

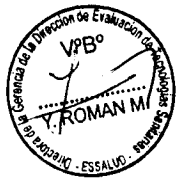


PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo



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



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 035–SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016**

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE IPILIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES
CON DIAGNÓSTICO DE MELANOMA MALIGNO CON ENFERMEDAD
METASTÁSICA O IRRESECCABLE, SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO**



**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

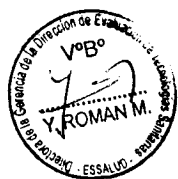


Mayo, 2016



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Román Morillo - Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
4. Patricia Pimentel Álvarez - Medica Oncóloga - Asesora Clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
5. Antonio Marty Quispe Gutiérrez – Médico consultor de la Sub Dirección de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD
6. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico de la Sub Dirección de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD
7. Manuel Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

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







FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

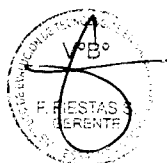
IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia de ipilimumab en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno con enfermedad metastásica o irresecable, sin tratamiento sistémico previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 035-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.

LISTA DE ABREVIATURAS

AVAC	Años de vida ajustados a la calidad
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DTIC	Quimioterapia a base de Dacarbazina
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
 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
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
 NGC	The National Guideline of Clearinghouse
RCEI	Razón de costo eficacia incremental
RS	Revisión Sistemática
SC	Subcutáneo
SLP	Sobrevida libre de progresión
TRO	Tasa de respuesta objetivo

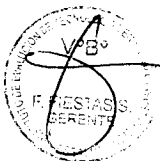
CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	1
II. INTRODUCCIÓN.....	3
A. ANTECEDENTES.....	3
B. GENERALIDADES.....	4
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: IPILIMUMAB.....	5
III. METODOLOGÍA.....	7
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	7
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	7
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	8
D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA.....	8
IV. RESULTADOS.....	9
A. GUÍAS CLÍNICAS.....	12
B. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS.....	14
C. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS.....	14
D. ENSAYOS CLÍNICOS.....	18
V. DISCUSIÓN.....	22
VI. CONCLUSIONES.....	24
VII. RECOMENDACIÓN.....	25
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	26



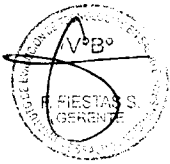
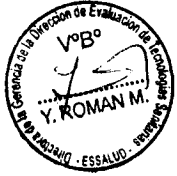
I. RESUMEN EJECUTIVO

- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad de ipilimumab como una alternativa de tratamiento para los pacientes con diagnóstico de melanoma maligno con enfermedad metastásica o irreseccable, sin tratamiento sistémico previo.
- En la actualidad, el manejo de los pacientes con melanoma maligno con enfermedad metastásica o irreseccable, sin tratamiento sistémico previo, se realiza con quimioterapia a base de dacarbazina (DTIC), tratamiento disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Sin embargo, la alta mortalidad de estos pacientes y la corta sobrevida de los mismos, aún en tratamiento con DTIC, ha hecho que la industria farmacéutica empiece la búsqueda de alternativas de tratamiento más efectivas y seguras. Precisamente, como un primer producto de una nueva línea de agentes inmunoterápicos Bristol-Myers Squibb ha desarrollado ipilimumab, el primer agente de inmunoterapia aprobado por la FDA para el manejo de los pacientes con esta enfermedad.
- Respondiendo al objetivo de este dictamen, se realizó una amplia búsqueda de evidencia 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 ipilimumab como un tratamiento más eficaz y seguro que DTIC en el manejo de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno metastásico o irreseccable, 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 ipilimumab en el tipo de pacientes de interés de esta evaluación. Así, se encontró un único ensayo clínico de fase III con resultados que sugieren que añadir ipilimumab a la quimioterapia con DTIC podría ofrecer una mayor eficacia en términos de sobrevida global, pero estos resultados fueron inconsistentes a través de las diferentes variables que medían la sobrevida global. Así, mientras que con indicadores como el riesgo instantáneo de muerte por cualquier causa y tasas de sobrevida global al segundo, cuarto y quinto año se evidencia una mayor sobrevida para el grupo DTIC/ipilimumab que para el grupo DTIC/placebo, cuando se mide el efecto en términos de diferencias de medianas y tasas de sobrevida global al primer y tercer año no se encuentran diferencias entre los grupos que recibieron DTIC/ipilimumab versus DTIC/placebo. Asimismo, no hubo diferencias respecto a variables intermedias como sobrevida libre de progresión.
- Con respecto a la seguridad de ipilimumab la evidencia sugiere que este medicamento se asocia con un mayor número de eventos adversos que los reportados con la quimioterapia a base de DTIC, los mismos que pueden ser lo



suficientemente severos como para llevar a los pacientes a discontinuar el tratamiento o causar muerte.

- Así, no se ha encontrado en la presente evaluación de tecnología sanitaria evidencia consistente que establezca cual es el beneficio neto que se pueda atribuir al ipilimumab con respecto a la quimioterapia en base a DTIC en pacientes con melanoma metastásico o irresecable sin tratamiento sistémico previo. Futuros ensayos clínicos que comparen directamente ipilimumab 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 ipilimumab como tratamiento para los pacientes con diagnóstico de melanoma maligno metastásico o irresecable, 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 ipilimumab para su uso en pacientes con diagnóstico de melanoma maligno con enfermedad metastásica o irreseccable, 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 N° 002-IETSI-ESSALUD-2015 (1), y el objetivo final es determinar el estado del arte sobre la eficacia y seguridad de ipilimumab en el escenario específico descrito a continuación.

La pregunta PICO originalmente propuesta por el Dr. Renzo Álvarez Barreda del Servicio de Oncología del Hospital Nacional "Carlos A. Seguí Escobedo" fue la siguiente:

P	<p>Población: Paciente con diagnóstico de Melanoma Maligno amelanocítico EC IIIA + Qx (amputación falange distal + Disección de ganglios de región axilar derecha) + inmunoterapia (interferón alfa) / Recurrencia región tenar mano derecha + Qx (exéresis)/ Qt (dacarbazina)/ Recurrencia de mano derecha + Qx (amputación mano derecha / aplicación hasta antebrazo derecho) / Recurrencia ganglionar axila derecha + Qx (disección radical de axila derecha) + rt / Progresión a nivel de la axila derecha</p> <p>Tipo histológico: Melanoma Maligno amelanocítico</p>
I	<p>Intervención: Ipilimumab a la dosis de 3 mg/kg administrados en forma intravenosa durante 90 minutos, cada 3 semanas, hasta un total de 4 dosis.</p>
C	<p>Comparador: No existe</p>
O	<p>Desenlaces clínicos primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayor Sobrevida Global • Control de la Enfermedad • Retraso de progresión • Sobrevida libre de progresión • Calidad de vida

Esta pregunta PICO inicial fue revisada por el equipo evaluador de tecnologías sanitarias del IETSI. Adicionalmente, se realizaron dos reuniones técnicas con los

médicos especialistas Dra. Patricia Pimentel Álvarez, Manuel Leiva Gálvez y Manuel Philco Salas. 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 validada en consenso fue la siguiente:

P	Población: Paciente con diagnóstico de Melanoma Maligno con enfermedad metastásica o irresecable, sin tratamiento sistémico previo.*
I	Intervención: Inmunoterapia con Ipilimumab**
C	Comparador: Quimioterapia a base de dacarbazina.***
O	Desenlaces clínicos primarios: <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Tasa de respuesta objetiva • Sobrevida libre de progresión • Calidad de vida • Eventos adversos

Notas técnicas:

* Se decidió ampliar la búsqueda a todos los melanomas malignos con enfermedad metastásica o irresecable y no circunscribirlo al subtipo melanocítico puesto que no sólo este tipo histológico podría beneficiarse del tratamiento con ipilimumab. Adicionalmente, cabe precisar que “sin tratamiento sistémico previo” se refiere al tratamiento sistémico de quimioterapia o bioquimioterapia

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

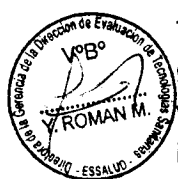
*** En cuando al comparador se decidió incluir la quimioterapia a base de dacarbazina por cuanto ésta constituye la terapia de elección para la población de estudio y porque la misma efectivamente se encuentra disponible dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud.

