



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 019-DETS-IETSI-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE IPILIMUMAB MÁS NIVOLUMAB EN
PACIENTES ADULTOS CON MELANOMA ACRAL LENTIGINOSO
METASTÁSICO, IRRESECCABLE, RECURRENTE, SIN TRATAMIENTO
SISTÉMICO PREVIO**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Setiembre, 2021



IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Karen Estefany Neira Cruzado – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
5. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.



REVISOR CLÍNICO

- Dra. Sally Corrales Sequeiros - Médica oncóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de ipilimumab más nivolumab en pacientes adultos con melanoma acral lentiginoso metastásico, irreseccable, recurrente, sin tratamiento sistémico previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 019-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ASCO	The American Society of Clinical Oncology
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
CONITEC	National Committee for Health Technology Incorporation
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EAS	Eventos adversos serios
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
EQ-5D-3L	EuroQoL Five-Dimensional Three Level
FDA	Food and Drug Administration
G-I-N	The Guidelines International Network
GPC	Guía de práctica clínica
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard Ratio
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care
MA	Metaanálisis
MAL	Melanoma acral lentiginoso
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ND	No determinada
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 019-DETS-IETSI-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE IPILIMUMAB MÁS NIVOLUMAB EN PACIENTES ADULTOS CON MELANOMA ACRAL LENTIGINOSO
METASTÁSICO, IRRESECCABLE, RECURRENTE, SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO

NIH	National Institutes of Health
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
PICO	Paciente, intervención, comparación, resultado
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RECIST	The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
SMC	Scottish Medicines Consortium
TRO	Tasa de respuesta objetiva



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	6
II.	INTRODUCCIÓN.....	10
A.	ANTECEDENTES	10
B.	ASPECTOS GENERALES	11
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: IPILIMUMAB Y NIVOLUMAB.....	12
III.	METODOLOGÍA	15
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	15
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	15
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	16
IV.	RESULTADOS.....	17
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	18
B.	DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	20
i.	GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	20
ii.	EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	28
iii.	ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS	34
V.	DISCUSIÓN	40
VI.	CONCLUSIONES.....	45
VII.	RECOMENDACIONES	46
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	53



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El melanoma acral lentiginoso (MAL) es un subtipo de melanoma que se localiza en las extremidades (acral), especialmente en las palmas, base de los pies y subungueal; es considerado el subtipo con peor pronóstico. En la literatura, se reportan tasas de supervivencia a los cinco años de pacientes con MAL que oscilan entre el 53.3 % y el 80.6 % y tasas de supervivencia a los 10 años que oscilan entre el 27.4 % y 67.5 %. A nivel mundial, el MAL representa menos del 5 % de todos los casos de melanoma. No obstante, en el Perú, se han reportado frecuencias de MAL de entre el 35.4 % y 52.8 % en pacientes con melanoma.
- El tratamiento para pacientes con melanoma (de cualquier subtipo) metastásico recurrente e irreseccable puede darse con inmunoterapia, quimioterapia, terapia paliativa local, entre otras. En la inmunoterapia se emplean medicamentos conocidos como inhibidores de puntos de control inmunitarios, como nivolumab e ipilimumab que pueden ser usados en monoterapia o en combinación.
- En el contexto de EsSalud, los pacientes diagnosticados con melanoma metastásico, incluyendo el subtipo de MAL disponen de opciones terapéuticas como nivolumab. No obstante, algunos especialistas de la institución consideran que añadir ipilimumab a nivolumab podría suponer un mayor beneficio en el tratamiento de esta condición.
- Así, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ipilimumab más nivolumab, comparado con nivolumab, en pacientes adultos con MAL metastásico, irreseccable, recurrente, y sin tratamiento sistémico previo.
- Luego de la búsqueda de la literatura se identificaron cuatro guías de práctica clínica (GPC) (NCCN 2021; Seth et al. 2020; Michielin et al. 2019; SIGN 2017) y tres evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) (CADTH 2017; NICE 2016; SMC 2016) que brindaron recomendaciones para el tratamiento, en general, de pacientes con melanoma metastásico o irreseccable o recurrente. Además, se identificó el ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III CheckMate 067 (ensayo pivotal), que evaluó la eficacia y seguridad del uso de ipilimumab y nivolumab, tanto en combinación como en monoterapias, en pacientes con melanoma metastásico o irreseccable y sin tratamiento sistémico previo. Ninguno de estos documentos evaluó, de manera específica, el uso de ipilimumab y nivolumab en la población con MAL.
- Las cuatro GPC de NCCN, ASCO, ESMO y SIGN, coincidieron en recomendar el uso de ipilimumab más nivolumab o nivolumab en monoterapia como inmunoterapia





en pacientes con melanoma metastásico o irresecable. Particularmente, en la guía de NCCN, se establece el uso de estas terapias en pacientes con melanoma metastásico, irresecable, recurrente y sin tratamiento sistémico previo. Las recomendaciones se basaron en los ECA de fase II CheckMate 069 (de dos grupos de tratamiento: ipilimumab más nivolumab e ipilimumab) y de fase III CheckMate 067 (de tres grupos de tratamiento: ipilimumab más nivolumab, ipilimumab monoterapia y nivolumab monoterapia) que analizaron pacientes con melanoma metastásico o irresecable, y sin tratamiento sistémico previo.



- Sobre la comparación entre ipilimumab más nivolumab versus nivolumab (análisis secundario del ECA CheckMate 067), la GPC de NCCN consideró que el efecto de la terapia con ipilimumab más nivolumab en la sobrevida global (SG) era desconocido; y la GPC de ESMO indicó que el estudio carecía del poder estadístico para hallar diferencias entre dichos grupos. Por su parte, la GPC de ASCO señaló que, a pesar de que se observaron mejoras a favor de la terapia con ipilimumab más nivolumab, en la sobrevida libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta objetiva (TRO); la SG no mostró diferencia estadísticamente significativa. Por otro lado, los autores de la GPC de SIGN solo valoraron la mejora en la SLP a favor de terapia ipilimumab más nivolumab, en comparación con nivolumab para emitir su recomendación. Adicionalmente, las GPC del NCCN y ASCO indicaron que, debido al alto riesgo de eventos adversos asociados a la terapia con ipilimumab más nivolumab, esta podía ser considerada una opción de tratamiento siempre y cuando el paciente acepte este alto riesgo de toxicidad.
- Las tres ETS, de CADTH, NICE y SMC, aprobaron el uso de la terapia con ipilimumab más nivolumab en pacientes con melanoma metastásico o irresecable, pero condicionado a un descuento en el precio de estos medicamentos. Las recomendaciones se basaron en los resultados de los ECA de fase III CheckMate 067 y de fase II CheckMate 069. Los autores de las tres ETS valoraron, principalmente, los resultados favorables en la tasa de respuesta (desenlace primario del CheckMate 069), la SLP y/o la SG (desenlaces primarios del CheckMate 067) de la terapia con ipilimumab más nivolumab sobre el uso de ipilimumab. Adicionalmente, a diferencia de las ETS de NICE y del SMC, CADTH fue la única que tomó en consideración los resultados de eficacia (solo SLP) de la terapia con ipilimumab más nivolumab en comparación con nivolumab (desenlace secundario del CheckMate 067).
- El ECA CheckMate 067 de fase III, doble ciego y multicéntrico, (ensayo pivotal de ipilimumab más nivolumab) evaluó 945 pacientes con melanoma metastásico o irresecable y sin tratamiento sistémico previo. Luego de cinco años de seguimiento,



los resultados de este estudio no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el uso de ipilimumab más nivolumab, en comparación con nivolumab en monoterapia, en desenlaces de relevancia desde la perspectiva del paciente como la SG (HR = 0.83; IC95 %: 0.67 a 1.03, no se reporta valor p) ni la calidad de vida (resultados no mostrados). No obstante, luego de 39 semanas de seguimiento, se observó mayor riesgo de eventos adversos serios (EAS) en el grupo ipilimumab más nivolumab en comparación con nivolumab (RR = 0.60; IC95 %: 0.51 a 0.69; $p < 0.001$). Las comparaciones entre ipilimumab más nivolumab y nivolumab en monoterapia correspondieron a un análisis secundario del CheckMate 067; por lo tanto, estos resultados deben tomarse como exploratorios. Adicionalmente, la pérdida del enmascaramiento (doble ciego) al tercer año de seguimiento y el incumplimiento del supuesto de proporcionalidad en el análisis de Cox afectan la validez de los resultados.



- En relación con los resultados de la SLP y la TRO de la comparación entre la terapia con ipilimumab más nivolumab y nivolumab reportados en el estudio CheckMate 067, resultados que además fueron tomados en consideración por las GPC de ASCO y SIGN, es importante mencionar que, hasta el momento de elaboración del presente dictamen, el IETSI no ha encontrado evidencia que valide la SLP y la TRO como desenlaces subrogados de desenlaces de relevancia clínica para el paciente como la SG o calidad de vida¹. Asimismo, esto se encuentra en línea con lo señalado en la ETS de CADTH, donde se menciona que en opinión de los médicos clínicos no existe evidencia que determine que la SLP pueda ser considerada como un desenlace en la evaluación de la eficacia de las terapias en pacientes con melanoma avanzado.
- Para el presente dictamen se valoraron los siguientes aspectos: i) hasta la fecha de elaboración del presente dictamen, no existe evidencia proveniente de ECA o RS que evalúe el uso de ipilimumab más nivolumab versus nivolumab exclusivamente en pacientes con MAL, irreseccable, recurrente y sin tratamiento sistémico previo, ii) el ECA CheckMate 067 evaluó el uso de ipilimumab más nivolumab versus nivolumab como análisis secundario, no reportó diferencias favorables para el uso de ipilimumab más nivolumab en la SG o calidad de vida; pero sí un incremento en el reporte de EAS (de aproximadamente el doble) en el grupo que recibió la terapia con ipilimumab más nivolumab en comparación con nivolumab (luego de 39 semanas de seguimiento), iii) de las tres ETS analizadas, CADTH fue la única en



¹ La actualización de la búsqueda sistemática de la evidencia que evaluó la validez de la SLP y la TRO como desenlaces subrogados de la SG o calidad de vida en pacientes con melanoma metastásico, se realizó con la estrategia de búsqueda descrita en el Dictamen Metodológico N° 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 y N° 010-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. Disponibles en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_dictamenes.html

evaluar los resultados de la comparación entre ipilimumab más nivolumab y nivolumab monoterapia; sin embargo, tomó en consideración los resultados de la SLP, desenlace que, como se indicó previamente, no ha mostrado ser un subrogado de desenlaces de relevancia clínica para el paciente como la SG o calidad de vida, iv) el balance riesgo-beneficio del tratamiento con ipilimumab más nivolumab no sería favorable para el paciente, puesto que la evidencia disponible, no indica que la terapia con ipilimumab más nivolumab sea más eficaz que nivolumab (alternativa disponible en EsSalud) en desenlaces clínicos relevantes desde la perspectiva del paciente, y además se observa un mayor riesgo de EAS en los pacientes que recibieron la terapia con ipilimumab más nivolumab en comparación con nivolumab, v) en un contexto donde no se ha demostrado un beneficio adicional, el perfil de costo-oportunidad de ipilimumab más nivolumab no es favorable debido al alto costo de esta terapia en comparación con nivolumab, vi) actualmente, en EsSalud se encuentra disponible nivolumab para el tratamiento de melanoma metastásico o irresecable, grupo que consideraría a aquellos con MAL, finalmente, vii) dentro de las recomendaciones brindadas por las GPC para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o irresecable y sin tratamiento sistémico previo (grupo que consideraría a aquellos con MAL), se considera el uso de nivolumab en monoterapia como alternativa válida de tratamiento.

- Por todas las razones previamente mencionadas, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de ipilimumab más nivolumab en pacientes adultos con melanoma acral lentiginoso metastásico, irresecable, recurrente, sin tratamiento sistémico previo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ipilimumab más nivolumab en pacientes adultos con melanoma acral lentiginoso metastásico, irreseccable, recurrente, y sin tratamiento sistémico previo. De esta manera, el médico Alejandro Kobashigawa Miyahira, especialista en oncología médica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al IETSI la solicitud de uso por fuera del petitorio farmacéutico de ipilimumab más nivolumab, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Almenara

P	Pacientes de 64 años o más con diagnóstico de melanoma maligno acral EC IIb multirecurrente con lesiones satelitales en miembro inferior derecho ECOG 0-1
I	Ipilimumab 3mg/Kg EV más Nivolumab 1mg/kg EV cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de Nivolumab monoterapia 3mg/kg hasta 1 año
C	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud
O	Aumento de sobrevida global, supervivencia libre de progresión y calidad de vida

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Sally Corrales Sequeiros, médica especialista en oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. En esta reunión, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad de los pacientes asegurados y facilitar la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente. De esta manera la versión final de la pregunta PICO fue la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con el especialista

P	Paciente adulto con melanoma acral lentiginoso metastásico, irreseccable recurrente, sin tratamiento sistémico previo
I	Ipilimumab más nivolumab*
C	Nivolumab

O	Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos
---	---

* Nivolumab 1mg/kg IV seguida de ipilimumab 3mg/Kg EV cada 3 semanas por 4 ciclos seguido de nivolumab monoterapia 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la aparición de progresión o toxicidad inaceptable.



B. ASPECTOS GENERALES

El melanoma acral lentiginoso (MAL) es un subtipo de melanoma que se localiza en las extremidades (acral), especialmente en las palmas, base de los pies y en la región subungueal (Basurto-Lozada et al. 2020). El término "lentiginoso" hace referencia a la fase de crecimiento radial, que ocurre antes que el tumor comience a invadir la dermis (Basurto-Lozada et al. 2020). A nivel mundial, el MAL representa menos del 5 % de todos los casos de melanoma (Hassel y Enk 2019). En Perú, dos estudios realizados en la ciudad de Lima reportaron que el 35.4 % y el 52.8 % de los casos de melanoma fueron del subtipo MAL (Zegarra del Carpio 2007; Coras et al. 2013).

