



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 051-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE NIVOLUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MELANOMA MALIGNO DE ALTO RIESGO (ESTADIO CLINICO III B, IIIC Y IV) RESECADO

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS 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

Diciembre, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Manuel Humberto Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

El médico oncólogo Manuel Humberto Leiva Gálvez declaró haber recibido financiamiento por concepto de *viajes, alojamiento o gastos y proyectos de investigación en el campo de la salud* por parte de la empresa farmacéutica *Bristol-Myers Squibb*. Los demás miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. eficacia y seguridad de nivolumab en el tratamiento de pacientes con melanoma maligno de alto riesgo (estadio clínico III B, IIIC y IV) resecado. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 051-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018

LISTA DE ABREVIATURAS

DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú
EA	Eventos adversos
ESSALUD	Seguro Social de Salud
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	(US) Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
HR	hazard ratio
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RS	Revisión Sistemática
SG	Sobrevida Global
SLR	Sobrevida libre de recurrencia

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	8
<u>A. ANTECEDENTES</u>	8
<u>B. ASPECTOS GENERALES</u>	9
<u>C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: NIVOLUMAB</u>	11
<u>III. METODOLOGÍA</u>	12
<u>A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	12
<u>C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	12
<u>IV. RESULTADOS</u>	13
<u>A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	14
<u>B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	15
<u>i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	15
<u>ii. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS</u>	15
<u>V. DISCUSIÓN</u>	20
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	23
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	25
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	26

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El melanoma puede ser curado mediante resección quirúrgica en los estadios tempranos de la enfermedad. En los estadios más tardíos (estadios III y IV), aunque es posible resecar completamente la enfermedad quirúrgicamente, existe un mayor riesgo de recurrencia y progresión. Para estos casos resecados se han propuesto diferentes tratamientos adyuvantes, pero la evidencia que los apoya es de baja calidad o no han mostrado beneficio clínico en desenlaces relevantes.
- El objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad de nivolumab, comparado con la mejor terapia de soporte, para el tratamiento del melanoma maligno de riesgo alto (estadio clínico IIIB, IIIC y IV) resecado.
- La evidencia respecto a la eficacia de nivolumab en pacientes con melanoma estadio IIIB, IIIC y IV con resección quirúrgica de la enfermedad, procede de un ECA (CheckMate-238), que comparó nivolumab con ipilimumab en pacientes sometidos a resección completa del melanoma y con márgenes negativos de enfermedad dentro de las 12 semanas antes de la aleatorización. Este estudio no representa la mejor evidencia para responder a la pregunta PICO de este dictamen, ya que no incluye como comparador a la mejor terapia de soporte, sino a otro medicamento inmunológico: ipilimumab.
- El objetivo primario del ECA CheckMate-238 fue la SLR (sobrevida libre de recurrencia), determinada por el investigador y definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera recaída (local, regional o metástasis), nuevo melanoma primario, o muerte por cualquier causa. Los objetivos secundarios fueron la supervivencia global (SG) y la calidad de vida.
- Recientemente Weber et al., 2017 publicaron los resultados del análisis interino de la SLR del estudio CheckMate-238. Tras 18 meses de seguimiento no se alcanzaron las medianas de la SLR en ninguno de los grupos. La tasa de recurrencia fue de 34% y 45.5% en el grupo de nivolumab e ipilimumab, respectivamente (*hazard ratio* (HR): 0.65, IC95 % 0.51-0.83; $p < 0.001$). Sin embargo, este resultado corresponde a un análisis preliminar con el 80 % de los eventos necesarios calculados previamente, lo cual muy probablemente sobrestima el efecto. Considerando esta sobrestimación según Bassler et al., el riesgo de recurrencia cae en una zona de no diferencia estadística (RR: 1.05; IC95 % 0.88-1.4), por lo que este valor está rodeado de incertidumbre.

