

ISSN 1668-2793



**IECS**

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD  
CLINICA Y SANITARIA

---

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Nivolumab en el tratamiento de  
melanoma avanzado***

**Nivolumab in advanced melanoma treatment**

Informe de Respuesta Rápida N°480

---

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) / [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

Julio de 2016

*El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.*

## **Autores**

Dra. Elena Tapia-López

Dr. Agustín Ciapponi

Dr. Lucas Gonzalez

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dra. Analía López

Dra. Lucila Rey-Ares

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

*Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.*

*Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.*

### **Informe de Respuesta Rápida N° 480**

#### ***Nivolumab en el tratamiento de melanoma avanzado.***

**Fecha de realización:** Julio de 2016

ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar) / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar)

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

**Dirección**

Dr. Andrés Pichon-Riviere  
Dr. Federico Augustovski

**Coordinación**

Dr. Sebastián García Martí  
Dra. Andrea Alcaraz

**Investigadores**

Dr. Ariel Bardach  
Dra. Viviana Brito  
Dr. Agustín Ciapponi  
Lic. Daniel Comandé  
Dr. Lucas Gonzalez  
Dr. Roberto Klappenbach  
Dr. Akram Hernández Vásquez  
Dra. Natacha Larrea  
Dra. Analía López  
Dra. Cecilia Mengarelli  
Dr. Martín Oubiña  
Dra. Lucila Rey Ares  
Dra. Belén Rodriguez  
Dra. Anastasia Secco  
Lic. Mónica Soria  
Dra. Natalie Soto  
Dra. Elena Tapia López

**Para Citar este informe:**

Tapia-López E, Ciapponi A, Gonzalez L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, López A, Rey-Ares L. ***Nivolumab en el tratamiento de melanoma avanzado***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 480, Buenos Aires, Argentina. Julio 2016. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## NIVOLUMAB EN EL TRATAMIENTO DE MELLANOMA AVANZADO

### CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad mostró que el uso de nivolumab, al ser comparado con dacarbazina en pacientes con melanoma avanzado (metastásico o irresecable) incrementaría la tasa de sobrevida al año y la sobrevida libre de progresión en primera línea. Si bien su utilización de manera aislada o combinada con ipilimumab demostró un aumento de la sobrevida libre de progresión, la falta de información sobre su impacto en la sobrevida global, o de estudios comparativos frente a otras opciones actuales de tratamiento en primera línea (pembrolizumab o inhibidores del BRAF) limitan su recomendación como opción de tratamiento. Las guías de práctica clínica recomiendan su uso como una alternativa más de primera línea y/o segunda línea. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias identificadas difieren respecto a la recomendación de uso de este medicamento.

Las políticas de coberturas de financiadores públicos identificadas en Latinoamérica no lo incluyen en su cobertura. Inglaterra, Canadá y las financiadoras públicas estadounidenses (Medicare y Medicaid) lo incluyen dentro de su cobertura, mientras que las financiadoras privadas difieren en su cobertura.

Su alto costo podría limitar la disponibilidad del tratamiento.

## NIVOLUMAB IN ADVANCED MELANOMA TREATMENT

### CONCLUSIONS

Moderate quality evidence showed that the use of nivolumab, when compared with dacarbazine in patients with advanced melanoma (metastatic or inoperable) would increase survival rate at one year and progression-free survival as first line. Although its use as single-agent or in combination with ipilimumab showed an increased progression-free survival, the lack of information on its impact on overall survival or comparative studies against other current first line treatment options (pembrolizumab or BRAF inhibitors) limit its recommendation as treatment alternative.

Clinical practice guidelines recommend its use as an additional alternative for first and/or second line treatment. The health technology assessments identified differ regarding use recommendations of this drug.

Latin American public health sponsors' coverage policies do not cover it. England, Canada and U.S. public sponsors (Medicare and Medicaid) include it as part of their coverage, whereas private health sponsors differ on their coverage.

Its high cost might limit treatment availability.