El MAL es considerado el subtipo de melanoma con peor pronóstico. Se presume que esto puede deberse a que es biológicamente más agresivo y/o debido a que suele ser diagnosticado tardíamente (Bradford et al. 2009; Pollack et al. 2011; Bello et al. 2013; Tan et al. 2007). En la literatura, se reportan tasas de sobrevida a los cinco años de pacientes con MAL que oscilan entre el 53.3 % y 80.6 % (Bradford et al. 2009; Lino-Silva et al. 2016; Huang, Fan, y Misra 2020; Lv et al. 2016; C. A. Duarte et al. 2017) y las tasas de sobrevida a los 10 años oscilan entre el 27.4 % y 67.5 % (Bradford et al. 2009; Lv et al. 2016).

El diagnóstico temprano del MAL es un reto debido a las características de diagnóstico sutiles de esta enfermedad (Darmawan et al. 2019; Fernandez-Flores y Cassarino 2017). Generalmente, el MAL es diagnosticado en estados tardíos, y es comúnmente mal diagnosticado como infecciones fúngicas, verrugas, úlceras de pie diabético o úlceras traumáticas (Criscito y Stein 2017). En un estudio que analizó registros de cáncer de un programa de vigilancia en Estados Unidos, se reportó que sólo el 38 % de los casos de MAL fueron detectados tempranamente (estado I) (Bradford et al. 2009). La detección del melanoma depende en gran medida de un examen físico de la piel adecuado, así como de la experiencia del especialista que lo realiza (Basurto-Lozada et al. 2020). La dermatoscopia es considerada el mejor método para el diagnóstico rápido del MAL (Basurto-Lozada et al. 2020). No obstante, el diagnóstico definitivo de los casos de melanoma, en general, se realiza con una biopsia del tejido (C. Duarte y López 2014). De acuerdo con el resultado de la biopsia, el melanoma es clasificado clínicamente de acuerdo



con su espesor y la presencia clínica de afectación a los ganglios linfáticos regionales o metástasis linfáticas (Stone 2020).



El MAL en estadios tempranos puede ser curado con una intervención quirúrgica de la lesión (Basurto□Lozada et al. 2020). En el caso de los melanomas subungueales comúnmente se realiza la amputación digital (Stone 2020). Los pacientes con MAL, que tienen afectación en los nódulos linfáticos pueden ser tratados con una terapia adyuvante o con radioterapia (Stone 2020). No obstante, algunos pacientes pueden desarrollar metástasis luego del tratamiento definitivo inicial (recurrencia) o pueden tener una enfermedad metastásica en la presentación (Sosman 2020). En estos últimos casos, las opciones de tratamiento pueden ser la metastasectomía (extirpación quirúrgica de la metástasis), inmunoterapia, radioterapia, entre otras (Sosman 2020).

En general, entre las opciones de tratamiento para pacientes con melanoma (de cualquier subtipo) metastásico recurrente e irresecable (que no se puede extirpar mediante cirugía) se encuentran la inmunoterapia, quimioterapia, la terapia paliativa local, entre otras opciones (NCI 2020). En la inmunoterapia se emplean medicamentos conocidos como inhibidores de puntos de control inmunitarios (inhibidores checkpoint) (Sosman 2020). Dentro de este grupo de medicamentos, se encuentran nivolumab e ipilimumab que pueden ser usados como monoterapia o en combinación (Kooshkaki et al. 2020).



En el contexto de EsSalud, en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 065-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016 se aprobó el uso de nivolumab para pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico), población que incluiría al grupo de pacientes con MAL, de interés para el presente dictamen (IETSI-EsSalud 2016). No obstante, algunos especialistas de EsSalud consideran que, con la adición de ipilimumab al tratamiento con nivolumab estos pacientes podrían alcanzar una mayor SLP, y una mejor respuesta patológica en comparación con las terapias actualmente disponibles en la institución.

En ese sentido, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ipilimumab más nivolumab comparado con nivolumab en pacientes adultos con melanoma acral lentiginoso metastásico, irresecable, recurrente, y sin tratamiento sistémico previo.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: IPILIMUMAB Y NIVOLUMAB

Las características generales de ipilimumab y nivolumab se describen a profundidad en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 035-SDEPFyOTS-DETS-



IETSI-2016 y N.° 065-SDEPF y OTS-DETS IETSI-2016, respectivamente. A continuación, se detallan algunos datos relevantes.

Ipilimumab (YERVOY®, Bristol Myers Squibb) es un anticuerpo monoclonal recombinante que bloquea la actividad del antígeno-4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) (Kooshkaki et al. 2020); y nivolumab (OPDIVO®, Bristol Myers Squibb) es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana G4 (IgG4) que se une al receptor del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1), denominado PD-1, y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2 (Kooshkaki et al. 2020). La terapia con ipilimumab más nivolumab está indicada, por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA), para el tratamiento, en general, de melanoma metastásico o irresecanble (avanzado) en adultos, sin precisar un subtipo en particular (EMA 2021a; 2021b; FDA 2021).

La dosis recomendada de ipilimumab más nivolumab es de 1 mg/kg de nivolumab administrado por infusión intravenosa durante 60 minutos, seguido de 3 mg/kg de ipilimumab administrado por infusión intravenosa durante 90 minutos en el mismo día, cada 3 semanas por un máximo de 4 dosis. Luego, deberá administrarse nivolumab como monoterapia bajo el siguiente esquema: 3 mg/kg cada 2 semanas por vía intravenosa durante 60 minutos hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presente toxicidad inaceptable (Bristol-Myers Squibb 2015; 2019).

En la ficha técnica de ipilimumab y nivolumab, se indica que las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($\geq 20\%$) en estudios de pacientes con melanoma tratados con ipilimumab más nivolumab fueron: urticaria, fatiga, diarrea, prurito, náusea, pirexia, disminución del apetito, hipotiroidismo, colitis, vomito, artralgia, dolor abdominal, cefalea y disnea (EMA 2021b; FDA 2020). Adicionalmente se han reportado reacciones adversas inmunomediadas severas y fatales como: colitis, hepatitis, urticaria, hipofisitis, insuficiencia adrenal, hipotiroidismo, hipertiroidismo, neumonitis y reacciones relacionadas con la infusión del medicamento (FDA 2020).

En el contexto local, nivolumab 10 mg/ml (en presentación de un vial de 4 ml o 10 ml) e ipilimumab 5mg/ml (sólo en presentación de un vial con 10 ml) cuentan con autorización de comercialización de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) vigentes hasta el 18 de noviembre del 2020 y el 12 de julio del 2018, respectivamente, y ambos con solicitud de prórroga, (Tabla 3). Adicionalmente, ninguno de estos medicamentos forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME) (MINSa 2018).

Tabla 3. Registro Sanitario de nivolumab e ipilimumab en el Perú

Producto	Registro Sanitario (RS)	Fecha de vencimiento de RS	Nombre Comercial	Forma farmacéutica	Titular
Nivolumab	BE01028	18/11/20*	Opdivo	Solución inyectable	Bristol-Myers Squibb Perú S.A.
Ipilimumab	BE00915	12/07/18*	Yervoy	Solución inyectable para infusión	Bristol-Myers Squibb Peru S.A.

Fuente: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

* La vigencia del Registro Sanitario de este producto, se tendrá por prorrogado hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria, respecto a la solicitud de Reinscripción presentada (Segunda Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2011-SA y Primera Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2013-SA).

El sistema informático SAP R/3-EsSalud señala que el precio unitario de un vial de 10 ml de ipilimumab 5 mg/ml, es de S/ 14,220.050 (fecha de compra 12/02/2016). Para el caso de un vial de 4 ml de nivolumab 10 mg/ml el precio reportado fue de S/ 2,202.180 (fecha de compra 17/11/2020). De esta manera, el costo de la terapia con ipilimumab más nivolumab para un paciente de 70 kg por 24 meses sería de S/ 790,083.65 por paciente. Por otro lado, el costo de la monoterapia con nivolumab, bajo un esquema de 3 mg/kg cada 2 semanas por 24 meses, sería de S/ 601,195.14.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de la literatura se realizó con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de ipilimumab más nivolumab comparado con nivolumab en pacientes adultos con MAL metastásico, irreseccable, recurrente, y sin tratamiento sistémico previo.

La búsqueda de la evidencia se realizó en las bases de datos bibliográficas: PubMed, LILACS y The Cochrane Library. Adicionalmente, se revisó la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), The European Society for Medical Oncology (ESMO), The American Society of Clinical Oncology (ASCO), pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Scottish Medicines Consortium (SMC), Haute Autorité de Santé (HAS), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), y Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus (CONITEC). También se realizó una búsqueda manual en las bases The Guidelines International Network (G-I-N), el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y el repositorio institucional de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Asimismo, se colectó información sobre el medicamento de interés del presente dictamen en las páginas web de la European Medicines Agency (EMA), y Food and Drug Administration (FDA). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos controlados y términos de lenguaje libre relacionados a la población y la intervención de interés.

La elaboración de las estrategias de búsqueda fue específica para cada una de las bases de datos empleadas (Tabla 1, 2 y 3 del material suplementario). Con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 16 de marzo del 2021.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD



La metodología de tipo escalonada fue utilizada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen. La selección de documentos se realizó en el siguiente orden: guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA), y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA).

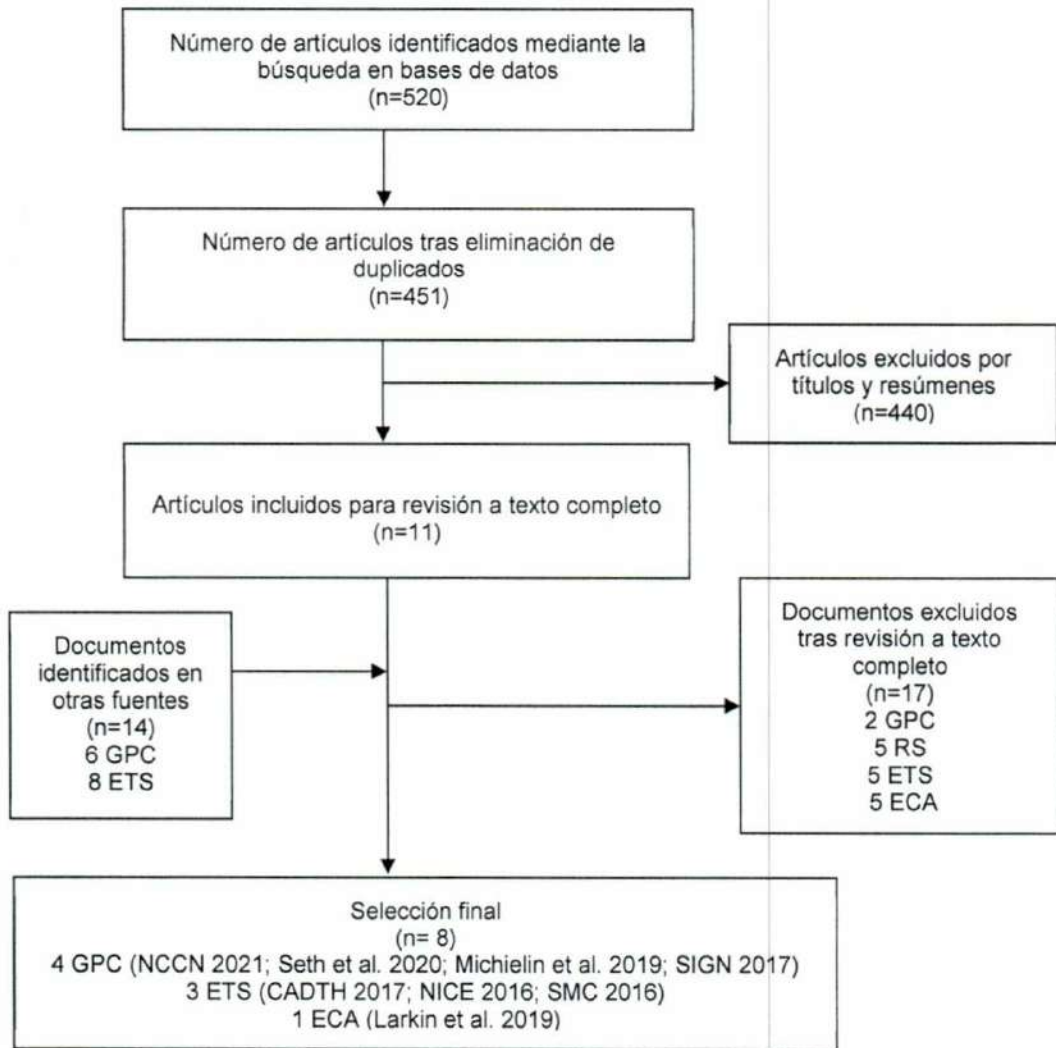
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados, luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases, en la primera fase, realizada en la web Rayyan, dos evaluadores de manera independiente revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o los que requieran más información. Luego, en la segunda fase, uno de los evaluadores, aplicando nuevamente los criterios de elegibilidad en la revisión a texto completo de los estudios preseleccionados, realizó la selección final de los estudios que guardaban relación con la pregunta PICO de interés.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen esta descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).



IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, RS=revisión sistemática, ECA=ensayo clínico aleatorizado

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). "Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021" (NCCN 2021).
- American Society of Clinical Oncology (ASCO). "Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guidelines" (Seth et al. 2020).
- Michielin et al., 2019. "Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" (Michielin et al. 2019).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). "Cutaneous melanoma: A national clinical guideline" (SIGN 2017).

Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

La siguiente GPC no fue considerada en la evidencia del presente dictamen porque no emite recomendaciones sobre la terapia sistémica de pacientes con melanoma.

- Swetter et al., 2019. "Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma" (Swetter et al. 2019).

La siguiente GPC no fue considerada dentro de la evidencia del presente dictamen porque analizó estudios publicados antes del estudio CheckMate 067 (primera publicación), pivotal de ipilimumab más nivolumab.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). "Melanoma: assessment and management NICE. Guideline NG14" (NICE 2015).



Evaluación de tecnologías sanitarias (ETS)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). "Final Recommendation for Nivolumab (Opdivo) plus Ipilimumab (Yervoy) for Metastatic Melanoma pERC meeting: September 21, 2017" (CADTH 2017).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). "Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma (TA400)" (NICE 2016).
- Scottish Medicines Consortium (SMC). "Nivolumab 10mg/mL concentrate for solution for infusion (Opdivo®) SMC No. (1187/16)" (SMC 2016).

Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

La siguiente ETS no fue considerada dentro de la evidencia del presente dictamen porque ya no se encuentra vigente; y a diferencia de las versiones más actualizadas, esta versión es la única que consideró evidencia sobre el uso de la terapia de ipilimumab más nivolumab.

- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). "Nivolumab (melanoma) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1 (expiry of the decision)" (IQWiG 2017).

La siguiente ETS fue excluida de la evidencia del presente dictamen porque a pesar de que evalúa evidencia sobre el uso de ipilimumab más nivolumab en pacientes melanoma irsecable y metastásico, delibera sobre el uso de nivolumab como monoterapia.

- Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus (CONITEC). "Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático N.º 541. Julho / 2020" (CONITEC 2020).

Revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA)

No se encontraron RS con MA que ayuden a responder a la pregunta PICO de este dictamen.

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Larkin et al., 2019. "Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma" (Larkin et al. 2019).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

El siguiente ECA de fase II denominado CheckMate 069 no fue considerado dentro de la evidencia del presente dictamen, porque no evaluó el uso de ipilimumab más nivolumab versus nivolumab monoterapia, comparación de interés del presente dictamen.

- Hodi et al., 2016. "Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial" (F. Stephen Hodi et al. 2016).

Ensayos clínicos en curso o no publicados

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2021. "Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021" (NCCN 2021)

La presente GPC fue elaborada por NCCN en Estados Unidos, para el diagnóstico y manejo del melanoma cutáneo. El desarrollo de la guía se basó en la revisión crítica de la mejor evidencia disponible y la elaboración de recomendaciones por un panel multidisciplinario de expertos en cáncer.

La gradación de las recomendaciones se realizó en los siguientes niveles: categoría 1, basada en evidencia de alto nivel, consenso uniforme de NCCN que la intervención es apropiada; categoría 2A, basada en evidencia de bajo nivel, consenso uniforme de NCCN

que la intervención es apropiada; categoría 2B, basada en evidencia de bajo nivel, consenso de NCCN que la intervención es apropiada; categoría 3, basada en evidencia de cualquier nivel, desacuerdos mayores del NCCN sobre si la intervención era apropiada. Adicionalmente, el panel empleó un sistema de gradación de las preferencias de las recomendaciones: intervenciones preferentes, aquellas que se basan en una eficacia, seguridad y evidencia superior, y cuando es apropiado su asequibilidad; otras intervenciones recomendadas, aquellas que pueden ser menos eficaces, más tóxicas, o basadas en data inmadura, o significativamente menos asequible para desenlaces similares; y las intervenciones útiles en algunas circunstancias, es decir aquellas que pueden ser usadas en poblaciones de pacientes seleccionadas.

Recomendaciones

Entre las opciones de terapias sistémicas de primera línea recomendadas en la guía para pacientes con melanoma recurrente metastásico o irreseccable, se establece que:

- La monoterapia con anti-PD-1 (como nivolumab) o el tratamiento combinado de ipilimumab más nivolumab, pueden ser usados como tratamiento sistémico de primera línea (categoría de la evidencia: 1, categoría de preferencia: intervención preferente).

Adicionalmente, se debe mencionar que el comité de NCCN considera que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer, como melanoma, es la participación en un ensayo clínico.

La recomendación de ipilimumab más nivolumab se basó en dos estudios que analizaron pacientes con melanoma avanzado y sin tratamiento previo: el ECA de fase II CheckMate 069 que comparó el uso de ipilimumab más nivolumab versus ipilimumab (Postow et al. 2015; F. Stephen Hodi et al. 2016) y el ECA de fase III CheckMate 067 que comparó el uso de ipilimumab más nivolumab versus ipilimumab e ipilimumab más nivolumab versus nivolumab (Larkin et al. 2015; Wolchok et al. 2017; Frank Stephen Hodi et al. 2018; Larkin et al. 2019); y dos estudios que evaluaron pacientes con melanoma y metástasis cerebral que recibieron tratamientos previos (población que difiere de la población de interés del presente dictamen): un ECA de fase II que evaluó la eficacia y seguridad de nivolumab más ipilimumab versus nivolumab monoterapia (Long et al. 2018) y un ensayo clínico de fase II sin grupo de comparación que evaluó el uso de ipilimumab más nivolumab (Tawbi et al. 2018). El comité de NCCN valoró que, la evidencia proveniente de estos estudios mostrara una mejora en el grupo que recibió ipilimumab más nivolumab en comparación con ipilimumab en términos de la SLP y la SG, ambos desenlaces primarios del ECA CheckMate 067 (fase III); y la TRO, desenlace primario del ECA CheckMate 069 (fase II). Por otro lado, establecieron que en comparación con nivolumab el efecto en la SG de la terapia con ipilimumab más nivolumab, desenlace secundario del ECA CheckMate 067, es desconocido.

Adicionalmente, el comité del NCCN brindó indicaciones para aquellos pacientes que serían tratados con ipilimumab más nivolumab en lugar de la monoterapia con un anti-PD1 (como nivolumab). Así, los autores de la GPC indican: que el paciente debe estar dispuesto a asumir el alto riesgo de toxicidad relacionado con el tratamiento (eventos adversos inmuno-relacionados), no debe presentar comorbilidades o procesos autoinmunes que puedan elevar el riesgo de eventos adversos inmuno-relacionados, debe contar con soporte social, y finalmente, debe tener un acuerdo previo con el cuerpo médico para manejar las toxicidades.



Análisis crítico

En relación con la calidad metodológica de la GPC del NCCN, se observó que en la guía se presentan de manera clara los criterios de selección de la evidencia, se describen las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia, los métodos utilizados para formular las recomendaciones son claras, y hay una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia en las que se basan. No obstante, los autores no brindan información detallada sobre la metodología de la búsqueda bibliográfica, y no detallan que la guía haya pasado por una revisión de expertos externos a la institución antes de ser publicada. Sobre el conflicto de interés, 8 de los 47 autores declararon haber trabajado como consultores o haber recibido fondos de investigación de la empresa Bristol-Myers Squibb, fabricante de ipilimumab y nivolumab.



American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020 – “Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guidelines” (Seth et al. 2020)

La GPC elaborada por ASCO en Estados Unidos, brinda recomendaciones sobre las opciones de terapias sistémicas para pacientes adultos con melanoma. La guía fue desarrollada por un panel de expertos, representantes de pacientes y el equipo de GPC de ASCO. Para la elaboración de las recomendaciones, los autores realizaron una búsqueda de la literatura en PubMed y en The Cochrane Trial Registry, de ECA de fase III y RS, publicadas después del 2011. Además, los autores revisaron resúmenes de conferencias de sociedades científicas relacionadas con el manejo de pacientes con cáncer.

Los autores desarrollaron sus recomendaciones usando la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Los niveles de la calidad de la evidencia empleados por ASCO fueron: alta, cuando se tenía alta confianza en que el verdadero efecto era cercano al efecto estimado; moderada, cuando era probable que el verdadero efecto sea cercano al efecto estimado, pero existía la posibilidad de que sea sustancialmente diferente; baja, cuando el verdadero efecto podía ser sustancialmente



diferente al efecto estimado; y muy baja, cuando era probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente al efecto estimado.

Por otro lado, la fuerza de las recomendaciones se clasificó en tres categorías: fuerte, cuando se tenía gran confianza en que la recomendación reflejaba la mejor práctica; moderada, cuando se tenía moderada confianza en que la recomendación reflejaba la mejor práctica; y débil, cuando se tenía cierta confianza en que la recomendación ofrecía la mejor guía disponible actualmente para la práctica.

Además, los autores clasificaron el tipo de cada recomendación en: i) basada en la evidencia, cuando había suficiente evidencia de estudios publicados para brindar una recomendación que guiara la práctica clínica; ii) consenso formal, cuando la evidencia disponible era insuficiente para brindar una recomendación que guiara la práctica clínica, por lo que el panel de expertos usó un proceso de consenso formal para llegar a esta recomendación, considerada la mejor guía de práctica actual; iii) consenso informal, cuando la evidencia disponible era insuficiente para brindar una recomendación que guiará la práctica clínica, la recomendación fue considerada la mejor guía de práctica actual, basada en un consenso informal del panel de expertos; y iv) la no recomendación, cuando no había evidencia, y la confianza o acuerdo fueron insuficientes para establecer una recomendación que oriente la práctica clínica.

Recomendaciones

La GPC brinda dos recomendaciones para pacientes con melanoma metastásico/irreseccable sin tratamiento previo:

- **Recomendación 3.1:** Para pacientes con melanoma cutáneo metastásico/irreseccable con BRAF *wild-type*, las siguientes opciones de tratamientos deben ser ofrecidas (en ningún orden en particular): ipilimumab más nivolumab seguido de nivolumab o nivolumab u otro anti-PD1 (calidad de la evidencia: alta; fuerza de la recomendación: fuerte; tipo: basado en evidencia, beneficios sobrepasan los daños).

La recomendación de ipilimumab más nivolumab se basó en los resultados de una RS con MA (Pasquali et al. 2018), y de dos estudios: uno que evaluó dos regímenes de la terapia con ipilimumab más nivolumab y otro que evaluó dos dosis de la terapia con ipilimumab (Lebbé et al. 2019; Ascierto et al. 2017). La RS con MA analizó los ECA de fase II CheckMate 069 (Postow et al. 2015), y de fase III CheckMate 067 (Larkin et al. 2015). El grupo de ASCO reportó que los resultados del MA mostraron una mejora en la SLP (HR: 0.40; IC95 %: 0.35 a 0.46; $I^2 = 0$ %), y un incremento en el reporte de EA de grado 3 y 4 (RR: 1.57; IC95 %: 0.85 a 2.92; $I^2 = 80$ %) (Pasquali et al. 2018) con la terapia con ipilimumab más nivolumab en comparación con la terapia con ipilimumab. Sobre la

comparación entre la terapia con ipilimumab más nivolumab versus nivolumab, el grupo de ASCO indicó que los resultados del ECA CheckMate 067 muestran una imagen mixta porque a pesar de que, reporta mejoras a favor de la terapia con ipilimumab más nivolumab en la SLP y la TRO, la diferencia en la SG no fue estadísticamente significativa. Además, indicaron que, debido a la alta toxicidad asociada a la terapia con ipilimumab más nivolumab al compararla con nivolumab, la terapia con ipilimumab más nivolumab podía ser considerada una opción de tratamiento en pacientes que estén dispuestos a aceptar la alta probabilidad de toxicidad de esta terapia.

- **Recomendación 3.2:** Para pacientes con melanoma cutáneo metastásico/irresecable con mutación BRAF V600, las siguientes opciones de tratamiento deben ser ofrecidas (en ningún orden en particular): ipilimumab más nivolumab seguido de nivolumab o nivolumab, entre otros medicamentos (calidad de la evidencia: alta; fuerza de la recomendación: fuerte; tipo: basado en evidencia, beneficios sobrepasan los daños).

La recomendación se sustentó en, además de los estudios considerados para la recomendación 3.1, estudios que evaluaron terapias con inhibidores BRAF y MEK en pacientes con melanoma cutáneo metastásico/irresecable (Hauschild et al. 2012; McArthur et al. 2014; Flaherty et al. 2012; Gupta et al. 2014; Robert et al. 2013), tecnologías que no corresponden con el objetivo del presente dictamen.

Análisis crítico

En relación con la calidad metodológica de la GPC de ASCO, se observó que los autores realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia, describieron claramente los criterios de selección del total de la evidencia, y hubo una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia. Además, en la guía se detalla que fue revisada por expertos externos a la institución antes de ser publicada, y el proceso de actualización se presenta en un documento externo². Con respecto al conflicto de interés, solo se presenta el reporte de 19 autores de un total de 39. De ellos, 32 autores reportaron haber recibido algún tipo de aporte monetario o haber trabajado como consultor para empresas farmacéuticas, entre ellas la empresa Bristol Myers Squibb fabricante de ipilimumab y nivolumab.

² Disponible en: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/advocacy-and-policy/documents/Guidelines-Methodology-Manual.pdf>

Michielin et al., 2019. “Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (Michielin et al. 2019)

La presente guía elaborada por The European Society for Medical Oncology (ESMO) de Europa, presenta las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del melanoma cutáneo. La elaboración de la guía se realizó de acuerdo con los procedimientos estándar utilizados por ESMO.

El sistema de gradación de la evidencia se basó en los siguientes niveles: I, evidencia de, por lo menos, un ECA grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o MA de ECA bien desarrollados sin heterogeneidad; II, ECA pequeño o grande con sospecha de sesgo (baja calidad metodológica) o MA de ECA con esas características o de ensayos con heterogeneidad demostrada; III, estudios de cohorte prospectivos; IV, estudios de cohorte retrospectivos o caso-control; y V, estudios sin grupo control, reporte de casos, opiniones de expertos.

Por otro lado, el sistema de gradación de las recomendaciones se realizó de acuerdo a los siguientes niveles: A, evidencia fuerte de la eficacia y del beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado; B, evidencia fuerte o moderada de la eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado; C, evidencia insuficiente de la eficacia o el beneficio no sobrepasa el riesgo o las desventajas (EA, costos...), opcional; D, evidencia moderada contra la eficacia o de un desenlace adverso, generalmente no recomendado; y E, evidencia fuerte contra la eficacia o de un desenlace adverso, nunca recomendado.

Recomendaciones

La GPC recomienda para el manejo del melanoma metastásico/avanzado:

- El bloqueo con PD-1 o PD-1 más ipilimumab son ahora estándares de cuidado para todos los pacientes con melanoma metastásico, sin considerar su estado BRAF, como primera línea de tratamiento (grado de la evidencia: I, grado de la recomendación: A).

La recomendación de la terapia con ipilimumab más PD-1 (como nivolumab) se basó en dos publicaciones que reportaron los resultados del ECA CheckMate 067, pivotal de ipilimumab más nivolumab, a los tres y cuatro años de seguimiento (Wolchok et al. 2017; Frank Stephen Hodi et al. 2018). El equipo de ESMO valoró las mejoras numéricas, que se mantuvieron incluso luego de cuatro años de seguimiento, en la tasa de respuesta, la duración de la respuesta, el tiempo hasta el uso de terapias subsecuentes, la SLP y la SG, a favor de la terapia con ipilimumab más nivolumab en comparación con ipilimumab; pero indican que la ganancia en la SG fue limitada. Asimismo, los autores mencionaron que

debido al diseño del ECA CheckMate 067, este no tuvo el poder estadístico suficiente para comparar el uso de ipilimumab más nivolumab versus nivolumab.