- Respecto al efecto relativo de las intervenciones en la sobrevida global, este es aún desconocido. Según el protocolo, el primer análisis interino de la SG se realizará cuando se hayan cumplido los 36 meses de seguimiento de los pacientes y el análisis final a los 48 meses de seguimiento. El reporte disponible del estudio CheckMate-238 publicado por Weber et al., 2017 informa resultados después de 18 meses de seguimiento. Este estudio tiene pendiente la presentación de los resultados de la SG, hasta entonces es incierto el efecto que tiene nivolumab en la sobrevida de los pacientes con melanoma estadio IIIB/C y IV resecado completamente.
- No se observaron diferencias en la calidad de vida evaluada con tres pruebas (EORTC QLQ-C30 global, EQ-5D índice de utilidad y EQ-5D VAS). Tras aproximadamente un año de seguimiento, no hubo cambios significativos entre los grupos en ninguna de estas escalas, entre nivolumab e ipilimumab.
- Ipilimumab produjo efectos adversos de mayor intensidad o gravedad que nivolumab. La Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos reportó que la cuarta parte de los pacientes del grupo de nivolumab sufrieron de un evento adverso (EA) de grado 3-4, mientras que en el grupo de ipilimumab los afectados fueron cerca de la mitad. Nivolumab produjo EA serios en el 18 % de los pacientes mientras que ipilimumab en el 40 %. Aunque con una incidencia baja, nivolumab se asoció con condiciones inmunológicamente mediadas como la neumonitis, colitis endocrinopatías y rash, estos requieren tratamiento y algunos casos pueden llegar a ser fatales.
- Hasta la fecha, se desconoce cuál es el impacto del uso de nivolumab en la SG. El estudio CheckMate-238 tiene pendiente el reporte del análisis final de la SLR y de la SG, a los 36 meses y 48 meses, respectivamente. Asimismo, la publicación de Weber et al., reporta que la calidad de vida no es mejor con nivolumab que con ipilimumab. A pesar del perfil más tóxico de ipilimumab, respecto a nivolumab, los pacientes que usaron nivolumab no tuvieron mejor calidad de vida comparado con aquellos del grupo de ipilimumab.
- La ausencia de datos en la SG y los resultados preliminares de la SLR, sin ganancia en la calidad de vida, se traducen en un balance riesgo/beneficio desfavorable para el uso de nivolumab, respecto al mejor tratamiento de soporte (u observación). Este escenario no justifica el uso de los recursos limitados en una intervención sin claro beneficio clínico para los pacientes.
- Las guías consultadas no hacen una recomendación fuerte respecto a una alternativa de terapia adyuvante en los pacientes de interés del presente dictamen porque no hay evidencia rigurosa de alguno que ofrezca beneficio

clínico relevante. La guía de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) incluye como opciones de tratamiento a la observación, así como a nivolumab o interferón alfa. No obstante, la decisión de recomendar a nivolumab como la inmunoterapia preferida carece de sustento sólido ya que se hizo por opinión de expertos. Hasta el momento, no existe evidencia de que alguna terapia adyuvante ofrezca beneficios clínicos relevantes, que hayan promovido su recomendación como tratamiento estándar en las guías. Ante este panorama, la observación o mejor tratamiento de soporte continúa siendo una opción válida en este tipo de pacientes.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI no aprueba el uso de nivolumab en pacientes con melanoma maligno de riesgo alto (estadio clínico IIIB, IIIC y IV) resecado.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación de nivolumab, comparado con mejor terapia de soporte, para el tratamiento del melanoma maligno de riesgo alto (estadio clínico IIIB, IIIC y IV) resecado. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Miguel Ángel Ticona Castro, médico oncólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, quien a través del Comité Farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2015**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico nivolumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO mostrada a continuación:

Red Prestacional Rebagliati

P	Pacientes adultos con melanoma maligno y compromiso de ganglios linfáticos o con enfermedad metastásica que han sido sometidos a resección completa, ECOG 0-2
I	Nivolumab 3mg/k IV cada 2 semanas hasta toxicidad inaceptable o un tiempo máximo de 12 meses
C	No hay comparador disponible en ESSALUD
O	Tasa de sobrevida libre de recurrencia Eventos adversos grado 3-4 Muertes

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

P	Pacientes adultos con diagnóstico de melanoma maligno de riesgo alto (estadio clínico IIIB, IIIC y IV) resecado
I	Nivolumab
C	Mejor terapia de soporte, observación
O	Sobrevida global Sobrevida libre de recurrencia Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

Como se mencionó en dictámenes previos, el melanoma cutáneo es un cáncer de la piel que, en sus estadios tempranos, es normalmente asintomático y puede ser curado con cirugía (resección). Sin embargo, se puede diseminar o producir metástasis hacia los nódulos linfáticos vecinos o a otras partes del cuerpo.

En los Estados Unidos, el melanoma es el quinto cáncer más común en los hombres y el séptimo en las mujeres. En el Perú, a partir de los registros del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, se determinó que durante el periodo 2000-2004 los casos de melanoma representaron el 1.4 % de todas las neoplasias registradas en ese periodo (Gutiérrez et al 2007). Otro estudio reportó que para el periodo 2006-2010 los casos de melanoma representaban el 6.6 % del total de cánceres registrados (Ramos 2012). Estos datos sugieren que al igual que en otras regiones de Latinoamérica, en el Perú se está produciendo un aumento en la incidencia de casos de melanoma.

