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° 061–SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016

EFICACIA Y SEGURIDAD DE PEMBROLIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MELANOMA MALIGNO CON ENFERMEDAD METASTÁSICA O IRRESECABLE, SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO

SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Agosto, 2016

EsSalud

IETSI
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

EQUIPO DE AUTORES REDACTORES:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.

2. Patricia Pimentel Álvarez – Sub Gerente (e), Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.

3. Antonio Marty Quispe Gutiérrez – Médico Evaluador de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.

4. Angela Uyen Cateriano – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.

5. Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.

6. Manuel Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD

CONFLICTO DE INTERÉS.

Los que suscriben 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 pembrolizumab en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno con enfermedad metastásica o irresecable, sin tratamiento sistémico previo. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 061–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

AVAC	Años de vida ajustado a la calidad
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
DTIC	Dacarbacina
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	European Society for Medical Oncology
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MA	Meta-Análisis
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCG	National Guideline Clearinghouse de los Estados Unidos
NCI	National Cancer Institute de los Estados Unidos
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research del Reino Unido
PD-1	Receptor de muerte programada 1
RS	Revisión Sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium
TRIP	Translating Research into Practice
TRO	Tasa de respuesta objetiva

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO 5

II. INTRODUCCIÓN 8

A. ANTECEDENTES 8

B. GENERALIDADES 10

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PEMBROLIZUMAB 11

III. METODOLOGÍA 13

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA 13

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA 13

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD 14

IV. RESULTADOS 15

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA 20

B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA 21

i. GUÍAS DE PRACTICA CLINICA 21

ii. EVALUACIÓNES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS 23

iii. ENSAYOS CLÍNICOS 24

V. DISCUSIÓN 27

VI. CONCLUSIONES 29

VII. RECOMENDACIÓNES 31

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 32

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab como una alternativa de tratamiento comparado con DTIC para los pacientes con diagnóstico de melanoma maligno con enfermedad metastásica o irresecable, sin tratamiento sistémico previo.

- En EsSalud en la actualidad, la alternativa de tratamiento de elección para el manejo de pacientes con melanoma maligno con enfermedad metastásica o irresecable, sin tratamiento sistémico previo, es la quimioterapia a base de dacarbacina (DTIC), tratamiento disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

- La alta mortalidad y corta sobrevida de los pacientes, aún recibiendo un tratamiento oportuno con quimioterapia, ha hecho que la industria farmacéutica se plantee el reto de encontrar otras alternativas de tratamiento. Precisamente, con el objeto de cubrir este nicho farmacológico Merck Sharp & Dohme Corp ha desarrollado pembrolizumab, una terapia dirigida conocida como un inhibidor de punto de control inmunológico, que el 18 de diciembre del año 2015 consiguió la aprobación acelerada[1] de la FDA para ser comercializado como una alternativa de tratamiento de primera línea para el manejo de los pacientes con melanoma maligno irresecable o metastásico.

- Respondiendo al objetivo de este dictamen, se realizó una amplia búsqueda de evidencias en las principales bases de datos de literatura científica global, encontrando que a la fecha no se dispone de evidencia directa que sustente el uso de pembrolizumab como un tratamiento más eficaz y seguro que DTIC en el manejo de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno irresecable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo. En este contexto, de no contar con evidencia científica directa, la búsqueda se extendió a fin de identificar estudios que pudieran brindar evidencia indirecta que pueda sustentar el uso de pembrolizumab en la población de interés de esta evaluación. Así, se encontraron dos ensayos clínicos controlados en los cuales se analizó la eficacia y seguridad de pembrolizumab en pacientes con melanoma maligno irresecable o metastásico.

[1] "El programa de aprobación acelerada de la FDA permite una aprobación temprana de drogas utilizadas para tratar condiciones serias y que llenan una necesidad médica no satisfecha. Esta aprobación se basa en desenlaces subrogados."

- El primero de estos estudios fue un ensayo clínico de fase 3, KEYNOTE-006, que comparó pembrolizumab con ipilimumab. Este último medicamento ha sido evaluado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, en su dictamen preliminar N° 035-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. En dicho dictamen, se decide no aprobar su uso dado que con la evidencia que existe al momento no es posible establecer cuál es el beneficio neto que ofrece el ipilimumab sobre el DTIC. Así, a pesar de ser un estudio de fase 3, difícilmente puede ser tomado como evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO de interés de este dictamen tanto por el tipo de controlador utilizado (ipilimumab) y el hecho que una fracción importante (un tercio) de los casos de melanoma estudiados eran pacientes que habían progresado a un tratamiento previo, lo que coloca el uso de pembrolizumab ya no como primera sino como de segunda línea de tratamiento, que es una población distinta a la que se especifica en la pregunta PICO del presente dictamen.

- El segundo estudio encontrado, KEYNOTE-002, corresponde a un ensayo de fase 2, fue realizado en una población de pacientes que progresaron luego de recibir tratamiento sistémico y el comparador incluyó varios tipos de alternativas diferentes al DTIC, lo que hace que el tipo de población y el tipo de comparador sean lo suficientemente distantes de la población y comparador de la pregunta PICO en cuestión que no hace posible poder extrapolar los resultados de este ensayo clínico de fase II como evidencia indirecta para el presente dictamen preliminar.

- En consecuencia, en la presente evaluación de tecnología sanitaria no se ha encontrado evidencia que establezca cual es el beneficio neto que se pueda atribuir al pembrolizumab con respecto a la quimioterapia en base a DTIC en pacientes con melanoma maligno irresecable o metastásico sin tratamiento sistémico previo. Futuros ensayos clínicos que comparen directamente pembrolizumab versus DTIC permanecen pendientes para establecer si el primero constituye una alternativa más eficaz y segura que el segundo, con lo que se podrían diseñar estudios farmacoeconómicos que establezcan de manera más precisa su costo-efectividad, especialmente para contextos como el peruano.

- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de pembrolizumab como tratamiento

para los pacientes con diagnóstico de melanoma maligno irresecable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) ha recibido la solicitud de evaluar el uso de pembrolizumab para su uso en pacientes con diagnóstico de melanoma maligno con enfermedad metastásica o irresecable, sin tratamiento sistémico previo, dentro del sistema de EsSalud, indicación actualmente no contemplada en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Esta acción sigue lo estipulado en la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015** (1), y el objetivo final es determinar la eficacia y seguridad de pembrolizumab en el escenario específico descrito a continuación.

Las preguntas PICO originalmente propuestas fueron enviadas por el Dr. César Torres Mattos de la Red Asistencial Almenara y por los Dres. Renzo Mauricio Salas Rojas, Dr. Walter Li Torres, Dr. Miguel Angel Ticona, y Dr. Luis Alberto Vera Valdivia de la Red Asistencial Rebagliati

Red Asistencial Almenara:

P	Paciente de 47 años con melanoma maligno, resección local del primario, disección de metástasis ganglionar regional ipsilateral, y progresión sistémica de la enfermedad: evidencia de metástasis múltiple por PET-CT, ECOG: 0-1, Mutación BRAF no definida
I	Pembrolizumab 3mg /kg I.V. cada tres semanas hasta progresión de enfermedad o toxicidad no tolerable
C	Ipilimumab 3 mg/kg I.V. cada tres semanas hasta la progresión de enfermedad o toxicidad no tolerable
O	• Mayor Sobrevida Global • Sobrevida libre de progresión • Respuesta objetiva • Calidad de vida • Eventos adversos

Red Asistencial Rebagliati:

P	Pacientes mayores de 18 años con melanoma maligno recurrente metastásico irresecable, EC III o EC IV que no deben haber recibido más de una línea de tratamientoprevio. Deben tener ECOG 0, DHC normal y sin síntomas únicamente significativos o progresión rápida de la enfermedad. ECOG 2 en casos considerando que se deterioran por junta médica.