Análisis crítico

En la evaluación de la calidad metodológica de la GPC de ESMO, se observó que, a pesar de que en la guía se indica que los autores realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia, no detallan los criterios de inclusión o exclusión de la evidencia, no presentan los términos de búsquedas ni las bases de datos revisadas, así como los períodos de búsqueda. Además, tampoco se describe detalladamente como se formularon las recomendaciones y como se llegaron a las decisiones finales. Entre las fortalezas de la guía, se observó que en el documento se describen claramente la fuerza y las limitaciones de toda la evidencia. En relación con el conflicto de interés, todos los autores (5/5) declararon haber trabajado como consultor o haber recibido fondos de investigación de la empresa Bristol Myers Squibb, fabricante de ipilimumab y nivolumab.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2017. “Cutaneous melanoma: A national clinical guideline” (SIGN 2017)

La presente GPC elaborada por SIGN para Reino Unido, tuvo el objetivo de brindar recomendaciones sobre las pautas de cuidado, tratamiento y seguimiento de pacientes con melanoma cutáneo. Los autores de esta guía realizaron una RS de la literatura en Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO y The Cochrane Library, considerando estudios publicados desde el 2004 hasta el 2016.

El sistema de gradación de la evidencia empleado en esta guía consistió en 8 niveles: 1⁺⁺, MA de alta calidad, RS de ECA, o ECA con muy poco riesgo de sesgo; 1⁺, MA bien realizados, RS o ECA con bajo riesgo de sesgo; 1⁻, MA, RS o ECA con alto riesgo de sesgo; 2⁺⁺, RS de estudios de cohorte o caso-control de alta calidad o estudios de cohorte o caso-control de alta calidad con muy bajo riesgo de confusores o sesgo y una alta probabilidad que la relación sea causal; 2⁺, estudios de cohorte o caso-control bien realizados con bajo riesgo de confusores o sesgos y con probabilidad moderada de que la relación sea causal; 2⁻, estudios de cohorte o caso-control con alto riesgo de confusores o sesgos y con un riesgo significativo de que la relación no sea causal; 3, estudios no analíticos (reportes de casos, series de casos); 4, opinión de expertos.

En relación con el sistema de gradación de las recomendaciones, en la guía se detalla que, para las recomendaciones fuertes, es decir cuando la mayoría de los especialistas consideraron que la intervención generaría más beneficio que daño, emplearon el término

"debe" (*should* en inglés). Por otro lado, para las recomendaciones condicionales, es decir cuando los autores confiaban en que la intervención generaría más beneficio que daño en la mayoría de los pacientes, emplearon el término "considerar" (*considered* en inglés).

Recomendaciones

La GPC brinda una recomendación sobre el uso de inmunoterapias en pacientes con melanoma avanzado/irreseccable:

- La terapia sistémica con ipilimumab, nivolumab o ipilimumab más nivolumab, entre otras opciones, es recomendada para pacientes con melanoma irreseccable estadio IIIC y IV (nivel de la evidencia: 1+, no está claro el nivel de la recomendación).

La recomendación de uso de la terapia con ipilimumab más nivolumab se sustentó en los resultados del ECA CheckMate 067, luego de aproximadamente 17 meses de seguimiento (Larkin et al. 2015). Los autores de la guía tomaron en cuenta las mejoras reportadas en la SLP a favor de la terapia con ipilimumab más nivolumab en comparación ipilimumab (desenlace primario del estudio) y en comparación con nivolumab, respectivamente. Adicionalmente, los autores también tomaron en cuenta que los pacientes tratados con ipilimumab más nivolumab reportaron tasas más altas de EA de grado 3 y 4 en comparación con ipilimumab, nivolumab y otras terapias (F. Stephen Hodi et al. 2010; Robert, Long, et al. 2015; Robert, Schachter, et al. 2015; Larkin et al. 2015; Weber et al. 2015).


Análisis crítico

En la evaluación de la calidad metodológica de la GPC de SIGN, se observó que los autores realizaron una revisión sistemática de la evidencia, y describieron claramente la relación entre las recomendaciones y la evidencia. No obstante, los autores no describieron claramente la fuerza y las limitaciones del cuerpo de la evidencia, ni los criterios de inclusión o exclusión de la evidencia analizada. En relación con el conflicto de interés, uno de los 23 autores declaró haber recibido fondos de viaje para asistir a conferencias científicas de la empresa Bristol Myers Squibb fabricante de ipilimumab y nivolumab.




ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2017. “Final Recommendation for Nivolumab (Opdivo) plus Ipilimumab (Yervoy) for Metastatic Melanoma pERC meeting: September 21, 2017” (CADTH 2017).




La presente ETS elaborada por CADTH, bajo el proceso de evaluación de pan-Canadian Oncology Drug Review (pCORD), fue realizada para evaluar terapias de medicamentos oncológicos y emitir recomendaciones que guíen las decisiones de inversión de medicamentos en Canadá. Para ello, el comité de CADTH consideró los resultados de dos ECA: de fase II CheckMate 069 (con dos años de seguimiento) (F. Stephen Hodi et al. 2016), y de fase III CheckMate 067 (dos publicaciones: luego de aproximadamente 17 y 28 meses de seguimiento, respectivamente) (Larkin et al. 2015; 2017), un análisis de impacto presupuestario realizado por el fabricante, y los aportes de grupos de pacientes, especialistas, y asesores.



Luego del análisis de la evidencia, CADTH aprobó el reembolso de la combinación de ipilimumab más nivolumab para pacientes con melanoma metastásico o irrecable, a pesar del estado BRAF, sin tratamiento previo, con ECOG 0-1 y con metástasis estable en el cerebro. Además, indican que el tratamiento debe ser continuado hasta que se observe toxicidad inaceptable o hasta la progresión de la enfermedad. No obstante, la decisión se condicionó a la viabilidad presupuestal de esta adquisición.

La recomendación de reembolso se basó en el beneficio clínico observado de la terapia de ipilimumab más nivolumab, en comparación con ipilimumab monoterapia, en términos de una mejora en la SLP, la SG y las no diferencias en la calidad de vida. Asimismo, tomaron en cuenta las diferencias en la SLP a favor de la terapia de ipilimumab más nivolumab al compararla con nivolumab. Al respecto, CADTH señaló que estos resultados, reportados en el estudio CheckMate 067, deben ser considerados con cautela ya que son descriptivos, sin poder estadístico y no fueron planeados en el protocolo. A pesar de estas limitaciones, CADTH valoró que la dirección del efecto de la SLP fue similar en ambas comparaciones, y además consideró que el análisis se realizó en una muestra grande de pacientes. No obstante, CADTH señaló finalmente que la magnitud del efecto en la SLP de la terapia con ipilimumab más nivolumab versus nivolumab es incierta.



Los autores de la ETS también tuvieron en consideración el riesgo significativo de toxicidades relacionados con el uso de la terapia con ipilimumab en comparación con ipilimumab o nivolumab monoterapia. Por esta razón, CADTH señaló que los pacientes deben ser evaluados caso por caso, considerando su pronóstico; el tratamiento con la terapia con ipilimumab más nivolumab se debe dar en centros donde los especialistas

tienen experiencia en la aplicación del tratamiento, que tengan la infraestructura para manejar los EA asociados al tratamiento. Además, resaltaron que debido a que no se conocen los EA a largo plazo, los centros deben coleccionar evidencia prospectiva en el mundo real.



En relación con el aporte de los pacientes con melanoma metastásico, el grupo de CADTH concluyó que la terapia con ipilimumab más nivolumab cumplía con los requisitos del paciente al mejorar la SLP y representar otra opción de tratamiento efectivo. Además, CADTH tomó en consideración la opinión de las asociaciones de médicos clínicos, quienes manifestaron que a pesar de que la combinación de ipilimumab más nivolumab mejoraba la tasa de respuesta y la SLP en comparación con nivolumab o ipilimumab monoterapia, no existe evidencia que determine que la SLP pueda ser considerada como un marcador en la evaluación de la eficacia de las terapias.

Con respecto al modelo económico presentado por el fabricante y basado en los resultados del estudio CheckMate 067, el grupo de CADTH estableció que bajo el precio y el análisis económico considerados la terapia con ipilimumab más nivolumab sería costo-efectiva en comparación con las monoterapias con nivolumab e ipilimumab. En el documento, se detalla que CADTH llegó a esta conclusión a pesar de considerar incierto el ratio de costo efectividad (ICER por sus siglas en inglés), la incertidumbre sobre la extrapolación de los resultados del modelo del fabricante al contexto de Canadá, y la subestimación del potencial impacto presupuestal de ipilimumab más nivolumab. Finalmente, los autores consideraron que, debido al alto precio de nivolumab y la duración desconocida pero potencialmente larga del tratamiento, una reducción sustancial del precio de ipilimumab y nivolumab era necesario.



La ETS de CADTH recomienda el uso de ipilimumab más nivolumab en pacientes adultos con melanoma metastásico o irreseccable, sin tratamiento previo, con ECOG 0-1 y con metástasis estable en el cerebro; condicionado a un descuento confidencial de ipilimumab y nivolumab. CADTH valoró los resultados favorables en la SG y SLP de la terapia con ipilimumab más nivolumab en comparación con ipilimumab, y las mejoras en la SLP en comparación con nivolumab; reportados en los estudios CheckMate 067 y/o 069. Adicionalmente, no es posible extrapolar los resultados del análisis de costo efectividad realizado por NICE a la realidad de EsSalud por tratarse de diferentes contextos económicos y sanitarios.



National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016. “Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma (TA400)” (NICE 2016).

La ETS de NICE, realizada para Reino Unido, brinda recomendaciones basadas en evidencia para el uso de ipilimumab más nivolumab en el tratamiento de melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos. Para ello, NICE consideró dentro de la evidencia los ECA de fase III CheckMate 067, reporte luego de aproximadamente 17 meses de seguimiento (Larkin et al. 2015) y de fase II CheckMate 069, reporte luego de 11 meses de seguimiento (Postow et al. 2015); un análisis de costo-efectividad realizado por la empresa Bristol-Myers Squibb; y la valoración de los beneficios de la terapia con ipilimumab más nivolumab de los pacientes y de los expertos. Es importante mencionar que, en el documento se precisa que no se presentó ninguna información sobre el uso de la terapia con ipilimumab más nivolumab en comparación con la monoterapia con nivolumab, debido a que, en ese entonces, NICE aún no había evaluado el uso de nivolumab para esta enfermedad.

NICE recomienda la terapia con ipilimumab más nivolumab como una opción para el tratamiento de melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos, sólo cuando la compañía provee ipilimumab con un descuento confidencial.

El comité de NICE señaló que los datos de SG de los ECA CheckMate 067 y CheckMate 069, de la comparación entre la terapia ipilimumab más nivolumab versus ipilimumab, fueron inmaduros debido a que el número de eventos (muertes) preespecificados en el protocolo no fue alcanzado al momento de la solicitud de la empresa farmacéutica. A pesar de esto, el comité valoró que, en un análisis exploratorio del ECA CheckMate 069 (solicitado por la EMA), la SG a los 18 meses fuera casi el doble (69 %) en pacientes que recibieron ipilimumab más nivolumab versus ipilimumab (35 %) en otros estudios. En ese sentido, NICE consideró que, a pesar de que no se puede establecer con certeza una conclusión sobre el beneficio en la SG de la terapia ipilimumab más nivolumab, estos resultados parecen ser prometedores.

Sobre los resultados del ECA CheckMate 067 que mostraron un incremento significativo de la SLP y una mayor TRO en el grupo que recibió la terapia con ipilimumab más nivolumab en comparación con ipilimumab, el comité concluyó que a corto plazo la terapia con ipilimumab más nivolumab es más eficaz, pero que no se conoce su efecto a largo plazo. Por otro lado, a pesar de que ambos estudios, CheckMate 067 y CheckMate 069, reportaron una alta tasa de eventos adversos serios (EAS) asociados a ipilimumab más nivolumab, el comité consideró que la efectividad del tratamiento con ipilimumab más nivolumab contrapesa el riesgo potencial de EAS en pacientes que pueden tolerar la terapia, en comparación con ipilimumab.

Adicionalmente, NICE estableció que existe incertidumbre sobre la duración óptima del tratamiento con nivolumab luego del cumplimiento del régimen con ipilimumab porque existen discrepancias entre lo indicado en la etiqueta de los medicamentos (hasta que se observen beneficios clínicos) y lo indicado por la empresa Bristol-Myers Squibb (máximo dos años). Por otro lado, los pacientes con melanoma avanzado consideraron que tener una mayor cantidad de opciones de tratamiento es importante, ya que le permite al médico establecer un tratamiento acorde con las necesidades y preferencias individuales de cada paciente. Además, a pesar de que la terapia con ipilimumab más nivolumab parece estar asociada a un alto reporte de EA, los pacientes indicaron que aceptarían el riesgo siempre y cuando sean capaces de obtener una alta tasa de respuesta al tratamiento.

En relación con la evaluación de costo-efectividad presentada por la empresa Bristol-Myers Squibb, el comité de NICE observó que el análisis fue complejo y que el modelo realizaba demasiadas asunciones sobre la SLP a largo plazo. El comité consideró el escenario basado en casos, que mostró un aumento del ICER de ipilimumab más nivolumab versus ipilimumab de £10,400 por QALY ganado a £19,300 por QALY ganado, al usar los precios de lista. Adicionalmente, el comité consideró la costo-efectividad cuando el descuento (confidencial) era aplicado y notó que el ICER se mantuvo debajo de £30,000 por QALY ganado, estableciendo que la terapia con ipilimumab más nivolumab podría ser considerada costo-efectiva.

La ETS de NICE recomienda el uso de ipilimumab más nivolumab en pacientes adultos con melanoma metastásico o irresecable, condicionado a un descuento en el precio de estos medicamentos. NICE valoró los resultados favorables en la SLP y la TRO de la terapia con ipilimumab más nivolumab sobre el uso de ipilimumab reportados en los ECA CheckMate 069 y CheckMate 067. Cabe precisar que, NICE no consideró para la toma de decisión los resultados de la comparación entre ipilimumab más nivolumab y nivolumab. Adicionalmente, debido a las diferencias en los contextos económico, normativo y procedimental entre el Perú y Reino Unido, no es posible extrapolar la evaluación económica de NICE a EsSalud.

Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016. "Nivolumab 10mg/mL concentrate for solution for infusion (Opdivo®) SMC No. (1187/16)" (SMC 2016)

La presente ETS evaluó una solicitud de extensión de la indicación aprobada de nivolumab, para permitir su uso en combinación con ipilimumab. La ETS tuvo el propósito de evaluar la combinación de ipilimumab más nivolumab para el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos, para su uso en Escocia. Para ello, analizaron los resultados de los ECA de fase II CheckMate 069 (Larkin et al. 2015) y

de fase III CheckMate 067 (Postow et al. 2015; F. Stephen Hodi et al. 2016; EMA 2016), un análisis económico presentado por el fabricante de ipilimumab y nivolumab, y la perspectiva del paciente. La evaluación se llevó a cabo bajo un proceso de medicamentos usados al final de la vida³ y para medicamentos huérfanos⁴.

Luego del análisis de la evidencia, el SMC decide aprobar, con restricción, la extensión de uso de nivolumab más ipilimumab para el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos. Esto condicionado a un descuento en el precio de ambos medicamentos para asegurar su costo-efectividad.

El SMC menciona que los ECA CheckMate 069 y CheckMate 067 brindaron evidencia robusta sobre la eficacia y seguridad de ipilimumab más nivolumab versus ipilimumab; pero que los resultados de la comparación con nivolumab eran descriptivos. Los evaluadores de la SMC valoraron que en los pacientes tratados con ipilimumab más nivolumab se observó una mejora clínica y estadísticamente significativa de la SLP (en el ECA CheckMate 067), y una tasa de respuesta superior (en el ECA CheckMate 069), al compararla con ipilimumab. No obstante, el SMC consideró que los resultados de SG de ambos estudios fueron datos inmaduros. Además, el SMC indicó que los datos de la SG del ECA CheckMate 069 estarían sesgados porque el estudio permitió que los pacientes del grupo de ipilimumab recibieran nivolumab. Asimismo, el SMC resaltó que la generalización de los resultados finales de la SG (cuando estuvieran disponibles) del ECA CheckMate 067 se vería reducida, porque un grupo de los participantes del grupo de ipilimumab recibió como terapia subsecuente un agente anti-PD1 que no contaba con aprobación en Escocia. El SMC solo analizó los resultados de eficacia de la comparación entre la terapia ipilimumab más nivolumab versus ipilimumab.

En relación con el perfil de seguridad, los autores de la ETS tomaron en consideración la alta incidencia de EA (relacionados con el tratamiento y aquellos de grado 3 y 4) observado en los pacientes tratados con la terapia combinada en comparación con ipilimumab y nivolumab monoterapia. A pesar de esto, el SMC manifestó que la eficacia de la terapia con ipilimumab más nivolumab en comparación con ipilimumab se encuentra en balance con la alta incidencia de EA reportada, resaltando que no se observaron diferencias significativas en la calidad de vida. Adicionalmente, el SMC señaló que debido a que los ECA CheckMate 067 y CheckMate 069 solo analizaron pacientes con buen estado funcional ECOG 0 - 1 y no consideraron a pacientes con estados funcionales pobres, es mejor que sólo los

³ Medicamento usado para tratar una condición en un estadio que usualmente conlleva a la muerte dentro de tres años con los tratamientos actualmente disponibles a la fecha.

⁴ Medicamento con estatus de huérfano designado por la EMA (afecciones que afectan a menos de 2500 personas en una población de 5 millones) o un medicamento para tratar un tamaño equivalente de población independientemente de si tiene el estatus de huérfano.

pacientes con un buen estado funcional reciban la terapia con ipilimumab más nivolumab. Asimismo, los evaluadores del SMC tomaron en consideración la opinión de los pacientes y especialistas, quienes valoraron que la terapia con ipilimumab más nivolumab les permita alcanzar un control duradero de la enfermedad, causando un impacto positivo en la vida familiar y laboral de algunos pacientes.

En el análisis de costo-efectividad, realizado por el fabricante de ipilimumab y nivolumab, se comparó la terapia con ipilimumab más nivolumab versus ipilimumab. La evidencia principal para este análisis provino del ECA CheckMate 067. El SMC señala que, el fabricante propuso un esquema de acceso de pacientes (*PAS por sus siglas en inglés*) para nivolumab e ipilimumab, ofreciendo un descuento confidencial en el precio de ambos (resultados no publicados). Por otro lado, en el análisis caso por caso, sin el descuento, se reportó un incremento en el ICER de £8,453 por QALY para ipilimumab más nivolumab versus ipilimumab, con un costo incremental de £24,977, y un incremento del QALY de 2.86. En relación con este análisis, el grupo del SMC consideró que, los datos del ECA CheckMate 067 no permiten conocer la SG a largo plazo, y que los parámetros de discontinuación del tratamiento no reflejarían la práctica clínica actual. Frente a esto, el fabricante realizó un análisis de sensibilidad, sin ningún parámetro de discontinuación, hallando un ICER de £32k entre la terapia con ipilimumab más nivolumab versus ipilimumab. Finalmente, el grupo de SMC consideró que puede aceptar cierta incertidumbre en el análisis económico debido a que nivolumab es considerado un medicamento huérfano.

La ETS del SMC decide aprobar el uso de ipilimumab más nivolumab restringiendo su indicación como tratamiento de primera línea para pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, y condicionado a un descuento en el precio de estos medicamentos. El SMC valoró, principalmente, las mejoras en la SLP y la tasa de respuesta al comparar la terapia con ipilimumab más nivolumab versus ipilimumab. El SMC no tomó en consideración los resultados de eficacia de la comparación entre ipilimumab más nivolumab versus nivolumab. La evaluación del SMC se realizó bajo un contexto de medicamento huérfano y de medicamentos usados al final de la vida, lo que permitió una evaluación más flexible de la tecnología, dándole más peso a la perspectiva del paciente y de los especialistas. Adicionalmente, los resultados del análisis de costo-efectividad realizado por el SMC, no pueden ser extrapolados a nuestra realidad debido a que los precios de los medicamentos varían de acuerdo con el país.


iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Larkin et al., 2019. “Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma” (Larkin et al. 2019)
ClinicalTrials.gov number: NCT01844505


La presente publicación muestra los resultados finales, luego de cinco años de seguimiento, del estudio de fase III, aleatorizado, multicéntrico, denominado CheckMate 067. Este estudio representa el estudio pivotal de ipilimumab más nivolumab en melanoma metastásico. En el estudio se analizaron pacientes con melanoma metastásico o irreseccable y sin tratamiento sistémico previo, que fueron tratados con ipilimumab más nivolumab, nivolumab monoterapia o ipilimumab monoterapia. Es importante mencionar, que el estudio CheckMate 067 fue doble ciego sólo hasta el tercer año de seguimiento, luego tanto los participantes como los especialistas conocían que medicamento estaban aplicando o recibiendo. El estudio fue financiado por la empresa Bristol-Myers Squibb, The National Cancer Institute, y por The National Institute for Health Research Royal Marsden–Institute of Cancer Research Biomedical Research Centre. En la publicación se detalla que la empresa Bristol-Myers Squibb participó del diseño del estudio y de la colección y análisis de los datos.

El estudio CheckMate 067 incluyó tres brazos de estudio: i) ipilimumab más nivolumab ii) ipilimumab más placebo y iii) nivolumab más placebo. El estudio tuvo dos desenlaces primarios: la comparación de la SG y la SLP (desenlace adicionado por una adenda) entre los grupos de ipilimumab monoterapia e ipilimumab más nivolumab y entre los grupos de ipilimumab monoterapia y nivolumab monoterapia. Asimismo, es importante mencionar que, según el protocolo de este estudio, el análisis formal de la SG se realizó a los tres años de seguimiento (Wolchok et al. 2017), pero además se menciona un seguimiento adicional de la sobrevida por un máximo de cinco años, luego del cual el estudio culminaría. En ese sentido, la presente publicación de Larkin et al., representa el análisis final de la sobrevida luego de cinco años de seguimiento del estudio CheckMate 067.


La SG fue definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, y los datos de este desenlace se colectaron cada tres meses en persona o por teléfono luego de la discontinuación del tratamiento. Entre los desenlaces secundarios se encontraron la SG, la SLP y la TRO, para la comparación entre la terapia con ipilimumab más nivolumab versus nivolumab (comparación de interés del presente dictamen). La severidad de los EA se gradó de acuerdo con The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0. Los desenlaces de eficacia fueron analizados en la población con intención a tratar y la seguridad fue analizada en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la droga de estudio.



Los criterios de inclusión de los pacientes fueron: ≥ 18 años, con melanoma metastásico estadio III o IV, irreseccable, con un estado funcional según *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)⁵ de 0 o 1, y con estado de mutación BRAF V600 conocido. Adicionalmente, los pacientes debían tener una enfermedad detectable por imagen de resonancia magnética o tomografía computarizada de acuerdo con The Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) versión 1.1. En el estudio se excluyeron pacientes que recibieron una terapia sistémica previa para melanoma irreseccable o metastásico, pero el tratamiento previo neoadyuvante o adyuvante para melanoma fue permitido si este había sido completado al menos seis semanas antes de la aleatorización. Se excluyeron mujeres embarazadas o lactantes, pacientes con metástasis cerebral, melanoma ocular (melanoma mucoso fue permitido), enfermedad autoinmune o con una condición que requiera corticoesteroides o medicamentos inmunosupresores en los 14 días de la aplicación de la droga de estudio.




Los pacientes fueron aleatorizados en tres brazos de tratamiento, en un ratio de 1:1:1, y empleando un sistema interactivo de respuesta por voz. Específicamente las dosis de los brazos de tratamiento fueron las siguientes: i) nivolumab 1mg/kg cada tres semanas más ipilimumab 3mg/kg cada tres semanas por cuatro dosis, seguido de nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas; ii) nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas más placebo pareado para ipilimumab; iii) ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas por cuatro dosis más placebo pareado para nivolumab. El proceso de aleatorización inició con la asignación de un número a todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión del estudio, luego se empleó el sistema interactivo de respuesta por voz para asignar el número de cada participante a un grupo de tratamiento en particular. La aleatorización fue estratificada de acuerdo con el estado de la mutación BRAF, el estado de la metástasis definido de acuerdo con The American Joint Committee on Cancer, y el estado del PD-L1. El tratamiento fue continuado hasta la progresión de la enfermedad, ocurrencia de eventos tóxicos inaceptables o retiro del consentimiento.




En el cálculo de tamaño de muestra, los autores estimaron que 915 pacientes debían ser aleatorizados en los tres brazos de tratamiento en un ratio 1:1:1 para comparar los dos desenlaces primarios de SG y SLP entre la terapia con ipilimumab más nivolumab e ipilimumab y entre la terapia con ipilimumab y nivolumab, con un alfa de 0.01 para SLP y 0.04 para SG. En relación con la SG, para cada comparación, los autores establecieron que el número de eventos esperados a los 28 meses de seguimiento brindaría un poder aproximado del 99 % para detectar un HR aproximado de 0.65 con un error tipo 1 de 0.02 (dos colas). Este modelo asumió una mediana de SG de entre 10.2 y 17.2 meses, tasas de

⁵ Escala que valora la calidad de vida del paciente oncológico. La escala ECOG se puntúa de 0 a 5: ECOG 0, asintomático, actividad normal; ECOG 1, sintomático, puede deambular; ECOG 2, encamado < 50 % día, asistencia mínima; ECOG 3, encamado > 50 % día, asistencia notable; ECOG 4, encamado todo el día, gravemente limitado; ECOG 5, fallecido.



SG a los 12 meses de 43.9 % y 62.1 %; y para los 24 meses 24.4 % y 39.6 % en el brazo control y en los brazos experimentales, respectivamente. Además, los autores establecieron que asumiendo que la distribución de eventos sigue la hipótesis alterna, aproximadamente 240 eventos en el grupo control y 202 eventos en cada uno de los otros grupos serían esperados en el tiempo de análisis. Los cálculos se basaron en modelos estadísticos usando la SG del estudio MDX010-20 para el brazo control y la SG del estudio CA209003 para los brazos experimentales. El estudio no estuvo diseñado para realizar comparaciones estadísticas entre el grupo de ipilimumab más nivolumab y el grupo de nivolumab, pero realizaron un análisis descriptivo sin la evaluación de una hipótesis formal. Adicionalmente, para la estimación de los desenlaces del estudio, emplearon, principalmente, el método de Kaplan-Meier y el modelo de tasas instantáneas de riesgo (Hazard) proporcionales de Cox estratificado.

Resultados



Desde julio de 2013 hasta marzo del 2014, un total de 1296 pacientes fueron enrolados y 945 fueron aleatorizados: 314 en el grupo de ipilimumab más nivolumab, 316 en el grupo de nivolumab y 315 en el grupo de ipilimumab. Dentro de las características basales de los participantes del estudio se describen que la mediana y el rango intercuartílico de la edad fueron 61 (18 a 88), 60 (25 a 90) y 62 (18 a 89), en cada grupo de estudio respectivamente. El 66 %, 64 % y 64 % fueron hombres en los grupos de ipilimumab más nivolumab, nivolumab monoterapia e ipilimumab monoterapia, respectivamente. El estado ECOG fue de 0 en el 73 %, 75 % y 71 % de los pacientes en cada grupo de estudio; y el estado de metástasis fue M1c en la mayoría de los pacientes (58 % en cada grupo de tratamiento). El 97 %, 98 % y 95 % de los pacientes no presentaban metástasis cerebral al inicio del estudio, en cada grupo de tratamiento.

Hasta el cierre de la base de datos (julio 2019), el tiempo máximo de seguimiento fue de cinco años. A continuación, se describen los resultados de los desenlaces secundarios de la comparación entre la terapia con ipilimumab más nivolumab versus nivolumab monoterapia, que podrían ser de interés para el presente dictamen.

