



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° 065 –SDEPF y OTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES
CON MELANOMA AVANZADO (IRRESECABLE O METASTASICO)**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS- SDEPFyOTS**



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS- DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Setiembre, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias -IETSI-ESSALUD
2. Patricia Pimentel Álvarez – Sub-Gerente (e) de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
3. Yuani Miriam Roman Morillo- Equipo técnico, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
4. Manuel Leiva Gálvez - Médico Asistente del Servicio de Oncología Clínica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
5. Manuel Philco Salas - Médico Asistente del Servicio de Oncología Clínica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren

6

CONFLICTO DE INTERÉS.

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento a ser evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de nivolumab en el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 065–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---|--|
| AHQR | The Agency for Healthcare Research and Quality |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| EA | Eventos adversos |
| ETS | Evaluación de Tecnología Sanitaria |
| FDA | (US) Food and Drug Administration |
| GPC | Guías de Práctica Clínica |
| NICE | <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> |
|  DIGEMID | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú |
| RS | Revisión Sistemática |
| SMC | <i>Scottish Medicines Consortium</i> |
|  MOQ | Mejor Opcion de Quimioterapia |
| MA | Melanoma Avanzado (irreseccable o metastásico) |
| SG | Sobrevida Global |
| SLP | Sobrevida libre de progresión |
| CE | Comité Evaluador |

CONTENIDO

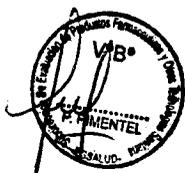
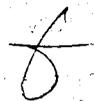
| | |
|--|----|
| LISTA DE ABREVIATURAS | 3 |
| I. RESUMEN EJECUTIVO..... | 5 |
| II. INTRODUCCIÓN..... | 7 |
| A. ANTECEDENTES..... | 7 |
| B. ASPECTOS GENERALES..... | 8 |
| C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: NIVOLUMAB..... | 10 |
| III. METODOLOGIA..... | 11 |
| A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA | 11 |
| B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD | 11 |
| C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA..... | 11 |
| IV. RESULTADOS | 12 |
| A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA..... | 13 |
| B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA..... | 13 |
| i. GUÍAS CLÍNICAS..... | 13 |
| ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA..... | 14 |
| iii. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS..... | 17 |
| V. DISCUSIÓN..... | 21 |
| VI. CONCLUSIONES..... | 25 |
| VII. RECOMENDACIONES..... | 27 |
| VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... | 28 |
| ANEXO N° 1: condiciones de uso..... | 31 |



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El melanoma es una neoplasia maligna que puede tener tratamiento curativo mediante la resección quirúrgica en estadios tempranos. Pero, en algunos casos la enfermedad progresa localmente o a distancia considerándose irreseccable, estos casos son denominados melanomas avanzados (MM), para los cuales se debe considerar el tratamiento sistémico con el fin de controlar la enfermedad.
- La evidencia respecto a la eficacia de nivolumab en pacientes con MM respecto a quimioterapia, incluida la dacarbazina, proviene de dos ensayos clínicos aleatorizados. El estudio CheckMate-066 comparó nivolumab con dacarbazina en pacientes sin tratamiento previo, y el estudio CheckMate-037 comparó nivolumab con otras opciones de quimioterapia en pacientes que ya habían recibido inmunoterapia.
- El beneficio que nivolumab ofrece sobre dacarbazina procede de un análisis interino no planeado que provocó la interrupción del estudio (estudio truncado). En este análisis, se observó que al año de tratamiento, el 72% de los pacientes del grupo de nivolumab permanecían vivos, mientras que en el grupo de dacarbazina solo el 42% permanecían vivos.
- La decisión de terminar un ensayo más temprano que lo planeado tiene varias implicancias negativas en la calidad de la evidencia generada por el estudio, sobre todo cuando esta decisión se basa en el hallazgo de un aparente efecto de beneficio. La limitación aparece porque puede ocurrir una sobreestimación del efecto del tratamiento, particularmente en las fases tempranas del desarrollo de un ensayo.
- Debido a la naturaleza interina del análisis de la sobrevida global (SG), la compañía fabricante de nivolumab presentó en una conferencia internacional los resultados de la SG a los años de tratamiento. El beneficio de nivolumab sobre la SG se mantuvo hasta a los 2 años (57.7% de los pacientes en el brazo de nivolumab estaban vivos comparado con el 26.7% de pacientes en el brazo de dacarbazina [HR 0.43, IC 95%: 0.33 to 0.57]). Es decir, a los dos años, un poco más de la mitad de los pacientes tratados con nivolumab aún permanecían vivos, mientras que en el grupo de dacarbazina, solo la cuarta parte de los pacientes estaban vivos.

- Considerando la magnitud de la sobreestimación de los estudios truncados, un HR de 0.43 estaría asociado con un HR real de 0.60 de un estudio no truncado; el cual permanece siendo clínicamente significativo, si se sabe que la expectativa de vida es corta para los pacientes con MM irresecable o metastásico y que la mediana de la SG con dacarbazina es entre 8 y 10 meses.
- Según la información procedente de los ensayos, pocas personas tratadas con nivolumab tuvieron eventos adversos relacionados con el tratamiento, particularmente de grado 3-4, que aquellos tratados con quimioterapia, incluida la dacarbazina.
- Sin embargo, actualmente, no está claro cuál es la duración máxima del tratamiento, y se requieren de estudios que comparen diferentes duraciones de tratamiento para aclarar este punto.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI aprueba el uso de nivolumab para el tratamiento de pacientes con MM (irresecable o metastásico) según lo establecido en el anexo 1. La vigencia de este dictamen preliminar es por el periodo de dos años a partir de la fecha de publicación.
- Asimismo, se establece que el efecto del uso de este medicamento se evaluará con datos de los pacientes que hayan recibido el tratamiento por el tiempo autorizado para determinar su impacto. Esta información servirá para una reevaluación del medicamento, incluyendo una evaluación económica al terminar la vigencia de este dictamen.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación de nivolumab como tratamiento de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno (MM), irresecable o metastásico. Se realiza esta evaluación a solicitud de los doctores: Brady Beltrán Gárate y Gabriela Luz Ferrel Ramírez, médicos oncólogos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, quienes a través del comité farmacoterapéutico local del hospital y siguiendo la **Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de nivolumab según las siguientes preguntas PICO:

| | |
|---|---|
| P | Pacientes adultos con diagnóstico de melanoma maligno con enfermedad irresecable o metastásica, con performance status ECOG 0-2, con tratamiento sistémico previo |
| I | Nivolumab 3mg/k IV cada 2 semanas hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable |
| C | Dacarbazina 1000 mg/m ² Carboplatino AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m ² |
| O | Tasa de respuesta objetiva confirmada Duración media de la respuesta Eventos adversos Mortalidad |

| | |
|---|---|
| P | Pacientes adultos con diagnóstico de melanoma maligno con enfermedad irresecable o metastásica, con performance status ECOG 0-2, con tratamiento sistémico previo |
| I | Nivolumab 3mg/k IV cada 2 semanas hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable |
| C | No hay medicamentos aprobados en el petitorio de ESSALUD |
| O | Tasa de respuesta objetiva confirmada Duración media de la respuesta Eventos adversos Mortalidad |

Luego de la reunión técnica realizada con los médicos oncólogos listados dentro del equipo redactor del presente documento la Dra. Patricia Pimentel y el Dr. Manuel Leiva

además de los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

| | |
|---|--|
| P | Pacientes adultos con melanoma maligno (MM), irresecable o metastásico, con o sin tratamiento sistémico previo |
| I | Nivolumab |
| C | Carboplatino + paclitaxel dacarbazina |
| O | Sobrevida global Calidad de vida Sobrevida libre de progresión Eventos adversos |

B. ASPECTOS GENERALES



El Melanoma es un tumor maligno que se origina en los melanocitos y afecta principalmente a la piel. Los melanomas pueden aparecer también en el ojo (úvea, conjuntiva y el cuerpo ciliar), las meninges o en varias superficies de mucosa (1). Mientras que los melanomas son usualmente fuertemente pigmentados, ellos también pueden ser amelanóticos. Los melanomas son causantes de cerca del 90% de las muertes asociadas con los tumores cutáneos, incluso los tumores pequeños pueden tener tendencia a la metástasis y por lo tanto tener un pronóstico desfavorable (2).



