



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 039-DETS-IETSI-2022 EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN PACIENTES ADULTOS CON MELANOMA MALIGNO METASTÁSICO O IRRESECABLE QUE PROGRESA A DOS LÍNEAS DE QUIMIOTERAPIA, CON ECOG 0-1



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021



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

Octubre, 2022

EQUIPO REDACTOR

1. Alejandro Hector Huapaya Cabrera – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán - equipo técnico evaluador, Subdirección 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.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de nivolumab en pacientes adultos con melanoma maligno metastásico o irreseccable que progresa a dos líneas de quimioterapia, con ECOG 0-1. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 039-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES



Mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA, de fecha 30 de marzo de 2022, se aprobó el Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer; la cual establece disposiciones técnicas para implementar la Ley, entre ellas: El Instituto Nacional de Salud (INS) en coordinación con la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA), elaborará y aprobará los documentos normativos necesarios para realizar las evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) multicriterio de tal forma que todos sus miembros estandaricen sus procesos de ETS; y el Ministerio de Salud (MINSA) elaborará y aprobará los documentos normativos que establezcan el umbral de alto costo para el tratamiento de enfermedades oncológicas. Sin embargo, a la fecha aún no se han publicado ninguno de estos documentos; por lo que, no se podría determinar qué medicamentos superarían el umbral de alto costo y tendrían que ser remitidos a RENETSA. Por lo tanto, con los elementos disponibles a la fecha, aún no se puede seguir el proceso establecido en el Decreto Supremo N° 004-2022-SA y para evitar retrasar la atención de los asegurados el IETSI continúa con el proceso de evaluación de tecnologías sanitarias de acuerdo a lo establecido en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, "Normativa para la autorización y uso de productos farmacéuticos no incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud", proceso que se encuentra enmarcado en la normativa nacional.



Es así, que en el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen preliminar, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de nivolumab en pacientes adultos con melanoma maligno metastásico o irreseccable que progresa a dos líneas de quimioterapia, con ECOG 0-1. Esta evaluación fue realizada a solicitud del Dr. Carlos Hugo Aliaga Macha, médico especialista en oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM). Así, en concordancia con la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Red Prestacional Rebagliati envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico nivolumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO presentada en dicha solicitud, se llevó a cabo una reunión técnica con el médico oncólogo Carlos Aliaga Macha, y el equipo técnico de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del IETSI - EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con melanoma maligno metastásico o irresecanble que progresa a dos líneas de quimioterapia*, con ECOG 0-1.
Intervención	Nivolumab 240 mg cada 2 semanas (IV) o 480 mg cada 4 semanas (IV). Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
Comparador	Mejor terapia de soporte.*
Desenlace	Sobrevida global. Calidad de vida. Eventos adversos.

*Progresión en enfermedad metastásica o irresecanble.

‡ Cuidados paliativos.

II. ASPECTOS GENERALES

El melanoma maligno (MM) es un tipo de cáncer de piel producido por la transformación maligna de los melanocitos. El MM representa el 4 % de todos los tumores malignos de la piel y es responsable del 75 % de las muertes por este tipo de tumores (Matthews et al. 2017). La sobrevida a cinco años para los pacientes con MM en estadios tempranos es del 97 %, mientras que para aquellos con enfermedad metastásica es del 10 % (Heistein, Acharya, y Mukkamalla 2022). El MM, en estadios tempranos, puede tener tratamiento curativo mediante la resección quirúrgica; sin embargo, cuando la enfermedad progresa localmente o a distancia (enfermedad avanzada) puede no ser extirpada mediante cirugía, considerándose irresecanble (NHI 2022).

El MM metastásico o irresecanble es una enfermedad incurable, por lo cual el objetivo del tratamiento es brindar una terapia segura, que maximice la sobrevida y mejore la calidad de vida del paciente. Así, los pacientes son tratados con terapia sistémica basada en quimioterapia, inmunoterapia (por ej. nivolumab) o terapia dirigida. Esta última es considerada una opción ante la presencia de ciertas mutaciones en las células tumorales (NCCN 2022).

En EsSalud, los pacientes con MM metastásico o irresecanble tienen disponible la inmunoterapia con nivolumab como tratamiento de primera o segunda línea. Nivolumab fue aprobado como medicamento de uso por fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud para pacientes con MM metastásico o irresecanble con o sin tratamiento sistémico previo mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 065-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-EsSalud 2016). Así, el IETSI concluyó que, en comparación con la quimioterapia, nivolumab ofrecía un beneficio adicional en términos de sobrevida global, y menor incidencia de eventos adversos (grado 3-4) relacionados con el tratamiento. De esta forma, la inmunoterapia con nivolumab es actualmente una alternativa de tratamiento de primera o segunda línea para estos pacientes.

