencia si un régimen es superior a otro¹⁰. El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad de los diferentes regímenes de tratamiento en primera línea de terapia en melanoma cutáneo avanzado.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

a. Sumarios

El sumario UpToDate¹¹ recomienda el uso de un agente anti-PD1 (pembrolizumab o nivolumab) en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de melanoma avanzado BRAF *no mutado*, en lugar de otros agentes sistémicos, incluido ipilimumab, dosis altas de IL-2 o quimioterapia.

Los pacientes con melanoma avanzado BRAF V600 *no mutado* con buen estado funcional y enfermedad agresiva, el sumario sugiere tratamiento con la combinación con nivolumab más ipilimumab en lugar de un agente anti-PD1. Las características clínicas que sugieren una enfermedad agresiva incluyen lactato deshidrogenasa (LDH) elevada, metástasis cerebrales y/o metástasis sistémicas sintomáticas. En los pacientes con melanoma avanzado BRAF *no mutado* sin estas características, el sumario sugiere el empleo de anti-PD1 como terapia (pembrolizumab o nivolumab).

b. Guías de práctica clínica

- La sociedad europea de oncología médica (ESMO)

La Guía de melanoma cutáneo: Guías de Práctica Clínica ESMO para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento (2019)¹² ofrece un nivel de evidencia IA al tratamiento con agentes anti-PD1 o anti-PD1 en combinación con ipilimumab como el estándar actual de tratamiento en todos los pacientes con diagnóstico de melanoma avanzado, independientemente del estatus BRAF en primera línea de terapia.

¹⁰ Kuryk L, Bertinato L, Staniszevska M, Pancer K, Wieczorek M, Salmaso S, Caliceti P, Garofalo M. From Conventional Therapies to Immunotherapy: Melanoma Treatment in Review. *Cancers* (Basel). 2020 Oct 20;12(10):3057. doi: 10.3390/cancers12103057. PMID: 33092131; PMCID: PMC7589099.

¹¹ Jeffrey A Osman, MD. Michael B Atkins, MD. Systemic treatment of metastatic melanoma lacking a BRAF mutation. Literature review current through: Sep 2021. | This topic last updated: Aug 30, 2021. Disponible: https://www.uptodate.com/contents/systemic-treatment-of-metastatic-melanoma-lacking-a-braf-mutation?search=melanoma%20advanced&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

¹² Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1884-1901. doi: 10.1093/annonc/mdz411. PMID: 31566661.





Revisión Rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado		Código: UFETS-INEN.RR N° 024-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

- La sociedad americana de oncología clínica (ASCO)

La Guía ASCO para el tratamiento sistémico del melanoma (2020)¹³ recomienda la combinación ipilimumab/nivolumab seguida de nivolumab, o nivolumab o pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico/irreseccable BRAF no mutado (Calidad de evidencia: alta; Nivel de recomendación: fuerte).

- La guía americana "National Comprehensive Cancer Network" (NCCN)

La guía NCCN versión 2021.2¹⁴ reconoce el tratamiento con la combinación nivolumab/ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab como regímenes preferidos en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo irreseccable/avanzado. Todos los regímenes mencionados tienen el mismo nivel de categoría (Categoría I).

c. Metaanálisis y revisiones sistemáticas

Se encontraron referencias en Medline/PubMed y Cochrane publicados desde el inicio de los tiempos y se agregó estudios encontrados de manera no sistemática; de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/metaanálisis y estudios primarios se obtuvieron referencias que tras la lectura se detallan a continuación.

TECNOLOGÍA	NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA O ESTUDIO PRIMARIO
------------	--------------------	--

¹³ Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, Provenzano A, Swami U, Weber J, Alluri KC, Agarwala S, Ascierto PA, Atkins MB, Davis N, Ernstoff MS, Faries MB, Gold JS, Guild S, Gyorki DE, Khushalani NI, Meyers MO, Robert C, Santinami M, Sehdev A, Sondak VK, Spurrer G, Tsai KK, van Akkooi A, Funchain P. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2020 Nov 20;38(33):3947-3970. doi: 10.1200/JCO.20.00198. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32228358.

¹⁴ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2021. Melanoma: Cutaneous.