La incidencia del melanoma está en aumento en todo el mundo. Las tasas de incidencias estimadas y estandarizadas por edad de melanoma en hombres y mujeres se ha incrementado desde 2.3 y 2.2 por 100,000 personas respectivamente, en 1990 a 3.1 y 2.8 por 100,000 personas en el 2008 (3,4). En los Estados Unidos, el melanoma es el quinto cáncer más común en los hombres y el séptimo en las mujeres. En el 2011, las tasas de la incidencia ajustadas por edad del melanoma fue 19.7 per 100,000 personas.

A pesar de que en el Perú no existe un registro nacional único de cánceres, los registros del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) concentran la mayoría de casos avanzados por ser el centro de referencia del país y puede dar una estimación de la incidencia nacional. Gutiérrez et al 2007 determinaron la frecuencia y las características de los casos de melanoma maligno registrados en el INEN en el periodo 2000 al 2004, por medio de un estudio descriptivo (5). Durante este periodo, se notificaron 574 casos de

melanoma maligno, que representó el 1.4% de las neoplasias registradas en el INEN durante este periodo. La revisión de los casos anuales mostraron curvas ascendentes de los casos, semejante al observado en otros países de Latinoamérica. En el 2012, la Dirección General de Epidemiología (DGE) realizó un análisis de la situación del cáncer a nivel nacional, encontrando que en el periodo comprendido entre los años 2006 y 2010 se registraron 5975 casos de cáncer de piel, que representaban el 6,6% del total de cánceres registrados (6). Según este informe, el cáncer de piel ocupaba el cuarto lugar de frecuencia a nivel nacional (superado por el cáncer de cérvix, estómago y mama). Al igual que en otros países, los casos de cáncer de piel en el Perú están en aumento, similar a la observada en otras partes del mundo

El tratamiento primario del melanoma es la escisión quirúrgica (7,8). Esta situación es adecuada cuando el melanoma maligno es diagnosticado en una fase temprana, y la resección quirúrgica puede ser curativa. Sin embargo, algunos pacientes tienen metástasis en el momento del diagnóstico, o lo desarrollan después del tratamiento inicial definitivo como la cirugía.

La principal indicación para el uso de la terapia sistémica son las metástasis regionales inoperables y metástasis a distancia (estadio IV). Los dos principales objetivos de la terapia sistémica son el aumento de la supervivencia y la reducción del tamaño del tumor. Además de los fármacos citotóxicos que son capaces de inducir una respuesta tumoral, actualmente están disponibles nuevos medicamentos dirigidos y agentes inmunoterapéuticos que han sido evaluados en recientes ensayos clínicos aleatorizados.

Uno de los primeros tratamientos que se usaron en el MM fue la interleuquina 2 (IL-2) a altas dosis con el fin de modificar la historia natural de los pacientes con melanoma, obteniéndose resultados positivos en una pequeña fracción de pacientes. Pero, debido a su alta toxicidad, su aplicación se limitaba solo a una selección de pacientes atendidos en centros con capacidad de manejar los efectos adversos asociados. La dacarbazina está asociada con una mediana de SG de 5.6 a 7.8 meses y sigue siendo un tratamiento comúnmente usado en los pacientes con melanoma sin tratamiento previo y sin mutación BRAF (9,10).

Las investigaciones recientes han conducido al desarrollo de la inmunoterapia usando anticuerpos inhibidores de puntos de chequeo ("checkpoint"), o de la muerte celular programada de los linfocitos. En este grupo de medicamentos se encuentran pembrolizumab y nivolumab (conocidos también como anticuerpos anti-PD1), y el anticuerpo anti proteína 4 asociado del linfocito T citotóxico (CTLA-4): ipilimumab; y la terapia dirigida (inhibición de los genes BRAF y/o MEK) entre otros.



C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: NIVOLUMAB

Nivolumab (Opdivo, Bristol-Myers Squibb) es un anticuerpo humano monoclonal (inmunoglobulina G4) que bloquea al receptor 1 de la proteína de la muerte celular programada, denominada PD-1. Este receptor es parte de un proceso de control inmunológico; por lo tanto, al bloquear la actividad de la molécula PD-1 expresadas por los linfocitos, se impiden las respuestas inmunes de regulación negativa (*down-regulation*) y permite que los linfocitos continúen activados facilitando la muerte de las células tumorales.

En diciembre del 2014 la FDA aprobó de manera acelerada el uso de nivolumab como tratamiento para los pacientes con melanoma irreseccable o metastásico y que progresaban después del tratamiento con ipilimumab y, si eran positivos a la mutación BRAF V600, a un inhibidor BRAF (11). La FDA aprobó su comercialización de manera acelerada porque la FDA considero que el fabricante presentó evidencia clínica, aunque de manera preliminar, de que la droga podría ofrecer una mejora sustancial sobre otras terapias. Este programa acelerado de aprobación de la FDA tiene como fin hacer disponible la droga de manera temprana a los pacientes mientras la compañía conduce ensayos clínicos adicionales que confirmen el beneficio de la droga. En setiembre del 2015, la FDA amplió también de manera acelerada la aprobación de nivolumab en combinación con ipilimumab para el tratamiento de pacientes con MM sin la mutación BRAF V600 (conocidos como "wild type")

En el inserto de información general, nivolumab tiene las siguientes indicaciones de uso como monoterapia en el tratamiento de pacientes con MM con o sin la mutación BRAF V600 sin hacer alguna precisión respecto a la historia de tratamiento sistémico previo (12).

En el Perú, el costo de adquisición de nivolumab es de aproximadamente S/. 2,247.12 por un vial de 4 ml (40 mg). Considerando el precio de adquisición de cada ampolla, para el tratamiento de un paciente de 60 kilos, se necesitaría aproximadamente 5 viales, por lo que el costo ascendería a S/. 11,235.6 para una sola dosis, y el tratamiento de 6 meses a S/. 134,827.20, y el tratamiento anual ascendería a S/. 269,654.40.