Por otro lado, en EsSalud existe un grupo de pacientes con MM metastásico o irresecable que han recibido quimioterapia como tratamiento de primera y segunda línea. Esto debido a que, dichos pacientes proceden de otras instituciones en las que recibieron y progresaron a dos líneas de quimioterapia, previo a su ingreso a EsSalud. En ese sentido, actualmente dichos pacientes no cuentan con una alternativa de tratamiento en la institución; por lo cual los especialistas en Oncología de EsSalud sugieren el uso de nivolumab como opción de tratamiento en tercera línea, con el fin de mejorar la sobrevida para estos pacientes.



Nivolumab es un anticuerpo humano monoclonal (inmunoglobulina G4) que bloquea al receptor 1 de la proteína de la muerte celular programada, denominada PD-1 (LiverTox 2022). La inhibición de los receptores PD-1 en la superficie de las células T induce a que las células T permanezcan activadas (LiverTox 2022). Nivolumab cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial OPDIVO®, descritos en la Tabla 2; pero no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA 2018). Actualmente, nivolumab se encuentra aprobado como medicamento de uso por fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud, para pacientes con MM metastásico o irresecable con o sin tratamiento sistémico previo mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 065-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-EsSalud 2016).



Tabla 2. Registro sanitario de nivolumab en el Perú

Nombre/ Registro sanitario/ Fecha de vencimiento	Titular del registro	Presentación	Dosis recomendada	Costo unitario S/ (**)	Costo mensual S/ (***)
OPDIVO® BE01028 18/11/2020*	BRISTOL- MYERS SQUIBB PERU S.A.	Vial de 10 mg/ml x 4 ml	240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada dos semanas	2202.18 a 2247.12	26426.16 a 26965.44
OPDIVO® BE01028 18/11/2020*	BRISTOL- MYERS SQUIBB PERU S.A.	Vial de 10 mg/ml x 10 ml		5505.45 a 5617.81	27527.25 a 28089.05

Fuente: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>

(*) 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).

(**) Obtenido del Sistema SAP de EsSalud. Fecha de consulta: 14/09/2022.

(***) Considerando la dosis recomendada, se requeriría el equivalente a 12 viales de 4 ml de nivolumab o 5 viales de 10 ml de nivolumab por mes de tratamiento.



Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de nivolumab en pacientes adultos con MM metastásico o irreseccable que progresa a dos líneas de quimioterapia, con ECOG 0-1.

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de nivolumab en pacientes adultos con MM metastásico o irreseccable que progresa a dos líneas de quimioterapia, con ECOG 0-1.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG por sus siglas en alemán), la International Database of GRADE Guideline, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Guidelines International Network (GIN), el National Health and Medical Research Council (NHMRC), la Cancer Guidelines Database, el New Zealand Guidelines Group (NZGG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud, el Ministerio de Salud del Perú (MINSa) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Además, se realizó una búsqueda de GPC de las principales sociedades o instituciones especializadas en oncología, tales como: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la Cancer Council Australia (CCA), la European Society for Medical Oncology (ESMO), la American Society of Clinical Oncology (ASCO), la Society for ImmunoTherapy of Cancer (SITC) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.

Inicialmente, la búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y ECA de fase III que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. Al no encontrar ECA de fase III, se optó por ampliar los criterios de selección e incluir EC de fase II comparativos o estudios observacionales con grupo control. No obstante, al no identificar tampoco este tipo de estudios, se optó por incluir estudios observacionales de un solo brazo que incluyera a la población objetivo y la intervención de interés planteados en la pregunta PICO del presente. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron las series