Revisión Rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado

Código: UFETS-INEN.RR N° 024-2021

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión: V.01

<p>Inmunoterapia</p>	<p>Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb 6;2(2):CD011123.¹⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El objetivo principal del estudio fue evaluar sobrevida libre de progresión y toxicidad del tratamiento. • La prueba SUCRA para SLP sugirió que la combinación de agentes anti-CLA4 con anti-PD1 (SUCRA: 0.77) fue el régimen con mayor probabilidad de presentar el mayor beneficio en SLP, seguido de los agentes anti-PD1 (SUCRA: 0.56) e ipilimumab (SUCRA: 0.25). • La combinación de agentes anti-CTLA4 y anti-PD1 obtuvo un riesgo significativo mayor de toxicidad grado III-IV que el empleo de agentes anti-PD1 (RR 1.57, 95% CI 0.85-2.92). • La prueba de SUCRA determinó que los pacientes que recibieron anti-PD1 se asociaron con los mejores perfiles de seguridad (SUCRA: 0,91) mientras que la combinación de anti-CTLA4 más anti-PD1 (SUCRA: 0.01) se asoció al mayor riesgo de toxicidad grado III-IV.
<p>Inmunoterapia</p>	<p>Franken MG, Leeneman B, Gheorghe M, Uyl-de Groot CA, Haanen JBAG, van Baal PHM. A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in advanced melanoma. Eur J Cancer. 2019 Dec;123:58-71.¹⁶</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivo de determinar la eficacia y seguridad relativa de los múltiples agentes terapéuticos en melanoma cutáneo avanzado. • Nivolumab/ipilimumab alcanzó la mayor probabilidad de ser el mejor agente con beneficio en SLP (PBB 0.97) en los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo avanzado BRAF <i>no mutado</i>. Nivolumab y pembrolizumab fueron el segundo y tercer agente con mayor probabilidad de tener el mayor beneficio en SLP (ambos con PBB 0.02), nivolumab obtuvo un HR más profundo que el obtenido por pembrolizumab (HR 0.42 [0.33-0.53] y HR 0.46 [0.31-0.65]; respectivamente). • Nivolumab/ipilimumab obtuvo también la mayor probabilidad de ser el régimen asociado con la mejor SG (PBB 0.88, HR 0.39, 0.27-0.54), seguido de nivolumab (PBB 0.05, HR 0.46, 0.36-0.59) y pembrolizumab (PBB 0.06, HR 0.50, 0.33-0.73). • Nivolumab/ipilimumab obtuvo una de las más altas probabilidades de presentar la mayor toxicidad en pacientes con melanoma cutáneo avanzado (HR 2.29, 1.35-3.64). • Nivolumab fue el agente más seguro, obtuvo un PBB de 0.05 (RR: 0.86, 0.54-1.30), presentando menor toxicidad que pembrolizumab (RR 1.04), aunque sin diferencia estadística.



Revisión Rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado

Código: UFETS-INEN.RR N° 024-2021

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión: V.01

Inmunoterapia	<p>Chang CY et al. Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events in Patients With Advanced Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020 Mar 2;3(3):e201611.¹ 7</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivo: Comparar el riesgo de EA de diferentes regímenes de tratamiento para pacientes con melanoma avanzado. • Se determinó que los esquemas con menor probabilidad de toxicidad fueron pembrolizumab a dosis 2 mg/kg cada 3 semanas (PBB 1, 1-7) y nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas (PBB 2, 1-6). • La combinación nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas fue el segundo régimen que se asoció con mayor frecuencia a inmunotoxicidad (PBB 7, 2-8). • Con respecto al riesgo con eventos adversos inmuno-relacionados severos, pembrolizumab a dosis 2 mg/kg cada 3 semanas y nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas se asociaron con menos frecuencia a toxicidad severa en comparación con nivolumab 1 mg/kg cada 3 semanas e ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas (HR 0.14 [0.04-0.46] y HR 0.14 [0.02-0.89], respectivamente).
----------------------	---	---

Pasquali (2018)¹⁵ y su grupo de investigación publicaron una revisión sistemática que busco evaluar la eficacia y la seguridad de los agentes sistémicos usados en el tratamiento de melanoma cutáneo avanzado. El objetivo principal del estudio fue evaluar sobrevida libre de progresión, sobrevida global y toxicidad del tratamiento. Se incluyeron 28 561 pacientes pertenecientes a 122 ensayos clínicos fase I, II y III. El 73% (N=20.737) de pacientes no fueron tratados previamente, la razón hombres/mujeres incluidos fue 1.38 y la edad media fue de 57.5 años (18-87 años). Todos los ensayos incluyeron pacientes con enfermedad irrecesable o enfermedad avanzada. Múltiples terapias fueron evaluadas y dacarbazina fue el agente más utilizado en los ensayos (N = 50, 46%) evaluándose el beneficio comparativo entre poliquimioterapia versus quimioterapia agente único, bioquimioterapia versus quimioterapia, inmunoterapia versus cualquier otro agente; teniéndose como objetivo la sobrevida libre de progresión (SLP), la sobrevida global (SG), la respuesta tumoral, toxicidad, calidad de vida de los participantes y el análisis de costos. Se realizó un metaanálisis en red enfocándose en la SLP y toxicidad de los tratamientos. El riesgo de detección de sesgo fue bajo en 31 (25%) de los ensayos clínicos incorporados, mientras que no se contaba con suficiente información en el resto de los estudios para lograr determinarse. 81% de los ensayos clínicos fueron designados como estudios de "etiqueta abierta" sin cegamiento de los participantes o del personal de trabajo. El equipo de investigación concluyo que la falta de cegamiento no afecto los resultados finales publicados.

Con respecto a la SLP, el metaanálisis reporto que el uso de agentes anti-PD1 mejoro la SLP de forma estadísticamente significativa en comparación con quimioterapia (HR 0.49, IC 95%, 0.39-0.61). De forma similar, los agentes anti-PD1 mejoraron la SLP significativamente en comparación con agentes anti-CTLA4 (HR 0.54, IC 95%, 0.50-0.60), así como los agentes anti-PD1 en combinación con anti-CTLA4 en comparación

¹⁵ Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb 6;2(2):CD011123. doi: 10.1002/14651858.CD011123.pub2. PMID: 29405038; PMCID: PMC6491081.





Revisión Rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado	Código: UFETS-INEN.RR N° 024-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

con agentes anti-CTLA4 (HR 0.40, IC 95% 0.35-0.46). La prueba SUCRA para SLP sugirió que la combinación de agentes anti-CLA4 con anti-PD1 (SUCRA: 0.77) fue el régimen con mayor probabilidad de presentar el mayor beneficio en SLP, seguido de los agentes anti-PD1 (SUCRA: 0.56) e ipilimumab (SUCRA: 0.25). No se observó inconsistencia significativa en el estudio en red ($p = 0.764$). En general, los resultados de SG fueron inmaduros, pero el metaanálisis reportó que el uso de anticuerpos anti-PD1 mejoraron SG, disminuyendo el riesgo de mortalidad comparado con anti-CTLA4 de forma estadísticamente significativa (HR 0.63, 95% CI 0.60-0.66).