B. GENERALIDADES

La creciente incidencia de melanomas a nivel mundial representa un problema de salud pública. Esta incidencia no sólo ha aumentado continuamente en las últimas décadas sino que también su mortalidad, que se ha incrementado en relación a otros tipos de cáncer (2). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) anualmente más de 60000 pacientes fallecen por cáncer de piel, de los cuales un 80% son causadas por melanomas (3). Lamentablemente, y a pesar de los avances continuos de la medicina

moderna, la demanda por un tratamiento efectivo para los casos de melanoma metastásico o irresecable aún sigue insatisfecha (4). De hecho, la quimioterapia a base de dacarbazina (DTIC) y otras drogas citotóxicas, que es actualmente el tratamiento de elección, ofrece como beneficio una sobrevida media de 7-9 meses y una probabilidad de sobrevida a los 5 años del 5-10% (5).

Como alternativas a DTIC a la fecha se han estudiado diferentes tipos de tratamiento. Originalmente, se ensayaron dosis altas de interleuquina 2 y quimioterapia a base de platino. No obstante, luego haber mostrado resultados prometedores con remisiones durables en grupos selectos de pacientes (6), las tasas de respuesta terapéutica resultaron ser muy pobres, particularmente en el caso de los pacientes que recibieron quimioterapia a base de platino, la cual demostró ser menos activa que lo originalmente reportado (7). Ante esta realidad, sobre todo en los últimos años, la industria farmacéutica viene realizando una inversión considerable en el desarrollo de nuevas generaciones de drogas con diferentes principios activos, algunas como ipilimumab vienen reportando resultados prometedores como es el caso de los agentes inmunoterápicos.



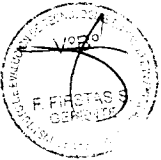
Ipilimumab, es un anticuerpo monoclonal totalmente humano, que actúa inhibiendo el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4, por su acrónimo en inglés), el cual al ser estimulado inhibe la función del linfocito T, contribuyendo con ello a promover la inmunidad antitumoral (8). En el año 2010 ipilimumab, que es el primer fármaco de toda una nueva generación de agentes inmunoterápicos, fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos para el manejo de pacientes con melanoma avanzado previamente tratado. Desde entonces su eficacia ha sido estudiada en una importante variedad de ensayos clínicos, tanto como monoterapia (9-11) y como coadyuvante de otros agentes (12, 13), incluyendo candidatos a vacunas (13, 14). Sin embargo, aún son muy pocos los ensayos clínicos fase III que demuestren su eficacia en el manejo de pacientes con melanoma metastásico o irresecable comparada con regímenes de tratamiento estándar, como DTIC. Precisamente, con el objeto de responder a esta pregunta, se realiza la presente evaluación.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: IPILIMUMAB

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une al antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), que es una molécula que se expresa en las células T y juega un rol crítico en la regulación de la respuesta inmune natural. Como tal, Ipilimumab fue diseñado para bloquear la actividad de la CTLA-4 y con ello aumentar y prolongar la respuesta inmune de células T y, como consecuencia, mantener la respuesta inmune contra las células cancerosas.

El producto farmacéutico ipilimumab es elaborado, patentado y comercializado por el laboratorio Bristol-Myers Squibb como Yervoy®, estando disponible en viales de 100 ml (5 mg/ml), con una dosis recomendada de 3 mg por kilogramo de peso corporal (mg/kg) a administrarse por la vía endovenosa durante un período de 90 minutos cada 3 semanas por un total de 4 ciclos. Como tal fue aprobado por la FDA por primera vez el 18 de agosto del año 2010, mediante el mecanismo de aprobación prioritaria, para tratar los casos de melanoma avanzado (metastásico o irreseccable) previamente tratados, consiguiendo la aprobación por el mecanismo de aprobación regular el 28 de marzo del 2011. Sin embargo, su aprobación fue extendida el 28 de octubre del año 2015 para su uso como terapia adyuvante en pacientes que estén en alto riesgo de desarrollar recurrencia de melanoma después de cirugía.



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:

- Medline/Pubmed
- Embase
- Scopus
- Web of Science
- The Cochrane Library
- Health System Evidence
- Translating Research into Practice (TRIP Database)
- The Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft (LBI-HTA) de Austria
- The American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- The National Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos
- The National Guideline Clearinghouse (NCG) de los Estados Unidos
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido
- The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- The Scottish Medicines Consortium (SMC)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)



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:

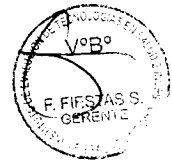
- Melanoma
 - Melanoma
 - Malignant Melanoma
 - Malignant Melanomas
 - Melanoma, Malignant
 - Melanomas, Malignant
- Metastasis
 - Metastasis
 - Malignant
 - Advanced

- Secondary
- Ipilimumab
 - Ipilimumab
 - MDX-CTLA-4
 - Yervoy
 - MDX 010
 - MDX010
 - MDX-010
 - CTLA-4 Antigen/antagonists & inhibitors
- 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 primariamente orientada a identificar ensayos clínicos que incluyeran pacientes con diagnóstico de melanoma, en estadios avanzados de su enfermedad, que hayan sido expuestos de manera aleatoria a un régimen a base de ipilimumab en comparación con quimioterapia. Adicionalmente, se buscaron guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) y evaluaciones de tecnología que evaluaran a ipilimumab en el marco de nuestra PICO de interés. Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo, considerándose elegibles aquellos registrados en la página de www.clinicaltrials.gov de los Estados Unidos.