El estadio del melanoma describe cuán profundo ha penetrado en la piel y si se ha diseminado. En los estadios I y II no hay evidencia que el tumor se haya extendido en alguna parte del cuerpo, aunque existe la posibilidad de diseminación microscópica (Balch 2009). El melanoma estadio III significa que las células del melanoma se han diseminado en la piel, los vasos linfáticos o los ganglios linfáticos cercanos al melanoma. El melanoma estadio III es considerado de riesgo intermedio a alto ya que tienen mayor probabilidad de diseminarse a partes distantes del cuerpo (melanoma estadio IV), que los melanomas de estadios I y II.

Según las guías internacionales, el melanoma con metástasis ganglionares es tratado con resección (disección ganglionar locoregional), pero una proporción de pacientes progresará y recurrirá. El riesgo de recurrencia local es mayor cuando se ha extirpado un tumor de gran volumen o el reporte de anatomía patológica muestra diseminación

extra capsular (cuando el tumor se ha extendido por fuera de la delgada capsula alrededor del ganglio linfático).

La escisión quirúrgica es el tratamiento de elección del melanoma cutáneo temprano y es frecuentemente curativo en la mayoría de los casos. Sin embargo, algunos pacientes posteriormente recaerán con enfermedad metastásica. Es de notar, que EsSalud cuenta actualmente con disponibilidad de nivolumab para pacientes con melanoma maligno irresecable o metastásico con o sin tratamiento sistémico previo, ECOG 0-1, y sin crisis visceral, aprobado mediante Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 065-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-ESSALUD-2016.

La extensión y las características del tumor y el compromiso ganglionar regional permiten clasificar a los pacientes en diferentes categorías de riesgo. Específicamente, el volumen del tumor, la velocidad de replicación (índice mitótico) y la presencia de ulceraciones son características del tumor asociadas con riesgo de recaída. El riesgo se incrementa en base al número y extensión de compromiso ganglionar.

Los estadios IIB o IIC son tumores sin compromiso ganglionar, pero con características del tumor primario asociadas con al riesgo de recurrencia y diseminación. Los tumores de alto riesgo incluyen aquellos con grosor >4 mm, o >2 mm pero con ulceración. Estos pacientes de alto riesgo no han sido incluidos en la mayoría de los ensayos clínicos de los nuevos agentes de inmunoterapia o terapia dirigida. Los pacientes con melanoma estadio III se definen por la presencia de compromiso ganglionar y la ausencia de metástasis a distancia. Los pacientes con estadio III A, tienen un riesgo de recurrencia menor del 20 % y por lo tanto la observación es una opción.

Para los pacientes a quienes se les ha realizado una resección completa del melanoma cutáneo, se ha propuesto que la decisión de recomendar o no terapia adyuvante puede depender de consideraciones como el riesgo de recurrencia de la enfermedad, basado en el estadio al momento del diagnóstico, y considerando la edad, comorbilidad y preferencias del paciente, aunque aún la evidencia que sustenta las recomendaciones es muy escasa y débil como será visto más adelante en el presente dictamen.

En el Reino Unido, las tasas de supervivencia a los 5 años son aproximadamente de 50-55 % para los estadios III y de 20-30 % para el estadio IV (Cancer Research UK 2014).

En el Reino Unido no es práctica habitual administrar quimioterapia adyuvante o inmunoterapia después de la resección del tumor. Las personas que han sido sometidas a cirugía para remover los tumores estadio III o IV tienen alto riesgo de recaída y muerte; por ejemplo, la supervivencia libre de recaída a los 5 años es alrededor del 28-44 % para el melanoma estadio III (Svedman 2016). De hecho, además, la terapia adyuvante con radioterapia ha sido recomendado para los pacientes de este grupo para reducir el riesgo de recurrencia local subsecuente.

El presente dictamen tiene como objetivo evaluar la evidencia disponible respecto a la eficacia clínica y perfil de toxicidad de nivolumab, comparado con mejor terapia de soporte, en el tratamiento del melanoma maligno de riesgo alto (estadio clínico IIIB, IIIC y IV) resecado.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: NIVOLUMAB

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

En diciembre del 2017 la FDA aprobó de manera regular el uso de nivolumab como tratamiento adyuvante para los pacientes con melanoma con compromiso de nódulos linfáticos, o para pacientes con enfermedad metastásica y que han sido sometidos a resección quirúrgica completa.