Con respecto a la toxicidad de los tratamientos utilizados, se obtuvo un mayor riesgo estadísticamente significativo de presentar toxicidad grado III-IV con agentes anti-CTLA4 (RR 1.69, 95% CI 1.19-2.42) y un menor riesgo estadístico con agentes anti-PD1 (RR 0.55, 95% CI 0.31-0.97) al compararlos con quimioterapia. Por otro lado, al comparar ambos tratamientos, el metaanálisis reportó que el tratamiento con agentes anti-PD1 presentó un menor riesgo significativo de presentar toxicidad grado III-IV que los agentes anti-CTLA4 (RR 0.70, 95% CI 0.54-0.91). Además, la combinación de agentes anti-CTLA4 y anti-PD1 obtuvo un riesgo mayor de toxicidad grado III-IV que el empleo de agentes anti-PD1, alcanzando diferencia estadísticamente significativa (RR 1.57, 95% CI 0.85-2.92). La prueba de SUCRA determinó que los pacientes que recibieron anti-PD1 se asociaron con los mejores perfiles de seguridad (SUCRA: 0.91) mientras que la combinación de anti-CTLA4 más anti-PD1 (SUCRA: 0.01) se asoció al mayor riesgo de toxicidad grado III-IV. Sin embargo, se detectó una inconsistencia alta estadísticamente significativa en el estudio en red ($p = 0.001$), por lo cual no se pueden considerar los datos enteramente confiables.

Los anti-PD1 demostraron mayor SLP y SG que los anti-CTLA4 (evidencia de alta calidad) con probable menor toxicidad (evidencia de baja calidad). Mientras que la combinación de anti-PD1 y anti-CTLA4 obtuvo mejores resultados en SLP comparado con anti-CTL4 dados como monoterapia (alto nivel de evidencia) sin diferencia significativa en toxicidad con respecto a anti-CTL4 monoterapia. El "ranking plot" demostró que la combinación de anti-PD1 y anti-CTLA4 fue el régimen con mayor eficacia; sin embargo, con una toxicidad marcada que limita su uso. Mientras que los anti-PD1 mostraron la mejor tolerancia, pero con menor eficacia que la combinación anti-PD1 y anti-CTLA4.

La revisión sistemática de Franken (2019)¹⁶ tuvo como objetivo determinar la eficacia y seguridad relativa de los múltiples agentes terapéuticos en melanoma cutáneo avanzado. Se identificaron 28 ensayos clínicos randomizados fase III, que incluyeron 14.376 pacientes, desde el 1/1/2010 hasta 11/3/2019. Se evaluó las siguientes variables según los tratamientos relacionados: Eventos adversos grado III-IV, sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG). La evidencia se sintetizó utilizando un metaanálisis en red de efectos fijos bayesianos. El tratamiento de referencia fue dacarbazina. Para aumentar la homogeneidad de las poblaciones de estudio, los ensayos clínicos solo se incluyeron si los pacientes no habían sido tratados previamente.

¹⁶ Franken MG, Leeneman B, Gheorghe M, Uyl-de Groot CA, Haanen JBAG, van Baal PHM. A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in advanced melanoma. Eur J Cancer. 2019 Dec;123:58-71. doi: 10.1016/j.ejca.2019.08.032. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31670077.





Revisión Rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado		Código: UFETS-INEN.RR N° 024-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

17 ensayos clínicos fueron incluidos, incluyendo 19 opciones diferentes de terapia de los cuales 14 ensayos no incluyeron terapia anti-BRAF/anti-MEK. En los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado, la combinación nivolumab e ipilimumab alcanzaron la mayor probabilidad de ser el mejor agente con beneficio en SLP (PBB 0.97) con el HR más profundo (HR 0.34, 0.24-0.46). Nivolumab y pembrolizumab fueron el segundo y tercer agente con mayor probabilidad de ser el agente con mayor beneficio en SLP, ambos con PBB 0.02. Nivolumab obtuvo un HR ligeramente más profundo que el de pembrolizumab (HR 0.42 [0.33-0.53] y HR 0.46 [0.31-0.65]; respectivamente). Con respecto a la SG, la combinación nivolumab e ipilimumab obtuvo también la mayor probabilidad de ser el régimen asociado con la mejor SG (PBB 0.88, HR 0.39, 0.27-0.54), seguido de nivolumab (PBB 0.05, HR 0.46, 0.36-0.59) y pembrolizumab (PBB 0.06, HR 0.50, 0.33-0.73).

Con respecto a la tolerancia, nivolumab tuvo una ligera mejor tolerancia que el grupo control (dacarbazina) (PBB 0.05, RR TRAE 0.86 [IC 95% 0.54-1.3]). Pembrolizumab (RR TRAE 1.04) e ipilimumab (RR TRAE 1.08) tuvieron una tolerancia levemente menos favorable que dacarbazina, aunque existe una importante superposición de los intervalos de confianza. El resto de agentes terapéuticos presentaron un mayor riesgo de eventos adversos grado III-IV (rango de RR: 1.08-2.38). La combinación nivolumab e ipilimumab obtuvo una de las más altas probabilidades de presentar la mayor toxicidad grado III-IV (HR 2.29, 1.35-3.64).

Los investigadores concluyen que la combinación nivolumab e ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab eran los agentes más asociados con mayor beneficio en SG, independientemente de la mutación BRAF.