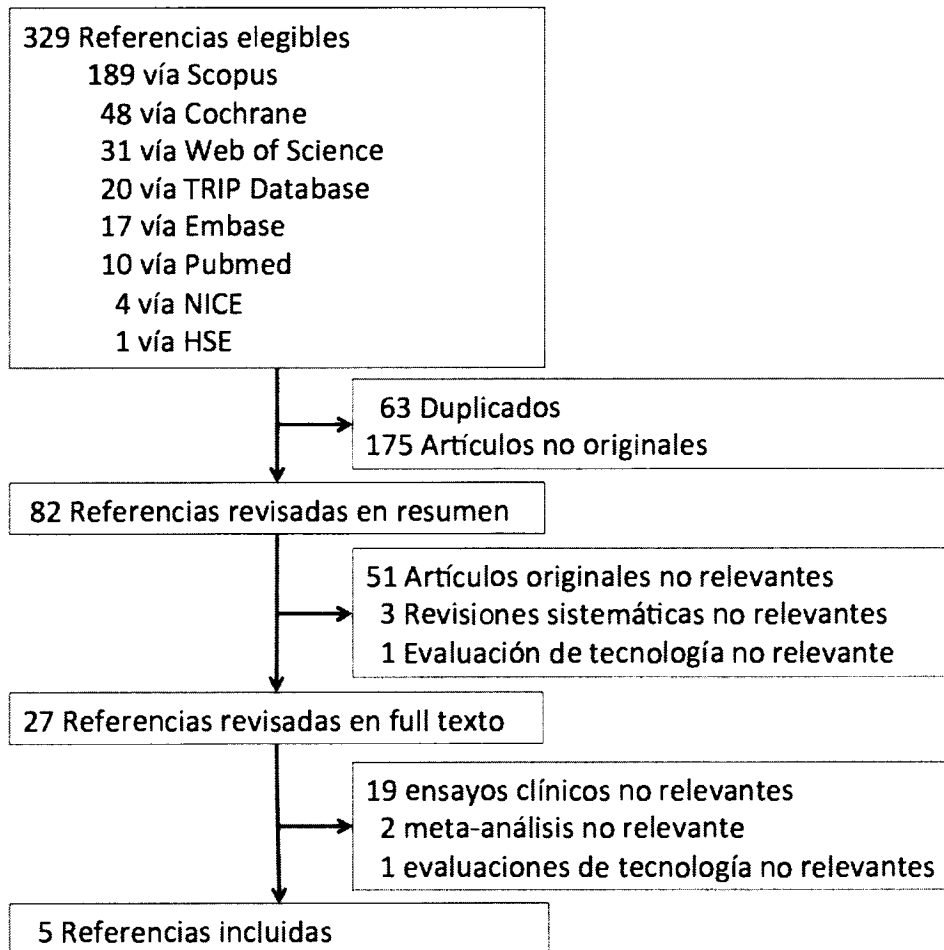


D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

La literatura fue inicialmente seleccionada según su relevancia de acuerdo al título y resumen (cuando éste estuvo disponible). Posteriormente, si el artículo era relevante, se identificó el texto completo para su posterior evaluación y extracción de datos. La evaluación de cada artículo seleccionado permitió la respectiva extracción de datos según lo mostrado en las matrices correspondientes.

IV. RESULTADOS

El siguiente flujograma muestra la selección de la literatura:



En resumen, luego de revisar un total de 329 referencias resultados de nuestra búsqueda bibliográfica, logramos filtrar 27 estudios relevantes para nuestra pregunta PICO de interés (Tabla 1), de los cuales sólo 5 fueron finalmente seleccionados para nuestro análisis toda vez que constituían referencias que respondían a la pregunta PICO de interés de este dictamen, incluyendo 1 ensayo clínico, 2 guías clínicas y 2 evaluaciones de tecnología (Tabla 2).

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

Fuente	Tipo de artículo	# de artículos	Artículos tamizados	Artículos seleccionados	Comentarios
Scopus	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	189	5	0	5 referencias fueron excluidas por tratarse de ensayos clínicos o revisiones sistemáticas duplicadas o no relevantes.
Cochrane Library	Artículos originales o revisiones sistemáticas	48	18	0	18 referencias fueron excluidas por tratarse de ensayos clínicos o revisiones sistemáticas duplicadas o no relevantes.
Web of Science	Artículos originales o revisiones sistemáticas	31	25	0	25 referencias fueron excluidas por tratarse de ensayos clínicos o revisiones sistemáticas duplicadas o no relevantes.
TRIP Database	Artículos originales o revisiones sistemáticas	20	4	0	4 referencias fueron excluidas por tratarse de ensayos clínicos o revisiones sistemáticas duplicadas o no relevantes.
Embase	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	17	15	0	15 referencias fueron excluidas por tratarse de ensayos clínicos o revisiones sistemáticas duplicadas o no relevantes.
Pubmed	Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas	10	10	1 Ensayo clínico Fase 3	9 referencias fueron excluidas por tratarse de ensayos clínicos o revisiones sistemáticas duplicadas o no relevantes.



Fuente	Tipo de artículo	# de artículos	Artículos tamizados	Artículos seleccionados	Comentarios
NICE	Guía de práctica clínica o evaluaciones de tecnología	4	4	1 Guía 2 Evaluación de tecnología	1 referencia fue excluida por tratarse de una evaluación de tecnología no relevante.
NCCN	Guía de práctica clínica o evaluaciones de tecnología	1	1	1 Guía	
HSE	Evaluación de tecnología	1	1	0	1 referencia fue excluida por tratarse de una evaluación de tecnología no relevante.

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

Tabla 2: Información los documentos finalmente seleccionados

Documento identificado	N	Conflicto de interés *	Seguimiento (Semanas)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)
Ref. 21	NA	No	NA	Sobrevida global SLP TRO Eventos adversos	NA
Ref. 22	NA	No	NA	Sobrevida global SLP TRO Eventos adversos	NA
Ref. 27	NA	No	NA	Sobrevida global SLP TRO Calidad de vida	NA

Documento identificado	N	Conflicto de interés *	Seguimiento (Semanas)	Outcome o variable desenlace	Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)
				Eventos adversos	
Ref. 28	NA	No	NA	Sobrevida global SLP TRO Eventos adversos	NA
Ref. 29	687	Sí	~5 años	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta objetiva Eventos adversos	Pirexia (36.8% vs. 9.2%) Elevación de los niveles de la alanina aminotransferasa (33.2% vs. 5.6%), Elevación de los niveles de la aspartato aminotransferasa (29.1% vs. 5.6%), Diarrea (36.4% vs. 24.7%) Prurito (29.6% vs. 8.8%) Rash (24.7% vs. 6.8%).

*Es decir, si el estudio fue financiado por Bristol-Myers Squibb, el laboratorio que es dueña de la patente de ipilimumab.

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

A. GUÍAS CLÍNICAS

Al realizar la búsqueda amplia de guías de práctica clínica en Google Académico, así como en las bases de datos revisadas se encontró una guía de práctica clínica disponible, la cual fue elaborada por NICE del Reino Unido. Esta última es una actualización que representa el más reciente consenso de los expertos en melanoma avanzado a nivel mundial por lo que a continuación resumiremos lo que plantea esta guía y que es específicamente relevante para nuestra pregunta PICO de interés.

Guía NICE para la evaluación y manejo de melanomas, 2015 (15). Según esta guía (NICE NG 14), ipilimumab constituye una opción de tratamiento para los adultos con melanoma avanzado (metastásico o irsecable) tanto no tratados previamente (es decir, como primera línea de tratamiento), como tratados previamente (como segunda línea de tratamiento), pero en ambos casos sólo si el fabricante oferta ipilimumab con el

descuento confidencial ofrecido al Departamento de Salud del Reino Unido dentro del esquema de acceso para los pacientes. Al respecto, cabe precisar que NICE basa su recomendación en las evaluaciones de tecnología TA268 (ipilimumab para melanoma avanzado tratados previamente) y TA319 (ipilimumab para melanoma avanzado no tratados previamente). Debido a la relevancia para la pregunta PICO de este dictamen, el documento de ETS que evaluó ipilimumab en pacientes no tratados previamente, será resumido en la sección de evaluaciones de tecnología de este dictamen. Asimismo, cabe resaltar que NICE recomienda otras alternativas de tratamiento para los casos de pacientes con melanoma metastásico o irresecable positivos a la mutación BRAF V600 siempre bajo el supuesto de que el fabricante realizará el descuento acordado en el esquema de acceso de los pacientes. Además, la guía NICE recomienda considerar el tratamiento con DTIC en el caso de los pacientes con melanoma metastásico o irresecable para los que la inmunoterapia o la terapia dirigida no representan una opción.



Respecto a la relevancia de esta guía para nuestra pregunta PICO de interés es importante destacar que la misma considera las siguientes conclusiones: 1) NICE recomienda ipilimumab solo con el descuento sobre el precio acordado de manera confidencial con el fabricante, lo que indica que aún para la capacidad de pago de un país desarrollado como es el Reino Unido, el beneficio que se puede atribuir al ipilimumab no justifica el precio propuesto por el fabricante; 2) ipilimumab no representa una opción de tratamiento para los pacientes con melanoma avanzado BRAF V600 positivos (los cuales representan el ~45% de todos los melanomas), para los cuales existirían otras alternativas.