Sobrevida global (SG)



No se observaron diferencias en la SG entre la terapia con ipilimumab más nivolumab versus nivolumab monoterapia. La SG a los cinco años fue de 52 % (IC95 %: 46 a 57) en el grupo de ipilimumab más nivolumab, y 44 % (IC95 %: 39 a 50) en el grupo de nivolumab (HR de muerte: 0.83; IC95 %: 0.67 a 1.03; no se reporta valor p). La mediana de la SG fue mayor de 60 meses (mediana no alcanzada; IC95 %: 38.2 a ND) en el grupo de ipilimumab más nivolumab y 36.9 meses (IC95 %: 28.2 a 58.7) en el grupo de nivolumab.

Calidad de vida

La calidad de vida fue evaluada con el instrumento estandarizado *EuroQol five dimensional three level*⁶ (EQ-5D-3L) en los tres grupos de estudio. Las tasas basales de pacientes que completaron el EQ-5D-3L fueron similares entre los grupos de tratamiento, rango entre el 88 %, y 92 %. En la publicación se detalla que sólo el 10 % de los pacientes que fueron aleatorizados fueron considerados en el análisis. Entre el grupo de ipilimumab más nivolumab y el grupo de nivolumab, la diferencia del cambio del puntaje fue de 0.08, indicando que no hubo un deterioro sustancial de la salud relacionada con la calidad de vida en estos grupos de estudio (los autores no reportan los valores puntuales).

Sobrevida libre de progresión (SLP)

La SLP fue mayor en el grupo de la terapia con ipilimumab más nivolumab en comparación con el grupo de nivolumab. La mediana de la SLP fue de 11.5 meses (IC95 %: 8.7 a 19.3) en el grupo de ipilimumab más nivolumab y en el grupo de nivolumab fue de 6.9 meses (IC95 %: 5.1 a 10.2) (HR de progresión de la enfermedad o muerte: 0.79 (IC95 %: 0.64 a 0.96), no se detalla valor p). La SLP a los cinco años fue de 36 % y 29 % en el grupo de la terapia con ipilimumab más nivolumab y en el grupo de nivolumab, respectivamente.

Eventos adversos

En el análisis de seguridad se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte EA de grado 3 y 4 relacionados con el tratamiento entre el grupo de ipilimumab más nivolumab y nivolumab monoterapia, siendo mayor el reporte en el grupo de la terapia con ipilimumab más nivolumab (59 % [186/313] versus 23 % [73/313]; RR 2.55; IC95 %: 2.04 a 3.18; p<0.001 hallado por IETSI-EsSalud). Los EA de grado 3 y 4 relacionados con el tratamiento más frecuentes (>5 %) en el grupo de ipilimumab más nivolumab fueron: diarrea (10 %; 30/313), colitis (8 %; 26/313), incremento de la lipasa (11 %; 34/313), incremento del aspartato aminotransferasa (6 %; 19/313), y de la alanina aminotransferasa (9 %; 27/313). De igual forma, el reporte de EA de grado 3 y 4 que ocasionaron la discontinuación del tratamiento fue estadísticamente mayor en el grupo de terapia con ipilimumab más nivolumab en comparación con aquellos que recibieron nivolumab (31 % [96/313] versus 8 % [25/313]; RR 3.84; IC95 %: 2.55 a 5.79; p<0.001 hallado por IETSI-EsSalud). Durante el estudio, el 48 % (151/313) de los pacientes en el grupo de ipilimumab más nivolumab falleció y el 56 % (175/313) falleció en el grupo de nivolumab. En el registro del estudio en la pág. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)⁷ se encuentran disponibles los resultados del estudio hasta la

⁶ Instrumento empleado para medir el estado general de salud, incluye 5 dominios: movilidad, cuidado personal, actividades usuales, dolor y desconformidad, y depresión y ansiedad, y tiene una escala visual análoga. El puntaje de EQ-5D-3L va de 0-1 y es calculado para cada estado de salud descrito por el instrumento. En el estudio, un cambio en la calidad de vida fue considerado clínicamente relevante si el promedio del puntaje del cambio desde la línea base fue mayor (mejor) o menor (peor) que 0.08.

⁷ Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01844505?view=results>

semana 39 de seguimiento. En este registro se describe que los EAS se reportaron en el 71.25 % (223/313) en el grupo de ipilimumab más nivolumab y el 42.5 % (133/313) en el grupo de nivolumab hasta los 39 meses de seguimiento (RR 0.60; IC95 %: 0.51 a 0.69; $p < 0.001$).


Análisis Crítico

El ECA fase III CheckMate 067, se considera la evidencia principal para ayudar a responder a la pregunta PICO del presente dictamen. Debe tenerse en cuenta que, el estudio analizó un grupo más amplio de pacientes, con melanoma en general metastásico o irreseccable (incluyendo todos los subtipos de melanoma), grupo que consideraría a aquellos con MAL, subtipo de interés en la presente evaluación.


En el análisis de la validez interna de los resultados del ECA CheckMate 067, se observa que, debido a la pérdida del doble ciego en el cuarto y quinto año de seguimiento, tanto los evaluadores como los pacientes sabían que tratamiento estaban aplicando o recibiendo en los últimos años del estudio. Esto incrementa el riesgo de sesgo de realización y detección dado que, de conocerse qué tratamiento recibe cada paciente, se podría: poner en riesgo la continuidad del paciente en el estudio, alterar los cuidados del paciente de forma diferenciada, alterar la forma de medición de las variables, entre otras limitaciones. También se consideró que la empresa farmacéutica Bristol-Myers Squibb, fabricante de nivolumab e ipilimumab, brindó parte del financiamiento del estudio, y participó en la colección y análisis de los datos. Esto se tuvo en cuenta debido a que existe evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2017).

Asimismo, se observó que los autores emplearon el modelo estratificado de riesgo proporcionales de Cox para comparar las curvas de supervivencia de los grupos de ipilimumab más nivolumab versus nivolumab; sin embargo, las curvas no cumplieron el supuesto de proporcionalidad de los Hazard, ya que se entrecruzan entre las semanas 3 y 6 del estudio. Por esta razón, la interpretación de los resultados es complicada. Adicionalmente, se tomó en consideración que el ECA CheckMate 067 no fue diseñado para comparar el uso de ipilimumab más nivolumab versus nivolumab, es decir este fue análisis secundario del estudio, por lo que los resultados de esta comparación son considerados exploratorios. En consecuencia, no se tiene certeza sobre si la no diferencia en la SG entre el grupo de ipilimumab más nivolumab y la monoterapia con nivolumab se debe al azar o al efecto real de las terapias. Por todo esto, se genera incertidumbre sobre la validez de los resultados y ocasiona que deban interpretarse con precaución.

En relación con la validez externa del estudio CheckMate 067, los resultados de este ECA pueden extrapolarse a la población de interés del presente dictamen (pacientes con MAL,



irresecable, recurrente y sin tratamiento sistémico previo). El estudio CheckMate 067 brinda evidencia sobre el uso de ipilimumab más nivolumab en pacientes con melanoma metastásico (de cualquier subtipo: melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma lentigo maligno, y MAL) o irresecable, grupo más amplio de pacientes que incluiría a aquellos con el subtipo de MAL. Por otro lado, en el protocolo del estudio no se indica que los participantes hayan sido excluidos por presentar melanoma recurrente; así, es posible que este grupo de pacientes haya sido incluido en el estudio. De esta manera, la población objetivo del estudio CheckMate 067 incluye a la población de interés del presente dictamen; y los resultados de este estudio pueden extrapolarse a la población de interés del presente dictamen.



En resumen, los resultados del estudio CheckMate 067 no mostraron diferencias en la SG, ni en la calidad de vida entre el grupo de ipilimumab más nivolumab versus nivolumab; sin embargo, el estudio no fue diseñado para comparar estos grupos de tratamiento por lo que son considerados desenlaces secundarios del estudio. Por esta razón, no se tiene certeza que estos resultados se deban al azar o al efecto verdadero de las terapias analizadas. Por otro lado, en el análisis de seguridad, se observó un mayor reporte de EA de grado 3 y 4, y de EAS en el grupo de ipilimumab más nivolumab en comparación con nivolumab.



E. PEÑAS
GERENTE

V. DISCUSIÓN



El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica disponible hasta marzo del 2021 sobre la eficacia y seguridad de ipilimumab más nivolumab comparado con nivolumab en pacientes adultos con MAL metastásico, irreseccable, recurrente, y sin tratamiento sistémico previo. Los desenlaces de interés incluidos dentro de la pregunta PICO fueron la SG, la calidad de vida y los EA.

En la búsqueda de la literatura científica se identificaron cuatro GPC (NCCN 2021; Seth et al. 2020; Michielin et al. 2019; SIGN 2017) y tres ETS (CADTH 2017; NICE 2016; SMC 2016), que brindaron recomendaciones para pacientes con melanoma metastásico o irreseccable, población que incluiría a aquellos con MAL. Además, también se incluyó el ECA de fase III CheckMate 067, pivotal de ipilimumab más nivolumab, que analizó pacientes con melanoma metastásico o irreseccable y sin tratamiento sistémico previo (Larkin et al. 2019).



Las cuatro GPC incluidas de NCCN, ASCO, ESMO y SIGN coinciden en recomendar el uso de ipilimumab más nivolumab o nivolumab (tratamiento disponible en EsSalud) como tratamientos sistémicos de tipo inmunoterapia en pacientes con melanoma metastásico o irreseccable. Específicamente, en la guía de NCCN, se establece el uso de estas dos opciones terapéuticas en pacientes con melanoma metastásico, irreseccable, recurrente y sin tratamiento sistémico previo. Las recomendaciones de las cuatro guías se basaron, principalmente, en los resultados de los ECA de fase III CheckMate 067 y de fase II CheckMate 069 que analizaron la terapia de ipilimumab más nivolumab versus ipilimumab y versus nivolumab (en el CheckMate 069 la comparación de ipilimumab más nivolumab fue solo contra ipilimumab) en pacientes con melanoma metastásico o irreseccable, y sin tratamiento sistémico previo.



Los autores de las cuatro guías, de NCCN, ASCO, ESMO y SIGN, valoraron las mejoras estadísticamente significativas en la SLP, SG y/o la TRO a favor de la terapia con ipilimumab más nivolumab, en comparación con ipilimumab en monoterapia; sin embargo, se debe tener en cuenta que éste último no es la comparación de interés del presente dictamen. La GPC de SIGN evaluó, adicionalmente, la mejora en la SLP a favor de la terapia con ipilimumab más nivolumab, en comparación con nivolumab. Con respecto a la seguridad, las GPC del NCCN, ASCO y SIGN, tomaron en cuenta el alto riesgo de EA de grado 3 y 4 observado en el grupo de ipilimumab más nivolumab, en comparación con ipilimumab o nivolumab. Frente a estos resultados, las GPC del NCCN y ASCO indicaron que la terapia con ipilimumab más nivolumab puede ser considerada una opción de tratamiento siempre y cuando el paciente acepte este alto riesgo de toxicidad.



Luego del análisis de la evidencia disponible sobre la comparación entre ipilimumab más nivolumab y nivolumab, la GPC de NCCN estableció que aún no se conoce el efecto en la SG de la terapia con ipilimumab más nivolumab en comparación con nivolumab; y la GPC de ESMO indicó que debido al diseño del ECA CheckMate 067, este no tuvo el poder estadístico suficiente para comparar el uso de ipilimumab más nivolumab versus nivolumab. Por otro lado, los autores de la GPC de ASCO manifestaron que la evidencia brindaba una imagen mixta sobre la comparación entre ipilimumab más nivolumab y nivolumab, porque, a pesar de que el ECA CheckMate 067 reporta mejoras a favor de la terapia con ipilimumab más nivolumab, en la SLP y TRO, la diferencia en la SG no fue estadísticamente significativa.




Las ETS de pCORD, NICE y SMC también coincidieron en recomendar el uso de la terapia con ipilimumab más nivolumab en pacientes con melanoma metastásico o irresecable, pero condicionado a un descuento en el precio de los medicamentos o a la viabilidad presupuestal de su adquisición. En el caso particular del SMC, se restringe su uso para un contexto de primera línea, y el grupo de CADTH, además detalla que los pacientes deben tener un ECOG 0 - 1 y metástasis cerebral estable. Es importante mencionar, que las tres ETS emiten recomendaciones para una población más amplia de pacientes que consideraría al grupo de pacientes con MAL, de interés para el presente dictamen.

Las tres ETS basaron sus recomendaciones en las diferencias observadas en la SLP, SG y/o la tasa de respuesta, a favor de la terapia con ipilimumab más nivolumab en comparación con el uso de ipilimumab (comparación que difiere de la comparación de interés del presente dictamen), reportadas también en los ECA de fase III CheckMate 067 y de fase II CheckMate 069. Adicionalmente, CADTH valoró la mejora en la SLP reportada a favor de la terapia con ipilimumab más nivolumab en comparación con nivolumab. En contraste, el NICE no tomó en consideración ninguno de los resultados de la comparación entre ipilimumab más nivolumab versus nivolumab; y el SMC no valoró los resultados de eficacia de esta comparación. Asimismo, las tres ETS también valoraron que ninguno de estos tratamientos causó un mayor deterioro en el desenlace de calidad de vida en los pacientes; pero notaron que existía un alto riesgo de EA asociados al uso de la terapia con ipilimumab más nivolumab en comparación con ipilimumab. A pesar de esto, el SMC y NICE, consideraron que existía un balance entre la eficacia y el perfil de seguridad de esta terapia. No obstante, las tres ETS, coincidieron en establecer que la terapia con ipilimumab más nivolumab debe aplicarse a pacientes con buen estado funcional que puedan tolerar la terapia y/o teniendo en cuenta el pronóstico de cada paciente.


En la evidencia del presente dictamen, también se consideraron los resultados finales del ECA de fase III, pivotal de ipilimumab más nivolumab, denominado CheckMate 067. El estudio evaluó pacientes con melanoma metastásico o irresecable y sin tratamiento






sistémico previo; grupo más amplio de pacientes que consideraría a aquellos con MAL. Adicionalmente, en el protocolo del estudio no se indica que se hayan excluido a pacientes con melanoma recurrente, por lo que es posible que estos pacientes también hayan sido incluidos en el estudio. De esta manera, los resultados del estudio CheckMate 067 serían extrapolables a la población de interés del presente dictamen.