Ching-Yuan Chang y col (2020)¹⁷ compararon el riesgo de eventos adversos (EA) en diferentes regímenes de tratamiento para pacientes con diagnóstico de melanoma avanzado mediante el empleo de metaanálisis en red. Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed/MEDLINE, Embase, Web of Science y Scopus para todos los ensayos clínicos randomizados publicados desde el 1 de enero de 2010 hasta el 30 de junio de 2019. Se identificaron ensayos clínicos fase II y III que compararon agentes de tratamiento de inmunoterapia con quimioterapia en pacientes con melanoma EC IV o III irresecable. Los resultados primarios incluyeron la incidencia acumulada de cualquier EAIR (grados de gravedad 1-5) y EAIR severo (grados de severidad 3-5).

Incluyeron 5051 pacientes, el 40.5% eran mujeres, la edad media fue entre 55-67 años en los pacientes que recibieron inmunoterapia y entre 62-66 años en los que recibieron quimioterapia. 85.7% recibieron inmunoterapia y 14.3% recibieron quimioterapia. Se determinó que los esquemas con menor probabilidad de toxicidad fueron pembrolizumab a dosis 2 mg/kg cada 3 semanas (PBB 1, 1-7) y nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas (PBB 2, 1-6). De la misma forma, la combinación nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas fue el segundo régimen que se asoció con mayor

¹⁷ Chang CY, Park H, Malone DC, Wang CY, Wilson DL, Yeh YM, Van Boemmel-Wegmann S, Lo-Ciganic WH. Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events in Patients With Advanced Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020 Mar 2;3(3):e201611. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.1611. PMID: 32211869; PMCID: PMC7097702.





Revisión Rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado	Código: UFETS-INEN.RR N° 024-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

frecuencia a inmunotoxicidad (PBB 7, 2-8). Con respecto al riesgo con eventos adversos inmuno-relacionados severos (EAIR), pembrolizumab a dosis 2 mg/kg cada 3 semanas y nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas se asociaron con menos frecuencia a toxicidad severa en comparación con nivolumab 1 mg/kg cada 3 semanas e ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas (HR 0.14 [0.04-0.46] y HR 0.14 [0.02-0.89], respectivamente).

Poblaciones especiales: Melanoma cutáneo con metástasis cerebral

La evidencia es escasa. Como se había señalado previamente, el sumario Uptodate define a los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo con metástasis cerebral como una población con enfermedad agresiva, por lo cual sugiere que reciban la combinación anti-PD1 y anti-CTLA4.¹¹ La guía europea para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del melanoma cutáneo (2019) sugiere que la combinación anti-PD1 y anti-CTLA4 puede utilizarse en pacientes con melanoma cutáneo avanzado por metástasis cerebral asintomática *BRAF no mutado* (Categoría IIA).¹² El estudio Checkmate-240¹⁸ fue un ensayo multicéntrico que enroló pacientes con melanoma cutáneo con al menos una lesión cerebral metastásica no irradiada, de 0.5-3 cm sin síntomas neurológicos. 94 pacientes fueron enrolados y recibieron nivolumab 1 mg/kg asociado a ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas por 4 cursos, seguido de nivolumab a dosis 3 mg/kg cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable. La tasa de beneficio clínico intracraneal fue 57% (IC 95%, 47-68), la tasa de respuesta completa fue 26%, la tasa de respuesta parcial fue 30% y la tasa de enfermedad estable fue 2% a los 6 meses. El 55% de pacientes presentó eventos adversos grado III-IV y 01 paciente falleció por toxicidad miocárdica. A los 36 meses de seguimiento, la tasa de supervivencia libre de progresión fue 52% y la tasa de supervivencia global fue 72%.¹⁹

Poblaciones especiales: Melanoma de mucosas

Los pacientes con melanoma de mucosa avanzado son una población muy infrecuente, biológicamente diferente al melanoma primario de piel. D'Angelo²⁰ publicó un análisis de un grupo de pacientes con diagnóstico de melanoma avanzado de piel y mucosa. 157 pacientes con melanoma de mucosa fueron incluidos: 86 recibieron nivolumab, 36 ipilimumab y 35 nivolumab/ipilimumab. La SLPm fue 3 meses y la tasa de respuesta fue del 23.3% en los pacientes que recibieron nivolumab, inferior a los resultados alcanzados en los pacientes con melanoma de piel (6.2 meses y 40.9%,

¹⁸ Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, Khushalani NI, Lewis K, Lao CD, Postow MA, Atkins MB, Ernstoff MS, Reardon DA, Puzanov I, Kudchadkar RR, Thomas RP, Tarhini A, Pavlick AC, Jiang J, Avila A, Demelo S, Margolin K. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):722-730. doi: 10.1056/NEJMoa1805453. PMID: 30134131; PMCID: PMC8011001.

¹⁹ Disponible en: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2021/checkmate-204-3-year-outcomes-of-treatment-with-combination-nivolumab-nivo-plus-ipilimumab-ipi-for-patients-pts-with-active-melanoma-brain-m>

²⁰ D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbé C, Brady B, Neyns B, Schmidt H, Hassel JC, Hodi FS, Lorigan P, Savage KJ, Miller WH Jr, Mohr P, Marquez-Rodas I, Charles J, Kaatz M, Sznol M, Weber JS, Shoushtari AN, Ruisi M, Jiang J, Wolchok JD. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol*. 2017 Jan 10;35(2):226-235. doi: 10.1200/JCO.2016.67.9258. Epub 2016 Nov 7. PMID: 28056206; PMCID: PMC5559888.