I	Pembrolizumab 2mg/kg vía endovenosa cada 21 día hasta la progresión o toxicidad máxima inaceptable
C	Quimioterapia Dacarbacina, carboplatino + Padinaxel Tenzolamida, Careboplatino, Padimxel
O	Sobrevida libre de progresión (SLP) a 6 meses: 34% vs 16% SLP a 9 meses: 24% vs 8% Tasa de respuesta objetiva: evaluada por RECIST 21% vs 4%

P	Pacientes adulto con melanoma metastásico no resecable, con LDH normal y sin enfermedad rápidamente progresiva, que no haya recibido tratamiento previo de primera línea en enfermedad metastásica.
I	Pembrolizumab 2mg/kg vía cada tres semanas hasta la progresión de enfermedad o toxicidad
C	Dacarbacina
O	Mejor sobrevida global Mejor sobrevida libre de progresión Mejor tasa de respuesta Mejor calidad de vida

P	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de melanoma maligno avanzado o inoperable (EC III o IV)
I	Pembrolizumab 2mg/kg ev C/3 semanas en tratamiento continuo hasta la progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable
C	Dacarbacina,
O	Sobrevida libre de progresión (SLP) Sobrevida Global (OS) Tasa de respuesta objetiva evaluada por RECIST

Estas preguntas PICO iniciales fueron revisadas por el equipo evaluador de tecnologías sanitarias del IETSI. Adicionalmente, se realizaron dos reuniones técnicas con los médicos especialistas en oncología Dra. Patricia Pimentel Álvarez y Manuel Leiva Gálvez. Como producto de esta reunión de trabajo, la pregunta PICO fue

mejorada y precisada, además de proponer ciertas consideraciones específicas en su formulación. La pregunta PICO finalmente consensuada fue la siguiente:

P	**Población:** Paciente adulto con melanoma metastásico no resecable, asintomático u oligosintomático, independiente de la mutación BRAF 600, LDH normal, sin enfermedad rápidamente progresiva y sin tratamiento previo
I	**Intervención:** Pembrolizumab
C	**Comparador:** Quimioterapia a base de dacarbazina (DTIC)
O	**Desenlaces clínicos primarios:** • Sobrevida Global • Sobrevida libre de progresión • Respuesta objetiva • Calidad de vida • Eventos adversos

Notas técnicas:

* Se decidió ampliar la búsqueda a todos los melanomas malignos con enfermedad irresecable o metastásica y no circunscribirlo a pacientes asintomáticos u oligosintómaticos, independiente de la mutación BRAF 600, LDH normal, sin enfermedad rápidamente progresiva puesto que no sólo este subgrupo específico de pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con pembrolizumab. Adicionalmente, cabe precisar que "sin tratamiento sistémico previo" se refiere al tratamiento sistémico de quimioterapia o inmunoterapia

** En el caso de intervención se decidió analizarla como inmunoterapia con pembrolizumab, sin especificar la dosis a administrar con el objeto de ampliar la búsqueda de evidencia disponible con pembrolizumab sin restricción de dosis o vía de administración.

*** En cuando al comparador se decidió incluir DTIC dado que esta alternativa de tratamiento representa la terapia de elección para la población de estudio y porque la misma efectivamente se encuentra disponible dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Luego de reuniones técnicas con los médicos asistenciales incluidos en el equipo redactor del presente dictamen, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI para satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron la solicitud, y las necesidades de otros con la misma condición clínica.

B. GENERALIDADES

Los melanomas a nivel mundial representan un problema de salud pública vigente y creciente. De hecho su incidencia no sólo ha aumentado en las últimas décadas sino que también ha aumentado su mortalidad, comparado con otros tipos de cáncer (2). Si

bien los melanomas constituyen sólo el 5% de los cánceres de piel, este es responsable del 80% de las muertes por cáncer de piel anualmente (3). La gran mayoría de pacientes son diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad, cuando la disponibilidad de tratamientos altamente eficaces se reduce sustancialmente originándose una demanda insatisfecha importante sobre todo en el caso de los melanomas irresecables o metastásicos (4).

El tratamiento del melanoma depende en gran medida del estadio de la enfermedad y de la presencia de mutaciones, siendo en general menos efectivo cuando el melanoma se encuentra en estadios avanzados de enfermedad o es positivamente mutagénico. Del total de melanomas, se estima que un 9% presenta enfermedad regional con metástasis a ganglios linfáticos regionales y un 4% presenta metástasis a distancia, estimándose también que la sobrevida a los 5 años para los melanomas localizados es del 98.1%, para los melanomas con metástasis regional del 62.6% y para los melanomas con metástasis a distancia del 16.1% (5). Pese a la emergencia de nuevos agentes terapéuticos; el tratamiento de elección para pacientes con melanoma maligno metastásico en algunos países incluyendo a Perú, sigue siendo la quimioterapia a base de dacarbazina (DTIC) y otras drogas citotóxicas, el cual ofrece como beneficio una sobrevida media de 7-9 meses y una probabilidad de sobrevida a los 5 años de menos del 20%(6).Ante esta realidad, sobre todo en los últimos años, la industria farmacéutica viene desarrollando nuevas generaciones de drogas con diferentes principios activos.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, nuevo de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que actúa sobre la vía del receptor de muerte programada 1 (PD-1), bloqueando su interacción con PD-L1 y PD-L2. Dado que el receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, el bloquearlo permite la reactivación de la inmunidad anti-tumor. Actualmente, pembrolizumab cuenta con la aprobación tanto de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos (7) como de la Agencia Europea de Medicamentos (8), para ser utilizado en el manejo de pacientes adultos con melanoma maligno irresecable o metastásico. Gracias a estas autorizaciones su eficacia ha sido estudiada en diversos ensayos clínicos (9-16). Sin embargo, es importante resaltar que existe una creciente preocupación con respecto a los riesgos a los cuales su uso ha sido asociado, entre los cuales destacan los eventos adversos de tipo complicaciones gastrointestinales (17), eventos adversos cutáneos (18) y hepatotoxicidad (19). Precisamente, con el objeto de evaluar la utilidad de esta tecnología específicamente para el tratamiento de melanoma maligno metastásico independientemente de la mutación BRAF, en pacientes no tratados previamente es que se realiza la presente evaluación de tecnología sanitaria.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: PEMBROLIZUMAB

Pembrolizumab (Keytruda, Merck Sharp & Dohme) es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que actúa sobre la vía del receptor de muerte programada 1 (PD-1) bloqueando su interacción con PD-L1 y PD-L2. Dado que el receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, el bloquearlo permite la reactivación de la inmunidad anti-tumor.