III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de nivolumab para el tratamiento de los pacientes con melanoma maligno, irresecable o metastásico. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

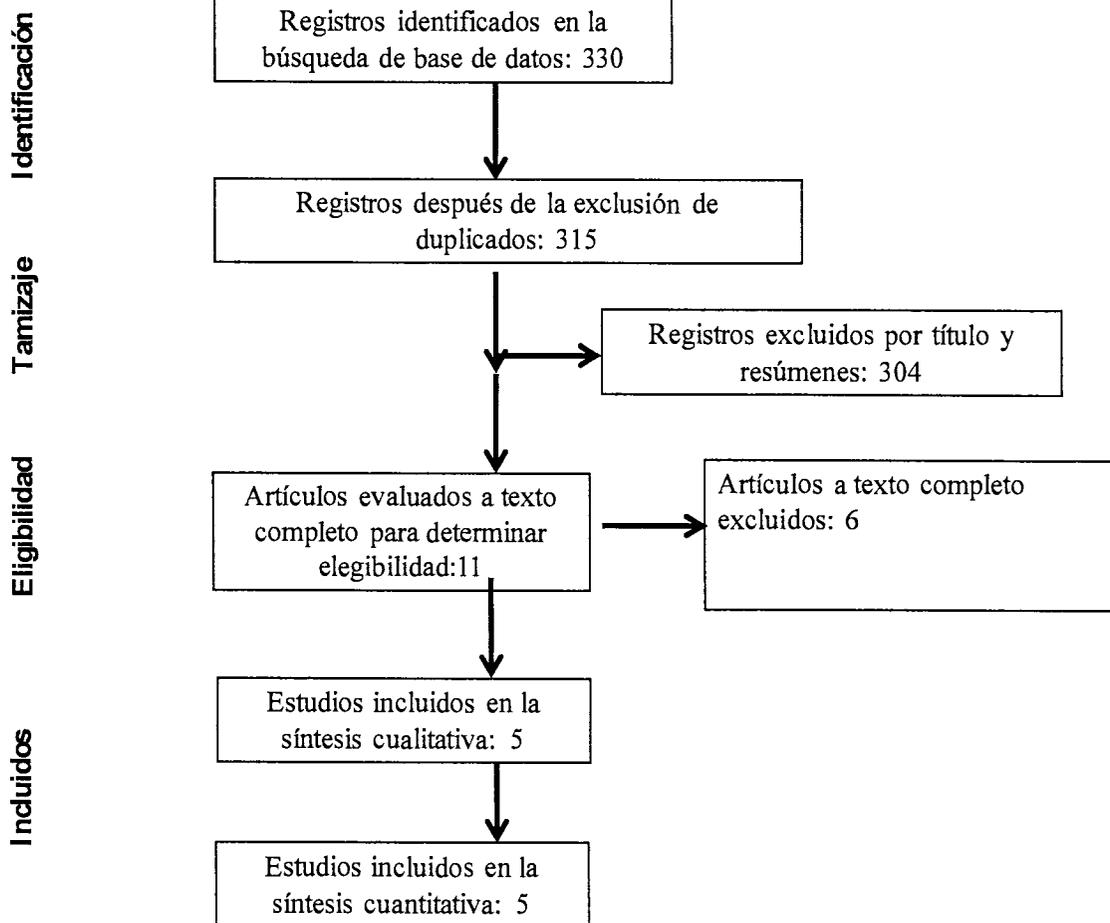
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

"nivolumab"[Supplementary Concept] OR "nivolumab"[All Fields] OR "Opdivo") AND ("melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields] OR "melanoma malignant" [All Fields] OR "metastatic melanoma"[All Fields])

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de nivolumab para el tratamiento del MM irreseccable o metastásico. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión.

Se incluyeron dos GPC, la guía realizada por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) publicada en el 2015, y la guía del Instituto Nacional para excelencia en el cuidado y salud (NICE).

Se incluyó una ETS realizada por Instituto Nacional para excelencia en el cuidado y salud (NICE).

Por corresponder a distintos Sistemas de salud el del Reino Unido y el del Perú, se evaluaron por separado dos ECAs incluidos el ETS realizado por NICE

No se encontraron estudios en progreso o sin publicar que respondan a la pregunta de interés de esta evaluación.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS CLÍNICAS

National Institute for Care and Health Excellence (NICE) “*Melanoma: assessment and management, July 2015*” (13)

Esta guía recomienda a los tratamientos dirigidos: dabrafenib y vemurafenib como opciones de tratamiento sistémico anti cáncer en casos de MM, con mutación positiva de BRAF V600, y al ipilimumab como opción de tratamiento para los casos de MM con o sin tratamiento previo. Sin embargo, los medicamentos dabrafenib y vemurafenib no están disponibles en el mercado peruano. Además, estos agentes son recomendados solo si los fabricantes lo proveen con descuentos acordados en programas denominados “*esquemas de acceso ampliado para el paciente*”. La quimioterapia con dacarbazina puede ser considerada para los pacientes con melanoma metastásico estadio IV si la inmunoterapia o la terapia dirigida no son apropiadas. Esta guía recomienda no ofrecer de manera rutinaria quimioterapia adicional a pacientes con melanoma metastásico en estadio IV que han sido previamente tratados con dacarbazina, excepto en el contexto de un ensayo clínico.

Respecto a las terapias inmunes, esta guía solo incluye en su recomendación a ipilimumab y no menciona a nivolumab. Esta recomendación está condicionada a un descuento en su precio de adquisición para los pacientes. Por otro lado, no se recomienda quimioterapia adicional cuando el paciente ha sido previamente tratado con dacarbazina.

European Society for Medical Oncology (ESMO) "*Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*" (Dummer 2015) (14).

Esta guía nota que las nuevas estrategias terapéuticas que incluyen a nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab y los inhibidores de BRAF: vemurafenib, encorafenib y dabrafenib, muestran importante actividad antitumoral. El grupo elaborador de esta guía recomienda que estas opciones de tratamiento deban ser usadas de preferencia a la quimioterapia y pueden ser consideradas en la primera y segunda línea de tratamiento. Los tejidos tumorales deben ser evaluados para la búsqueda de la mutación BRAF V600. Las terapias de primera línea preferidas son aun materia de debate. Opciones razonables incluyen a las terapias anti-PD1 y, para los melanomas con mutación BRAF, las combinaciones de inhibidores de BRAF con los inhibidores MEK.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA

Instituto Nacional para la excelencia en el cuidado y la salud (NICE). Evaluación de Tecnología TA384 "*Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma*" (15).



Para esta ETS se consideró la evidencia provista por la compañía Bristol-Myers Squibb, la cual incluyó 3 ECAs de fase III, (CheckMate-066, CheckMate-067 y CheckMate-037). Estos ensayos evaluaron la efectividad clínica de la monoterapia con nivolumab, administrado vía endovenosa a dosis 3 mg/kg cada dos semanas, comparado con dacarbazina (CheckMate-066), con ipilimumab (CheckMate-067), y con la mejor opción de quimioterapia elegida por el investigador (MOQ) (CheckMate-037). Esta evaluación también incluyó información de un estudio de fase I no aleatorizado acerca de dosis incrementales de nivolumab (CheckMate-033).