La aprobación se basó en la observación de la mejora de la supervivencia libre de recurrencia (SLR) en un ECA doble ciego, CheckMate-238 (NCT02388906), el cual incluyó a 906 pacientes con melanoma estadios IIIB/C o estadio IV y sometidos a resección completa. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas o ipilimumab 10 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis luego cada 12 semanas empezando en la semana 24 hasta completar un año. El reclutamiento requería resección completa del melanoma con márgenes negativos de enfermedad dentro de las 12 semanas antes de la aleatorización. Este estudio constituye la única evidencia del uso de nivolumab como tratamiento adyuvante en melanoma de alto riesgo y será descrito en mayor detalle en la sección de estudios primarios de este dictamen.

En el Perú, el costo de adquisición de nivolumab es de aproximadamente S/ 2,247.12 por un vial de 4 ml/40 mg (según CEABE¹). Considerando el precio de adquisición de cada ampolla, para el tratamiento de un paciente de 60 kilos, se necesitarían aproximadamente 5 viales, por lo que el costo ascendería a S/ 11,235.6 para una sola dosis, y el tratamiento de 6 meses a S/ 134,827.2 por paciente.

Listado de productos farmacéuticos

RSPF	NOMBRE	FORMA FARMACEUTICA	FECHA DE VENCIMIENTO DEL REGISTRO SANITARIO
BE01028	OPDIVO	Solución inyectable	18 noviembre 2020

¹ CEABE: Central de Abastecimiento de Bienes Estratégicos

	por vial1 ml nivolumab 10 mg		
--	---------------------------------	--	--

Fuente: Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos - Perudis-DIGEMID.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

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

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

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

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

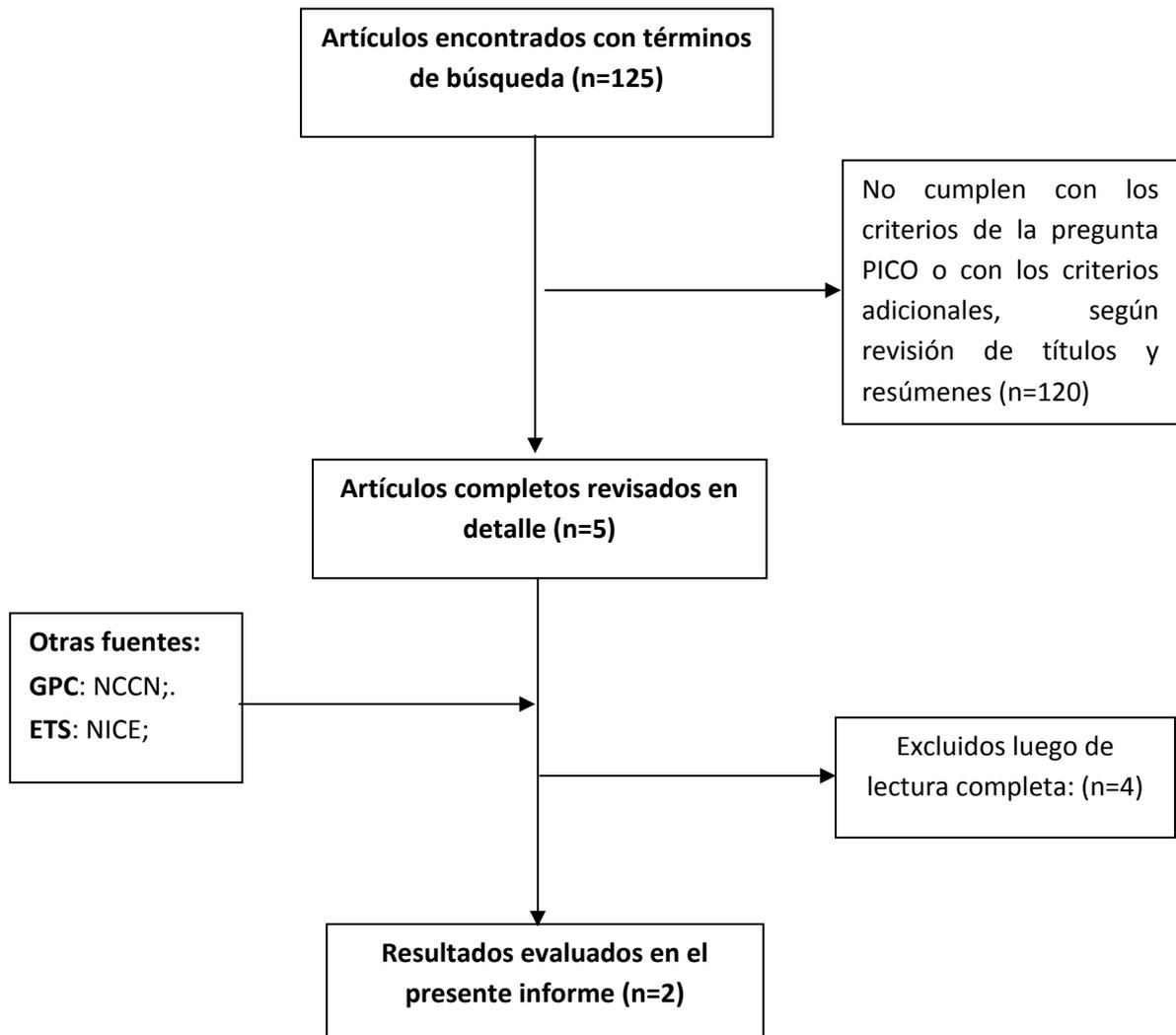
Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos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