Pembrolizumab es elaborado, patentado y comercializado por el laboratorio Merck Sharp & Dohme como Keytruda®, estando disponible en viales de 100 ml (5 mg/ml), con una dosis recomendada de 2 por kilogramo de peso corporal (mg/kg) a administrarse por la vía endovenosa durante un período de 90 minutos cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Como tal fue aprobado por la FDA por primera vez en julio del 2014, mediante el mecanismo de aprobación acelerada, para tratar los casos de melanoma maligno irresecable o metastásico previamente no tratados, consiguiendo la aprobación por el mecanismo de aprobación regular en diciembre del 2015 (7), luego también fue aprobada en julio del año 2015 por la Agencia Europea de Medicamentos (8), en ambos casos, para el manejo de pacientes adultos con melanoma maligno irresecable o metastásico.

Según DIGEMID, Keytruda cuenta con un registro sanitario vigente en el Perú (vigente hasta el 28 de agosto del 2020).En el Observatorio de Productos Farmacéuticos de DIGEMID se lista Keytruda en sólo dos farmacias registradas, en las cuales se encuentra como ampollas de 100 mg/4 mL con un precio de venta unitario de venta en el Perú de entre 15,869.77 y 16,406.72.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

El protocolo de esta revisión sistemática fue preparado y revisado con el equipo técnico de IETSI. Las siguientes fuentes han sido revisadas y consultadas con la intención de buscar la mejor evidencia disponible que directamente responda a la pregunta PICO de esta evaluación:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Cochrane Library
- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)
- Embase
- European Society for Medical Oncology (ESMO) de Europa
- Medline/Pubmed
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de los Estados Unidos
- National Guideline Clearinghouse (NCG) de los Estados Unidos
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido
- National Institute for Health Research (NIHR) del Reino Unido
- Scopus
- Scottish Medicines Consortium (SMC) de Escocia
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) de España
- Translating Research into Practice (TRIP Database)
- Web of Science

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales con sus distintas variantes o palabras clave:

- Melanoma
  - Melanoma
  - Malignant Melanoma
  - Malignant Melanomas
  - Melanoma, Malignant
  - Melanomas, Malignant
- Metastasis
  - Metastasis
  - Metastases, Neoplasm
  - Neoplasm Metastases
  - Metastasis
  - Metastases
  - Metastasis, Neoplasm
- Pembrolizumab

- Pembrolizumab
- Lambrolizumab
- Keytruda
- MK-3475

- Dacarbazine
  - Dacarbazine
  - Decarbazine
  - ICDT
  - Dimethyl Imidazole Carboxamide
  - Carboxamide, Dimethyl Imidazole
  - Imidazole Carboxamide, Dimethyl
  - Dimethyl Triazeno Imidazole Carboxamide
  - DTIC
  - 5-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide
  - DIC
  - NSC-45388
  - NSC 45388
  - NSC45388
  - DTIC-Dome
  - DTIC Dome
  - DTICDome
  - Biocarbazine
  - Deticene

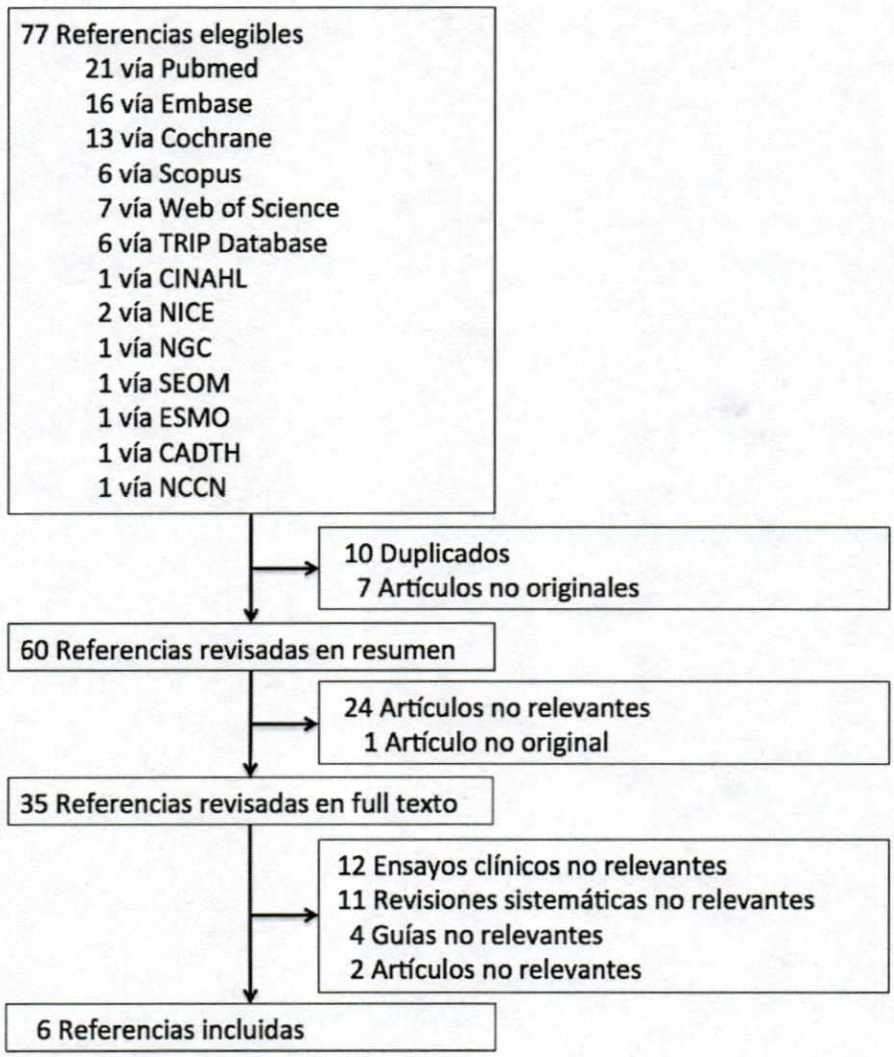
- Clinical Trial
  - Clinical Trial
  - Clinical Trial, Phase III
  - Clinical Trial, Phase IV
  - Controlled Clinical Trial
  - Randomized Controlled Trial

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La selección estuvo orientada a identificar de forma prioritaria ensayos clínicos en pacientes con melanoma maligno irresecable o metastásico sin tratamiento previo que hayan sido aleatorizados a tratamiento con pembrolizumab o quimioterapia a base de DTIC. Adicionalmente, se buscaron guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) y evaluaciones de tecnología que evaluaran a pembrolizumab en el marco similar al de nuestra pregunta PICO de interés. Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo en la página web www.clinicaltrials.gov.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



En resumen, luego de revisar un total de 77 referencias resultados de nuestra búsqueda bibliográfica, se filtraron 35 estudios relevantes para nuestra pregunta PICO de interés (Tabla 1), de los cuales sólo seis fueron finalmente seleccionados para nuestro análisis toda vez que constituían referencias que respondían a la pregunta PICO de interés de este dictamen, incluyendo dos ensayos clínicos, tres guías clínicas y una evaluación de tecnología (Tabla 2).