Los datos de la sobrevida global (SG) provinieron solo del estudio CheckMate-066. En los estudios CheckMate-067 y CheckMate-037 no se alcanzó el periodo de seguimiento mínimo, o un número insuficiente de eventos (muertes) habían ocurrido hasta el momento del análisis. En general, la SG en el estudio CheckMate-066 se basó en un análisis interino con una mediana de tiempo de seguimiento de 8.9 meses en el grupo de nivolumab y 6.8 meses en el grupo de dacarbazina. En el grupo de nivolumab, 50 pacientes fallecieron de 210 (23.8%) en el momento del análisis interino, por lo que no se pudo estimar la mediana de la SG. En cambio, para los pacientes del grupo de dacarbazina la mediana de la SG se alcanzó a los 10.8 meses. El HR correspondiente en el grupo de nivolumab comparado con el de dacarbazina fue 0.42 (IC 95% 0.30-0.60).

Los tres ECAs reportaron la SLP, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte. Nivolumab se asoció con un incremento estadísticamente significativo de la SLP, comparado con dacarbazina en el estudio de CheckMate-066. Sin embargo, en el estudio CheckMate-037 no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la SLP entre nivolumab y la MOQ elegida por el investigador. La compañía fabricante de nivolumab argumentó que los resultados estaban afectados por la confusión procedente de la "inmadurez de los datos", un desbalance en la distribución de los factores pronósticos entre los grupos de comparación, alta tasa de abandono en el grupo comparador y falsos positivos de la evaluación de la progresión en el brazo de nivolumab como resultado de la aplicación de los criterios de respuesta de los tumores sólidos (RECIST).

La tasa de respuesta objetiva, definida como la proporción de pacientes con respuesta completa o parcial evaluada con los criterios RECIST, fue el desenlace primario del estudio CheckMate-037 y fue un desenlace secundario en el estudio CheckMate-066 y CheckMate-067. En los tres estudios, los pacientes tratados con nivolumab tuvieron una mejor tasa de respuesta objetiva estadísticamente significativa que los brazos con los que fue comparado (dacarbazina, ipilimumab y MOQ).

La compañía fabricante incluyó los resultados sobre la calidad de vida del estudio CheckMate-066 usando los instrumentos EQ-5D y EORTC QLQ-C30. No hubo mejora en la calidad de vida en el grupo de nivolumab respecto a los valores basales, ni hubo una diferencia consistente entre los grupos de nivolumab y dacarbazina durante el periodo de seguimiento. □

Los análisis por subgrupo de los estudios según el estado de mutación BRAF de los estudios CheckMate-067 y Checkmate-037 mostraron que nivolumab fue más efectivo que los tratamientos comparadores en ambos subgrupos (personas con o sin la mutación BRAF). Sin embargo, la magnitud del efecto era mayor en el subgrupo sin la mutación BRAF. Por ejemplo, en el grupo de nivolumab del estudio CheckMate-067, la SLP fue de 7.89 meses en personas sin la mutación BRAF y 5.62 meses en la personas con la mutación BRAF. El CE consideró la opinión de los clínicos expertos que no existía razón biológicamente plausible para que el efecto del tratamiento pudiera depender del estado positivo o negativo de la mutación BRAF, y que en la práctica clínica la efectividad de los agentes de inmunoterapia es considerada como independiente del estado de la mutación BRAF, por lo que el CE concluyó que nivolumab es efectiva en el MM con y sin la mutación BRAF.

El comité evaluador de NICE (CE) consideró que los ensayos CheckMate fueron bien diseñados, conducidos y proveyeron de apropiada evidencia acerca la efectividad clínica de nivolumab. Pero consideró que los resultados de notable beneficio sobre la SG eran interinos y por lo tanto inciertos. Asimismo, el CE estuvo de acuerdo con la compañía de que las diferencias entre los ensayos no permitieron un metaanálisis significativo, particularmente porque no existía un grupo de comparación común.

Respecto al análisis indirecto de la comparación de nivolumab con ipilimumab y con inhibidores de la proteína-quinasa BRAF V600 (dabrafenib y vemurafenib), para los casos de MM sin y con la mutación BRAF respectivamente, el CE expresó su preocupación acerca de dos suposiciones clínicas; que el tipo de tratamiento sistémico recibido previamente no tenía un impacto independiente en el efecto del tratamiento del MM con nivolumab, y que no había diferencia entre el efecto del tratamiento y el estado de la mutación BRAF.

Respecto a la evaluación económica que el fabricante presentó, el CE comentó que a pesar que la estructura del modelo fue consistente con el curso de la enfermedad y la metodología aplicada, había considerable incertidumbre en los resultados de la costo-efectividad debido a las suposiciones hechas; además que la compañía presentó un análisis económico solo para los pacientes con MM sin tratamiento previo, aunque la autorización de la comercialización incluyó también a pacientes con tratamiento previo. El CE no estuvo de acuerdo con todas las suposiciones del modelamiento presentado de la compañía, particularmente respecto a la supervivencia a largo plazo y el tiempo de tratamiento con nivolumab. El CE exploró el efecto de otras suposiciones alternativas a las presentadas por el fabricante notando que había diferencias con el análisis presentado por el fabricante.

NICE aprobó el uso de nivolumab en pacientes con MM independiente de haber recibido o no tratamiento sistémico y el estado de la mutación BRAF. Esta aprobación estuvo condicionada a una reducción del costo en base a un programa de mayor acceso al paciente. El CE reconoció que dacarbazina se usaba con menor frecuencia y que la efectividad de nivolumab comparada con ipilimumab era más relevante para la práctica clínica. El CE notó que la SG proveniente del estudio CheckMate-067 (el cual comparó nivolumab con ipilimumab) no estaba disponible aún, y que por lo tanto había dificultad en formular alguna conclusión respecto al beneficio en la SG en los pacientes con MM. Los datos sobre la SG actualmente solo estaban disponibles para el estudio CheckMate-066 que comparó nivolumab con dacarbazina. Estos datos están basados en un seguimiento de corto plazo (mediana de la duración 8.9 meses en el grupo de nivolumab). El análisis temprano de los datos mostraron una SG significativa a favor de nivolumab, motivo por el que se interrumpió el estudio y se levantó el cegamiento. La compañía fabricante de nivolumab facilitó a NICE datos sobre la SG hasta los 2 años, publicados en formato de resumen en un congreso. Según la publicación de la ETS de NICE se señala que el beneficio de nivolumab sobre la SG se mantuvo hasta a los 2 años (57.7% de los pacientes en el brazo de nivolumab estaban vivos comparado con el 26.7% de pacientes en el brazo de dacarbazina [HR 0.43, IC 95%: 0.33 to 0.57]).

Entonces el CE consideró las curvas de Kaplan–Meier para la SLP del estudio CheckMate-067, notando que mostraban mejor SLP con nivolumab que con ipilimumab para todo el tiempo que duró la observación (aproximadamente 20 meses). El CE discutió si en algunos pacientes el beneficio de nivolumab sobre la SLP se podría mantener a largo plazo. Se reconoció que esto dependía de la plausibilidad

biológica de nivolumab e ipilimumab (es decir, la existencia de un mecanismo biológico potencial que explique la relación entre el medicamento y el efecto). El CE reconoció que actualmente no existe evidencia que sugiera que nivolumab difiera de ipilimumab respecto a este punto. Sin embargo, hizo énfasis en que no existe evidencia proveniente de un ECA que apoye esta conclusión. El CE concluyó que nivolumab es más efectivo en el corto plazo que ipilimumab, pero que el beneficio a largo plazo permanece aún incierto hasta los datos de mayor tiempo de seguimiento estén disponibles.

iii. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

Para esta evaluación solo se consideraron los estudios que compararon nivolumab con quimioterapia citotóxica, que se ajusta al contexto de los pacientes atendidos en el sistema de salud ESSALUD, por lo que se excluyó el estudio de CheckMate-067 que comparó nivolumab con ipilimumab en pacientes con MM sin tratamiento previo, con o sin mutación BRAF. El medicamento ipilimumab fue evaluado en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 035-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016, el cual no encontró evidencia consistente que establezca cual es el beneficio neto que se pueda atribuir al ipilimumab con respecto a la quimioterapia en base a dacarbazina en pacientes con melanoma metastásico o irreseccable sin tratamiento sistémico previo.