Nivolumab: "nivolumab"[Supplementary Concept] OR "nivolumab"[All Fields] OR "Opdivo").

Melanoma: "melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields] OR "melanoma malignant" [All Fields OR "metastatic melanoma"[All Fields]).

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA



D.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de nivolumab para el tratamiento del melanoma maligno de alto riesgo (estadio clínico IIIB y IIIC) resecado. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- National Comprehensive Cancer network (NCCN) - 2018. Guidelines Melanoma. Version 3.

Publicaciones **no** incluidas en la sección de descripción y evaluación

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

Esta guía no ha desarrollado recomendaciones de un tratamiento adyuvante, es decir después de la resección quirúrgica en pacientes con melanoma estadio III B y C.

- National Institute for Care and Health Excellence (NICE) – 2015. “Melanoma: assessment and management, July 2015”.

Esta guía no ha evaluado los agentes de inmunoterapia como nivolumab para los pacientes de interés del presente dictamen

Evaluación de tecnologías sanitarias

Publicaciones **no** incluidas en la sección de descripción y evaluación

- NICE. “Nivolumab for adjuvant treatment of resected stage III and IV melanoma [ID1316].

Esta ETS aún está en progreso. El objetivo será la evaluación de la costo-efectividad de nivolumab en el tratamiento del melanoma estadio III y IV resecado, comparado con la observación. Los desenlaces de efectividad son los siguientes: la supervivencia global, la supervivencia libre de recurrencias, la supervivencia libre de metástasis a distancia, los efectos adversos y la calidad de vida.

Estudios primarios

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Weber et al., 2017. “Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma” (CheckMate 238).

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer network (NCCN) - 2018. Guidelines Melanoma. Version 3

Para los pacientes con melanoma estadio III que se han sometido a resección quirúrgica y sin evidencia de enfermedad, esta guía recomienda las siguientes opciones como tratamiento adyuvante: observación o nivolumab o interferón alfa o tratamiento dirigido (en caso se presentar mutaciones BRAFV600).

Los miembros del panel desarrollador de esta guía decidieron por consenso, recomendar como inmunoterapia preferida a nivolumab para los estadios IIIB/IIIC como tratamiento adyuvante después de la resección completa. Esta recomendación se basó en información procedente del ensayo CheckMate-238 que mostraba que nivolumab mejora la supervivencia libre de recurrencia (SLR) comparado con ipilimumab y con menor toxicidad. Aunque este mismo panel reconoce que se desconoce aún cual es el impacto que puede tener nivolumab en la supervivencia, ellos decidieron graduar la recomendación de uso de nivolumab como terapia adyuvante como categoría 1. Esta categoría significa que ellos consideraron que había evidencia de alto nivel y hubo consenso en que la intervención era apropiada.

En esta guía de baja calidad metodológica, se coloca como recomendación preferida el uso de nivolumab como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma estadio clínico IIIB/IIIC a pesar de reconocer la falta de datos sobre su impacto en la supervivencia global mencionando además otras alternativas que incluyen la observación y el interferón.

ii. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

Weber et al., 2017- “Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma” (CheckMate 238)

El estudio de CheckMate-238 fue un ECA fase III doble ciego que comparó nivolumab con ipilimumab en 906 pacientes con melanoma resecado, estadio IIIB, IIIV o IV.