de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

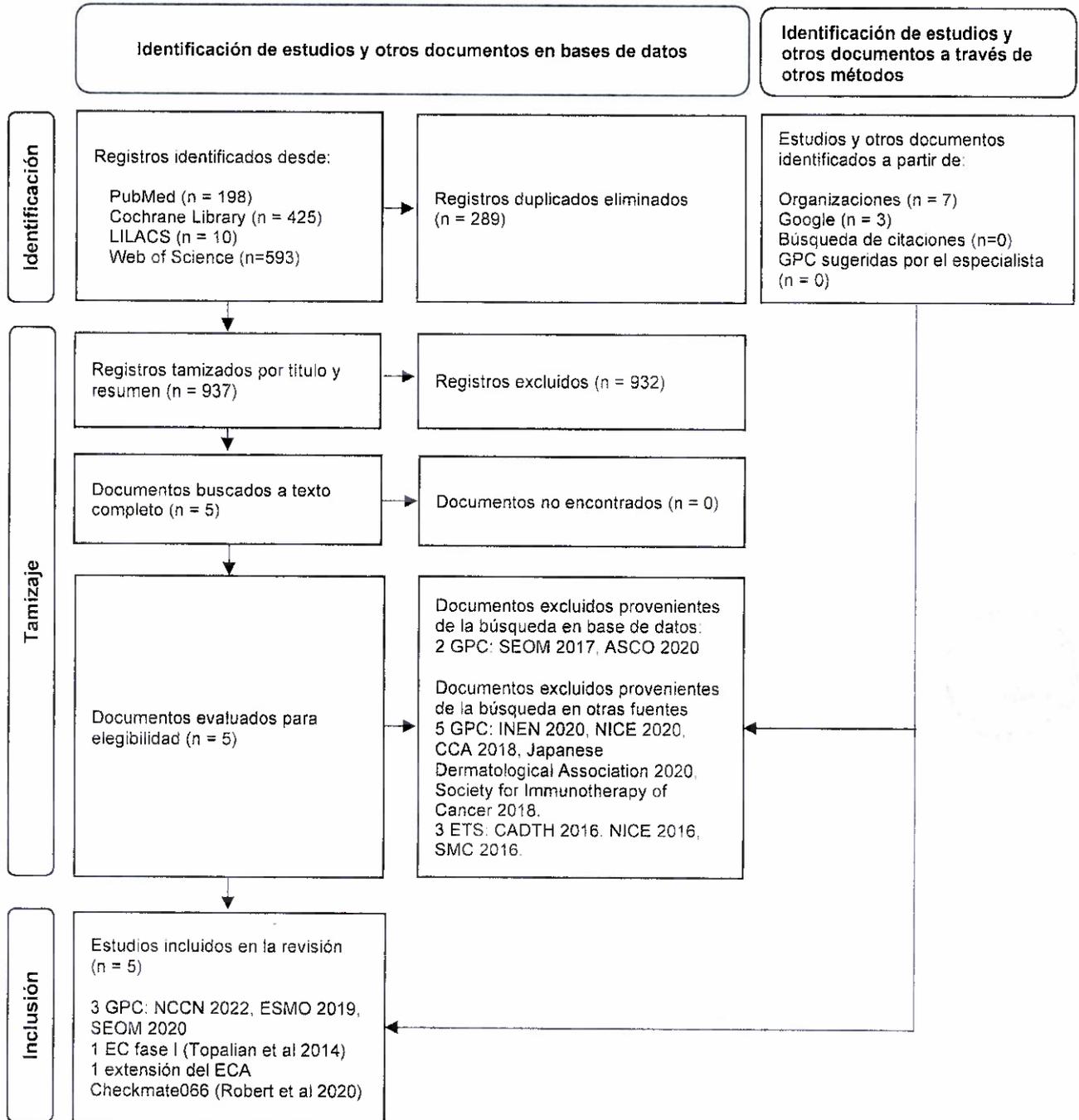
En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, así como aquellas guías de referencia para el servicio de oncología de EsSalud. Solo se incluyeron las guías publicadas después de la fecha de autorización de comercialización de nivolumab para la condición clínica de la población objetivo del presente dictamen. Asimismo, tomando en consideración que no se identificaron GPC que brinden recomendaciones para la población específica de la PICO (pacientes adultos con MM metastásico o irresecable que progresa a dos líneas de quimioterapia) se incluyeron GPC que brindaran recomendaciones de tratamientos en tercera línea para pacientes con MM metastásico o irresecable, independientemente del tipo de terapia recibida en las dos primeras líneas de tratamiento.

La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, luego de obtener los resultados de búsqueda en las bases de datos, se realizó la revisión y selección por títulos y resúmenes de las publicaciones, a través del aplicativo web Rayyan (<https://rawan.qcri.org>). La selección fue realizada por dos evaluadores independientes, quienes tuvieron que llegar a un consenso en los casos de discrepancia en los documentos seleccionados. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó, a texto completo, los documentos incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los descriptores, estrategias de búsqueda utilizadas, y los resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se presentan en las Tablas A, B, C y D del Material suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.



IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica; ASCO: American Society of Clinical Oncology; INEN: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; CCA: Cancer Council Australia; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; SMC: Scottish Medicines Consortium; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; ESMO: European Society for Medical Oncology. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021; 372: n71.

Luego de la búsqueda bibliográfica hasta agosto de 2022, se identificaron tres GPC elaboradas por la NCCN (NCCN 2022), la ESMO (Michielin et al. 2019), la SEOM (Majem et al. 2021), un EC fase I (Topalian et al. 2014) y la fase de extensión de etiqueta abierta del EC CheckMate-066 (Robert et al. 2020).



V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Respecto a las GPC, no se identificó ninguna GPC que brinde recomendaciones, específicamente, para los pacientes con MM metastásico o irreseccable que progresaron a dos líneas de quimioterapia (población objetivo). Las tres guías incluidas brindan recomendaciones de terapias en tercera línea para los pacientes con MM metastásico o irreseccable que progresaron a la inmunoterapia u otras terapias; pero ninguna de ellas menciona a la quimioterapia como opción de primera o segunda línea (excepto NCCN). Así, por ejemplo, la NCCN recomienda, dentro de las alternativas de segunda línea o posteriores, el uso preferente de nivolumab, entre otras inmunoterapias. Si bien, la quimioterapia también se encuentra dentro de estas opciones de tratamiento, la NCCN indica que la quimioterapia podría ser considerada caso por caso solo si el paciente no es elegible para inmunoterapia. Así, las alternativas de tercera línea son brindar otras opciones de inmunoterapias o la quimioterapia, entre otros tratamientos.



Por su parte la guía de la ESMO recomienda que la reexposición a inmunoterapias (p. ej. con nivolumab) o el ingreso a EC pueden ser opciones de tercera línea o posteriores; y que la quimioterapia sigue siendo una alternativa paliativa. Asimismo, señala que las terapias de tercera línea o posteriores no están basadas en evidencia en este momento. Finalmente, la guía de SEOM recomienda, basándose en la opinión de expertos, que la quimioterapia puede ser considerada para pacientes con MM avanzado (metastásico o irreseccable) que agotaron otras opciones (p. ej. inmunoterapia con nivolumab). De este modo, las tres guías recomiendan el uso de quimioterapia en tercera línea o posteriores luego de la progresión a inmunoterapias; por lo cual el uso de la quimioterapia en tercera línea no sería extrapolable a la población objetivo del presente dictamen dado que ellos solo han recibido quimioterapia y no inmunoterapia previamente. Por otro lado, cabe resaltar que la inmunoterapia (p. ej. con nivolumab, entre otras inmunoterapias) es considerada una alternativa, incluso a pesar de que se haya podido usar previamente como primera o segunda línea de tratamiento (Michielin et al. 2019). Por lo tanto, el uso de nivolumab en tercera línea podría ser considerada una alternativa para la población objetivo, tomando en cuenta que esta población solo ha recibido quimioterapia y no inmunoterapia, el cual es el tratamiento de elección para las primeras líneas de tratamiento; mientras que la quimioterapia sería una última opción de tratamiento paliativo.



En relación al EC fase I, este estudio evaluó el uso de nivolumab en pacientes con MM avanzado. Se evaluaron cinco dosis de nivolumab (0.1 mg, 0.3 mg, 1 mg, 3 mg y 10 mg



por kg de peso) en 107 pacientes. El 98 % de la población de estudio tuvo ECOG 0-1 y el 36 % (39 pacientes) recibió previamente dos líneas de terapia sistémica. Dentro de las terapias sistémicas previas¹, la quimioterapia fue uno de los tratamientos previos más frecuentes (65 %); pero no se especifica que proporción de pacientes recibió quimioterapia en dos líneas de tratamiento (primera y segunda). Para toda la población de estudio (n=107), la mediana de la SG fue de 16.8 meses (IC 95 %: 12.5 - 31.6 meses), el 62 % (IC 95 %: 53 - 72) sobrevivió al año y el 43 % (IC 95 %: 32 - 53) sobrevivió a los dos años. Sobre los eventos adversos (EA), el 22 % reportó EA grado 3-4 y no se reportaron muertes relacionadas al tratamiento. En el subgrupo que recibió nivolumab en una dosis de 3 mg/kg² (n=17), la mediana de SG fue 20.3 meses (IC 95 %: 8.2 a No Alcanzado) y el 35.3 % reportó EA de grado 3-4.