Tabla 1: Resultados de la búsqueda bibliográfica de bases de datos

Fuente	Tipo de articulo	# de artículos	Artículos tamizados	Artículos seleccionados	Comentarios
Scopus	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	61	3	0	3 referencias fueron excluidas por tratarse de ensayos clínicos o revisiones sistemáticas duplicadas o no relevantes.
Cochrane Library	Artículos originales o revisiones sistemáticas	13	2	0	2 referencias fueron excluidas por tratarse de ensayos clínicos o revisiones sistemáticas duplicadas o no relevantes.
Web of Science	Artículos originales o revisiones sistemáticas	7	0	0	
TRIP Database	Artículos originales o revisiones sistemáticas	6	0	0	
Embase	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	16	9	0	9 referencias fueron excluidas por tratarse de ensayos clínicos o revisiones sistemáticas duplicadas o no relevantes.
Pubmed	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	21	9	1 Ensayo clínico Fase 3 1 Ensayo clínico Fase 2	7 referencias fueron excluidas por tratarse de ensayos clínicos o revisiones sistemáticas duplicadas o no relevantes.
NICE	GPC ETS	2	2	1 Evaluación de tecnología	1 referencia fue excluida por tratarse de una GPC no relevante.
NCCN	GPC	1	1	1 Guía	

Fuente	Tipo de articulo	# de articulos	Artículos tamizados	Artículos seleccionados	Comentarios
	ETS				
CADTH	GPC ETS	1	1	0	1 referencia fue excluida por tratarse de GPC no relevante.
NCG	GPC ETS	1	1	0	1 referencia fue excluida por tratarse de GPC no relevante.
SEOM	GPC ETS	1	1	1 Guía	
ESMO	GPC ETS	1	1	1 Guía	

A continuación describimos brevemente cada uno de los documentos encontrados y finalmente seleccionados.

Tabla 2: Información los documentos finalmente seleccionados

Ref.	Muestra	Conflicto de interés *	Seguimiento (meses)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)
Ref. 20	NA	No	NA	Sobrevida global SLP TRO Eventos adversos	NA
Ref. 21	NA	No	NA	Sobrevida global SLP TRO Eventos adversos	NA
Ref. 5	NA	No	NA	Sobrevida global SLP TRO Calidad de vida Eventos adversos	NA
Ref. 25	NA	No	NA	Sobrevida global SLP TRO Eventos adversos	NA
Ref. 13	540	Sí	~12meses	Sobrevida global SLP TRO Eventos adversos	Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado de severidad 3-4 fueron observados en el 11% de los pacientes del grupo pembrolizumab 2 mg/kg, en

Ref.	Muestra	Conflicto de interés *	Seguimiento (meses)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)
					el 14% del grupo pembrolizumab 10 mg/kg y en el 26% del grupo quimioterapia. De estos el evento adverso asociado al tratamiento de grado de severidad 3-4 más frecuente fue fatiga (1% vs. <1% vs. 5%, respectivamente). Otros eventos adversos de grado 3-4 asociados al tratamiento incluyen edema y mialgias (1% vs. 1% vs. 0%), hipopituitarismo (1% vs. 1% vs. 0%), colitis (1% vs. 1% vs. 0%), diarrea (1% vs. 1% vs. 0%), disminución del apetito (1% vs. 1% vs. 0%), hiponatremia (1% vs. 1% vs. 0%), neumonitis (1% vs. 1% vs. 0%) y anemia (0% vs. 0% vs. 5%), neutropenia (0% vs. 0% vs. 4%) y leucopenia (0% vs. 0% vs. 4%)
Ref. 12	834	Sí	~12meses	Sobrevida global SLP TRO Eventos adversos	Los eventos adversos asociados al tratamiento más comunes (>10%) de cualquier grado de severidad reportados en los tres grupos de estudio (pembrolizumab cada 2 semanas, pembrolizumab cada 3 semanas y ipilimumab) fueron fatiga (20.9%, 19.1% y 15.2%), diarrea (16.9%, 14.4% y 22.7% respectivamente), rash (14.7%, 13.4% y 14.5%, respectivamente), prurito (14.4%, 14.1% y 25.4%, respectivamente), astenia (11.5%, 11.2% y

Ref.	Mue stra	Conflicto de interés *	Seguimiento (meses)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)
					6.3%, respectivamente), nausea (10.1%, 11.2% y 8.6%, respectivamente), artralgia (9.4%, 11.6% y 5.1%, respectivamente) y vitíligo (9.0%, 11.2% y 1.6%, respectivamente). Entre los eventos adversos asociados al tratamiento con un grado de severidad de 3 a 5 el más frecuente fue diarrea (2.5%, 1.1% y 3.1%, respectivamente). Entre los eventos adversos de especial interés (por haber sido reportados como asociados a pembrolizumab en estudios previos) los más frecuentes (>1%) fueron en los grupos pembrolizumab cada 2 y 3 semanas y el grupo de ipilimumab fueron hipotiroidismo (10.1%, 8.7% y 2.0%, respectivamente), hipertiroidismo (6.5%, 3.2% y 2.3%, respectivamente), colitis (1.8%, 3.6% y 8.2%, respectivamente) y hepatitis (1.1%, 1.8% y 0.4%, respectivamente). Entre los eventos adversos de especial interés con un grado de severidad de 3 a 5 los más frecuentes (>1%) fueron colitis (1.4%, 2.5% y 7.0%, respectivamente) y hepatitis (1.1%, 1.8% y 0.4%, respectivamente).

*Es decir, si el estudio fue financiado por Merck Sharp & Dohme Corp, el laboratorio que es dueña de la patente de pembrolizumab; NA, no aplica; SLP, Sobrevida libre de progresión; TRO, Tasa de respuesta objetiva.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación presentamos un extracto de los aspectos más importantes y relevantes de cada uno de los documentos seleccionados.

Al realizar la búsqueda amplia de guías de práctica clínica en Google Académico así como en las bases de datos revisadas se encontró una gran variedad de guías específicas para el manejo de pacientes con melanoma maligno. Sin embargo, entre las guías revisadas sólo se encontró tres en las cuales se listó pembrolizumab como una alternativa de tratamiento para el manejo de pacientes con melanoma maligno irresecable o metastásico, elaboradas respectivamente por SEOM de España (20), ESMO de Europa (21) y NCCN de los Estados Unidos por lo que a continuación resumiremos lo que plantea esta guía y que es específicamente relevante para nuestra pregunta PICO de interés.

La búsqueda de la literatura identificó seis meta-análisis potencialmente relevantes para la pregunta PICO de interés de este dictamen (17-19, 22-24). Sin embargo, luego de la revisión de cada meta-análisis en texto completo se determinó que ninguno de estos meta-análisis respondía de manera directa a la pregunta PICO de interés de este dictamen, dado que en todos los casos se analizó la clase de fármacos a la que pertenece pembrolizumab de manera conjunta y en ningún caso la evidencia fue desagregada de manera que no constituían evidencia directa que nos permita responder a la pregunta de interés de este dictamen. Asimismo, es importante destacar que luego de revisar las referencias la revisión de estos meta-análisis no se identificaron nuevos ensayos contribuyentes.

Al realizar la búsqueda amplia de evaluaciones de tecnologías se encontraron cuatro ETSs, de las cuales sólo una, elaborada el año 2015 por NICE del Reino Unido, era probable que contenga información para responder a la pregunta PICO de interés de este dictamen, por lo que fue evaluada en extenso.