Robert C et al., 2015 - "Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation" (estudio CheckMate-066) (16).

El estudio de CheckMate-066 fue un ECA doble ciego y multicéntrico que comparó nivolumab (n=210) con dacarbazina (n=208), en personas con MM no tratado previamente y sin mutación BRAF.

Se excluyeron a los pacientes con metástasis cerebral activa, melanoma uveal, o historia de enfermedad autoinmune grave. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir infusión intravenosa de nivolumab (3 mg/k cada dos semanas), o dacarbazina (1000 mg por m² de superficie corporal cada 3 semanas). El tratamiento continuó hasta que hubiera progresión de la enfermedad, determinada por el investigador, o por un nivel no aceptable de efectos tóxicos. El desenlace primario fue la SG y los secundarios incluyeron la SLP, la tasa de respuesta objetiva.

Este estudio contó con un DMC (*Data Monitoring Committee*), el cual el 10 de junio del 2014 notó una diferencia potencial en la SG cuando realizaba una revisión prematura de la seguridad, por lo que emitió un reporte correspondiente y el estudio fue interrumpido prematuramente. Este análisis interino no estuvo pre-especificado en el protocolo del estudio (protocolo estudio CheckMate-066). En el momento del análisis interino no planeado, 95 de 206 pacientes (46.1%) tratados con nivolumab y 13 de 205 (6.3%) tratados con dacarbazina permanecían recibiendo el tratamiento. La razón más

común para la discontinuación del tratamiento fue la progresión de la enfermedad, en 96 de 206 pacientes (46.6%) en el grupo de nivolumab y 175 de 205 (85.4%) en el grupo de dacarbazina. Todos los pacientes que fueron aleatorizados fueron seguidos hasta los 16.7 meses en el momento de la interrupción del estudio en agosto del 2014, el cual fue 5.2 meses después de la primera visita del último paciente que fue aleatorizado.

Respecto a la eficacia medida en ese momento, los desenlaces primarios y secundarios favorecieron al grupo de nivolumab, aunque este grupo no alcanzó la mediana de la SG. La mediana de SG en el grupo de dacarbazina fue de 10.8 meses (IC 95% 9.3-12.1 meses). La SG al año fue de 72.9% (IC 95%, 65.5-78.9) en el grupo de nivolumab, y 42% (IC 95% 33-50.9) en el grupo de dacarbazina. El cálculo del HR reveló una diferencia significativa a favor del grupo de nivolumab (HR de muerte=0.42; IC 99.79%, 0.25 - 0.73; P<0.001). También se observó un beneficio en la SLP a favor del grupo de nivolumab de 5.1 meses (IC 95%, 3.5 - 10.8) y de 2.2 meses (IC 95%, 2.1-2.4) en el grupo de dacarbazina. El cálculo de HR de progresión de enfermedad fue el siguiente: 0.43; IC 95%, 0.34-0.56; P<0.001. Por último, respecto a la tasa de respuesta objetiva, esta fue del 40.0% (IC 95%, 33.3-47.0) en el grupo de nivolumab, el cual fue significativamente mayor al del grupo de dacarbazina del 13.9% (IC 95%, 9.5-19.4) (OR=4.06; P<0.001). Debido a que no se alcanzó la mediana de SG del grupo de nivolumab, el análisis interino no planeado obtuvo estimados de eficacia superior al del grupo de dacarbazina.



Respecto a la seguridad, los eventos adversos de grado 3 ó 4 se reportaron con menor frecuencia en el grupo de nivolumab que en el grupo de dacarbazina (11.7% vs. 17.6%). Los eventos adversos más comunes relacionados con nivolumab fueron la fatiga (en el 19.9% de pacientes), prurito (17.0%), y náuseas (16.5%). En el grupo de dacarbazina, los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento fueron eventos tóxicos gastrointestinales y hematológicos. El porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos fue 6.8% en el grupo de nivolumab y 11.7% en el grupo de dacarbazina. No se atribuyó ninguna muerte a la toxicidad de algún medicamento. Los eventos adversos grado 3 ó 4 que fueron considerados relacionados con el tratamiento con nivolumab incluyeron la diarrea y elevación de los niveles de alanino-aminotransferasa (cada uno en el 1% de los pacientes). La mayoría de estos adversos se resolvieron con un retraso del tratamiento o con la administración de glucocorticoides.



Weber JS 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" (17)

El estudio de checkMate-037 fue un ECA multicéntrico, abierto que comparó nivolumab (n=272) con la mejor opción de quimioterapia de elección del investigador (MOQ) (n=133), en personas con MM que progresaron con o después de ipilimumab, o un inhibidor de BRAF (vemurafenib or dabrafenib) sin la mutación del gen BRAF. La

MOQ del investigador incluyó a dacarbazina y carboplatino + paclitaxel. El desenlace principal de este estudio fue la estimación de la proporción de pacientes que lograban una respuesta objetiva, el cual fue planificado después de que 120 pacientes recibieran nivolumab y tuvieran un seguimiento de al menos 24 semanas. Otro objetivo fue la comparación de la SG entre ambos grupos. Los desenlaces secundarios fueron una comparación descriptiva de la SLP entre los grupos, la SG, y la calidad de vida evaluada con el cuestionario de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del cuidado de la calidad de vida QLQ-C30.

La mayoría de los pacientes habían recibido inmunoterapia de primera línea con ipilimumab en algún momento antes de ingresar al estudio. Los pacientes habían recibido varios tratamientos previamente, y la mitad de los pacientes habían recibido al menos dos tratamientos sistémicos. Los pacientes recibieron nivolumab por un tiempo promedio de 5.3 meses (IC 95% 3.3–6.5) comparado con 2.0 meses (1.6–2.9) para quimioterapia, y 84 (82%) pacientes asignados a quimioterapia abandonaron el tratamiento comparado con 139 (52%) pacientes en el grupo de nivolumab, la mayoría debido a progresión de la enfermedad.

La población por intención a tratar (ITT) de la estimación de la respuesta objetiva consistió en 182 pacientes (122 recibieron nivolumab y 60 MOQ). Para la primera evaluación de las respuestas objetivas en la población por ITT, el comité de revisión radiológica notó que 38 de los 122 pacientes en el grupo nivolumab (31.1% [IC 95% 23.1–40.2]), y cinco (8.3% [IC 95% 2.8–18.4]) de los 60 pacientes en el grupo de MOQ lograron respuesta objetiva. Aunque no se hicieron comparaciones entre los diferentes tratamientos del grupo de MOQ, se observaron más respuestas con el tratamiento de paclitaxel + carboplatino que con el tratamiento con dacarbazina.