## 1. CONTEXTO CLÍNICO

El melanoma es la forma más agresiva de cáncer de piel, según la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC, su sigla del inglés de *International Agency for Research on Cancer*) en el año 2012, la tasa de mortalidad ajustada por edad a nivel mundial fue de 0,7 por cada 100,000 personas y en Argentina fue de 1,0 por cada 100,000 personas.<sup>1,2</sup>

La mayoría de casos se diagnostican en estadios tempranos siendo la escisión quirúrgica el tratamiento de elección. Sin embargo un grupo de pacientes es diagnosticado en estadios avanzados (metástasis o irresecable) existiendo diferentes opciones terapéuticas sistémicas como:

- (a) inhibidor de anticuerpo anti proteína de muerte celular programada 1 (PD-1, su sigla del inglés de *anti-programmed cell death 1*) como pembrolizumab y nivolumab;
- (b) inhibidor de anticuerpo anti-citotóxico asociado a proteína 4 de linfocitos T (CTLA-4, su sigla del inglés de *anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) como ipilimumab; y/o
- (c) terapia dirigida (inhibición de los genes BRAF y/o MEK), o
- (d) quimioterapia tradicional;

En casos seleccionados se realiza metastasectomía y radioterapia.<sup>3</sup>

Se postula que el uso de nivolumab aislado o en combinación con ipilimumab, podría aumentar la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tener menor tasa de eventos adversos comparado con otras opciones de tratamiento actual en el manejo de melanoma avanzado.

## 2. TECNOLOGÍA

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG4 que interfiere con el receptor de PD-1 y bloquea su unión a ligandos PD-L1 y PD-L2. El bloqueo de estas interacciones mejora la respuesta de las células T y la respuesta celular inmune frente a células tumorales. Su administración es por infusión endovenosa durante 60 minutos a dosis de 3 mg/kg cada dos semanas.

La Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) aprobó de manera acelerada en diciembre de 2014 el uso de nivolumab al demostrar por resultados preliminares que tenía ventajas sobre otras terapias. Esta aprobación fue actualizada en enero del 2016 para melanoma avanzado (metastásico o irresecable) combinado con ipilimumab independiente del estado de la mutación BRAF.<sup>4-6</sup> La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) aprobó su uso en junio de 2015 para el tratamiento de melanoma avanzado.<sup>7</sup> En Argentina, la

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) lo aprobó en febrero de 2016 para el tratamiento de melanoma irresecable o metastásico mutación BRAF V600 positiva o negativa como monoterapia, y en combinación con ipilimumab.<sup>8</sup>

### 3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de nivolumab en el tratamiento de melanoma avanzado (metastásico o irresecable).

### 4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (Melanoma[MeSH] OR Melanom\*[tiab] OR Melanoma, Cutaneous Malignant[Supplementary Concept] OR Dysplastic Nevus[tiab] OR Fammm[tiab]) AND ((Nivolumab[Supplementary Concept] OR Nivolumab[tiab] OR Opdivo[tiab]) AND (Ipilimumab [Supplementary Concept] OR Yervoy[tiab] OR Ipilimumab[tiab])).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diversos sistemas de salud cuando estaban disponibles.

### 5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron una RS, dos GPC, cuatro evaluaciones de tecnologías sanitarias y 13 políticas de coberturas de las cuales cinco lo nombran dentro de su cobertura.

Jin y cols. publicaron una RS y meta-análisis en 2016 que evaluó la eficacia y seguridad de nivolumab en el tratamiento de melanoma avanzado (cuatro ECAs, N= 1910 participantes).<sup>9</sup> Se incluyeron pacientes sin tratamiento previo o con progresión de enfermedad tras uso de ipilimumab, así como portadores o no de mutación BRAF. La calidad de los estudios incluidos se evaluó con el instrumento Cochrane para estudios de intervenciones. La sobrevida global (SG) solo se reportó en un estudio que lo evaluó en primera línea de tratamiento (N=418), siendo la tasa de SG al año de 72,9% (IC 95% 65,5 – 78,9) con nivolumab versus 42,1% (IC 95% 33,0 – 50,9) con dacarbazina (HR: 0,42; IC 99,8%: 0,25 – 0,73; p<0,01). El hazard ratio