Guía NCCN para la evaluación y manejo de melanomas, 2016 (16). Según esta guía, cuya versión 2016 actualmente se encuentra en revisión, ipilimumab constituye una alternativa de tratamiento recomendable para adultos con melanoma avanzado (metastásico o irresecable) no tratado previamente como recomendación de categoría 2B (recomendación basada en bajo nivel de evidencia, pero que existe consenso NCCN de que la intervención es apropiada). En esta guía, el comité evaluador precisó que: 1) si bien según la mejor evidencia disponible (incluyendo el estudio CA184-024) ipilimumab se asocia con una mejora de la supervivencia libre de progresión, no existen reportes que den cuenta que este tratamiento provee algún beneficio en términos de supervivencia global; 2) que la evidencia generada por el estudio CA184-024 no puede extrapolarse a los pacientes cuyos nódulos centinela metastásicos son ≤ 1 mm o a los pacientes que no fueron sometidos a una disección completa de los nódulos linfáticos metastásicos, dado que estos pacientes fueron excluidos de dicho ensayo clínico; 3) que el tratamiento con ipilimumab a dosis de 10mg/kg se ha asociado a un aumento en la incidencia de eventos adversos serios hasta en el 52% de los casos lo cual obliga a discontinuar el tratamiento y que en el 1% de los casos puede causar la muerte. Por ello, esta guía recomienda que la decisión de usar ipilimumab debe realizarse en base a un análisis individual de cada caso dado la alta tasa de eventos adversos serios.



Respecto a la relevancia de esta guía para nuestra pregunta PICO de interés se destaca que no sólo incluye las mismas evidencias que se han identificado como relevantes en la presente evaluación, sino que llega a tres conclusiones de especial interés para nuestro dictamen: 1) que no existe evidencia de que ipilimumab incremente la sobrevida global los pacientes con melanoma metastásico o irresecable, sin tratamiento sistémico previo; 2) que ipilimumab es un medicamento poco tolerable por la alta frecuencia de eventos adversos que produce ; 3) que comparado con la terapia de elección a base de DTIC, ipilimumab difícilmente puede representar un tratamiento costo-efectivo.

B. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS

La búsqueda de la literatura identificó dos meta-análisis potencialmente relevantes para la pregunta PICO de interés de este dictamen (Dequen et al., 2012 (17) y Feng et al., 2013 (18)). Sin embargo, luego de la revisión de la versión completa se determinó que la pregunta de la revisión no concordaba con la pregunta PICO de interés de la presente evaluación de tecnología, aunque dos estudios incluidos en estas revisiones si eran de relevancia para la presente evaluación (Hodi et al (19) y Hersh et al (20)). Estos dos estudios serán resumidos como parte de las evidencias presentadas en la evaluación de ETS de NICE en la siguiente sección de evaluación de tecnologías.

C. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS

Al realizar la búsqueda amplia de evaluaciones de tecnologías se encontraron cuatro ETSs, de las cuales sólo una, elaborada el año 2014 por NICE del Reino Unido, permitía responder a la pregunta PICO de interés de este dictamen. A continuación, se resume las conclusiones de dicha evaluación.

NICE technology appraisal TA319: Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma, 2014 (22). Según esta evaluación de tecnología, luego de analizar integralmente toda la evidencia presentada por el fabricante de ipilimumab, la cual incluyó resultados de cuatro ensayos clínicos (CA184-024, MDX010-08, BREAK-3 and BRIM-3), dos estudios observacionales retrospectivos, una revisión sistemática de cuatro ensayos clínicos que analizaron ipilimumab como monoterapia (Hersh et al., 2011, CA184-004, CA184-022 and MDX010-020), NICE decidió "recomendar ipilimumab, dentro del marco de su autorización de comercialización, como una opción para el tratamiento de adultos con melanoma avanzado (metastásico o irresecable) no tratado previamente, sólo si el fabricante proporciona ipilimumab con el descuento acordado dentro del esquema de acceso para los pacientes previamente acordado". En esta evaluación el fabricante presentó como principal evidencia el estudio CA184-024, cuyo principal hallazgo fue encontrar una diferencia en las medianas de sobrevida global de 2.1 meses en pacientes con melanoma avanzado no tratados previamente, de 9.1 meses con DTIC solo a 11.2

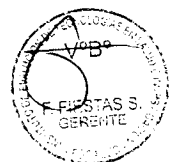
meses con ipilimumab combinado con DTIC. Ahora dado que dicho estudio constituye el único ensayo clínico fase III que responde, aunque de manera indirecta, a la pregunta PICO de interés de este dictamen, el mismo será analizado en extenso en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen. Un segundo estudio que será revisado porque contribuye también con evidencia indirecta a la pregunta PICO de interés, es el estudio Hersh et al., 2011 (20). Al respecto es importante precisar que este estudio fue clasificado como de evidencia indirecta porque se trata de un estudio de fase II con un tamaño de muestra muy pequeño y, por ende, sin el poder de estudio suficiente como para poder sacar mayores conclusiones con respecto a las variables desenlace de interés de este dictamen. Por lo tanto, se menciona brevemente como parte de la evidencia utilizada por NICE. Sin embargo, este ensayo de fase II, al no tener poder suficiente y no evaluar de forma directa la comparación de interés (i.e., ipilimumab vs. dacarbazina) no se traduce como evidencia para el presente dictamen y por lo tanto no se detalla en la sección de ensayos clínicos.



Así, Hersh et al., (2011) comparó la eficacia y seguridad de ipilimumab combinado con DTIC (n, 36) vs. Ipilimumab solo (n, 40), en un ensayo fase II, aleatorizado y abierto. Ipilimumab fue administrado por la vía endovenosa durante 90 minutos cada tres semanas con un total de cuatro dosis de 3 mg/kg en total, ya sea sólo o combinado con DTIC a dosis de 250 mg/m² por cinco días consecutivos cada tres semanas hasta un máximo de seis ciclos. Aquellos pacientes que no respondían a la monoterapia con ipilimumab podían cruzar al otro grupo y recibir el tratamiento combinado. Este estudio se diseñó para comparar el beneficio adicional que confiere DTIC a la monoterapia con ipilimumab.



Respecto a la eficacia del estudio de Hersh et al, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para el desenlace principal, es decir, en las tasas de respuesta objetiva entre los grupos ipilimumab/DTIC e ipilimumab como monoterapia (14.3% vs. 5.4%; IC al 95%, 4.8% a 30.3% vs. 0.7% a 18.2%; valor p >0.05). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida global de los pacientes al segundo año (24% vs. 21%) y tercer año (20% vs. 9%) del seguimiento, ni en términos de la mediana de sobrevida global (14.3 meses vs. 11.4 meses; HR de sobrevida, 0.75; IC al 95%, 0.45 a 1.24; valor p, >0.05). Aunque sí encontraron diferencias entre los grupos ipilimumab/DTIC e ipilimumab en términos de tasas de sobrevida global al primer año del seguimiento (62% vs. 45%; valor p, <0.05; notar que el valor p exacto no es reportado por los autores), lo que sugiere que la adición de DTIC a ipilimumab se asocia a una mejora en la sobrevida global de los pacientes con melanoma avanzado, en comparación al tratamiento con ipilimumab como monoterapia; pero solo durante el primer año de seguimiento.