No hubo diferencias significativas entre nivolumab y la MOQ en la SLP. En el análisis con la población por ITT, la mediana de la SLP fue 4.7 meses (IC 95% 2.3–6.5) para el grupo de nivolumab y 4.2 meses (IC 95% 2.1–6.3) en el grupo de MOQ (HR: 0.82; IC 99.99% 0.32–2.05). La SLP a los 6 meses fue del 48% (IC 95% 38–56) en el grupo de nivolumab y del 34% (18–51) en el grupo de MOQ.

Respecto a la seguridad, los investigadores consideraron a los 370 pacientes que recibieron al menos una dosis de cualquier medicamento. La mayoría de los pacientes desarrollaron eventos adversos relacionados al tratamiento: 181 (68%) de 268 pacientes en el grupo de nivolumab y 81 (79%) de los 102 pacientes en el grupo de MOQ (el reporte del estudio no presentó el valor p). Los eventos adversos más frecuentes en el grupo de nivolumab fueron la fatiga, el prurito, y la diarrea. Los eventos adversos más comunes en el grupo de MOQ fueron las náuseas, la fatiga y la alopecia. Según el grado de severidad de los eventos adversos, estos fueron más comunes en el grupo de MOQ. De los 268 pacientes en el grupo de nivolumab, 24 (9%) pacientes experimentaron eventos adversos de grado 3-4, mientras que en el grupo de MOQ fueron 32 (31%) de los 102 pacientes que sufrieron este tipo de reacciones adversas. En el grupo de nivolumab, los eventos adversos grado 3-4



fueron el incremento de la lipasa (tres pacientes (1%)), incremento de la alanino aminotransferasa (2 pacientes (1%)), fatiga (dos,1%), y anemia (dos,1%). En el grupo de MOQ, los eventos adversos grado 3-4 relacionados con la medicación fueron la neutropenia (catorce,14%), trombocitopenia (seis,6%), y anemia (cinco, 5%). Los investigadores no observaron diferencias en los eventos adversos entre pacientes que recibieron dacarbazina, paclitaxel, o carboplatino en el grupo de MOQ. Se observaron que los eventos adversos grado 3-4 serios en 12 (5%) en los pacientes tratados con nivolumab y nueve (9%) pacientes en el grupo de MOQ. Se notaron pocos eventos adversos grado 3-4, definidos como eventos adversos con una potencial causa inmunológica que necesitan monitoreo frecuente y potencial intervención con supresión inmune o tratamiento endocrino en el grupo de nivolumab.

Todos los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3-4 se resolvieron con el uso de corticoides. La razón más común para la discontinuación de la droga fue la progresión de la enfermedad: 116 (43%) de 268 pacientes en el grupo de nivolumab comparado con 62 (61%) de 102 en el grupo de MOQ. Los efectos tóxicos relacionados con la droga condujeron a siete (3%) de los 268 pacientes que recibieron nivolumab y siete (7%) de los 102 que recibieron MOQ a la discontinuación del tratamiento. Asimismo, los investigadores consideraron que no hubo muertes relacionadas con el tratamiento.



En este estudio, en resumen, la proporción de pacientes con una respuesta objetiva fue mayor para el grupo de nivolumab que el de MOQ; pero, no hubo diferencias clínica o estadísticamente significativa en la SLP en el análisis por intención a tratar. La mayoría de los pacientes en este estudio habían recibido inmunoterapia con ipilimumab, y los resultados de este estudio fueron consistentes con otros ensayos que sugirieron que no hay evidencia que la quimioterapia después de ipilimumab mejore la SLP o la SG.



El objetivo de este estudio se centró en el estimación de la respuesta objetiva de nivolumab para el tratamiento de los pacientes con melanoma que habían progresado después del tratamiento con ipilimumab y de un inhibidor de BRAF en los pacientes con la mutación de este gen (que es la medicación usual)

La FDA aprobó el uso de nivolumab para este grupo de pacientes en base a estos datos de respuesta objetiva de larga duración. Este estudio está pendiente de presentar sus resultados de SG, el cual dará luces sobre el beneficio potencial de nivolumab a nivel de la sobrevida respecto a la MOQ después del tratamiento con ipilimumab.

V. DISCUSIÓN

El melanoma es un tumor maligno que se origina en los melanocitos cuya incidencia está aumentando en el mundo. Los melanomas son causantes de cerca del 90% de las muertes asociadas con los tumores cutáneos, incluso los tumores pequeños pueden tener tendencia a la metástasis y por lo tanto tener un pronóstico desfavorable. El pronóstico del MM (irreseccable o metastásico) permanece siendo muy pobre con una supervivencia global menor al 15% a los 5 años (18).

La evidencia respecto a la eficacia de nivolumab en pacientes con MM irreseccable o metastásico respecto a quimioterapia, proviene de dos ensayos clínicos aleatorizados (CheckMate-066 y CheckMate-037); sin embargo, debido a la heterogeneidad entre ellos no ha sido posible su análisis conjunto en un metaanálisis. El estudio CheckMate-066 comparó nivolumab con dacarbazina en pacientes sin tratamiento previo y sin mutación BRAF; y el estudio checkMate-037 comparo nivolumab con la mejor opción de quimioterapia elegido por el investigador en pacientes con MM que ya habían recibido tratamiento previo con agentes inmunoterápicos (ipilimumab o inhibidores dirigidos de BRAF), y con o sin la mutación BRAF.

Actualmente, existe evidencia que sugiere que nivolumab podría tener un beneficio sobre la SG, aunque esta información está rodeada de incertidumbre debido al análisis interino del que procede. El beneficio de nivolumab en la prolongación de la SG respecto a dacarbazina en pacientes con MM sin tratamiento previo y sin la mutación BRAF proviene de un análisis interino no planeado del estudio CheckMate-066, tras el cual el estudio fue interrumpido y se permitió que los pacientes del brazo de dacarbazina pasaran al brazo de nivolumab. Otro desenlace evaluado fue la SLP, el cual fue estadísticamente significativo superior en el brazo de nivolumab en el estudio CheckMate-066 comparado con dacarbazina. Sin embargo, en el estudio CheckMate-037 no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la SLP entre nivolumab y la MOQ elegida por el investigador. En los dos ECAs nivolumab se asoció con tasas de respuesta objetiva superiores respecto a sus comparadores: dacarbazina y MOQ elegida por el investigador. Respecto a los efectos adversos asociados con nivolumab, la información procede de los tres ensayos. Pocas personas tratadas con nivolumab tuvieron eventos adversos relacionados con el tratamiento, particularmente de grado 3-4, que aquellos tratados con los comparadores en los tres ECAs.

La decisión de terminar un ensayo más temprano que lo planeado tiene varias implicancias negativas que afectan la calidad de la evidencia generada, sobre todo cuando esta decisión se basa en el hallazgo de un aparente efecto de beneficio. La limitación aparece porque puede ocurrir una sobreestimación del efecto del tratamiento, particularmente en las fases tempranas del desarrollo de un ensayo. Para entender esta sobreestimación, Bassler et al., plantean el ejemplo de imaginar 1000 estudios de tamaño idéntico de la misma pregunta de investigación, para los cuales los resultados variarían debido al error aleatorio entre los estudios (20). Los estudios que

son terminados tempranamente pertenecerán al grupo de ensayos situados en la parte superior de la distribución aleatoria de los resultados, por lo que, sobreestiman el efecto. Asimismo, en esta distribución también existirán los ensayos que subestimen el efecto, y se sitúen en el extremo inferior de la distribución. Por lo tanto, la sobreestimación de los ensayos terminados tempranamente o truncados, es en gran medida el resultado del error aleatorio. Si tales estudios continuaran hasta alcanzar el tamaño de muestra o el número de eventos planeados, ellos seguirían estimando un efecto superior al real, debido a lo que Pocock describe como la "regresión a la verdad" (21); pero, la sobreestimación del efecto, será menor que aquella observada en la interrupción temprana del estudio.