Este estudio presenta limitaciones, principalmente relacionadas a su diseño. La principal limitación de este estudio es la falta de grupo control, debido a ello no se puede concluir contundentemente sobre la relación causal entre el uso de nivolumab y los desenlaces evaluados. A esto se le suma que, la publicación no detalla que tipo de terapia sistémica recibieron previamente los pacientes a los que se les brindó nivolumab en tercera línea. Lo cual no permite conocer que tan representativa es la población evaluada con respecto a la población objetivo del presente dictamen (progresión a dos líneas de quimioterapia). Asimismo, el análisis se hace para toda la población de estudio, indistintamente de la línea de tratamiento con nivolumab. Además, el subgrupo que recibió nivolumab 3 mg/kg (dosis aproximada a la actualmente recomendada) tuvo un tamaño de muestra muy pequeño (n=17). No obstante, los resultados descriptivos sobre el perfil de seguridad de nivolumab (lo cual incluye su uso en tercera línea en aproximadamente un tercio de la población de estudio) nos muestra una frecuencia de EA grado 3-4 relativamente baja, sin muertes relacionadas al tratamiento. Esto es relevante, considerando que otros estudios han reportado entre 25 % al 45 % de EA grado 3-4 con el uso de quimioterapia como terapia de primera o segunda línea en pacientes con MM metastásico o irresecable (Robert et al. 2015; Larkin et al. 2018; Weber et al. 2015).

En relación a la fase de extensión de etiqueta abierta del estudio CheckMate-066, los resultados de esta fase fueron incluidos porque evaluaron el uso de nivolumab en pacientes con MM metastásico o irresecable que progresaron a quimioterapia. En el ECA CheckMate-066, los pacientes con MM metastásico o irresecable, ECOG 0-1, recibieron nivolumab o quimioterapia (grupo control) como primera línea de tratamiento (Robert et al. 2015). En la fase de extensión (etiqueta abierta) del estudio CheckMate-066, los pacientes del grupo control que progresaron a quimioterapia recibieron nivolumab, entre otras terapias, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (Robert et al. 2020). Así, el 65 % (135/208) de pacientes del grupo control

¹ El 43 % recibió radiación, el 65 % recibió inmunoterapia, el 5 % recibió terapia dirigida y el 9 % recibió otras terapias.

² Tomando en cuenta que la dosis de 3 mg/kg fue la dosis utilizada en ECA de fase que evaluaron nivolumab, en primera o segunda línea de tratamiento, en pacientes con MM avanzado; los cuales sirvieron para la aprobación de nivolumab por parte de las agencias reguladoras como la FDA y la EMA.

del ECA CheckMate-066 recibió terapia sistémica posterior y el 18 % (37/208) recibió específicamente nivolumab. En aquellos que recibieron nivolumab, la supervivencia a 5 años fue de 38 %. Los EA se reportaron para todo el grupo control (n=205³), indistintamente del tipo de terapia posterior. De ellos, el 18 % reportó EA grado 3-4. No se describe el tiempo de supervivencia de aquellos que no recibieron terapia posterior.



Las limitaciones de la fase de extensión del ECA CheckMate-066, son principalmente el sesgo de selección y la falta de grupo control. Los participantes del ECA CheckMate-066, que progresaron a los tratamientos de intervención durante fase doble ciego, recibieron posteriormente diversos tipos de terapias sistémicas. La selección de la terapia sistémica posterior para cada participante fue establecida según el criterio de los investigadores, por lo cual existe incertidumbre sobre los aspectos que determinaron que tipo de tratamiento (nivolumab u otra terapia subsecuente) recibiría cada paciente luego de que progresara a quimioterapia, en ese sentido el riesgo de sesgo de selección es alto. Por otra parte, una importante limitación es que, en la fase de extensión no existe grupo de comparación. Por lo tanto, no se puede establecer una relación de causa-efecto entre el uso de nivolumab en pacientes con MM que progresaron a quimioterapia y los desenlaces evaluados. Adicionalmente a lo descrito, el subgrupo que recibió nivolumab, progresó solo a una línea de quimioterapia y no a dos, como es el caso de la población objetivo del presente dictamen; no obstante, ante la escasa evidencia, los resultados de este estudio permiten evaluar de manera descriptiva el perfil de seguridad de nivolumab en pacientes que progresaron a quimioterapia (al menos a una línea). Así, los resultados sugieren un perfil de seguridad que se podría considerar adecuado con similares porcentajes de EA que los pacientes con MM avanzado que han recibido terapia sistémica previa, incluyendo un tercio de pacientes con dos líneas de terapia sistémica previa, descrito en el estudio previo (Topalian et al. 2014).