Se encontraron dos ensayos (KEYNOTE-002 y KEYNOTE-006), de los cuales ninguno respondía a nuestra pregunta PICO de interés de manera directa. Sin embargo, dado que es posible que estos dos estudios puedan proporcionar evidencia indirecta para responder la pregunta PICO en cuestión, se revisaron como se describe a en la siguiente sección,

B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRACTICA CLINICA

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) – "Guía clínica para el manejo de melanomas malignos 2015" (20).

Según los elaboradores de esta guía, pembrolizumab puede constituir una alternativa de tratamiento para melanomas avanzados (IIIC o IV), mutación BRAF positiva, tanto sin tratamiento previo (es decir, como primera línea de tratamiento, recomendación A [2], nivel de evidencia 1A [3]), como tratados previamente (como segunda línea de tratamiento, recomendación A, nivel de evidencia 1B [4]). Al respecto, cabe precisar que la SEOM basa ambas recomendaciones de uso solamente en los hallazgos del estudio KEYNOTE-006 (12), estudio en el cual se comparó pembrolizumab con ipilumumab y cuya conclusión fue que "pembrolizumab prolonga la sobrevida libre de progresión (SLP, en ~1.4 meses) y la sobrevida global (SG, en 5.1% a los 12 meses) encontrando menor toxicidad de alto grado que ipilimumab en el manejo de pacientes con melanoma maligno avanzado". Dado que este estudio constituye la evidencia disponible sobre la eficacia de pembrolizumab en pacientes con melanoma maligno avanzado el mismo será resumido en detalle en la sección de ensayos clínicos más adelante.

Con respecto a la relevancia de esta guía para nuestra pregunta PICO de interés debemos destacar lo siguiente: 1) se trata de la primera guía en la que se incluye una recomendación favorable a pembrolizumab como una alternativamente de tratamiento tanto para pacientes con melanoma maligno avanzado tratados y sin tratamiento previo (incluyendo DTIC como una de diferentes alternativas de tratamiento de primera línea) pese a que solo cita el estudio KEYNOTE-006 como la única evidencia disponible para soportar dicha recomendación, el cual tiene limitaciones que serán detalladas más adelante; 2) que si bien los autores categorizan la recomendación como de nivel A y nivel de evidencia 1, dicha clasificación fue otorgada tomando como evidencia única los resultados del ensayo clínico aleatorizado KEYNOTE-006 (y por ende, constituye evidencia de nivel 1 con una grado recomendación A); sin embargo, dicho estudio difícilmente puede ser considerada evidencia extrapolable (entiéndase "extrapolable a una población objetivo distinta a la población objetivo original del estudio") a la población de interés de este dictamen dado que en dicho estudio se comparó pembrolizumab con un tratamiento de elección distinto al utilizado en EsSalud y en un población de estudio que en más del 60% de los casos ya habían usado DTIC y progresado a la misma, lo que significa que usaban el pembrolizumab o el medicamento de comparación como segunda línea de tratamiento: 3) que en la misma guía si bien se incluye pembrolizumab como una alternativa de tratamiento

[2] Recomendación A, directamente basado en evidencia de nivel I
[3] Evidencia IA, evidencia de tipo meta-análisis de ensayos clínicos controlados
[4] Evidencia IB, evidencia de al menos un ensayo clínico controlado

para los pacientes con melanoma maligno avanzado, lo cierto es solo es listado como una de las siete alternativas de tratamiento recomendadas por esta guía, algunas de las cuales cuentan con el mismo nivel de evidencia y grado de recomendación; 4) que entre las recomendaciones de esta guía se incluye la quimioterapia (Recomendación A, nivel de evidencia 1A) como una de las alternativas recomendadas, alternativa de tratamiento que sí se encuentra disponible en el Petitorio farmacológico de EsSalud.

Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) – "Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del melanomas cutáneos 2015" (21).

Según los elaboradores de esta guía, pembrolizumab constituye una alternativa de tratamiento para melanomas negativos a la mutación BRAF-V600 o metastásicos, tanto sin tratamiento previo (nivel de evidencia II, grado de recomendación B), como tratados previamente (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). Al respecto, cabe precisar que la ESMO también usó como única evidencia de soporte para ambas recomendaciones los hallazgos del estudio KEYNOTE-006. Asimismo esta guía recomienda que cuando los pacientes no tengan acceso a enrolarse en un ensayo clínico que incluya los nuevos tratamientos dirigidos (*targeted therapies*) aprobados, el paciente puede usar otra alternativa como DTIC (actualmente presente en el petitorio de EsSalud).

Con respecto a la relevancia de esta guía para nuestra pregunta PICO de interés debemos destacar lo siguiente: 1) esta guía incluye una recomendación favorable a pembrolizumab pero haciendo la salvedad de que la calidad de evidencia proporcionada por el estudio KEYNOTE-006 es de nivel de evidencia II [5] y su poder de recomendación de grado B [6]; 2) que en la misma recomendación favorable a pembrolizumab esta guía también lista como alternativas de tratamiento al menos otros cuatro agentes terapéuticos, todos con el mismo nivel de evidencia y fortaleza de recomendación (nivel de evidencia II, grado de recomendación B); 3) que en esta guía entre las alternativas de tratamiento de primera línea recomendadas se incluye la quimioterapia a base de drogas citotóxicas como DTIC, temozolomida, taxanos, platinos, citoquinas y sus combinaciones, todas alternativas disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud; 4) que según esta guía aún no se dispone de evidencia suficiente para generalizar la recomendación de uso de cualquiera de las terapias sistémicas previamente recomendadas cuando la metástasis es única (grado de recomendación D [7]), casos en los que otras alternativas de tratamiento deben ser agotadas primero.

---

[5] Nivel de evidencia II, evidencia de tipo ensayos aleatorios pequeños o grandes ensayos aleatorios con una sospecha de sesgo o de menor calidad metodológica, o meta-análisis de estos ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada

[6] Recomendación B, o basado en evidencia fuerte o moderada para eficacia pero con un beneficio clínico limitado

[7] Recomendación D, o basado en evidencia moderada de su eficacia o eventos adversos, generalmente no recomendado

Red Nacional Comprehensiva del Cancer (NCCN) – "Guía de práctica clínica para el manejo de melanomas 2016" (5).

Según los elaboradores de esta guía, pembrolizumab constituye una alternativa de tratamiento para melanoma maligno irresecable o metastásico, tanto sin tratamiento previo (recomendación categoría 2A[8]), como tratados previamente (recomendación categoría 2A[1]). Al respecto, cabe precisar que la NCCN usó como evidencia para respaldar ambas recomendaciones los hallazgos de los estudios KEYNOTE-001 (9-11, 14-16), KEYNOTE-002 (13) y KEYNOTE-006 (12). De estos estudios, dado que sólo los estudios KEYNOTE-002 y KEYNOTE-006 resultaron ser ensayos clínicos aleatorizados, ambos serán analizados en detalle en la sección de ensayos clínicos de este dictamen. Con respecto al estudio KEYNOTE-001, dado que fue diseñado como un ensayo clínico no controlado de fase 1, con limitaciones propias del diseño, el mismo no fue seleccionado como evidencia contributoria a la pregunta PICO de interés de este dictamen.