Revisión Rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado	Código: UFETS-INEN.RR N° 024-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

respectivamente). Por otro lado, la SLPm alcanzada con nivolumab/ipilimumab fue 5.9 meses y la tasa de respuesta fue 37.1% (también inferior a la obtenida en melanoma de piel (11.7 meses y 60.4%). La guía del ASCO, publicada en el 2020, sugiere que, a pesar de la escasa evidencia, los pacientes con melanoma de mucosa podrían recibir el mismo tratamiento que los pacientes con melanoma de piel, aunque con una calidad de evidencia baja y pobre nivel de recomendación.

Ensayos Clínicos

El estudio Checkmate-66 estudió el efecto de nivolumab en los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo avanzado sin mutación BRAF en comparación con dacarbazina. El beneficio obtenido con la inmunoterapia fue superior que con la quimioterapia. La mediana de supervivencia libre de progresión fue 5.1 meses (HR = 0.43; 0.34-0.56; P<0.001) y la tasa de respuesta objetiva fue 40% (OR = 4.06, p < 0.001) con nivolumab, mientras que con dacarbazina fue 2.2 meses y 13.9%, respectivamente²¹. Luego de 38 meses de seguimiento, la mediana de SG obtenida en el grupo nivolumab fue 37.5 meses mientras que el grupo dacarbazina obtuvo 11.2 meses (HR = 0.46, 0.36-0.59, p < 0.001). La tasa de supervivencia global a 3 años fue 51.2% y 21.6% en el grupo nivolumab y dacarbazina, respectivamente²². Posteriormente, el estudio Checkmate-67 evaluó el beneficio de inmunoterapia en primera línea de tratamiento en pacientes con melanoma cutáneo estadio IV y III irresecable. 945 pacientes de Estados Unidos y Europa fueron enrolados y randomizados en 3 brazos; el primero recibió la combinación nivolumab/ipilimumab, el segundo recibió nivolumab monodroga y el tercero recibió ipilimumab hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. A 36 meses de seguimiento, la mediana de SG fue de 19.9 meses en el grupo ipilimumab, 37.6 meses en el grupo nivolumab y no fue alcanzada en el brazo nivolumab/ipilimumab. El HR obtenido con la comparación de nivolumab/ipilimumab versus ipilimumab fue 0.5 (P<0.001) mientras que el HR obtenido en la comparación de nivolumab versus ipilimumab fue 0.65 (P<0.001). La mediana de supervivencia libre de progresión fue 11.5 meses en el brazo nivolumab/ipilimumab, 6.9 meses en el brazo nivolumab y 2.9 meses en el brazo ipilimumab. La tasa de respuesta objetiva más alta se obtuvo con la combinación nivolumab/ipilimumab (58%), seguida por nivolumab (44%) e ipilimumab (19%)²³. Luego de 6.5 años de seguimiento, la mediana de SG fue 72.1 con la

²¹ Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. 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.

²² Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Ny L, Arance A, Svane IM, Schadendorf D, Gogas H, Sazi A, Jiang J, Rizzo J, Atkinson V. 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. PMID: 30422243; PMCID: PMC6439558.

²³ Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Wagstaff J, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M, Dummer R, Hill A, Hogg D, Haanen J, Carlino MS, Bechter O, Maio M, Marquez-Rodas I, Guidoboni M, McArthur G, Lebbé C, Ascierto PA,





Revisión Rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado		Código: UFETS-INEN.RR N° 024-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

combinación nivolumab/ipilimumab, mientras que la tasa de SG fue del 49%, 42% y 23% en el grupo nivolumab/ipilimumab, nivolumab e ipilimumab, respectivamente. La tasa de SLP fue del 34% en el brazo nivolumab/ipilimumab, 29% en el brazo nivolumab y 7% en el brazo ipilimumab (14)²⁴. El ensayo Keynote 006 evaluó la eficacia del tratamiento con pembrolizumab en comparación con ipilimumab en pacientes con melanoma cutáneo estadio III irreseccable o IV. Luego de 5 años de seguimiento, la mediana de SG fue de 38.7 meses en el brazo de pembrolizumab y 17.1 meses en el brazo ipilimumab (HR 0.73, 0.57-0.92, $p=0.0036$); mientras que la mediana de SLP fue 11.6 meses en el grupo de pacientes que recibió pembrolizumab y 3.7 meses en el grupo que recibió ipilimumab (HR 0.54, 0.44-0.67, $p<0.0001$)²⁵.

Evaluaciones económicas

Claire Gorry y su equipo²⁶ publicaron una revisión sistemática con el objetivo de identificar las evaluaciones económicas de los diferentes tipos de tratamientos para el melanoma cutáneo avanzado y revisar modelos, resultados y la calidad del modelo como preparación para una evaluación de tecnología sanitaria. Se realizó una búsqueda en Embase, MEDLINE, EconLit y la base de datos Cochrane. Solo se incluyeron los estudios que utilizaron modelos analíticos de decisión. Se incluyeron 15 estudios. Hubo grandes diferencias en la estructura de los modelos. Los costos previstos y los años de vida ajustados por calidad para cada tratamiento presentaron variaciones. La monoterapia con vemurafenib, dabrafenib o la combinación cobimetinib/trametinib no han demostrado costo-efectividad. La aplicación de agentes anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab) son consistentemente rentables en comparación con ipilimumab, aunque no se ha establecido su rentabilidad en comparación con la quimioterapia. Es poco probable que la terapia combinada nivolumab e ipilimumab sea rentable en algún contexto. Uno de los estudios que incluyó a todos los agentes encontró que ninguno de los nuevos tratamientos fue rentable en relación con la quimioterapia. A pesar de las diferencias en las estructuras del modelo las conclusiones de la mayoría de los estudios incluidos fueron consistentes. La evaluación de la tecnología de la salud tiene un papel

Long GV, Cebon J, Sosman J, Postow MA, Callahan MK, Walker D, Rollin L, Bhore R, Hodi FS, Larkin J. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Oct 5;377(14):1345-1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684. Epub 2017 Sep 11. Erratum in: *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2185. PMID: 28889792; PMCID: PMC5706778.