(HR) combinado para sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 0,53 (IC 95% 0,43 – 0,66;  $P < 0,01$ ), siendo el resultado de nivolumab monoterapia: HR 0,58 (IC 95%; 0,40 – 0,83) y nivolumab más ipilimumab: HR 0,49 (IC 95%; 0,41 – 0,58). Esto se traduce en disminución del 42% y 51% del riesgo de progresión de la enfermedad con nivolumab como monoterapia y terapia combinada respectivamente. La probabilidad de lograr una respuesta objetiva fue mayor en el grupo que recibió nivolumab solo o combinado con ipilimumab (RR: 2,98; IC 95% 2,38 - 3,73;  $p < 0,01$ ). Respecto a los seguridad, se reportaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en rash y fatiga como eventos adversos (EAs) de grado 3 y 4 con terapia combinada (nivolumab mas ipilimumab), mientras que en EAs de todos los grados se reportó diferencias significativas en diarrea, rash y vómitos con terapia combinada y; prurito y vómitos con nivolumab como monoterapia. **(Ver Anexo 1: Glosario oncológico)**

### Guías de Práctica Clínica

La GPC de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society for Medical Oncology*) publicada en 2015 menciona al nivolumab dentro de las opciones terapéuticas de primera y segunda línea en pacientes con melanoma metastásico junto con el pembrolizumab e ipilimumab en todos los pacientes, y a los inhibidores de gen BRAF/MEK en pacientes con presencia de mutación BRAF.<sup>10</sup>

La GPC de la Red Nacional para la Atención Integral de Cáncer (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) publicada en 2016 coloca al nivolumab como una alternativa de tratamiento en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico. Su uso puede ser en primera o segunda línea como monoterapia o asociado a ipilimumab en pacientes con estado funcional elaborado por el Grupo Cooperativo de Oncología de Estados Unidos ECOG (del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 a 2 **(Ver Anexo 2: clasificación ECOG)**.<sup>11</sup>

### Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Una ETS del grupo evaluador de drogas oncológicas de Canadá (pCODR, su sigla del inglés *pan-canadian Oncology Drug Review*) publicado en abril 2016 evaluó la seguridad y eficacia de nivolumab en el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado en dos condiciones (a) sin tratamiento previo y sin tomar en cuenta el estatus del BRAF, y (b) con tratamiento previo y sin tomar en cuenta el estatus de BRAF.<sup>12</sup> El equipo concluyó que existía beneficio clínico del nivolumab sobre la quimioterapia en pacientes sin tratamiento, así como beneficio clínico sobre ipilimumab a pesar de la presencia o ausencia de la mutación BRAF. Respecto a los pacientes con tratamiento previo, se concluyó que existe beneficio clínico del nivolumab como monoterapia comparado a quimioterapia a pesar de considerar que los datos de SLP y SG del



estudio eran inmaduros, esto debido a la alta carga de enfermedad que se supone para los pacientes.

Una ETS del Consorcio Médico de Escocia, publicado en febrero de 2016 evaluó a nivolumab como monoterapia en el tratamiento de melanoma avanzado o irresecable en adultos. Se incluyó un ECA concluyendo que no recomienda su uso debido a que no se presentaron análisis económicos suficientemente robustos que justifiquen su uso.<sup>13</sup>

Una ETS del régimen de prestación farmacéutica de Australia (PBS, su sigla del inglés *The Pharmaceutical Benefits Scheme*), publicada en noviembre de 2015 evaluó indirectamente a nivolumab y pembrolizumab siendo el comparador común ipilimumab; esta evaluación concluye que el nivolumab no es inferior al pembrolizumab en eficacia y seguridad en pacientes con melanoma metastásico, con ello el comité supervisor de beneficios farmacéuticos (PBAC, su sigla del inglés *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) decidió recomendar el nivolumab en el tratamiento de melanoma metastásico o irresecable.<sup>14</sup>

Una ETS del Instituto Ludwig Boltzmann, Vienna, publicada en marzo del 2015 evaluó el nivolumab como único agente de terapia de primera línea en melanoma irresecable o metastásico.<sup>15</sup> Se incluyó un ECA que mostró mejoría significativa en la SG y SLP de nivolumab versus dacarbazina. Sin embargo, indican que es necesario estudios cabeza-cabeza que comparen eficacia y seguridad, así como la mejor secuencia y/o combinación de fármacos para el tratamiento de melanoma avanzado irresecable o metastásico con o sin mutación BRAF.