Respecto a la seguridad, en este estudio se reportó que el 100% de los pacientes de ambos grupos experimentaron al menos un evento adverso, mientras que el 81% presentaron al menos un evento adverso específicamente asociado al tratamiento. Al analizar los eventos adversos relacionados al sistema inmune, se encontró que tanto

los eventos de cualquier grado de severidad (65.7% vs. 53.8%) como los eventos de grado severidad 3 o mayor (17.1% vs. 7.7%) fueron más frecuentes en el grupo ipilimumab/DTIC que en el grupo ipilimumab. Los eventos adversos de grado 1 o 2 que fueron más frecuentes en el grupo ipilimumab/DTIC que en el grupo ipilimumab fueron: náuseas (54.3% vs. 28.2%), fatiga (42.9% vs. 25.6%), anorexia (28.6% vs. 12.8%), diarrea (25.7% vs. 20.5%) y pirexia (17.1% vs. 10.3%). Mientras que por el contrario los eventos adversos de grado 1 o 2 que fueron menos frecuentes en el grupo ipilimumab/DTIC que en el grupo ipilimumab fueron: rash (20.0% vs. 25.6%), escalofríos (22.9% vs. 23.1%) y prurito (20.0% vs. 23.1%). En el caso de los eventos adversos de grado 3 o 4, aquellos que fueron más frecuentes en el grupo ipilimumab/DTIC que en el grupo ipilimumab fueron: fatiga (5.7% vs. 0.0%), náuseas (2.9% vs. 0.0%) y pirexia (2.9% vs. 0.0%). Al respecto cabe precisar que en el grupo ipilimumab/DTIC se registró un caso de colitis refractaria a esteroides que requirió una colectomía con ileostomía, el paciente luego falleció por complicaciones infecciosas (por lo que no fue reportado como asociado al tratamiento). Estos resultados sugieren que la combinación ipilimumab/DTIC genera más efectos adversos que el ipilimumab solo.



Como parte de la información de costo efectividad de la ETS, el fabricante reportó que el precio de venta en el Reino Unido de ipilimumab (septiembre 2012) en viales de 10 ml (5 mg/ml) era de £3,750 mientras que en viales de 40 ml (5 mg/ml) era de £15,000. Considerando este precio, para un paciente de 70 Kg se necesitaría 250 mg de ipilimumab (un vial de 300 mg más un vial de 50 mg), ascendiendo el costo total de un tratamiento a £75,000, sin incluir costos administrativos. Debido a ello, el fabricante aceptó a realizar un descuento confidencial sobre el precio de lista, a fin de que la adquisición de este medicamento resultase costo-efectiva, y no represente una carga administrativa insostenible para el Departamento de Salud del Reino Unido.



Adicionalmente, es importante destacar que en esta evaluación de tecnología (Reino Unido, 2014) el fabricante mantuvo el mismo precio de venta reportado en la evaluación de tecnología anterior (Reino Unido, 2012), que fue de £3,750 por cada vial de 10 ml (5 mg/ml) o £15,000 por cada vial de 40 ml (5 mg/ml), por lo que al igual que en la evaluación anterior se condicionó su aprobación a que el fabricante realice (confidencialmente) un descuento sustancial sobre el precio de lista. El mismo precio luego fue utilizado por el fabricante para estimar con los datos del estudio CA184-024, comparando ipilimumab con DTIC, una razón de costo efectividad incremental (ICER) de £31 559 por año de vida ajustado a la calidad (QALY) ganado. Más aún, después de llevar a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico, el fabricante reportó a NICE que la probabilidad de que ipilimumab sea costo-efectivo comparado con DTIC es del 96% cuando se utiliza un ICER de £50,000 por AVAC ganado como RCEI máxima aceptable. Utilizando la misma metodología el fabricante reportó una probabilidad del 40% de que ipilimumab ser costo-efectiva comparada con DTIC cuando el RCEI máximo aceptable se fijaba a £30,000 por AVAC ganado, y que en el escenario más pesimista la RCEI atribuible a ipilimumab en comparación con DTIC sería de £49,579 por AVAC ganado. Con esto se pone en evidencia que aún para un país con gran capacidad adquisitiva



como el Reino Unido, el uso de ipilimumab no constituye una tecnología costo-efectiva al precio propuesto por el fabricante.

Luego de revisar toda la evidencia presentada por el fabricante, NICE llegó a una serie de conclusiones de las cuales, en el ámbito de la pregunta PICO de interés de este dictamen, consideramos pertinente resaltar las siguientes: 1) el fabricante no presentó ninguna evidencia que compare directamente la eficacia de ipilimumab como monoterapia con DTIC; 2) los estudios CA184-024 y MDX010-08 no son comparables dado que existían diferencias tanto en las dosis de ipilimumab utilizadas (cada 4 semanas vs. cada 3 semanas, respectivamente), como diferencias importantes de diseño y características de los pacientes enrolados; 3) contrario a la hipótesis de equivalencia planteada por el fabricante entre las dosis de ipilimumab de 3 mg/kg y 10 mg/kg, la evidencia presentada (sobre ipilimumab 3 mg/kg en los estudios MDX010-020 y CA184-022, y sobre ipilimumab 10 mg/kg en los estudios CA184-007, CA184-008 y CA184-022) sugieren que tanto la tasa de respuesta global (valor p, <0.05) como la sobrevida global de los pacientes fue mejor con la dosis de 10 mg/kg que con la dosis de 3 mg/kg, aunque para este último desenlace la mejora no fue estadísticamente significativa (HR de muerte, 0.88; IC al 95%, 0.59 a 1.29), con efectos adversos de grado 3 o 4 más frecuentemente reportados con la dosis más alta; 4) que la hipótesis de equivalencia entre ipilimumab/DTIC y la monoterapia con ipilimumab planteada por el fabricante no tenía sustento en el estudio MDX010-08, ya que este estudio no tenía poder suficiente para demostrar diferencias en la sobrevida global (RH de muerte, 0.75; IC al 95%, 0.45 a 1.24); 5) en el análisis de costo efectividad de ipilimumab original, el fabricante subestimó injustificadamente el ICER atribuible a ipilimumab en comparación con DTIC (según el análisis revisado por los evaluadores de NICE el ICER era sustancialmente más alto que lo estimado por el fabricante); 6) que el comité tomó en consideración el hecho de que el melanoma avanzado (metastásico o irreseccable) es una condición que merma sustancialmente la calidad de vida de los pacientes y que es una enfermedad incurable que limita sustancialmente la sobrevida de los pacientes; 7) que el comité tomó en consideración la opinión de los médicos especialistas, organizaciones de pacientes y proveedores quienes opinaron que DTIC, como actual tratamiento de elección de primera línea, no ofrecería mayor beneficio en términos de sobrevida global, aunque es importante que esta opinión no fue sustentada con evidencia empírica; 8) el comité aceptó como plausibles los estimados corregidos de costo efectividad atribuibles a ipilimumab comparados con DTIC (£47 900 por AVAC ganado); 9) que el comité tomó en consideración que en los últimos años se ha avanzado muy poco en el manejo de los pacientes con melanoma avanzado y que ipilimumab podría ser la primera innovación disponible en años, en términos de alternativas de tratamiento, para una enfermedad con una gran demanda terapéutica insatisfecha; 10) que según los evaluadores de NICE, ipilimumab cumple con los criterios para ser clasificado como un tratamiento para el final de la vida.¹

¹ Consideraciones NICE para considerar un tratamiento como un tratamiento para el final de la vida: i) Que la expectativa de vida sea menor de 24 meses; ii) que el tratamiento ofrezca una ganancia de al menos 3