²⁴ Jedd D. Wolchok, Vanna Chiarion-Sileni, Rene Gonzalez, Jean-Jacques Grob, Piotr Rutkowski, Christopher D. Lao, Charles Lance Cowey, Dirk Schadendorf, John Wagstaff, Reinhard Dummer, Pier Francesco Ferrucci, Michael Smylie, Marcus O. Butler, Andrew Graham Hill, Ivan Marquez-Rodas, John B. A. G. Haanen, Tuba Bas, Wim van Dijck, James Larkin, F. Stephen Hodi. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15_suppl, 9506-9506.

²⁵ Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil CM, Lotem M, Larkin JMG, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Petrella TM, Hamid O, Su SC, Krepler C, Ibrahim N, Long GV. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019 Sep;20(9):1239-1251. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30388-2. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31345627.

²⁶ Gorry C, McCullagh L, Barry M. Economic Evaluation of Systemic Treatments for Advanced Melanoma: A Systematic Review. *Value Health.* 2020 Jan;23(1):52-60. doi: 10.1016/j.jval.2019.07.003. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31952674.





Revisión Rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado

Código: UFETS-INEN.RR N° 024-2021

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión: V.01

clave en la optimización del valor de los tratamientos de alto costo. Se debe considerar el retiro de inhibidores de BRAF/MEK e ipilimumab a favor del reembolso de agentes anti-PD1.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Nivolumab, pembrolizumab y nivolumab/ipilimumab están disponibles en el Perú. Nivolumab está disponible en ampollas de 100 mg y 40 mg; mientras que ipilimumab está disponible en ampollas de 50 mg, ambas distribuidas por laboratorios Bristol-Myers Squibb Perú SA. Pembrolizumab está disponible en ampollas de 100 mg por Laboratorios MSD Perú.

VIII. RESUMEN DE COSTOS

El tratamiento con agentes anti-PD1 se da a dosis establecidas en las diversas guías internacionales de tratamiento, sin necesidad de ajustar la dosis con peso y talla de los pacientes.

Agente	Precio Unitario por Amp	Esquema	Precio por curso de tto	Precio total de 12 meses de tto	Laboratorio
Nivolumab	100 mg -> S/. 5.449.28	240 mg EV c/2 semanas x 52 semanas	S/. 13.078.27	S/. 340.035.02	Bristol-Myers Squibb Peru SA
	40 mg -> S/. 2.179.71	480 mg EV c/4 semanas x 52 semanas	S/. 26.166.54		
Pembrolizumab	100 mg -> S/. 8.880	200 mg EV c/3 semanas x 52 semanas	S/. 17.760.00	S/. 301.920.00	Laboratorios MSD Peru
		400 mg EC c/ 6 semanas x 52 semanas	S/. 35.520.00		

En un paciente de aproximadamente 60 kg de peso, con diagnóstico de melanoma cutáneo avanzado e indicación médica de inicio de terapia con nivolumab e ipilimumab, el precio de tratamiento durante un año sería el siguiente:

Agente	Precio Unitario por Amp	Esquema	Precio por curso de tto	Precio total de 12 meses de tto	Laboratorio
--------	-------------------------	---------	-------------------------	---------------------------------	-------------





Revisión Rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado

Código: UFETS-INEN.RR N° 024-2021

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión: V.01

Inducción					
Ipilimumab	50 mg -> S/. 8.817	3 mg/kg (180 mg) c/3 sem x 4 ciclos	S/. 35.268	S/. 162.869	Bristol-Myers Squibb Peru SA
Nivolumab	100 mg -> S/. 5.449.28	1 mg/kg (60 mg) c/3 sem x 4 ciclos	S/. 5449.28	(Inducción)	
	40 mg -> S/. 2.179.71				
Mantenimiento					
Nivolumab	100 mg -> S/. 5.449.28	240 mg EV c/2 semanas x 52 semanas	S/. 13.078.27	S/. 261.565	Bristol-Myers Squibb Peru SA
	40 mg -> S/. 2.179.71	480 mg EV c/4 semanas x 52 semanas	S/. 26.166.54	(Mantenimiento)	

*Todos los precios fueron brindados por representantes de los laboratorios Laboratorios MSD Peru y Bristol-Myers Squibb Perú SA.

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGIAS	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA	EMA
Nivolumab	Aprobado en diciembre del 2014 para el tratamiento de melanoma cutáneo avanzado. ²⁷	Aprobado en abril del 2015 para el tratamiento del melanoma cutáneo avanzado.
Pembrolizumab	Aprobado en diciembre del 2015 en melanoma cutáneo avanzado. ²⁸	Aprobado en mayo del 2015 para pacientes con melanoma cutáneo avanzado. ²⁹

²⁷ Disponible en: <https://www.drugs.com/history/opdivo.html>

²⁸ Disponible en: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-expanded-indication-keytruda-pembrolizumab-patients-advanced-melanoma-4319.html>

²⁹ Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-treatment-option-recommended-patients-advanced-melanoma>





Revisión Rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado		Código: UFETS-INEN.RR N° 024-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021 Versión: V.01

Nivolumab/Ipilimumab	Aprobado en octubre del 2015 como terapia en primera línea de melanoma metastásico. ²⁴	Aprobado para melanoma de piel avanzado. ³⁰
----------------------	---	--

X. DISCUSIÓN

La inmunoterapia con agentes únicos anti-PD1 (nivolumab o pembrolizumab) o combinación de agentes anti-PD1 y anti-CTLA4 (nivolumab con ipilimumab) son tratamientos reconocidos en múltiples guías internacionales (ASCO, ESMO, NCCN) y en sumarios (Uptodate) como primera línea de terapia del melanoma cutáneo avanzado. Todos los regímenes cuentan con el mismo nivel de recomendación, sin evidencia clara de si alguno es superior con respecto a otro.