Esta sobreestimación se cuantificó en una revisión sistemática realizada por Bassler et al 2010 (22), que tuvo como objetivo comparar el efecto del tratamiento procedente de los ensayos truncados con los metaanálisis de los ensayos sin truncar que tenían la misma pregunta de investigación. En esta revisión se incluyeron 91 ensayos truncados y 424 ensayos no truncados coincidentes en 63 preguntas de investigación. En promedio, la tasa de RR de los ECAs truncados sobre los ECAs no truncados coincidentes fue 0.7. Este valor implica que por ejemplo si el RR de un ECA no truncado es de 0.7 (reducción del riesgo relativo del 30%), el RR de un ECA truncado sería aproximadamente de 0.5 (una reducción del riesgo relativo de 50%, casi un 70% más de lo estimado en el ECA no truncado). Una medicación evaluada en un ECA no truncado que muestre que no tiene beneficio, respecto a un comparador, con un RR de 1.0 estaría asociado con una reducción del riesgo relativo del 29% en un ECA truncado evaluando el mismo medicamento en la misma pregunta de investigación. Se realizó también un análisis de meta regresión para determinar los predictores de la diferencia en el tamaño del efecto entre los ECAs truncados y los ECAs no truncados. En el análisis multivariado solo el número de eventos del desenlace evaluado permaneció significativo ($p < 0.001$), pero la presencia de una regla estadística de interrupción no resultó significativa. Grandes diferencias en el tamaño del efecto entre los ECAs truncados y no truncados, es decir con RR menores a 0.75, ocurrieron en los ECAs con menos de 500 eventos.

Existe consenso en que el monitoreo riguroso de la información requiere de reglas estadísticas de interrupción bien definidas. Sin embargo, el estudio de Bassler et al 2010 mostró que incluso la presencia de una regla de interrupción es insuficiente para prevenir la sobreestimación del efecto en un análisis temprano y sugieren el uso de reglas que requieran un número grande de eventos antes de considerar la interrupción de un estudio. Los investigadores y los grupos financiadores, en particular los fabricantes de medicamentos tienen especial interés en parar un estudio tan pronto como emerja una diferencia importante entre el grupo experimental y el control, y las revistas también tienen interés en publicar unos aparentes importantes hallazgos. Una sobrestimación de efecto dará una falsa idea del beneficio del medicamento en investigación comparado con el estándar y es importante conocer cuál es el tamaño del beneficio, sobre todo cuando la decisión considera el intercambio entre los efectos de beneficio y de daño.

Aunque los estudios interrumpidos sugieran que existe un beneficio de una droga sobre otra, estos resultados deben tomarse con cautela debido a que sus resultados proceden de análisis prematuros, cuando no ha transcurrido el tiempo necesario para alcanzar el número de pacientes o eventos calculados. Actualmente, existe un debate sobre si los ensayos truncados sobreestiman el verdadero efecto. Los que están a favor de esta sobreestimación, lo han demostrado por medio de una revisión sistemática de estudios truncados y no truncados para una misma pregunta de investigación. En cambio, aquellos que opinan que los estudios truncados no sobrestiman el efecto y que por tanto, ofrecen resultados fiables, no lo han demostrado fehacientemente por medio de datos disponibles de estudios realizados.

En el caso de nivolumab, es probable que el tamaño de su beneficio sea menor al estimado en el análisis temprano del estudio CheckMate-066, pero que igual permanezca siendo superior al tratamiento convencional con dacarbazina. Considerando el tamaño de la sobreestimación de los estudios truncados (una reducción del riesgo relativo de aproximadamente 20%), un HR de 0.43 estaría asociado con un HR real de 0.60 de un estudio no truncado, el cual permanece siendo clínicamente significativo. Además, los datos presentados al CE de NICE hasta los 24 meses señalaban que el 57% de los pacientes del brazo de nivolumab permanecían vivos, mientras que en el grupo de dacarbazina permanecían vivos solo el 26.7%; indicando que nivolumab puede prolongar la mediana de SG respecto a dacarbazina.

Pero también se debe considerar que las agencias evaluadoras de tecnologías sanitarias han aprobado el uso de nivolumab como una opción de tratamiento del MM con un descuento en su precio de adquisición. El reporte de la PCDOR recomienda el financiamiento de nivolumab condicional a la costo-efectividad la cual fue mejorada a un nivel aceptable (23). Esta disminución del precio tiene una implicancia en la relación costo-efectividad del medicamento que se consideró en las respectivas evaluaciones. En el caso de NICE, se aplica un "esquema de mayor acceso al paciente" que significa hacer un descuento a este tipo de medicamentos de alto costo. Es imperioso completar esta evaluación de tecnología con los datos de los costos derivados de los recursos utilizados para conocer si este medicamento es costo efectivo para el sistema de salud de ESSALUD.

La expectativa de vida es corta para los pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, según opinión de los expertos clínicos generalmente menor a los 2 años. El tratamiento usual de estos casos ha sido la dacarbazina que ha mostrado ofrecer una mediana de supervivencia entre 8 a 10 meses; mientras que un ECA ha observado que a los 12 meses de tratamiento, el 70% de los pacientes tratados con nivolumab permanecían vivos. Debido a que este beneficio provino de un análisis interino, se consideró incierto este beneficio. La compañía fabricante del medicamento brindó información al comité evaluador de NICE respecto a la supervivencia a los 24 meses del tratamiento, en el que se observó que el beneficio de nivolumab se mantenía sobre

dacarbazina en la sobrevida después de 2 años de tratamiento, momento en el que permanecían vivos el 57% de los pacientes del grupo de nivolumab, mientras que en el grupo de dacarbazina permanecían vivos solo el 26.7% de los pacientes. En una enfermedad con corta expectativa de vida, existe evidencia que sugiere que nivolumab prolonga más la sobrevida global sobre el tratamiento estándar.

Un punto incierto respecto a nivolumab es la duración del tratamiento. El tiempo es un factor clave que influye los resultados del costo efectividad. Actualmente, no está claro cuál es la duración máxima del tratamiento. En la evaluación que realizó NICE, al incrementar el tiempo de tratamiento, se incrementó el costo total asociado con nivolumab, pero no se incrementó los QALY ganados; es más, este disminuyó levemente. Se consideró que esto se debió a que la prolongación del tratamiento con nivolumab producía más eventos adversos. La falta de evidencia respecto a la duración del tratamiento hizo que su costo efectividad fuera incierto, y se requieren de estudios que comparen diferentes duraciones de tratamiento para aclarar este punto.