Finalmente, respecto a la relevancia de esta ETS para la pregunta PICO de interés, podemos concluir lo siguiente: 1) que según los evaluadores de NICE, quienes basaron sus conclusiones primariamente en los hallazgos del estudio CA184-024, el beneficio atribuible ipilimumab adicional a quimioterapia (DTIC) en pacientes con melanoma avanzado sin tratamiento previo en términos de sobrevida global fue de ~2.1 meses aunque con un mayor riesgo de discontinuación por efectos adversos, sin que se haya estudiado aún su beneficio neto frente a esta quimioterapia; 2) que el costo de ipilimumab comparado con quimioterapia, aún para un país con gran poder adquisitivo como el Reino Unido, es demasiado alto; 3) que si bien la NICE aprobó ipilimumab como un tratamiento para el final de la vida en el Reino Unido, éste lo hizo luego de conseguir un descuento sustancial acordado confidencialmente con el fabricante y bajo un contexto económico que no es extrapolable a la realidad de un país de medianos ingresos como el Perú; 4) la evidencia revisada por NICE si bien puede considerarse como un antecedente importante, no responde de manera directa a la pregunta PICO de interés, y que la misma tiene una serie de limitaciones que no permiten extrapolar sus resultados a la población de interés.



D. ENSAYOS CLÍNICOS

Luego de una amplia búsqueda de ensayos clínicos de fase III, se encontraron dos ensayos (MDX010-20 y CA184-024), de los cuales ninguno responde a nuestra pregunta PICO de interés de manera directa. Sin embargo, dado que de manera indirecta el ensayo de fase III CA184-024 responde a la pregunta PICO de interés de este dictamen, el mismo será resumido en detalle a continuación:

Maio et al, 2015 (23). Este ensayo clínico fase III (CA184-024), aleatorizado (1:1), controlado, doble ciego, multicéntrico (125 centros en 13 países) responde indirectamente a la pregunta PICO de interés de esta evaluación dado que no se comparó ipilimumab vs. DTIC, pero sí comparó el efecto terapéutico de DTIC (850 mg/m²) combinado con ipilimumab (10 mg/kg) versus DTIC (850 mg/m²) más placebo administrada en las semanas 1, 4, 7 y 10 seguida por DTIC cada 3 semanas hasta la semana 22. Adicionalmente, se debe aclarar que se excluyeron a priori a todos los pacientes con metástasis cerebral o con enfermedad autoinmune. En cuanto al tamaño de muestra en este estudio, se enrolaron 681 pacientes, de los que 502 fueron aleatorizados, mientras que los otros 179 fueron excluidos por no cumplir los criterios de selección (n, 144), rechazar el consentimiento informado (n, 25), fallecer antes de recibir el tratamiento en estudio (n, 3) y otras causas (n, 7). De los 502 participantes (población incluida en el análisis de intención a tratar), 250 fueron asignados al grupo DTIC/ipilimumab y 252 al grupo DTIC/placebo, resultando ambos grupos balanceados

meses de sobrevida global; que existan menos de 1000 pacientes que requieran en todo el Reino Unido que requieran dicho tratamiento.

según edad, género, raza, metastásico, estatus funcional ECOG (0 y 1) y niveles de LDH.

Con respecto a la eficacia del tratamiento (n, 502) este estudio reportó que no se encontraron diferencias significativas en las medianas de supervivencia global de los grupos DTIC/ipilimumab y DTIC/placebo (11.2 vs. 9.1 meses; IC al 95%, 9.5 a 13.8 vs. 7.8 vs. 10.5 meses; valor p , >0.05). Sin embargo, al comparar el riesgo de muerte en ambos grupos sí se encontraron diferencias significativas en favor al grupo DTIC/ipilimumab (RH de muerte, 0.69; IC al 95%, 0.57 al 0.84; valor p , <0.001). No obstante, al comparar las tasas de supervivencia global del grupo DTIC/ipilimumab con las del grupo DTIC/placebo en cada año de seguimiento se puede apreciar que el efecto no fue consistente a lo largo del tiempo dado que sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas al segundo, cuarto y quinto año del seguimiento, pero no al primer y tercer año de seguimiento (Tabla 3). Además, los análisis no tomaron en cuenta un ajuste del alfa (Error tipo 1) por comparaciones múltiples. Estos resultados sugieren que el efecto real del adicionar ipilimumab a DTIC es aún controversial, y debe ser confirmado en estudios de mayor poder estadístico para mayor precisión de las estimaciones, tomando en cuenta las comparaciones múltiples de desenlaces de supervivencia por cada año de seguimiento.



Tabla 3: Estimados de Tasa de Supervivencia por año de seguimiento

Año de seguimiento	Tasa de Supervivencia (IC al 95%)		Valor p
	Ipilimumab/DTIC	Placebo/DTIC	
Primer año	47.6% (41.2% vs. 53.7%)	36.4% (30.4% a 42.4%)	>0.05
Segundo año	28.9% (23.3% a 34.7%)	17.8% (13.3% a 22.8%)	<0.05
Tercer año	21.3% (16.3% a 26.6%)	12.1% (8.4% a 16.5%)	>0.05
Cuarto año	19.1% (14.4% a 24.3%)	9.7% (6.4% a 13.7%)	<0.05
Quinto año	18.2% 13.6% a 23.4%	8.8% (5.7% a 12.8%)	<0.05

Fuente: Elaboración propia a partir de los resultados del estudio CA184-024.

Adicionalmente, al analizar las curvas de supervivencia los investigadores reportaron que se registró un plateau en las curvas de supervivencia que empezó al ~3 año del seguimiento, a partir del cual la progresión de la reducción de las tasas de supervivencia fue prácticamente nula. De manera similar, las comparaciones en términos de supervivencia libre de progresión, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos DTIC/ipilimumab y DTIC/placebo (2.8 vs. 2.6 meses; valor p , >0.05); sin embargo, los investigadores encontraron diferencias en el riesgo de progresión de enfermedad que favorecieron al grupo en DTIC/ipilimumab (RH, 0.76; IC al 95%, 0.63 a 0.93; valor p , 0.0064). Asimismo, al comparar los indicadores secundarios de respuesta

al tratamiento, encontraron diferencias estadísticamente significativas, aunque modestas, tanto en las tasas de respuesta objetiva (15.2% vs. 10.3%; valor p , 0.03) como en las medianas de la duración de esta respuesta (19.3 vs. 8.1 meses; valor p , 0.03) favorables a DTIC/ipilimumab; aunque no se encontraron diferencias en términos de las tasas de control de la enfermedad (que incluían la respuesta parcial y completa), tiempo de respuesta o en las escalas de función o síntomas propuestas por la Organización para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC-QLQ-C30) entre ambos grupos. Adicionalmente, los investigadores reportaron que utilizando los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud, encontraron que un 50% de los participantes enrolados en el grupo DTIC/ipilimumab (n , 40) alcanzaron una respuesta objetiva a los cinco años, incluyendo tres pacientes (7.5%) que alcanzaron una respuesta completa y 17 (42.5%) lograron una respuesta parcial; mientras que en el grupo DTIC/placebo (n , 20), el 35% de los pacientes alcanzaron una respuesta parcial (n , 7/20) y ninguno una respuesta completa, para una respuesta terapéutica objetiva significativamente favorable al tratamiento con ipilimumab (50% vs. 35%; valor p , <0.05). Según los mismos criterios, menos pacientes alcanzaron una enfermedad estable en el grupo ipilimumab/DTIC que en el grupo placebo/DTIC (27.5% vs. 40%; valor p , <0.05). Por el contrario, no se encontraron diferencias en términos de la proporción de pacientes que progresaron su enfermedad a pesar del tratamiento (17.5% vs. 15%; valor p , >0.05). Así, con todos estos resultados poco consistentes respecto a la eficacia que se pueda atribuir al ipilimumab queda aún poco claro establecer cuál es el beneficio clínicamente relevante desde la perspectiva del paciente que este medicamento puede ofrecer sobre lo que ya ofrece el DTIC.