Con respecto a la relevancia de esta guía para nuestra pregunta PICO de interés debemos destacar lo siguiente: 1) esta guía incluye una recomendación favorable a pembrolizumab pero haciendo la salvedad de que la calidad de evidencia es intermedia de categoría 2A [9]; 2) que en la misma recomendación favorable a pembrolizumab esta guía también lista al menos otras 7 alternativas terapéuticas de primera línea (incluyendo cuatro específicas para tumores BRAF positivo) y 12 otras alternativas terapéuticas de segunda línea, algunas de las cuales fueron consideradas y cuentan con evidencia científica de buena calidad como sustento (categoría 1); 3) que es importante destacar que esta guía también recomienda el uso de la quimioterapia como un alternativa de tratamiento de segunda línea o terapia consecutiva, incluyendo regímenes a base de DTIC, temozolamida, paclitaxel, platinos y sus combinaciones estándar, todos agentes quimioterápicos disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud; 3) que según esta guía al momento de prescribir pembrolizumab como monoterapia se debe realizar un seguimiento especializado de la ocurrencia de potenciales eventos adversos.

ii. EVALUACIÓNES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Instituto Nacional para la Excelencia de la Salud y el Cuidado (NICE) - Evaluación de tecnología TA366 "Pembrolizumab para melanoma avanzado previamente no tratado con ipilimumab", 2015(25).

[8] Recomendación categoría 2A: Mínimamente efectivo con un impacto sobre la SG desconocido, nulo o modesto pero que provee algún control de la enfermedad

[9] Recomendación categoría 2A: Mínimamente efectivo con un impacto sobre la SG desconocido, nulo o modesto pero que provee algún control de la enfermedad

Según esta evaluación de tecnología, luego de analizar integralmente toda la evidencia presentada por el fabricante de pembrolizumab, la cual incluyó resultados de un ensayo clínico de fase 3 (KEYNOTE-006), un ensayo clínico de fase 1 (KEYNOTE-001) y una evaluación de costo-efectividad en la que se consideraron los resultados de SLP de los estudios KEYNOTE-006, BRIM-3 y BREAK-3, NICE decidió "recomendar pembrolizumab como una alternativa de tratamiento para adultos con melanoma maligno avanzado (irresecable o metastásico) no tratado previamente con ipilimumab, sólo si el fabricante proporciona pembrolizumab con el descuento acordado dentro del esquema de acceso para los pacientes".

Basándose en la evidencia presentada por el fabricante el Comité de NICE llegó a una serie de conclusiones, entre las cuales por su relevancia para nuestra pregunta PICO de interés vale la pena destacar las siguientes: 1) que según el estudio KEYNOTE-006 pembrolizumab ofrece un beneficio significativo en términos de SG (a los 12 meses), SLP y tasa de respuesta al tratamiento (este estudio será descrito más adelante en la presente evaluación de tecnología sanitaria mostrando las limitaciones que este estudio presenta para responder la pregunta PICO del presente dictamen); 2) si bien en el estudio KEYNOTE-006 pembrolizumab demostró ser mejor tolerado que ipilimumab (menores eventos adversos severos y menor incidencia de hospitalizaciones por eventos adversos), las diferencias en cuanto a la magnitud de los mismos, fueron mínimas; 3) que la evidencia comparativa presentada por el fabricante en la que este concluye que pembrolizumab representa una alternativa superior a otras alternativas de tratamiento actualmente disponibles, tenía una serie de falencias metodológicas que no permitía aceptar tal conclusión; 4) que basado en el análisis de costo efectividad presentado por el fabricante el comité de NICE concluyó que la razón de costo efectividad incremental (RCEI) más plausible para pembrolizumab (comparado con ipilimumab en melanomas BRAF negativos y con ipilimumab, dabrafenib y vemurafenib en pacientes BRAF positivos) es de menos de £50,000 por cada año de vida ajustado a la calidad de vida (AVAC) ganado, por lo que NICE decidió condicionar su recomendación a un descuento confidencial, información a la que no se tiene acceso.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Ribas et al., (2015) – "*Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial*" (13).

Este estudio que fue diseñado como un ensayo clínico de fase 2, aleatorizado (1:1:1), controlado, a etiqueta abierta, multicéntrico, comparó pembrolizumab (a dosis de 10 mg/kg de peso corporal cada 2 o 3 semanas; n, 180 y 181) con varios tipos de potenciales esquemas de quimioterapia (seleccionada a criterio del investigador, incluyendo paclitaxel más carboplatino, paclitaxel solo, carboplatino solo, DTIC o

temozolomida oral) en pacientes con melanoma maligno avanzado que previamente progresaron a una terapia sistémico previo; n, 179). Sin embargo, el hecho que fuera realizado en una población de pacientes que progresaron luego de recibir tratamiento sistémico (con inhibidores BRAF, inhibidores MEK o la combinación de ambos si eran mutación BRAF positiva), y que el comparador incluya varios tipos de alternativas diferentes al DTIC, hace que el tipo de población y el tipo de comparador sean lo suficientemente distantes de la población y comparador de la pregunta PICO en cuestión que no hace posible poder extrapolar los resultados de este ensayo clínico de fase II como evidencia indirecta para el presente dictamen preliminar. Así, este ensayo clínico no es contribuyente con evidencia para responder la pregunta PICO en cuestión.

Estudio KEYNOTE-006: "*Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma*" (2015) (12).

Este estudio que fue diseñado como un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado (1:1:1), controlado, doble ciego, multicéntrico, que comparó pembrolizumab (a dosis de 10 mg/kg de peso corporal cada 2 ó 3 semanas; n, 277 y 279, respectivamente) con ipilimumab (a dosis de 3 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas; n, 278), realizado en una población en la cual más del 30% de pacientes en los tres grupos habían progresado a un tratamiento sistémico previo con quimioterapia, inmunoterapia, inhibidores BRAF, inhibidores MEK o la combinación de estos dos últimos. El estudio fue aleatorizado estratificando por estado funcional (ECOG 0 o 1), línea de tratamiento (no tratados y tratados previamente), y expresión del receptor PD-L1. Sin embargo, resultó balanceado en términos de mutación BRAF, edad, género, niveles de lactato deshidrogenasa, estadío metastásico y metástasis cerebral. Entre los pacientes enrolados en este estudio solo el 65.8% no recibió ningún tratamiento sistémico previo para melanoma maligno avanzado, el 68.7% tenía un estatus funcional ECOG de 0, el 3.8% tenían estadío M0 y el 32.4% tenían niveles elevados de lactato deshidrogenasa. Si bien este estudio fue originalmente diseñado para completar 21 meses de seguimiento, fue detenido luego del segundo análisis interino, realizado cuando la mediana del tiempo de seguimiento era de 7.9 meses (rango, 6.1 a 11.5 meses). Esto se debió a que según el comité externo de seguridad y datos el estudio encontró evidencia que apoyaba su objetivo primario en el segundo análisis interino (demostrar la superioridad de cualquiera de las dosis de pembrolizumab sobre ipilimumab en términos de una mejora significativa de la SG evaluada con una alfa de una cola de 0.00002 utilizando el procedimiento *Step-Up* de Hochberg) por lo que tuvo que ser detenido cuando ya se tenían registradas 289 muertes en total en la población de estudio (el análisis final estaba previsto realizarse cuando se registraran 435 muertes).