### **Políticas de Cobertura**

En Argentina, el Programa Médico Obligatorio (Resolución 201/2002) y el Sistema Único de Reintegro (Resolución 1048/2014) no incluyen al nivolumab dentro de su cobertura así como los financiadores públicos en los países de México, Brasil, Chile y Uruguay según actualizaciones al 2016.<sup>16-21</sup>

En el Reino Unido, el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) considera que nivolumab es más efectivo que ipilimumab a corto plazo sin tener certeza de su efectividad a largo plazo ni de la duración óptima del tratamiento, recomendando su cobertura como monoterapia en el tratamiento de melanoma avanzado (irresecable o metastásico). Actualmente NICE está realizando la evaluación de nivolumab asociado a ipilimumab en melanoma avanzado irresecable o metastásico sin tratamiento (fecha de publicación prevista: setiembre/2016).<sup>22,23</sup>

En Canadá, el comité revisor experto de pCODR recomienda su cobertura en pacientes con melanoma irresecable o metastásico sin mutación BRAF, sin tratamiento previo, con buen estado general y/o metástasis cerebral estable (en caso lo tengan), hasta la progresión de la

enfermedad o toxicidad intolerable; sin embargo no lo recomienda en pacientes con melanoma metastásico o irreseccable portadores de mutación BRAF V600 y pacientes que hayan recibido tratamiento previo con ipilimumab.<sup>24</sup>

Los financiadores estadounidenses públicos Medicare y Medicaid, y los financiadores privados Aetna y Anthem lo incluyen dentro de su cobertura como tratamiento de melanoma metastásico o irreseccable bajo algunas especificaciones. Aetna, lo cubre como monoterapia o en combinación con ipilimumab en terapia de primera línea, o terapia de segunda línea tras progresión de la enfermedad en personas con ECOG 0-2 que no hayan usado el medicamento previamente; mientras que Anthem, lo considera medicamento necesario bajo los siguientes criterios: tratamiento de primera línea en personas sin tratamiento previo, o como segunda línea o terapia subsecuente, cuando se demuestre progresión de la enfermedad mientras reciban o hayan completado tratamiento recientemente y no hayan usado algún agente PD-1, que tengan ECOG 0-2, que no reciban terapia autoinmune o sean portadores de alguna enfermedad crónica que requiera tratamiento inmunosupresor sistémico.<sup>25-27</sup> Los agentes financiadores de salud estadounidenses privados UnitedHealthcare y Paramount no lo incluyen dentro de su cobertura.<sup>28,29</sup>