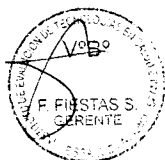
Con respecto a la seguridad del tratamiento, en el análisis interino publicado por Robert et al (24) se reportó que en general se produjeron significativamente (valores p exactos no reportados pero descritos como significativos si eran <0.05) más eventos adversos (de cualquier grado de severidad) en el grupo de DTIC/ipilimumab que en el grupo DTIC/placebo, siendo los más frecuentes: pirexia (36.8% vs. 9.2%), elevación de los niveles de la alanina aminotransferasa ([ALT], 33.2% vs. 5.6%), elevación de los niveles de la aspartato aminotransferasa ([AST], 29.1% vs. 5.6%), diarrea (36.4% vs. 24.7%), prurito (29.6% vs. 8.8%) y rash (24.7% vs. 6.8%). Los efectos adversos severos que provocaron la interrupción del fármaco fueron más frecuentes en el grupo DTIC/ipilimumab que el grupo DTIC/placebo (46% vs. 18%; valor p , <0.05). Adicionalmente, se encontró que cuando se comparaban sólo los efectos adversos más severos, de grado 3 o 4, éstos resultaron ser significativamente más frecuentes en el grupo de DTIC/ipilimumab que en el grupo DTIC/placebo (56.3% vs. 27.5%; valor p , <0.001). Si se comparaban sólo los eventos adversos relacionados con el tratamiento los eventos adversos más comunes resultaron ser aquellos relacionados al sistema inmune, los cuales también fueron observados con mayor frecuencia en el grupo DTIC/ipilimumab que en el grupo DTIC/placebo (77.7% vs. 38.2%; valor p , <0.05). Entre los eventos adversos relacionados al sistema inmune los más frecuentes resultaron ser la elevación de las enzimas hepáticas ALT y AST, las cuales fueron reportados con



grado 3 o 4 en el 17.4 y 20.7% (valor de p no reportado) de los pacientes de cada grupo, respectivamente.

Ahora, finalizado el estudio, a los 5 años del seguimiento, se reportó que las tasas de abandono secundarias a efectos adversos fueron más altas (casi cuatro veces más frecuentes) en el grupo DTIC/ipilimumab que en el grupo DTIC/placebo (38.0% vs. 7.9%; 95/250 vs. 20/252; valor p , <0.05), mientras que las tasas de abandono por progresión de la enfermedad fueron menores en el grupo en el grupo DTIC/ipilimumab que en el grupo DTIC/placebo (45.6% vs. 76.9%; 114/250 vs. 194/252; valor p , <0.05). A los 5 años del seguimiento se reportó que 7 de los 40 pacientes que sobrevivieron del grupo DTIC/ipilimumab presentaron eventos adversos relacionados al sistema inmune. Entre los eventos adversos relacionados al sistema inmune de cualquier grado los más comunes fueron exantema (n, 2), vitiligo (n, 2) y prurito (n, 1), aunque también se reportaron casos de AST elevada (n, 1), ALT elevada (n, 1) e hipotiroidismo (n, 1). Entre estos efectos adversos los únicos que fueron de grado 3 o 4 fueron un caso de rash y otro de prurito, ambos reportados por el mismo paciente. En ninguno de los dos grupos se reportaron eventos adversos de grado 5.

Finalmente, con respecto a la relevancia de este estudio para la pregunta PICO de interés, es importante destacar lo siguiente: 1) este estudio representa la mejor evidencia disponible y que la misma solo responde a la pregunta PICO de interés de este dictamen de manera indirecta, llamando la atención de por qué a la fecha no se ha diseñado un estudio que compare ipilimumab directamente con DTIC); 2) en este estudio, que ha sido financiado el laboratorio dueño de la patente de ipilimumab, si bien reporta que DTIC/ipilimumab ofrece un beneficio estadísticamente significativo en términos de *hazard ratios* de sobrevida global comparado con DTIC/placebo cuando es utilizado como tratamiento para el manejo de pacientes con diagnóstico de melanoma avanzado (metastásico o irreseccable), éste no llega a traducirse en diferencias estadísticamente significativas en las medianas de sobrevida global entre los grupos estudiados; 3) ipilimumab es un tratamiento altamente asociado a efectos adversos serios, lo que lleva a que ocurra el abandono del tratamiento en el grupo con ipilimumab/DTIC en casi cinco veces más que en el grupo de placebo/DTIC (valor p , <0.05); 4) llama la atención que en el informe final del estudio no se hayan actualizado el análisis de seguridad reportado en el análisis interino, generando la duda razonable de que las diferencias en términos de incidencia de eventos adversos entre los grupos ipilimumab/DTIC y placebo/DTIC bien podían haber sido mayores si se hubiese replicado el análisis de intención a tratar al terminar el estudio; 5) llama la atención la gran variabilidad encontrada por este estudio en términos de sobrevida global la cual mostró una pobre correlación entre las tasas de sobrevida y las medianas de sobrevida global, así como una gran variabilidad en las tasas de sobrevida a lo largo del seguimiento.



V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología recoge recomendaciones en guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnología, así como evidencias de tipo ensayo clínico de fase III respecto del efecto sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, tasa de respuesta objetiva, eventos adversos, pero no de calidad de vida (evidencia no reportada en los estudios seleccionados) del uso de ipilimumab en comparación con DTIC en pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico o irresecable 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 este es utilizado como la alternativa de elección en el manejo de pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico o irresecable sin tratamiento sistémico previo. Así es que en dicho contexto se propone ipilimumab para cubrir el mismo nicho farmacológico. De ahí que al ya tener disponible un producto farmacéutico en la Institución, ipilimumab 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 permitieran comparar ipilimumab vs. DTIC, pero dado que no se encontraron comparaciones directas entre ipilimumab y DTIC, ambos como monoterapia, se extendió la búsqueda a evidencias que de manera indirecta realicen tal comparación, como lo hace el estudio CA184-024 de Maio et al., el cual se compara el uso de ipilimumab más DTIC en relación a DTIC sola.

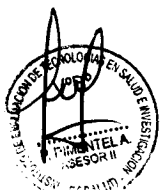
Este estudio de fase III CA184-024 cuyos resultados finales fueron reportados por Maio et al. y en el que se comparó DTIC/ipilimumab versus DTIC/placebo, se encontró evidencia que sugiere que el tratamiento combinado ipilimumab/DICT tiene mayor eficacia en términos de sobrevida global en pacientes con melanoma avanzado sobre lo que ya se logra con DTIC (en combinación con placebo). Sin embargo, esta evidencia no fue consistente. La no consistencia en este hallazgo radica en que, al momento de comparar las medianas de las sobrevidas globales, éstas no resultaron diferentes entre los dos grupos, y en que las diferencias en el caso de las tasas de sobrevida global no se mantuvieron en todos los años de seguimiento, además de no guardar correlación con desenlaces intermedios como sobrevida libre de progresión y tasas de respuesta terapéutica. Además, el mismo estudio encuentra que la eficacia va a expensas de efectos adversos que son lo suficientemente severos como para interrumpir el tratamiento. Específicamente, Maio et al., encuentra que DTIC/ipilimumab incrementa significativamente la incidencia de eventos adversos con respecto a DTIC/placebo, lo cual en dicho estudio obligó a más de la tercera parte de los pacientes de recibieron DTIC/ipilimumab a abandonar el tratamiento. Esto significa que el tratamiento con DTIC/ipilimumab tiene mayor toxicidad en comparación con DTIC/placebo. De hecho, tanto este estudio como estudios posteriores sugieren que ipilimumab podría asociarse



con un mayor riesgo de muerte secundario a eventos adversos de tipo perforación intestinal y colitis. Al respecto, según lo reportado en el análisis interino del estudio Robert C et al. 2011 (24), los eventos adversos pudieron ser manejados medicamente y los pacientes bien pueden estar dispuestos a tolerarlos si el beneficio es un incremento de su sobrevida.