Por otro lado, los EC que sirvieron para la aprobación de nivolumab en pacientes con MM metastásico o irreseccable no fueron incluidos porque evaluaron el uso de nivolumab en el contexto de primera línea (CheckMate-066 [NCT01721772]; CheckMate-067 [NCT01844505]) o segunda línea (CheckMate-037 [NCT01721746]). Por lo tanto, no nos brindan información relevante que permita responder a la pregunta PICO de interés para el presente dictamen.



Por otra parte, es relevante tomar en cuenta que la población objetivo del presente dictamen se encuentra en el contexto de vacío terapéutico. Actualmente, en EsSalud, los pacientes adultos con MM metastásico o irreseccable que progresa a dos líneas de quimioterapia y tiene ECOG 0-1, no cuentan con una alternativa de tratamiento; por lo cual, reciben solo la mejor terapia de soporte, que consiste en brindar cuidados paliativos. Además, son pacientes que se encuentran en una fase avanzada de la

³ El grupo asignado aleatoriamente a recibir quimioterapia (grupo control por intención a tratar) estuvo conformado por 208 participantes; sin embargo, tres de ellos no llegaron a recibir el tratamiento debido a que retiraron su consentimiento o ya no cumplían con los criterios del estudio. Por lo tanto, 205 participantes recibieron quimioterapia (grupo control tratado).



enfermedad, cuyo tipo de cáncer de piel representa 75 % de las muertes por este tipo de tumores (Matthews et al. 2017), y tienen una expectativa de vida corta (mediana de sobrevida entre 5.3 a 8.5 meses en pacientes con MM metastásico que solo han recibido quimioterapia, radiación o cirugía) (Sandru et al. 2014; Uprety et al. 2018; Poizeau et al. 2021). Cabe resaltar que actualmente la inmunoterapia (p. ej. con nivolumab) es el tratamiento de elección para los pacientes con MM metastásico o irresecable, en primera o segunda línea de tratamiento. Así, el uso de la quimioterapia no es considerado una de las primeras líneas de tratamiento, sino más bien es una opción paliativa para cuando otras terapias ya han sido utilizadas (Poizeau et al. 2021; NCCN 2022). Al respecto, en EsSalud, nivolumab fue aprobado como medicamento de uso por fuera del petitorio para pacientes con MM metastásico o irresecable con o sin tratamiento sistémico previo (IETSI-EsSalud 2016). Así, el IETSI concluyó que nivolumab ofrecía un beneficio adicional en términos de sobrevida, con un perfil de seguridad adecuado frente a la quimioterapia. En ese sentido, se debe resaltar que la población objetivo del presente dictamen no ha recibido la mejor alternativa terapéutica en las primeras líneas de tratamiento, lo cual tendría un impacto negativo en la sobrevida de estos pacientes.



Tomando en cuenta lo descrito previamente, nivolumab es entonces una alternativa de tratamiento para los pacientes con MM metastásico o irresecable de EsSalud. Beneficiando así, a los pacientes diagnosticados con esta condición y que inician su tratamiento en la institución. No obstante, existen algunos pacientes que han sido tratados con quimioterapia previo a su ingreso a la institución y que constituye la población objetivo del presente dictamen.

Por otra parte, en EsSalud, se tiene experiencia de uso con nivolumab como tratamiento de primera o segunda línea en pacientes con el mismo diagnóstico que la población objetivo. Luego de aprobar el uso de nivolumab en la institución (IETSI-EsSalud 2016), los pacientes con MM metastásico o irresecable han recibido este tratamiento. De esta forma, hasta el momento, el uso de nivolumab ha mostrado perfiles de eficacia y seguridad adecuados. Por lo tanto, es plausible considerar que el uso de nivolumab en pacientes con MM metastásico o irresecable que han progresado a dos líneas de quimioterapia y que tienen buen estado de desempeño (ECOG 0-1) sea seguro.