### **Costo**

En Argentina el costo de las ampollas conteniendo 40mg o 100mg nivolumab es de ARS 23.099,75 (pesos argentinos/Mayo 2016) y ARS 57.751,12 respectivamente. El costo mensual para el tratamiento de un paciente de 70 kg ascendería a ARS 277.200, equivalentes a aproximadamente USD 19.942 (dólares estadounidenses mayo/2016).<sup>30</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer. Globocan. Melanoma of skin - Estimated mortality, all ages: both sexes. 2012; [http://globocan.iarc.fr/old/summary\\_table\\_site.html.asp?selection=16120&title=Melanoma+of+skin&sex=0&type=1&window=1&africa=1&america=2&asia=3&europe=4&oceania=5&build=6&sort=0&submit=%C2%A0Execute](http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site.html.asp?selection=16120&title=Melanoma+of+skin&sex=0&type=1&window=1&africa=1&america=2&asia=3&europe=4&oceania=5&build=6&sort=0&submit=%C2%A0Execute). Accessed June 13, 2016.
2. International Agency for Research on Cancer. Globocan. Argentina (2012). Estimated Cancer Mortality, all ages: both sexes. [http://globocan.iarc.fr/old/summary\\_table\\_pop.html.asp?selection=5032&title=Argentina&sex=0&type=1&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute](http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_pop.html.asp?selection=5032&title=Argentina&sex=0&type=1&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute). Accessed June 13, 2016.
3. Sosman J. UpToDate. Overview of the management of advanced cutaneous melanoma. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Accessed May 26, 2016.
4. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves Opdivo for advanced melanoma. 2014; <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm427716.htm>. Accessed May 30, 2016.
5. U.S Food and Drug Administration (FDA). Approved Drugs: Nivolumab in combination with ipilimumab. 2015; <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm465274.htm>. Accessed May 25, 2016.
6. U.S Food and Drug Administration (FDA). Summary of safety and effectiveness data (SSED). PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. 2016; [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf15/p150027b.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/p150027b.pdf). Accessed May 25, 2016.
7. European Medicines Agency (EMA). Opdivo (Nivolumab). Authorisation details. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003985/human\\_med\\_001876.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003985/human_med_001876.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Accessed May 25, 2016.
8. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición N° 1935. Boletín de Disposiciones de la ANMAT; 2016. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/febrero\\_2016/Dispo\\_1935-16.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2016/Dispo_1935-16.pdf). Accessed May 25, 2016.
9. Jin C, Zhang X, Zhao K, Xu J, Zhao M, Xu X. The efficacy and safety of nivolumab in the treatment of advanced melanoma: a meta-analysis of clinical trials. *OncoTargets and therapy*. 2016;9:1571-1578.
10. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. September 1, 2015 2015;26(suppl 5):v126-v132.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma.: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf). Accessed May 25, 2016.
12. pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Clinical Guidance Report. Nivolumab (Opdivo) for Metastatic Melanoma. 2016; [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab\\_opdivo\\_mm\\_fn\\_cgr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_mm_fn_cgr.pdf). Accessed May 27, 2016.
13. Scottish Medicines Consortium. Nivolumab, 10mg/mL, concentrate for solution for infusion (Opdivo®). 2016. [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1120\\_16\\_nivolumab\\_Opdivo/nivolumab\\_Opdivo](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1120_16_nivolumab_Opdivo/nivolumab_Opdivo). Accessed May 27, 2016.
14. The Pharmaceutical Benefits Scheme. Australian Government - Department of Health. Nivolumab, concentrate solution for infusion, 10 mg/mL, 1 x 4 mL vial, concentrate solution for infusion, 10 mg/mL, 1 x 10 mL vial, Opdivo®. 2016; <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/nivolumab-opdivo-psd-july-2015>. Accessed May 31, 2016.
15. Ujeyl M, Nachtnebel A. Ludwig Boltzmann Institut. Health Technology Assessment. Nivolumab (Opdivo) as a single-agent first line therapy for unresectable or metastatic melanoma. 2015; [http://eprints.hta.lbg.ac.at/1051/1/DSD\\_HSO\\_Nr.50.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/1051/1/DSD_HSO_Nr.50.pdf). Accessed May 27, 2016.
16. Superintendencia de Servicios de Salud. Programa Médico Obligatorio (P.M.O). Resolución 201/2002. [http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=beneficiarios&opc=res\\_201](http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=beneficiarios&opc=res_201). Accessed May 26, 2016.
17. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro (S.U.R). Resolución 1048/2014. . [http://iiss.com.ar/wp-content/uploads/2014/07/RES-1048\\_2014-SSSalud-ISSS-Final.pdf](http://iiss.com.ar/wp-content/uploads/2014/07/RES-1048_2014-SSSalud-ISSS-Final.pdf).
18. Dirección de Prestaciones Médicas Unidad de Atención Médica. Cuadro Básico de Medicamentos Instituto Mexicano del Seguro Social. Actualización Mayo 2016.