En cuanto a los resultados del estudio KEYNOTE-006 los mismos fueron reportados por Robert et al el año 2015 (12). Según estos investigadores el principal hallazgo del segundo análisis interino fue que la tasa de SG a los 12 meses en los grupos pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas, pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas

e ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas se estimó en 74.1% (HR de muerte comparado con ipilimumab, 0.63; IC al 95%, 0.47 a 0.83; valor *p*, <0,0005), 68.4% (HR de muerte comparado con ipilimumab, 0.69; IC al 95%, 0.52 a 0.90; valor *p*, 0,0036) y 58.2%, respectivamente. Adicionalmente, se han hecho reportes de resultados de un primer análisis interino (enfocados en desenlaces clínicos intermedios como la SLP y la tasa de respuesta), los cuales no son descritos en la presente evaluación dado que pierden vigencia al ya estar disponibles los resultados del segundo análisis interino, los cuales se centran en desenlaces clínicos de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, como es la sobrevida global.

Con respecto a la seguridad, entre los resultados más relevantes este estudio encontró que, con tiempos de exposición de 164 días, 151 días y 50 días, las tasas de eventos adversos asociados al tratamiento con un grado de severidad de 3 a 5 fueron menores en los grupos pembrolizumab cada 2 y 3 semanas (13.3% y 10.1%) comparados con el grupo de ipilimumab (19.9%). Esto derivó en tasas de discontinuación del tratamiento del 4.0%, 6.9% y 9.4%, respectivamente. No se presentaron los valores p de significancia estadística de estas diferencias.

Finalmente, con respecto a la relevancia de este estudio para la pregunta PICO de interés, es importante destacar que este estudio si bien representa la mejor evidencia disponible con respecto a la eficacia y seguridad de pembrolizumab en el manejo de pacientes con melanoma maligno avanzado, difícilmente puede ser tomada como evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO de interés de este dictamen por dos razones principalmente: 1) el controlador utilizado (ipilimumab) es distinto al control de interés de este dictamen (DTIC), lo cual es de relevancia especialmente en el contexto que una previa evaluación realizado por el IETSI (26) no encontró evidencia que sugiera que ipilimumab significa una alternativa que proporcione un beneficio mayor que DTIC, incluso encontró evidencia que ipilimumab se asocia a una mayor frecuencia de eventos adversos que pueden llegar a ser lo suficientemente severos como para hacer que se interrumpa el tratamiento. Por ello, ipilimumab no es un comparador que ayude a extrapolar evidencia para valorar el efecto que tiene pembrolizumab en comparación a DTIC en pacientes sin tratamiento previo. La siguiente razón, 2) tiene que ver con una fracción importante (un tercio) de los casos de melanoma estudiados eran pacientes que habían progresado a un tratamiento previo, lo que coloca el uso de pembrolizumab ya no como primera línea sino como de segunda, que es ya otra población diferente a la que se especifica en la pregunta PICO del presente dictamen. Aunque se presentan resultados por subgrupo según la línea de tratamiento en que se encuentra el paciente, estos resultados tienen la limitante que ya no se han realizado a partir de la población de intención a tratar, la cual es la que mantiene la fortaleza de la aleatorización para generar resultados con bajo riesgo de sesgo.

V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología recoge recomendaciones de guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnología, así como evidencias de tipo ensayo clínico respecto a la eficacia y seguridad de pembrolizumab en comparación con DTIC, en pacientes con diagnóstico de melanoma maligno irresecable o metastásico sin tratamiento sistémico previo.

Previo a discutir la evidencia encontrada en la presente evaluación, se debe tener en cuenta que EsSalud cuenta en su petitorio farmacológico con DTIC y que el mismo representa la alternativa de elección para el manejo de los pacientes con diagnóstico de melanoma maligno irresecable o metastásico sin tratamiento sistémico previo. Así es como en dicho contexto, se propuso pembrolizumab como una alternativa de tratamiento para cubrir el mismo nicho farmacológico. De ahí que al ya tener disponible un producto farmacéutico en la Institución, pembrolizumab requeriría demostrar que ofrece beneficios clínicos no cubiertos por DTIC o que supera en magnitud los beneficios ofrecidos por DTIC. Es por ello que la presente evaluación se enfocó primariamente en encontrar aquellas evidencias que de manera directa compararan pembrolizumab vs. DTIC pero que, al no encontrar dichas evidencias, se extendió la búsqueda a evidencias que de manera indirecta realicen tal comparación, como lo hacen los estudio KEYNOTE-002 Y KEYNOTE-006.

Al momento de analizar la evidencia producida por los estudios KEYNOTE-002 y KEYNOTE-006, se encontró que siendo estrictos, ninguno de estos estudios permitía responder a la pregunta PICO de interés de este dictamen, ni siquiera de manera indirecta. En el caso del estudio KEYNOTE-002 el mismo fue realizado en una población de pacientes que progresaron luego tratamiento sistémico de primera línea utilizando como comparador alternativas de tratamiento diferentes a DTIC, por lo que no sería correcto extrapolar los resultados de este ensayo clínico de fase II como evidencia indirecta para el presente dictamen preliminar. De la misma manera el estudio KEYNOTE-006 utilizó un controlador distinto al control de interés de este dictamen (usó ipilimumab en vez de DTIC) y enroló una fracción importante (un tercio de la población de estudio) de casos de melanoma estudiados previamente tratados, es decir, una población distinta a la de población de interés del presente dictamen.

Adicionalmente, es importante destacar que dado que todas las GPC (ESMO, SEOM y NCCN) y ETS (NICE) analizadas basaron sus recomendaciones relativas a pembrolizumab fueron basadas primariamente en los resultados del estudio KEYNOTE-006, las mismas no pueden utilizarse como antecedentes directamente importantes para el presente dictamen. Asimismo, es importante notar que ipilimumab, es una alternativa de tratamiento que ya fue evaluada por el IETSI en un dictamen previo (26), y que el mismo no fue recomendado entre otros criterios porque no se encontró evidencia de que fuese más efectivo y seguro comparado con DTIC.

Así, en mayo 2016 el IETSI evaluó ipilimumab comparado con quimioterapia a base de DTIC en el manejo de pacientes con melanoma metastásico o irresecable sin tratamiento previo (26), encontrándose que entonces no se disponía de evidencia directa y que la evidencia indirecta disponible, que incluyó solo el estudio CA184-024 (27), era insuficiente para establecer con claridad el beneficio neto de que agregar ipilimumab a quimioterapia con DTIC en dicho contexto. Adicionalmente, este dictamen constituye un antecedente muy importante para el presente dictamen puesto que en el mismo se reconoce que quimioterapia con DTIC representa el tratamiento de elección de primera línea para pacientes con melanoma metastásico o irresecable, tratamiento que dicho sea de paso se encuentra disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

En consecuencia, en la presente evaluación de tecnología sanitaria no se ha encontrado evidencia suficiente que establezca cual es el beneficio neto que se pueda atribuir al pembrolizumab con respecto a la quimioterapia en base a DTIC en pacientes con melanoma maligno irresecable o metastásico sin tratamiento sistémico previo. Futuros ensayos clínicos que comparen directamente pembrolizumab versus DTIC permanecen pendientes para establecer si el primero constituye una alternativa más eficaz y segura que el segundo, con lo que se podrían diseñar estudios fármaco-económicos que establezcan de manera más precisa su costo-efectividad, especialmente para contextos como el peruano.