Los resultados del estudio CheckMate 067, luego de cinco años de seguimiento, no mostraron diferencias en la SG (SG a los 5 años fue de 52 % vs 44 %; HR: 0.83; IC95 %: 0.67 a 1.03) ni en la calidad de vida (los autores no presentan valores puntuales) entre el grupo de ipilimumab más nivolumab versus nivolumab (desenlaces secundarios del estudio). En relación con los EA, el riesgo de EA de grado 3 y 4 relacionados con el tratamiento (59 % versus 23 %; RR 2.55; IC95 %: 2.04 a 3.18; $p < 0.001$), y de EA que ocasionaron la discontinuación del tratamiento (31 % versus 8 %; RR 3.84; IC95 %: 2.55 a 5.79; $p < 0.001$) fueron mayores en el grupo de ipilimumab más nivolumab en comparación con nivolumab. Asimismo, el riesgo de EAS, luego de 39 semanas de seguimiento, fue mayor en el grupo de la terapia con ipilimumab más nivolumab en comparación con nivolumab (71.25 % versus 42.5 %, RR 0.60; IC95 %: 0.51 a 0.69; $p < 0.001$).



El ECA CheckMate 067 presenta limitaciones que afectan la validez interna de sus resultados, como que no fue diseñado para evaluar el uso de ipilimumab más nivolumab versus nivolumab monoterapia, por lo que esta comparación es un análisis secundario del estudio y los resultados de esta comparación solo pueden ser considerados exploratorios. En consecuencia, se genera incertidumbre sobre si los resultados de la SG entre estos grupos de tratamiento se deban al azar o al efecto verdadero de la terapia con ipilimumab más nivolumab y de la monoterapia con nivolumab. Adicionalmente, se tuvo en consideración que el uso del modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox no fue apropiado, ya que las curvas de supervivencia de los tres grupos de estudios no cumplen con el supuesto de proporcionalidad de los hazards. Todo esto genera incertidumbre sobre la validez de los resultados de la comparación entre la terapia con ipilimumab más nivolumab versus nivolumab monoterapia.



En relación con los resultados de la SLP y la TRO de la comparación entre la terapia con ipilimumab más nivolumab y nivolumab reportados en el ECA CheckMate 067, resultados que fueron tomados en consideración por las GPC de ASCO y SIGN (Seth et al. 2020; SIGN 2017), además de que esta comparación fue un análisis secundario del estudio, es importante mencionar que no se ha encontrado evidencia que valide la SLP y la TRO como desenlaces subrogados de desenlaces de relevancia clínica para el paciente como la SG o calidad de vida. Esto fue previamente establecido por IETSI, en dos dictámenes metodológicos, para pacientes con melanoma maligno metastásico, población que consideraría al grupo de pacientes de interés del presente dictamen (IETSI-EsSalud 2018a;

2018b). Luego de la revisión realizada en este dictamen metodológico, no se ha encontrado nueva evidencia que demuestre lo contrario⁸. Asimismo, esto se encuentra en línea con lo señalado en la ETS de CADTH, donde se menciona que los médicos clínicos que participaron de esta ETS, manifestaron que no existía evidencia que determine que la SLP pueda ser considerada como un desenlace en la evaluación de la eficacia de las terapias en pacientes con melanoma avanzado (CADTH 2017).

Tal como se ha mencionado previamente, el tratamiento de pacientes con melanoma no es diferenciado para cada subtipo (como el MAL). En el contexto de EsSalud, para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico y; por lo tanto, también para pacientes con MAL, se cuenta con nivolumab (IETSI-EsSalud 2016). Así, se observa que en EsSalud se cuenta con una alternativa terapéutica que, también es recomendada por las GPC internacionales, para el tratamiento de melanoma metastático o irreseccable en pacientes sin tratamiento sistémico previo.

Para la toma de decisión se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) hasta la fecha de elaboración del presente dictamen, no existe evidencia proveniente de ECA o RS que evalúe el uso de ipilimumab más nivolumab versus nivolumab exclusivamente en pacientes con MAL, irreseccable, recurrente y sin tratamiento sistémico previo, ii) el ECA CheckMate 067 evaluó el uso de ipilimumab más nivolumab versus nivolumab como análisis secundario, no reportó diferencias favorables para el uso de ipilimumab más nivolumab en la SG o calidad de vida; pero sí un incremento en el reporte de EAS (de aproximadamente el doble) en el grupo que recibió la terapia con ipilimumab más nivolumab en comparación con nivolumab (luego de 39 semanas de seguimiento), además de presentar limitaciones que afectan la validez de sus resultados, iii) de las tres ETS analizadas, CADTH fue la única en evaluar los resultados de la comparación entre ipilimumab más nivolumab y nivolumab monoterapia; sin embargo, tomó en consideración los resultados de la SLP, desenlace que, como se indicó previamente, no ha mostrado ser un subrogado de desenlaces de relevancia clínica para el paciente como la SG o calidad de vida, iv) el balance riesgo-beneficio del tratamiento con ipilimumab más nivolumab no sería favorable para el paciente, puesto que la evidencia disponible, no indica que la terapia con ipilimumab más nivolumab sea más eficaz que nivolumab (alternativa disponible en EsSalud) en desenlaces clínicos relevantes desde la perspectiva del paciente, y además se observa un mayor riesgo de EAS en los pacientes que recibieron la terapia con ipilimumab más nivolumab en comparación con

⁸ La actualización de la búsqueda sistemática de la evidencia que evaluó la validez de la SLP y la TRO como desenlaces subrogados de la SG o calidad de vida en pacientes con melanoma metastásico, se realizó con la estrategia de búsqueda descrita en el dictamen metodológico N.º 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 y N.º 010-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. Disponibles en: http://www.essalud.gob.pe/etsi/eval_prod_farm_otros_dictamenes.html

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 019-DETS-IETSI-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE IPILIMUMAB MÁS NIVOLUMAB EN PACIENTES ADULTOS CON MELANOMA ACRAL LENTIGINOSO
METASTÁSICO, IRRESECCABLE, RECURRENTE, SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO

nivolumab, v) en un contexto donde no se ha demostrado un beneficio adicional, el perfil de costo-oportunidad de ipilimumab más nivolumab no es favorable debido al alto costo de esta terapia en comparación con nivolumab (diferencia de aproximadamente S/ 188,888.36 en dos años de tratamiento), vi) actualmente, en EsSalud se encuentra disponible nivolumab para el tratamiento de melanoma metastásico o irresecable, grupo que consideraría a aquellos con MAL, finalmente, vii) dentro de las recomendaciones brindadas por las GPC para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o irresecable y sin tratamiento sistémico previo (grupo que consideraría a aquellos con MAL), se considera el uso de nivolumab en monoterapia como alternativa válida de tratamiento.



VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento, se evaluó la mejor evidencia científica, disponible hasta la actualidad, en relación con la eficacia y seguridad de ipilimumab más nivolumab comparado con nivolumab en pacientes adultos con MAL, irreseable, recurrente, y sin tratamiento sistémico previo.
- La búsqueda sistemática de la evidencia culminó con la selección de cuatro GPC (NCCN 2021; Seth et al. 2020; Michielin et al. 2019; SIGN 2017), tres ETS (CADTH 2017; NICE 2016; SMC 2016), y el ECA de fase III CheckMate 067, pivotal de ipilimumab más nivolumab (Larkin et al. 2019).
- Las GPC de NCCN, ASCO, ESMO y SIGN coincidieron en recomendar el uso de la terapia con ipilimumab más nivolumab o la monoterapia con nivolumab para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico, irreseable, sin tratamiento sistémico previo. Las recomendaciones de las cuatro guías se basaron en los resultados de los ECA de fase III CheckMate 067 y de fase II CheckMate 069.
- Las ETS de CADTH, NICE y SMC, aprobaron el uso de la terapia con ipilimumab más nivolumab en pacientes con melanoma metastásico o irreseable y sin tratamiento previo; pero condicionado a una reducción en los precios de los medicamentos. No obstante, la ETS de CADTH fue la única que analizó los resultados de eficacia de la comparación entre ipilimumab más nivolumab versus nivolumab para la toma de decisión, valorando los resultados de la SLP, desenlace que no ha mostrado ser un subrogado de desenlaces de relevancia clínica para el paciente como la SG o calidad de vida.
- El ECA CheckMate 067, de fase III, doble ciego y pivotal de ipilimumab más nivolumab, no reportó diferencias estadísticamente significativas en la SG ni en la calidad de vida, pero sí un mayor riesgo de EAS en el grupo de ipilimumab más nivolumab en comparación nivolumab monoterapia. No obstante, estos resultados fueron considerados exploratorios debido a que el estudio no fue diseñado para comparar el uso de ipilimumab más nivolumab versus nivolumab monoterapia.
- En EsSalud, se cuenta con nivolumab, tecnología considerada en las GPC como una alternativa válida de tratamiento para pacientes con melanoma metastásico o irreseable y sin tratamiento sistémico previo, grupo que consideraría a pacientes con MAL.
- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de ipilimumab más nivolumab en pacientes adultos con melanoma acral lentiginoso metastásico, irreseable, recurrente, sin tratamiento sistémico previo.




VII. RECOMENDACIONES

El IETSI-EsSalud recomienda el uso de las terapias disponibles en EsSalud para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma acral lentiginoso metastásico, irresecable, recurrente, sin tratamiento sistémico previo. Adicionalmente, se recomienda a los especialistas que, en caso de identificar nueva evidencia que responda a la pregunta PICO de interés, envíen sus propuestas para ser evaluadas en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.




VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Ascierto, Paolo A., Michele Del Vecchio, Caroline Robert, Andrzej Mackiewicz, Vanna Chiarion-Sileni, Ana Arance, Céleste Lebbé, et al. 2017. «Ipilimumab 10 Mg/Kg versus Ipilimumab 3 Mg/Kg in Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma: A Randomised, Double-Blind, Multicentre, Phase 3 Trial». *The Lancet. Oncology* 18 (5): 611-22. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30231-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30231-0).

Basurto-Lozada, Patricia, Christian Molina-Aguilar, Carolina Castaneda-Garcia, Martha Estefania Vázquez-Cruz, Omar Isaac Garcia-Salinas, Alethia Álvarez-Cano, Héctor Martínez-Said, et al. 2020. «Acral Lentiginous Melanoma: Basic Facts, Biological Characteristics and Research Perspectives of an Understudied Disease». *Pigment Cell & Melanoma Research* n/a (n/a). <https://doi.org/10.1111/pcmr.12885>.

Bello, Danielle M., Joanne F. Chou, Katherine S. Panageas, Mary S. Brady, Daniel G. Coit, Richard D. Carvajal, y Charlotte E. Ariyan. 2013. «Prognosis of Acral Melanoma: A Series of 281 Patients». *Annals of Surgical Oncology* 20 (11): 3618-25. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3089-0>.




Bradford, Porcia T., Alisa M. Goldstein, Mary L. McMaster, y Margaret A. Tucker. 2009. «Acral Lentiginous Melanoma: Incidence and Survival Patterns in the United States, 1986-2005». *Archives of Dermatology* 145 (4): 427-34. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2008.609>.

Bristol-Myers Squibb. 2015. «FichaTécnica: Yervoy (ipilimumab)». DIGEMID.

Bristol-Myers Squibb. 2019. «PROYECTO DE FICHA TECNICA E INSERTO: Opdivo (nivolumab)». DIGEMID.

CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2017. «Nivolumab (Opdivo) & Ipilimumab (Yervoy) Metastatic Melanoma - PERC Final Recommendation». https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_opdivo_yervoy_metmela_fn_rec.pdf.

CONITEC, Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. 2020. «Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e inmunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático». N.º 541. Brasília.



Coras, Natalia, Domingo Morales, Alejandro Yabar, y Brady Ernesto Beltran. 2013. «Prognosis of melanoma in Peru: An analysis of 410 cases.» *Journal of Clinical Oncology* 31 (15_suppl): e20023-e20023. https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e20023.

Criscito, Maressa C., y Jennifer A. Stein. 2017. «Improving the Diagnosis and Treatment of Acral Melanocytic Lesions». *Melanoma Management* 4 (2): 113-23. <https://doi.org/10.2217/mmt-2016-0017>.

Darmawan, Claudia C., Gwanghyun Jo, Sara E. Montenegro, Yoonjin Kwak, Lee Cheol, Kwang Hyun Cho, y Je-Ho Mun. 2019. «Early Detection of Acral Melanoma: A Review of Clinical, Dermoscopic, Histopathologic, and Molecular Characteristics». *Journal of the American Academy of Dermatology* 81 (3): 805-12. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.081>.

Duarte, C.A., J.P. Flórez, H.G. López, M.X. Meneses, y E. de Vries. 2017. «Survival of Acral Lentiginous Melanoma in the National Cancer Institute of Colombia». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 31 (3): 438-42. <https://doi.org/10.1111/jdv.13913>.

Duarte, Carlos, y Héctor López. 2014. «Melanoma acral lentiginoso, revisión bibliográfica» 29: 155-66.



EMA, European Medicines Agency. 2016. «Assessment report - Opdivo». https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

EMA, European Medicines Agency. 2021a. «ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: OPDIVO». https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf.

EMA, European Medicines Agency. 2021b. «ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: YERVOY». https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_en.pdf.

FDA, Food and Drug Administration. 2020. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: YERVOY (ipilimumab)». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125554s072lbl.pdf.

FDA, Food and Drug Administration. 2020. 2021. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: OPDIVO (nivolumab)». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125554s090lbl.pdf.

Fernandez-Flores, Angel, y David S. Cassarino. 2017. «Histopathological Diagnosis of Acral Lentiginous Melanoma in Early Stages». *Annals of Diagnostic Pathology* 26 (febrero): 64-69. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2016.08.005>.

Flaherty, Keith T., Caroline Robert, Peter Hersey, Paul Nathan, Claus Garbe, Mohammed Milhem, Lev V. Demidov, et al. 2012. «Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma». *The New England Journal of Medicine* 367 (2): 107-14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203421>.

Gupta, A., S. Love, A. Schuh, M. Shanyinde, J. M. Larkin, R. Plummer, P. D. Nathan, et al. 2014. «DOC-MEK: A Double-Blind Randomized Phase II Trial of Docetaxel with or without Selumetinib in Wild-Type BRAF Advanced Melanoma». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 25 (5): 968-74. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu054>.