VI. CONCLUSIONES

- El melanoma es un tumor maligno que se origina en los melanocitos cuya incidencia está aumentado en el mundo. La cirugía puede ser curativa cuando la enfermedad es detectada de manera temprana, pero incluso los casos resecaados pueden recurrir y progresar con metástasis. El pronóstico del MM permanece siendo muy pobre con una sobrevida global menor al 15% a los 5 años
- La evidencia respecto a la eficacia de nivolumab en pacientes con MM respecto a quimioterapia, incluida la dacarbazina, proviene de dos ensayos clínicos aleatorizados (CheckMate-066 y CheckMate-037); sin embargo, debido a la heterogeneidad entre ellos no ha sido posible su análisis conjunto en un metaanálisis.
- El beneficio que nivolumab ofrece sobre dacarbazina procede de un análisis interino no planeado que provocó la interrupción del estudio. El beneficio de nivolumab sobre la SG se mantuvo hasta a los 2 años (57.7% de los pacientes en el brazo de nivolumab estaban vivos comparado con el 26.7% de pacientes en el brazo de dacarbazina [HR 0.43, IC 95%: 0.33 a 0.57]).
- Actualmente se discute sobre la sobreestimación del efecto que producen los estudios interrumpidos precozmente o truncados, comparado con los estudios no truncados.
- Sin embargo, el efecto estimado de nivolumab respecto a dacarbazina en el análisis interino permanece siendo clínicamente relevante considerando la sobreestimación estimada por Bassler. Desde un HR de 0.43 hasta uno de 0.60 si el estudio hubiera continuado.
- La expectativa de vida es corta para los pacientes con melanoma irresecable o metastásico, generalmente menor de 24 meses. Existe evidencia que sugiere que la mediana de la sobrevida con nivolumab podría ser superior a los 24 meses, mientras que con dacarbazina es de 8 a 10 meses, siendo este valor consistente con los estudios incluidos en esta evaluación.
- A pesar de este potencial beneficio que ofrece nivolumab sobre dacarbazina, las agencias evaluadoras han aprobado su uso y financiamiento, a condición de un descuento en su precio de adquisición, con el objeto de hacerla costo - efectiva. Es necesario en el contexto nacional obtener información pertinente que permita realizar la evaluación costo efectiva de este medicamento.



- Respecto a los eventos adversos asociados con nivolumab, la información procede de los tres ensayos. Pocas personas tratadas con nivolumab tuvieron eventos adversos relacionados con el tratamiento, particularmente de grado 3-4, que aquellos tratados con los comparadores en los tres ECAs.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba el uso de nivolumab para el tratamiento de pacientes con MM (irresecable o metastásico) según lo establecido en el anexo 1. La vigencia de este dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación.
- Asimismo, se establece que el efecto del uso de este medicamento se evaluará con datos de los pacientes que hayan recibido el tratamiento por el tiempo autorizado para determinar su impacto. Esta información servirá para una reevaluación del medicamento, incluyendo una evaluación económica al terminar la vigencia de este dictamen.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que luego de usado el tratamiento con nivolumab el médico tratante reporte los resultados clínicos obtenidos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, a los 3 y 6 meses después del tratamiento.

Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reporta por paciente

1. Sobrevida global
2. Evaluación del tumor según RECIST
3. Calidad de vida
4. Eventos adversos según la "Common Terminology Criteria for Adverse Events" del Instituto Nacional del Cáncer

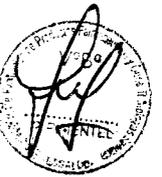


VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv048.
2. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2010 Jan;46(2), 270-283.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:7.
4. Kang S, Barnhill RL, Mihm MC Jr, et al. Melanoma risk in individuals with clinically atypical nevi. *Arch Dermatol* 1994; 130:999.
5. Gutierrez, C., E. Alarcon, R. Valle, and G. Calderón. Epidemiología del melanoma maligno en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú, 2000–2004 [Malignant melanoma epidemiology, National Institute of Neoplastic Diseases, Peru, 2000–2004]. *Folia Dermatol Peru* 2007. 18 (1):23–27.
6. Ramos W. Informe de situación del cáncer a nivel nacional. Informe No 60-2012-GT ENT-DVE-DSVSP/DGE. Lima: Dirección General de Epidemiología, Minsa; 2012.
7. Saiag P, Bosquet L, Guillot B, et al. Management of adult patients with cutaneous melanoma without distant metastasis. 2005 update of the French Standards, Options and Recommendations guidelines. Summary report. *Eur J Dermatol* 2007 Jul;17(4), 325-331.
8. Hauschild A, Rosien F, Lischner S. Surgical standards in the primary care of melanoma patients. *Onkologie* 2003 Jun;26(3), 218-222.
9. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364:2517-26.
10. Espinosa E, Grob JJ, Dummer R, Rutkowski P, Robert C, Gogas H, Kefford R, et al. Treatment algorithms in stage IV melanoma. *Am J Ther.* 2015 Jan-Feb;22(1):61-7.
11. FDA
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427716.htm>



12. Inserto de indicaciones de Nivolumab. Disponible en http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125554s019lbl.pdf
13. National Institute for Care and Health Excellence NICE. Melanoma: assessment and management. NICE guideline. Published: 29 July 2015. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources>
14. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5: v126-32.
15. National Institute for Care and Health Excellence NICE "Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma". Technology appraisal guidance. Published: 18 February 2016 [nice.org.uk/guidance/ta384](http://www.nice.org.uk/guidance/ta384).
16. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):320-30.
17. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. 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. *Lancet Oncol*. 2015 Apr;16(4):375-84.
18. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27:6199-206.
19. Protocolo del estudio CheckMate-066 disponible en <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1412082#t=article>.
20. Bassler D, Montori VM, Briel M, Glasziou P, Walter SD, Ramsay T, Guyatt G. Reflections on meta-analyses involving trials stopped early for benefit: is there a problem and if so, what is it? *Stat Methods Med Res*. 2013 Apr;22(2):159-68
21. Pocock S and White I. Trials stopped early: too good to be true? *Lancet* 1999; 353: 943-944.
22. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2010 Mar 24;303(12):1180-7.



23. Pan Canadian Oncology Drug Review. PCODR. Nivolumab (Opdivo) for Metastatic Melanoma. April 1, 2016.



ANEXO N° 1: condiciones de uso

La persona para ser considerada para recibir Nivolumab, ampollas de 10mg/ml (presentación: ampollas de 100mg/10ml y 40mg/4ml) debe de cumplir con los siguientes criterios clínicos los cuales deben estar acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico:

| | |
|--|--|
| Diagnostico o condición de salud | Melanoma avanzado (irresecable o metastásico) con o sin tratamiento sistémico previo* y ECOG 0-1, sin crisis visceral. |
| Grupo etario | Pacientes adultos mayores de 18 años |
| Tiempo máximo que el CFT puede autorizar el uso del medicamento | 6 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, 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 ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento | <ul style="list-style-type: none"> - Hemograma - Pruebas de función hepática y renal - Tomografía o resonancia magnética nuclear del tumor (evaluación según RECIST) - ECOG - Evaluación del perfil tiroideo - Eventos adversos según la <i>Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i> |
| Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el anexo 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016 | <ul style="list-style-type: none"> - 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 - Eventos adversos según la <i>CTCAE</i> - Pruebas de función hematológica, hepática y renal |

* Con tratamiento previo significa máximo una línea de tratamiento