Por todo lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de pembrolizumab como tratamiento para los pacientes con diagnóstico de melanoma maligno irresecable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo.

VI. CONCLUSIONES

- A la fecha no se disponen de evidencias directas que sustenten el uso de pembrolizumab como una alternativa más eficaz y segura a la quimioterapia con dacarbacina (DTIC) en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de melanoma maligno irresecable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo.

- Respondiendo al objetivo de este dictamen, se realizó una amplia búsqueda de evidencias en las principales bases de datos de literatura científica global, encontrando que a la fecha no se dispone de evidencia directa que sustente el uso de pembrolizumab como un tratamiento más eficaz y seguro que DTIC en el manejo de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno irresecable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo. En este contexto, de no contar con evidencia científica directa, la búsqueda se extendió a fin de identificar estudios que pudieran brindar evidencia indirecta que pueda sustentar el uso de pembrolizumab en la población de interés de esta evaluación. Así, se encontraron dos ensayos clínicos controlados en los cuales se analizó la eficacia y seguridad de pembrolizumab en pacientes con melanoma maligno irresecable o metastásico.

- El primero de estos estudios fue un ensayo clínico de fase 3, KEYNOTE-006, que comparó pembrolizumab con ipilimumab. Este último medicamento ha sido evaluado y no aprobado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, dado que con la evidencia que existe al momento no es posible establecer cuál es el beneficio neto que ofrece el ipilimumab sobre el DTIC. Así, a pesar de ser un estudio de fase 3, difícilmente puede ser tomado como evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO de interés de este dictamen tanto por el tipo de controlador utilizado (ipilimumab) y el hecho que una fracción importante (un tercio) de los casos de melanoma estudiados eran pacientes que habían progresado a un tratamiento previo, que es una población distinta a la que se especifica en la pregunta PICO del presente dictamen.

- El segundo estudio encontrado, KEYNOTE-002, corresponde a un ensayo de fase 2, fue realizado en una población de pacientes que progresaron luego de recibir tratamiento sistémico y el comparador incluyó varios tipos de alternativas de quimioterapia, lo que hace que el tipo de población y el tipo de comparador sean lo suficientemente distantes de la población y comparador de la pregunta PICO en cuestión que no hace posible poder extrapolar los resultados de este ensayo clínico de fase II como evidencia indirecta para el presente dictamen preliminar.

- En consecuencia, en la presente evaluación de tecnología sanitaria no se ha encontrado evidencia que establezca cual es el beneficio neto que se pueda atribuir al pembrolizumab con respecto a la quimioterapia en base a DTIC en pacientes con melanoma maligno irresecable o metastásico sin tratamiento

sistémico previo. Futuros ensayos clínicos que comparen directamente pembrolizumab versus DTIC permanecen pendientes para establecer si el primero constituye una alternativa más eficaz y segura que el segundo, con lo que se podrían diseñar estudios farmacoeconómicos que establezcan de manera más precisa su costo-efectividad, especialmente para contextos como el peruano.

- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de pembrolizumab como tratamiento para los pacientes con diagnóstico de melanoma maligno irresecable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo.

VII. RECOMENDACIÓNES

Actualmente, el Petitorio Farmacológico de EsSalud incluye alternativas de tratamiento que pueden ser de beneficio para el tratamiento de pacientes con melanoma maligno metastásico no resecable, sin tratamiento previo, entre los que se incluye dacarbacina, temozolamida.

Actualizar el presente dictamen ante la publicación de nuevas evidencias científicas generadas a partir de ensayos clínicos de fase III que evalúen la eficacia y seguridad de pembrolizumab en comparación con la quimioterapia, especialmente la que es a base de dacarbacina (DTIC).

Los médicos especialistas de conocer mejores alternativas a las existentes en el mercado peruano para este tipo de terapias pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI bajo el contexto de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. IETSI. Normativa para el uso de productos farmacéuticos no incluidos en el petitorio farmacoloógico de EsSalud. In: Investigación IdEdTeSe, editor. Lima, Perú2015.

2. Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. Br J Dermatol. 2004;150(2):179-85.

3. World Health Organization. Skin cancers2016 4 Febrero, 2016. Available from: http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html.

4. Grossmann KF, Margolin K. Long-term survival as a treatment benchmark in melanoma: latest results and clinical implications. Ther Adv Med Oncol. 2015;7(3):181-91.

5. Melanoma. Version 2.2016. Philadelphia, U.S.: National Comprehensive Cancer Network; 2016.

6. Agarwala SS. Current systemic therapy for metastatic melanoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2009;9(5):587-95.

7. Keytruda. In: Food and Drug Adminsitration F, editor. Maryland, EE.UU.: U.S. Department of Health and Human Services, HSS; 2015.

8. EMA Assessment report: Keytruda. In: Committee for Medicinal Products for Human Use C, editor. London, UK: Euopean Mecicines Agency, EMA; 2015.

9. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. Lancet. 2014;384(9948):1109-17.

10. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med. 2013;369(2):134-44.

11. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. Jama. 2016;315(15):1600-9.

12. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. The New England journal of medicine. 2015;372(26):2521-32.

13. Schadendorf D, Dummer R, Hauschild A, Robert C, Hamid O, Daud A, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in KEYNOTE-002, a randomized study of pembrolizumab vs chemotherapy in patients (pts) with ipilimumab-refractory (IPI-R) metastatic melanoma (MEL). Journal of clinical oncology [Internet]. 2015; 33(15 suppl. 1). Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/911/CN-01129911/frame.html.

14. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;372(21):2018-28.

15. Patnaik A, Kang SP, Rasco D, Papadopoulos KP, Elassaiss-Schaap J, Beeram M, et al. Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2015;21(19):4286-93.

16. Chatterjee M, Turner DC, Felip E, Lena H, Cappuzzo F, Horn L, et al. Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2016;27(7):1291-8.

17. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M. Risk of gastrointestinal complications in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. Immunotherapy. 2015;7(11):1213-27.

18. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M. Risk of cutaneous toxicities in patients with solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. Future oncology (London, England). 2015;11(17):2471-84.

19. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M. Risk of elevated transaminases in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. Expert opinion on drug safety. 2015;14(10):1507-18.

20. Berrocal A, Arance A, Espinosa E, Castano AG, Cao MG, Larriba JL, et al. SEOM guidelines for the management of Malignant Melanoma 2015. Clin Transl Oncol. 2015;17(12):1030-5.

21. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, Committee EG. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v126-32.

22. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Moschos SJ. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treatment Reviews. 2016;45:30-7.

23. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. Eur J Cancer. 2016;60:12-25.

24. Abdel-Rahman O, Elhalawani H, Fouad M. Risk of selected gastrointestinal complications in patients with solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors; a Meta analysis. Annals of Oncology. 2015;26:iv40.

25. NICE technology appraisal guidance [TA366]: Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2015.

26. IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia de ipilimumab en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de melanoma malihno con enfermedad metastásica o irresecable, sin tratamiento sistémico previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria No 035-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú 2016.

27. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(10):1191-6.