Así, con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) en EsSalud, los pacientes adultos con MM metastásico o irresecable que progresa a dos líneas de quimioterapia y tiene ECOG 0-1 (población objetivo), solo reciben la mejor terapia de soporte (contexto de vacío terapéutico); ii) no se tiene evidencia procedente de ECA que responda la pregunta PICO; no obstante, la evidencia descriptiva sugiere un perfil de seguridad adecuado con alrededor del 20 % de EA grado 3-4 en pacientes con MM que han recibido previamente quimioterapia como terapia sistémica previa; iii) para las GPC, la quimioterapia es una alternativa paliativa posterior al uso de la inmunoterapia; iv) de acuerdo con lo señalado, en opinión de los expertos, la inmunoterapia y la quimioterapia son consideradas alternativas de tratamiento en

tercera línea; v) en EsSalud, se tiene experiencia de uso con nivolumab en pacientes con MM metastásico o irreseccable como primeras líneas de tratamiento, mostrando ser un medicamento eficaz y seguro; por lo tanto, es plausible esperar que el uso de nivolumab, como tratamiento de tercera línea, sea seguro para la población objetivo el cual tiene un buen estado de desempeño (ECOG 0-1).



VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de nivolumab para pacientes adultos con MM metastásico o irreseccable que progresa a dos líneas de quimioterapia y tiene ECOG 0-1, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de 1 año a partir de la fecha de publicación. La continuación de dicha aprobación está sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Heistein, Jonathan B., Utkarsh Acharya, y Shiva Kumar R. Mukkamalla. 2022. «Malignant Melanoma». En *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470409/>.

IETSI-EsSalud. 2016. «Eficacia y seguridad de nivolumab en el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 065—SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú». http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_065_SDEPFYOTS_DETS.pdf

Larkin, James, David Minor, Sandra D'Angelo, Bart Neyns, Michael Smylie, Wilson H. Miller, Ralf Gutzmer, et al. 2018. «Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 36 (4): 383-90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.8023>.

LiverTox. 2022. «Nivolumab». En *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548206/>.

Majem, M., J. L. Manzano, I. Marquez-Rodas, K. Mujika, E. Muñoz-Couselo, E. Pérez-Ruiz, L. de la Cruz-Merino, E. Espinosa, M. Gonzalez-Cao, y A. Berrocal. 2021. «SEOM clinical guideline for the management of cutaneous melanoma (2020)». *Clinical & Translational Oncology* 23 (5): 948-60. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02539-9>.

Matthews, Natalie H., Wen-Qing Li, Abrar A. Qureshi, Martin A. Weinstock, y Eunyoung Cho. 2017. «Epidemiology of Melanoma». En *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy*, editado por William H. Ward y Jeffrey M. Farma. Brisbane (AU): Codon Publications. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481862/>.



Michielin, O., A. C. J. van Akkooi, P. A. Ascierto, R. Dummer, U. Keilholz, y ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. 2019. «Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up†». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 30 (12): 1884-1901. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411>.



MINSA. 2018. «Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud N° 1361-2018/MINSA». Lima, Perú.

NCCN. 2022. «Melanoma: Cutaneous. Version 3.2022 - April 11 2022». https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf.

NHI. 2022. «Tratamiento Del Melanoma (PDQ®)–Versión Para Profesionales de Salud - NCI». PdqCancerInfoSummary. Nciglobal, ncenterprise. 27 de mayo de 2022. <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq>.

Poizeau, Florence, Sandrine Kerbrat, André Happe, Caroline Rault, Erwan Drezen, Frédéric Balusson, Philippe Tuppin, et al. 2021. «Patients with Metastatic Melanoma Receiving Anticancer Drugs: Changes in Overall Survival, 2010–2017». *Journal of Investigative Dermatology* 141 (4): 830-839.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.07.038>.

Robert, Caroline, Georgina V. Long, Benjamin Brady, Caroline Dutriaux, Anna Maria Di Giacomo, Laurent Mortier, Piotr Rutkowski, et al. 2020. «Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma». *Journal of Clinical Oncology* 38 (33): 3937-46. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00995>.



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». *The New England Journal of Medicine* 372 (4): 320-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082>.

Sandru, A., S. Voinea, E. Panaitescu, y A. Blidaru. 2014. «Survival Rates of Patients with Metastatic Malignant Melanoma». *Journal of Medicine and Life* 7 (4): 572-76.

Topalian, Suzanne L., Mario Sznol, David F. McDermott, Harriet M. Kluger, Richard D. Carvajal, William H. Sharfman, Julie R. Brahmer, et al. 2014. «Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab». *Journal of Clinical Oncology* 32 (10): 1020-30. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.0105>.