Así, el balance donde se toma en cuenta tanto la eficacia y los riesgos de añadir ipilimumab al tratamiento con DTIC no permite establecer con claridad el beneficio neto que obtendrían los pacientes con melanoma extendido o irreseccable que no han recibido tratamiento previo. Esta evidencia que permitiría sustentar el añadir ipilimumab al tratamiento estándar con DTIC, al ser poco consistente hace que aún sea controversial el uso de ipilimumab añadido a DTIC en dicho contexto clínico. Además, el hecho que no se hayan realizado a la fecha ensayos clínicos que compare directamente head-to-head el DTIC (tratamiento estándar y disponible en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD) versus ipilimumab hace que no se pueda saber qué beneficios mayores o adicionales estaría ofreciendo el ipilimumab sobre el DTIC. Tomada toda esta evidencia junta hace que sea difícil sustentar el uso de ipilimumab sobre DTIC (o añadido a DTIC) en el tipo de pacientes con melanoma extendido o irreseccable que no han recibido tratamiento previo. Esto añadido al alto costo que significa el tratamiento con ipilimumab ha hecho que no se le considere un tratamiento costo-efectivo aún para contextos económicos de países desarrollados como el Reino Unido, donde la capacidad adquisitiva es mayor a la de países de medianos ingresos como el Perú. De hecho, en ese contexto, por ejemplo, el sistema de salud del Reino Unido, a través del NICE ha introducido el uso de ipilimumab como alternativa solo luego de un acuerdo confidencial de reducción del costo de dicho tratamiento, lo que para el contexto peruano significaría que se haga el tratamiento con ipilimumab al menos tan costo-efectivo como el tratamiento con DTIC sobre el cual no se ha evidenciado de manera consistente mayores beneficios.

Por todo lo anterior, podemos concluir de manera integral que a la fecha no se dispone de evidencias suficientes que sustenten de manera consistente el uso de ipilimumab como una alternativa de tratamiento sobre el uso de DTIC (el cual se encuentra disponible en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD) para los pacientes con diagnóstico de melanoma maligno metastásico o irreseccable, sin tratamiento sistémico previo.



VI. CONCLUSIONES

- A la fecha no se disponen de evidencias directas que sustenten el uso de ipilimumab como una alternativa más eficaz y segura a la quimioterapia con dacarbazina (DTIC) en el tratamiento para los pacientes con diagnóstico de melanoma maligno metastásico o irreseccable, sin tratamiento sistémico previo.
- En el contexto de no contar con evidencia directa, la búsqueda se extendió a fin de identificar estudios que pudieran brindar evidencia indirecta que pueda sustentar el uso de ipilimumab en el tipo de pacientes de interés de esta evaluación. Así, se encontró un único ensayo clínico con resultados que sugieren que añadir ipilimumab a la quimioterapia con DTIC podría ofrecer una mayor eficacia en términos de sobrevida global, pero estos resultados fueron inconsistentes a través de las diferentes variables que median la sobrevida global. Así, mientras que con indicadores como el riesgo instantáneo de muerte por cualquier causa y tasas de sobrevida global al segundo, cuarto y quinto año se evidencia una mayor sobrevida para el grupo DTIC/ipilimumab que para el grupo DTIC/placebo, pero cuando se mide el efecto en términos de diferencias de medianas y tasas de sobrevida global al primer y tercer año no hubo diferencias entre los grupos que recibieron DTIC/ipilimumab versus DTIC/placebo. Similarmente, no hubo diferencias respecto a variables intermedias como sobrevida libre de progresión.
- Con respecto a la seguridad de ipilimumab la evidencia sugiere que se asocia con un mayor número de eventos adversos que los reportados con la quimioterapia a base de DTIC, los mismos que pueden ser lo suficientemente severos como para llevar a los pacientes a discontinuar el tratamiento o causar muerte.
- Así, no se ha encontrado en la presente evaluación de tecnología sanitaria evidencia consistente que establezca cual es el beneficio neto que se pueda atribuir al ipilimumab con respecto a la quimioterapia en base a DTIC en pacientes con melanoma metastásico o irreseccable sin tratamiento sistémico previo. Futuros ensayos clínicos que comparen directamente ipilimumab 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 ipilimumab como tratamiento para los pacientes con diagnóstico de melanoma maligno metastásico o irreseccable, sin tratamiento sistémico previo.



VII. RECOMENDACIÓN

Actualizar el presente dictamen ante la publicación de nueva evidencia científica generada a partir de ensayos clínicos de fase III que evalúen la eficacia y seguridad de ipilimumab en comparación con la quimioterapia a base de dacarbazina (DTIC).



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. IETSI. Normativa para el uso de productos farmacéuticos no incluidos en el petitorio farmacológico 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. Agarwala SS. Current systemic therapy for metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(5):587-95.
6. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1999;17(7):2105-16.
7. Atkins MB, Hsu J, Lee S, Cohen GI, Flaherty LE, Sosman JA, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008;26(35):5748-54.
8. O'Day SJ, Hamid O, Urba WJ. Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4): a novel strategy for the treatment of melanoma and other malignancies. *Cancer.* 2007;110(12):2614-27.
9. Weber J, Thompson JA, Hamid O, Minor D, Amin A, Ron I, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2009;15(17):5591-8.
10. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised,



double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *The Lancet Oncology*. 2010;11(2):155-64.

11. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, Pehamberger H, Bondarenko IN, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21(8):1712-7.
12. Maker AV, Phan GQ, Attia P, Yang JC, Sherry RM, Topalian SL, et al. Tumor regression and autoimmunity in patients treated with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and interleukin 2: a phase I/II study. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(12):1005-16.
13. Agarwala SS. Novel immunotherapies as potential therapeutic partners for traditional or targeted agents: cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 blockade in advanced melanoma. *Melanoma research*. 2010;20(1):1-10.
14. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(22 Pt 1):6681-8.
15. *Melanoma: assessment and management*. Londres, Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence; 2015.
16. NCCN. *Melanoma*. Fort Washington, U. S.: National Comprehensive Cancer Network; 2016.
17. Dequen P, Lorigan P, Jansen JP, van Baardewijk M, Ouwens MJ, Kotapati S. Systematic review and network meta-analysis of overall survival comparing 3 mg/kg ipilimumab with alternative therapies in the management of pretreated patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Oncologist*. 2012;17(11):1376-85.
18. Feng Y, Roy A, Masson E, Chen TT, Humphrey R, Weber JS. Exposure-response relationships of the efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(14):3977-86.
19. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*. 2010;363(8):711-23.



20. Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD, Pavlick AC, Cranmer LD, et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naive patients with advanced melanoma. *Investigational new drugs*. 2011;29(3):489-98.

21. Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Londres, Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence; 2012.

22. NICE technology appraisal. Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene. Londres, Reino Unido National Institute for Health and Care Excellence; 2013.



23. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;371(23):2167-77.

24. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *The New England journal of medicine*. 2011;364(26):2517-26.