La última actualización reportada del estudio Checkmate-67 indica que la combinación nivolumab/ipilimumab y nivolumab obtuvieron mejores resultados que su grupo comparador (ipilimumab). Nivolumab/ipilimumab obtuvo 72 meses de SGm y 11.5 meses de SLPm, mientras que los pacientes con nivolumab alcanzaron 36.7 meses de SGm y 6.9 meses de SLPm. Si bien el diseño del estudio no fue orientado a comparar nivolumab/ipilimumab con nivolumab, la combinación obtuvo los mejores resultados con respecto a tasa de respuesta, tasa de sobrevida global y tasa de sobrevida libre de progresión (58%, 49% y 34%) en comparación con nivolumab (44%, 42% y 29%) e ipilimumab (19%, 23% y 7%). Sin embargo, la toxicidad presentada con nivolumab/ipilimumab fue marcada. El 59% de pacientes presentaron eventos adversos grado III-IV con nivolumab/ipilimumab (elevación de lipasas, hipertransaminasemia, colitis, rash cutáneo, entre otros) lo que llevó al 39% de pacientes a discontinuar el tratamiento, mientras que solo el 21% de pacientes que recibieron nivolumab presentaron toxicidad grado III-IV y 8% discontinuó el tratamiento. La última actualización reportada por el estudio Keynote-006 determinó que pembrolizumab obtuvo un beneficio similar al alcanzado por nivolumab en SLPm (11.6 meses) y SGm (38.7 meses), con una toxicidad grado III-IV similar a la obtenida por nivolumab. A falta de estudios comparadores head-to-head, los últimos reportes señalan que la combinación nivolumab/ipilimumab podría tener los mejores resultados en sobrevida, aunque a costa de una marcada toxicidad, lo cual limita su uso en la práctica clínica, mientras que nivolumab y pembrolizumab son opciones eficaces y seguras con resultados similares entre ambos.

El metaanálisis realizado por Pasquali (2018) sugirió a través de la prueba SUCRA que la combinación de agentes anti-CTLA4 con anti-PD1 fue el régimen con mayor probabilidad de presentar el mayor beneficio en SLP (SUCRA: 0.77), seguido de los agentes anti-PD1 (SUCRA: 0.56) e ipilimumab (SUCRA: 0.25). Sin embargo, la combinación anti-CTLA4 y anti-PD1 obtuvo un riesgo significativamente mayor de toxicidad grado III-IV que el empleo de agentes anti-PD1 (RR 1.57, 95% CI 0.85-2.92) y la prueba SUCRA lo asoció al mayor riesgo de toxicidad grado III-IV (SUCRA: 0.01). Por otro lado, los agentes anti-PD1 se asociaron con los mejores perfiles de seguridad (SUCRA: 0.91). De la misma forma, Franken (2019) reportó que la combinación nivolumab/ipilimumab alcanzó la mayor probabilidad de ser el mejor agente con

³⁰ Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy>





Revisión Rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado	Código: UFETS-INEN.RR N° 024-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

beneficio en SLP (PBB 0.97), contando con el HR más profundo (HR 0.34, 0.24-0.46) en los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo avanzado BRAF *no mutado*; y que nivolumab y pembrolizumab fueron el segundo y tercer agente con mayor probabilidad de tener el mayor beneficio en SLP (ambos con PBB 0.02), aunque nivolumab obtuvo un HR ligeramente más profundo que el obtenido por pembrolizumab (HR 0.42 [0.33-0.53] y HR 0.46 [0.31-0.65]; respectivamente). Nivolumab/ipilimumab obtuvo también la mayor probabilidad de ser el régimen asociado con la mejor SG (PBB 0.88, HR 0.39, 0.27-0.54), seguido de nivolumab (PBB 0.05, HR 0.46, 0.36-0.59) y pembrolizumab (PBB 0.06, HR 0.50, 0.33-0.73). Sin embargo, a pesar del mayor beneficio en SG y SLP, nivolumab/ipilimumab obtuvo una de las más altas probabilidades de presentar la mayor toxicidad en pacientes con melanoma cutáneo avanzado (HR 2.29, 1.35-3.64). Nivolumab fue el agente más seguro, obtuvo un PBB de 0.05 (RR: 0.86, 0.54-1.30), presentando menor toxicidad que pembrolizumab (RR 1.04), aunque sin diferencia estadística. Similarmente, Ching-Yuan Chang (2020) reportó que los esquemas con menor probabilidad de toxicidad fueron pembrolizumab a dosis 2 mg/kg cada 3 semanas (PBB 1, 1-7) y nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas (PBB 2, 1-6). Mientras que la combinación nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas fue el segundo régimen que se asoció con mayor frecuencia a inmunotoxicidad (PBB 7, 2-8).