- <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/cuadros-basicos/CBM.pdf>. Accessed May 26, 2016.
19. Comisión Nacional de Incorporación de Tecnología en el SUS (CONITEC). Brasil. 2016; <http://conitec.gov.br/index.php/es-es/busca?searchword=Nivolumab&searchphrase=all>. Accessed May 26, 2016.
  20. Superintendencia de Chile. 2016; <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/572/w3-propertyname-501.html>. Accessed May 26, 2016.
  21. Fondo Nacional de Recursos. Medicina Altamente Especializada. Uruguay. 2016; <http://www.fnr.gub.uy/search/node/nivolumab%20nivolumab>. Accessed May 26, 2016.
  22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Technology appraisal guidance. 2016: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384/resources/nivolumab-for-treating-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-82602849706693>. Accessed may 27, 2016.
  23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Melanoma (untreated, advanced, unresectable, metastatic) - nivolumab (with ipilimumab). 2016; <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag522>. Accessed May 27, 2016.
  24. pCODR Expert Review Committee (pERC). Initial Recommendation. Nivolumab (Opdivo). 2016: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_nivolumab\\_opdivo\\_metmela\\_in\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_metmela_in_rec.pdf). Accessed may 27, 2016.
  25. Centers for Medicare & Medicaid Services. Formulary Guidance. [https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting\\_FormularyGuidance.html](https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance.html). Accessed June 06, 2016.
  26. Aetna. Nivolumab (Opdivo). Number: 0892. Policy History. 2016: [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800\\_899/0892.html?TSP...08a451eb5ffff00000000000000000574336cf008cfef2f5](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0892.html?TSP...08a451eb5ffff00000000000000000574336cf008cfef2f5). Accessed May 27, 2016.
  27. Anthem. Nivolumab. Policy #: DRUG.00075. 2016: [https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp\\_pw\\_c180468.htm](https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_c180468.htm). Accessed May 27, 2016.
  28. UnitedHealthcare. <https://www.uhc.com/es/home>. Accessed May 26, 2016.
  29. Paramount. <http://www.paramounthealthcare.com/body.cfm?id=31>. Accessed may 26, 2016.
  30. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Vademecum Nacional de Medicamentos. <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>. Accessed May 27, 2016.

## **ANEXO 1: GLOSARIO ONCOLÓGICO**

Sobrevida global (SG): tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que el paciente fallece.

Sobrevida libre de progresión (SLP)\*: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor o muerte del paciente.

Tiempo hasta la progresión (THP)\*: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor.

Sobrevida libre de enfermedad (SLE)#: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la hasta la recurrencia del tumor local/distancia, aparición de un segundo tumor de la misma localización/otra o muerte por cualquier causa.

Respuesta completa (RC)\*: desaparición de todas las lesiones.

Respuesta parcial (RP)\*: reducción  $\geq$  al 30% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones.

Progresión de enfermedad (PE)\*: Aumento  $\geq$  al 20% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones o aparición de nuevas lesiones.

Enfermedad estable (EE)\*: No cumple criterios de respuesta parcial ni de progresión.

Tasa de respuesta objetiva (TRO)\*: proporción de pacientes con RC + RP.

\* Variables subrogantes utilizadas en estadios avanzados o metastásicos.

# Variable subrogante utilizada en estadios tempranos.

**ANEXO 2**

Escala del Estado Funcional del paciente, elaborado por el Grupo Cooperativo de Oncología de Estados Unidos (ECOG, del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*)

GRADO	ESTADO FUNCIONAL ECOG
0	Completamente activo, capaz de llevar a cabo todo el funcionamiento de pre-enfermedad sin restricción
1	Restringido en la actividad física extenuante, pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajo ligero, por ejemplo, el trabajo doméstico ligero, trabajo de oficina.
2	Ambulatorio y capaz del auto-cuidado, pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad de trabajo más prolongado que el 50% de las horas de vigilia
3	Sólo capaz de autocuidado en forma limitada; confinado a la cama o una silla más del 50% de las horas de vigilia.
4	Completamente dependiente; incapaz de cualquier actividad de autocuidado; totalmente confinado a la cama o una silla.
5	Muerte