Uprety, Dipesh, Amir Bista, Adithya Chennamadhavuni, Abesh Niroula, Syed Imran Mustafa Jafri, Angela Smith, y Lubina Arjyal. 2018. «Survival Trends among Patients with Metastatic Melanoma in the Pretargeted and the Post-Targeted Era: A US Population-Based Study». *Melanoma Research* 28 (1): 56-60. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000394>.

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).



VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de nivolumab, según lo recomendado en la etiqueta del producto aprobada por DIGEMID, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán ser acreditados por el médico* tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016).



Diagnóstico/ condición de salud	Paciente con melanoma maligno metastásico o irreseccable que progresa a dos líneas de quimioterapia y tiene ECOG 0-1.
Grupo etario	18 años o más.
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Seis meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento†	<ul style="list-style-type: none"> - Paciente con diagnóstico anátomo-patológico de melanoma avanzado sin metástasis cerebral activa o con metástasis cerebral controlada, y sin presencia de melanoma ocular. - Si tiene enfermedad autoinmune, ésta debe estar controlada - Evidencia en historia clínica de ausencia de crisis visceral (esto es, funcionamiento pulmonar, hepático, cerebral y renal conservados)
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento† con el Anexo N° 07	<ul style="list-style-type: none"> - Reporte del seguimiento clínico por el médico tratante*, que incluya: sobrevida global desde el inicio del tratamiento con nivolumab, sobrevida libre de progresión, TAC o RMN del tumor (RECIST), ECOG, evaluación trimestral del perfil tiroideo, pruebas de función hematológica, hepática y renal. - Notificación de sospecha efecto secundario o sospecha de reacción adversa registrado en el ESSI (pestaña de notificación de RAM**) y/o resultado de la evaluación de causalidad como "definitivo" o "probable" por el Comité de Farmacovigilancia† del centro asistencial, de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento.	<ul style="list-style-type: none"> - Progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. - Otros, según información de etiqueta del producto aprobada por DIGEMID.



*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de oncología o dermatología.

†El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

‡ Según lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla A. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 4 de agosto de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (Melanoma[Mesh] OR Melanoma*[tiab] OR Hutchinson[tiab]) AND (Nivolumab[Mesh] OR Nivolumab[tiab] OR Opdivo[tiab]) AND (Neoplasm Metastasis[Mesh] OR Metasta*[tiab] OR Advanced[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	198

Tabla B. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 4 de agosto de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1976
	#2 Melanoma*: ti,ab,kw	6083
	#3 Hutchinson:ti,ab,kw	100
	#4 #1 OR #2 OR #3	6174
	#5 MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	598
	#6 Nivolumab:ti,ab,kw	2378
	#7 Opdivo:ti,ab,kw	128
	#8 #5 OR #6 OR #7	2379
	#9 MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	5486
	#10 Metasta*:ti,ab,kw	47384
	#11 Advanced:ti,ab,kw	61720
	#12 #9 OR #10 OR #11	94863
	#13 #4 AND #8 AND #12	425

Tabla C. Búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science Fecha de búsqueda: 4 de agosto de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (TS=Melanoma OR TI=Melanoma* OR AB=Melanoma* OR TI=Hutchinson OR AB=Hutchinson) AND (TS=Nivolumab OR TI=Nivolumab OR AB=Nivolumab OR TI=Opdivo OR AB=Opdivo) AND (TS=Neoplasm Metastasis OR TI=Metasta* OR AB=Metasta* OR TI=Advanced OR AB=Advanced) AND (TI=Systematic Review OR AB=Systematic Review OR TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys* OR SO=Cochrane Database Syst Rev OR TI=Metaanalysis OR AB= Metaanalysis OR TI=Metanalysis OR AB= Metanalysis OR (AB=MEDLINE AND AB=Cochrane) OR TI=Guideline* OR TI=Guide Line* OR TI=Consensus OR TI=Recommendation* OR TI=Clinical Trial OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=Controlled Trial* OR AB= Controlled Trial* OR TI=Control Trial* OR AB= Control Trial* OR TS=Technology Assessment OR TI=Technology Assessment OR AB= Technology Assessment OR TI=Technology Appraisal OR AB= Technology Appraisal OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature))	593



Tabla D. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 4 de agosto de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (MH Melanoma OR Melanoma\$ OR Hutchinson) AND (MH Nivolumab OR Nivolumab OR Opdivo) AND (MH Neoplasm Metastasis OR Metasta\$ OR Advanced OR Avanzad\$) [Words]	10