Si bien los reportes indican que la combinación nivolumab/ipilimumab ofrece los mejores resultados en eficacia, su marcada toxicidad grado III-IV presentada en los estudios randomizados y metaanálisis en red limita su uso, llevando al mayor empleo de agentes anti-PD1 como monodroga en la práctica clínica diaria. La comparación indirecta, con limitaciones correspondientes, de los metaanálisis en red sugiere que el empleo de nivolumab tiene similar eficacia en SG y SLP que pembrolizumab y una tendencia a presentar mayor seguridad, aunque sin diferencia estadística. El riesgo absoluto de muerte, calculado con los resultados del ensayo Checkmate-67, se redujo un 17.6% (NNT: 5.68) con el uso de nivolumab en comparación con ipilimumab, mientras que el incremento del riesgo absoluto fue del 7% (NHH 13.88), obteniendo un beneficio neto de 0.41. Mientras que, con los datos obtenidos con el ensayo Keynote-006, el riesgo absoluto de muerte se redujo un 18.2% (NNT: 5.49) con el uso de pembrolizumab en comparación con ipilimumab, mientras que el incremento del riesgo absoluto fue del 11.9% (NHH 8.4), obteniendo un beneficio neto de 0.65; siendo menos profundo que el obtenido con nivolumab. Si bien la evidencia actual es limitada, la comparación indirecta de los metaanálisis en red y el cálculo del beneficio neto sugieren un posible leve beneficio a favor del nivolumab sobre pembrolizumab, aunque no demostrable concluyentemente con la data disponible hasta la actualidad.

El tiempo de aplicación de pembrolizumab es menor que el de nivolumab (30 minutos para pembrolizumab y 60 minutos para nivolumab), además de necesitar menos aplicaciones durante un periodo de 12 meses (13 para nivolumab y 9 para pembrolizumab). El costo de tratamiento con nivolumab y pembrolizumab es similar en primera línea (S/. 340.035.02 y S/. 301.920.00 por cada paciente durante 12 meses, respectivamente). Claire Gorry y su equipo publicaron una revisión sistemática, determinando que, a pesar de las diferentes estructuras de modelo evaluadas, la mayoría de los estudios incluidos fueron consistentes, estableciendo que el uso de agentes anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab) son rentables en comparación con ipilimumab. Un estudio de impacto presupuestario, realizado por Khon y





Revisión Rápida N° 024-2021. Seguridad y eficacia de inmunoterapia en primera línea de pacientes con melanoma cutáneo avanzado BRAF no mutado	Código: UFETS-INEN.RR N° 024-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

colaboradores³¹, determinó que el tratamiento en primera línea con nivolumab y pembrolizumab es costo-efectivo. Sin embargo, el costo de la combinación nivolumab/ipilimumab es de aproximadamente S/. 424.434 por cada paciente durante 12 meses, no siendo catalogado como costo-efectivo.

Se discutió el presente informe en el panel de ETS con el representante del departamento de medicina oncológica. Se estableció que el melanoma cutáneo avanzado es una enfermedad heterogénea y cada régimen terapéutico tiene una indicación establecida. La combinación nivolumab/ipilimumab está indicada en melanoma avanzado con metástasis cerebral asintomática, mientras que las opciones nivolumab, pembrolizumab o nivolumab/ipilimumab pueden usarse en pacientes con melanoma avanzado sin metástasis cerebral y con baja carga tumoral. Se explica que nivolumab es el agente que se utiliza en primera línea en los pacientes con melanoma avanzado en el INEN, con lo cual el panel se encontró de acuerdo. Se comentó que el melanoma primario de mucosa avanzado es una enfermedad molecularmente diferente y existe escasa evidencia del tratamiento con inmunoterapia en esta población; sin embargo, la guía del ASCO señala que deberían ser tratados de la misma forma que los melanomas primarios de piel. Se concluye que cada caso debe discutirse en junta multidisciplinaria para decidir el mejor tratamiento a ofrecer. Se concluye además que se requiere realizar un análisis de impacto presupuestario para determinar la preferencia institucional de dichas intervenciones.

XI. CONCLUSIONES

1. Si bien la evidencia es limitada, los reportes señalan que la combinación anti-PD1/anti-CTLA4 tiene mayor eficacia en sobrevida que el empleo de agentes anti-PD1 en pacientes con melanoma cutáneo avanzado *BRAF no mutado*. Sin embargo, su marcada toxicidad grado III-IV limita su uso en la práctica clínica.
2. Los agentes anti-PD1 son opciones eficaces y seguras en el tratamiento de primera línea del melanoma cutáneo avanzado *BRAF no mutado*. Nivolumab y pembrolizumab, tienen una eficacia similar, con una menor toxicidad grado III-IV a favor de nivolumab, aunque estadísticamente no significativa.
3. El Beneficio Neto alcanzado con nivolumab fue más profundo en comparación al obtenido con pembrolizumab.
4. Estudios reportan que el empleo de nivolumab y pembrolizumab en primera línea de melanoma cutáneo avanzado es costo-efectivo.
5. La evidencia encontrada hasta la actualidad sugiere un ligero beneficio a favor del empleo de nivolumab en la terapia de primera línea del melanoma cutáneo avanzado *BRAF no mutado*, aunque no es concluyente y necesitamos mayor cantidad de estudios y tiempo de seguimiento.
6. Nivolumab es el agente utilizado en la actualidad en el INEN.
7. Se requiere realizar un análisis de impacto presupuestario para determinar la preferencia institucional entre nivolumab y pembrolizumab.



³¹ Kohn CG, Zeichner SB, Chen Q, et al. Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibition in BRAF wild-type advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2017;35:1194–202.