Hassel, Jessica C., y Alexander H. Enk. 2019. «Melanoma». En *Fitzpatrick's Dermatology*, editado por Sewon Kang, Masayuki Amagai, Anna L. Bruckner, Alexander H. Enk, David J. Margolis, Amy J. McMichael, y Jeffrey S. Orringer, 9.ª ed. New York, NY: McGraw-Hill Education. accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1161336341.

Hauschild, Axel, Jean-Jacques Grob, Lev V. Demidov, Thomas Jouary, Ralf Gutzmer, Michael Millward, Piotr Rutkowski, et al. 2012. «Dabrafenib in BRAF-Mutated Metastatic Melanoma: A Multicentre, Open-Label, Phase 3 Randomised Controlled Trial». *Lancet (London, England)* 380 (9839): 358-65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60868-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60868-X).



Hodi, F. Stephen, Jason Chesney, Anna C. Pavlick, Caroline Robert, Kenneth F. Grossmann, David F. McDermott, Gerald P. Linette, et al. 2016. «Combined Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab Alone in Patients with Advanced Melanoma: 2-Year Overall Survival Outcomes in a Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 2 Trial». *The Lancet. Oncology* 17 (11): 1558-68. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30366-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30366-7).

Hodi, F. Stephen, Steven J. O'Day, David F. McDermott, Robert W. Weber, Jeffrey A. Sosman, John B. Haanen, Rene Gonzalez, et al. 2010. «Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma». *New England Journal of Medicine* 363 (8): 711-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>.

Hodi, Frank Stephen, Vanna Chiarion-Sileni, Rene Gonzalez, Jean-Jacques Grob, Piotr Rutkowski, Charles Lance Cowey, Christopher D. Lao, et al. 2018. «Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab Alone versus Ipilimumab Alone in Advanced Melanoma (CheckMate 067): 4-Year Outcomes of a Multicentre, Randomised, Phase 3 Trial». *The Lancet. Oncology* 19 (11): 1480-92. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30700-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30700-9).

Huang, Kai, Ji Fan, y Subhasis Misra. 2020. «Acral Lentiginous Melanoma: Incidence and Survival in the United States, 2006-2015, an Analysis of the SEER Registry». *Journal of Surgical Research* 251 (julio): 329-39. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.02.010>.

IETSI-EsSalud. 2016. «Eficacia y seguridad de nivolumab en el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico)». Lima-Perù. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_065_SDEPFYOTS_DETETS.pdf.

IETSI-EsSalud. 2018a. «Validez de la sobrevida libre de progresión como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida, en pacientes con melanoma maligno metastásico.» Lima-Perù. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_MET_009_SDEPFYOTS_2018.pdf.

IETSI-EsSalud. 2018b. «Validez de la tasa de respuesta objetiva (completa o parcial) como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida en pacientes con melanoma maligno metastásico. D». Lima-Perù. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_MET_010_SDEPFYOTS_2018.pdf.

IQWiG, Institute for Quality and Efficiency in Health Care. 2017. «Nivolumab (melanoma) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1 (expiry of the decision)». https://www.iqwig.de/download/A16-24_Nivolumab_Extract-of-dossier-assessment.pdf.


Kooshkaki, Omid, Afshin Derakhshani, Negar Hosseinkhani, Mitra Torabi, Sahar Safaei, Orzono Brunetti, Vito Racanelli, Nicola Silvestris, y Behzad Baradaran. 2020. «Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Cancers: From Clinical Practice to Ongoing Clinical Trials». *International Journal of Molecular Sciences* 21 (12). <https://doi.org/10.3390/ijms21124427>.

Larkin, James, Vanna Chiarion-Sileni, Rene Gonzalez, Jean Jacques Grob, C. Lance Cowey, Christopher D. Lao, Dirk Schadendorf, et al. 2015. «Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma». *The New England Journal of Medicine* 373 (1): 23-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>.

Larkin, James, Vanna Chiarion-Sileni, Rene Gonzalez, Jean-Jacques Grob, Piotr Rutkowski, Christopher D. Lao, C. Lance Cowey, et al. 2019. «Five-Year Survival with Combined Nivolumab




and Ipilimumab in Advanced Melanoma». *The New England Journal of Medicine* 381 (16): 1535-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910836>.



Larkin, James, Vanna Chiarion-Sileni, Rene Gonzalez, Piotr Rutkowski, Jean-Jacques Grob, C. Lance Cowey, Christopher D. Lao, et al. 2017. «Abstract CT075: Overall Survival (OS) Results from a Phase III Trial of Nivolumab (NIVO) Combined with Ipilimumab (IPI) in Treatment-Naïve Patients with Advanced Melanoma (CheckMate 067)». *Cancer Research* 77 (13 Supplement): CT075-CT075. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2017-CT075>.

Lebbé, Celeste, Nicolas Meyer, Laurent Mortier, Ivan Marquez-Rodas, Caroline Robert, Piotr Rutkowski, Alexander M. Menzies, et al. 2019. «Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 37 (11): 867-75. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01998>.

Lino-Silva, Leonardo S., Jorge A. Domínguez-Rodríguez, José M. Aguilar-Romero, Héctor Martínez-Said, Rosa A. Salcedo-Hernández, Leticia García-Pérez, Ángel Herrera-Gómez, y Mario Cuellar-Hubbe. 2016. «Melanoma in Mexico: Clinicopathologic Features in a Population with Predominance of Acral Lentiginous Subtype». *Annals of Surgical Oncology* 23 (13): 4189-94. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5394-x>.




Long, Georgina V., Victoria Atkinson, Serigne Lo, Shahneen Sandhu, Alexander D. Guminski, Michael P. Brown, James S. Wilmott, et al. 2018. «Combination Nivolumab and Ipilimumab or Nivolumab Alone in Melanoma Brain Metastases: A Multicentre Randomised Phase 2 Study». *The Lancet Oncology* 19 (5): 672-81. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30139-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30139-6).

Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2017. «Industry Sponsorship and Research Outcome». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.

Lv, Jiaojie, Bo Dai, Yunyi Kong, Xuxia Shen, y Jincheng Kong. 2016. «Acral Melanoma in Chinese: A Clinicopathological and Prognostic Study of 142 cases». *Scientific Reports* 6 (agosto). <https://doi.org/10.1038/srep31432>.

Marczin, Nandor, Paola Carmona, Steffen Rex, y E. C. de Waal Eric. 2020. «Inotropes, Vasopressors and Vasodilators». En *Cardiac Surgery*, 69-79.



McArthur, Grant A., Paul B. Chapman, Caroline Robert, James Larkin, John B. Haanen, Reinhard Dummer, Antoni Ribas, et al. 2014. «Safety and Efficacy of Vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) Mutation-Positive Melanoma (BRIM-3): Extended Follow-up of a Phase 3, Randomised, Open-Label Study». *The Lancet. Oncology* 15 (3): 323-32. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70012-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70012-9).

Michielin, O., A. Van Akkooi, P. Ascierto, R. Dummer, y U. Keilholz. 2019. «Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up». [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)32563-1/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32563-1/pdf).

MINSA, Ministerio de salud de Perú. 2018. «Documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud».

NCCN, National Comprehensive Cancer Network. 2021. «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma: cutaneous version 2.2021». https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf.

NCI, Instituto Nacional del Cáncer. 2020. «Tratamiento del melanoma (PDQ®)–Versión para profesionales de salud - Instituto Nacional del Cáncer». Nciglobal.ncicenterprise. 2020. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/piel/pro/tratamiento-melanoma-pdq>.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence. 2015. «Melanoma: assessment and management NICE guideline NG14 Full guideline». <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/evidence/full-guideline-pdf-250314589>.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence. 2016. «Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma Technology appraisal guidance [TA400]». <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400>.

Pasquali, Sandro, Andreas V. Hadjinicolaou, Vanna Chiarion Sileni, Carlo Riccardo Rossi, y Simone Mocellin. 2018. «Systemic Treatments for Metastatic Cutaneous Melanoma». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: CD011123. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011123.pub2>.

Pollack, Lori A., Jun Li, Zahava Berkowitz, Hannah K. Weir, Xiao-Cheng Wu, Umed A. Ajani, Donatus U. Ekwueme, Chunyu Li, y Brian P. Pollack. 2011. «Melanoma Survival in the United States, 1992 to 2005». *Journal of the American Academy of Dermatology* 65 (5 Suppl 1): S78-86. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.05.030>.

Postow, Michael A., Jason Chesney, Anna C. Pavlick, Caroline Robert, Kenneth Grossmann, David McDermott, Gerald P. Linette, et al. 2015. «Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma». *The New England Journal of Medicine* 372 (21): 2006-17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414428>.

Robert, Caroline, Reinhard Dummer, Ralf Gutzmer, Paul Lorigan, Kevin B. Kim, Marta Nyakas, Ana Arance, et al. 2013. «Selumetinib plus Dacarbazine versus Placebo plus Dacarbazine as First-Line Treatment for BRAF-Mutant Metastatic Melanoma: A Phase 2 Double-Blind Randomised Study». *The Lancet. Oncology* 14 (8): 733-40. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70237-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70237-7).

Robert, Caroline, Georgina V. Long, Benjamin Brady, Caroline Dutriaux, Michele Maio, Laurent Mortier, Jessica C. Hassel, et al. 2015. «Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation». *New England Journal of Medicine* 372 (4): 320-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082>.

Robert, Caroline, Jacob Schachter, Georgina V. Long, Ana Arance, Jean Jacques Grob, Laurent Mortier, Adil Daud, et al. 2015. «Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma». *New England Journal of Medicine* 372 (26): 2521-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>.

Seth, Rahul, Hans Messersmith, Varinder Kaur, John M. Kirkwood, Ragini Kudchadkar, Jennifer Leigh McQuade, Anthony Provenzano, et al. 2020. «Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline». *Journal of Clinical Oncology*, marzo. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00198>.

SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2017. «SIGN 146 • Cutaneous Melanoma». 2017. <https://www.sign.ac.uk/media/1082/sign146.pdf>.



SMC, Scottish Medicines Consortium. 2016. «nivolumab 10mg/mL concentrate for solution for infusion (Opdivo®) SMC No. (1187/16)». https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2048/nivolumab_opdivo_final_oct_2016_amended_011116_for_website.pdf.



Sosman, Jeffrey A. 2020. «Overview of the management of advanced cutaneous melanoma - UpToDate».

Stone, Michael D. 2020. «Surgical management of primary cutaneous melanoma or melanoma at other unusual sites - UpToDate».

Swetter, Susan M., Hensin Tsao, Christopher K. Bichakjian, Clara Curiel-Lewandrowski, David E. Elder, Jeffrey E. Gershenwald, Valerie Guild, et al. 2019. «Guidelines of Care for the Management of Primary Cutaneous Melanoma». *Journal of the American Academy of Dermatology* 80 (1): 208-50. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.055>.

Tan, Kong-Bing, Marc Moncrieff, John F. Thompson, Stanley W. McCarthy, Helen M. Shaw, Michael J. Quinn, Ling-Xi Lawrence Li, Kerry A. Crotty, Jonathan R. Stretch, y Richard A. Scolyer. 2007. «Subungual Melanoma: A Study of 124 Cases Highlighting Features of Early Lesions, Potential Pitfalls in Diagnosis, and Guidelines for Histologic Reporting». *The American Journal of Surgical Pathology* 31 (12): 1902-12. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318073c600>.



Tawbi, Hussein A., Peter A. Forsyth, Alain Algazi, Omid Hamid, F. Stephen Hodi, Stergios J. Moschos, Nikhil I. Khushalani, et al. 2018. «Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain». *New England Journal of Medicine* 379 (8): 722-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805453>.

Weber, Jeffrey S., Sandra P. D'Angelo, David Minor, F. Stephen Hodi, Ralf Gutzmer, Bart Neyns, Christoph Hoeller, et al. 2015. «Nivolumab versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma Who Progressed after Anti-CTLA-4 Treatment (CheckMate 037): A Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial». *The Lancet. Oncology* 16 (4): 375-84. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70076-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70076-8).


Wolchok, Jedd D., Vanna Chiarion-Sileni, Rene Gonzalez, Piotr Rutkowski, Jean-Jacques Grob, C. Lance Cowey, Christopher D. Lao, et al. 2017. «Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma». *New England Journal of Medicine* 377 (14): 1345-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>.

Zegarra del Carpio, Robert Edwin. 2007. «Situación del melanoma maligno cutáneo en el Hospital Militar Central Lima, 1985–2007». *Universidad Nacional Mayor de San Marcos*. <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/14742>.




IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed.



Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 16 de marzo de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (Ipilimumab[Mesh] OR Ipilimumab[tiab] OR Yervoy[tiab]) AND (Nivolumab[Mesh] OR Opdivo[tiab] OR Nivolumab[tiab])	1930
	#2 Melanoma, Cutaneous Malignant[Supplementary Concept] OR Malignant Melanoma[tiab] OR Acral Melanoma[tiab] OR Acral Sarcoma[tiab] OR Advanced Melanoma[tiab] OR Acral Lentiginous[tiab] OR Lentiginous Melanoma[tiab]	30304
	#3 #1 AND #2	372

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS



Base de datos	LILACS (https://lilacs.bvsalud.org/es/) Fecha de búsqueda: 16 de marzo de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (MH Ipilimumab OR Ipilimumab OR Yervoy) AND (MH Nivolumab OR Opdivo OR Nivolumab) [Words]	7

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library



Base de datos	Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/) Fecha de búsqueda: 16 de marzo de 2021	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Ipilimumab] explode all trees	194
	#2 Ipilimumab:ti,ab,kw	1244
	#3 Yervoy:ti,ab,kw	59
	#4 #1 OR #2 OR #3	1245
	#5 MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	459
	#6 Opdivo:ti,ab,kw	98
	#7 Nivolumab:ti,ab,kw	1853
	#8 #5 OR #6 OR #7	1854
	#9 #4 AND #8	788
	#10 (Malignant NEAR/1 Melanoma):ti,ab,kw	801
	#11 (Acral NEAR/1 Melanoma):ti,ab,kw	12
	#12 (Acral NEAR/1 Sarcoma):ti,ab,kw	0
	#13 (Advanced NEAR/1 Melanoma):ti,ab,kw	632
	#14 (Acral NEAR/1 Lentiginous):ti,ab,kw	13
	#15 (Lentiginous NEAR/1 Melanoma):ti,ab,kw	9
	#16 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1427
	#17 #9 AND #16	141