Crterios de inclusión

- Pacientes ≥ 15 años con melanoma estadio IIIB, IIIC, o IV de acuerdo a la clasificación 2009 de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*.
- Puntuación ECOG 0-1.
- Melanoma confirmado histológicamente, con metástasis a los ganglios linfáticos regionales o con metástasis a distancia y que hayan sido extirpados quirúrgicamente.
- Linfadenectomía regional completa dentro de las 12 semanas antes de la aleatorización.
- Resección completa de la enfermedad estadio III y que está documentada en reportes quirúrgicos y de patología.
- Resección completa de la enfermedad estadio IV con márgenes negativos documentados en el reporte de patología.
- Estado libre de enfermedad documentado por examen físico completo y exámenes de imágenes dentro de las 4 semanas antes de la aleatorización. Los estudios de imágenes deben incluir una TAC del cuello, tórax, abdomen, pelvis, y de todos los sitios de resección de enfermedad. También incluye una RMN de cerebro (o TAC cerebral si la RMN está contraindicado o si no hay historia de lesiones cerebrales extirpadas).

Criterios de exclusión

- Melanoma ocular o uveal.
- Historia de enfermedad autoinmune.
- Cáncer no melanoma previo sin remisión completa por más de 3 años.
- Uso de glucocorticoides sistémicos.
- Tratamiento sistémico previo para el melanoma.

El objetivo primario fue la sobrevida libre de recurrencia (SLR) determinada por el investigador y definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el momento de la primera recurrencia (local, regional o metástasis a distancia), nuevo melanoma primario, o muerte por cualquier causa y la fecha de recurrencia de la enfermedad. Se incluyeron como desenlaces secundarios la SG, los eventos adversos y la calidad de vida, medida por medio de los cambios en las medias, respecto al basal, usando los cuestionarios de EORTC-QLQ-C30.

El tamaño de la muestra fue calculado para comparar la SLR entre el grupo de nivolumab y de ipilimumab, con un nivel alfa a dos colas de 0.05 y con una potencia del 90 %. Se requerían aproximadamente 800 pacientes.

Plan de análisis de eficacia

Sobrevida libre de recurrencia

Inicialmente el análisis final de la SLR se realizaría después de que todos los pacientes tuvieran como mínimo un tiempo de 36 meses de seguimiento. Se estimó que alrededor del mes 51 después del inicio del estudio, ocurrirían 507 eventos

asegurando una potencia de 90 % para detectar un HR de 0.75 con un error tipo I de 0.05 (dos colas).

Debido a que se observó que la tasa de eventos era lenta, había altas tasas de respuesta y retiros tempranos de pacientes, los autores modificaron el protocolo. Esta modificación incluyó la reducción del número de eventos necesarios de 507 a 450 eventos y con una reducción de la potencia del estudio del 90 % al 85 %, para detectar un HR de recurrencia o muerte de 0.75 (bajo el corte de 0.83 para significancia) y con una tasa de error tipo I bilateral de 0.05. Además, se incluyó un análisis interino de la SLR después de que todos los pacientes tuvieran un tiempo mínimo de seguimiento de 18 meses. Para este momento se anticipó que ocurrirían 350 eventos de SLR. Los límites del análisis interino y análisis final serán en base al número exacto de eventos de SLR usando la función de desgaste del alfa de Lan-DeMets alpha con los límites de O'Brien-Fleming (alfa ajustado a dos colas=0.0244). El análisis final de la SLR se realizaría después de 36 meses de seguimiento.

Sobrevida global

Si la SLR era significativa, el ensayo continuaría y la SG sería evaluada jerárquicamente. Se planea realizar un análisis interno de la SG en el momento del análisis final de la SLR, es decir después de 36 meses de seguimiento. Esta comparación formal de la SG permitiría terminar el estudio tempranamente por superioridad. Los límites para terminar el estudio cuando se realizara el análisis interino y el análisis final serían derivados en base al número exacto de muertes usando la función de desgaste de alfa Lan-DeMets alpha con los límites de O'Brien-Fleming.

El análisis final de la SG se realizaría después de que todos los pacientes tuvieran un mínimo de seguimiento de 48 meses, el cual se produciría aproximadamente después de 63 meses desde el inicio del estudio. En el momento del análisis final de la SG, se espera tener 307 eventos, asegurando una potencia de 89 % para detectar un HR de 0.7. Ninguno de los análisis por subgrupo fue ajustado, por lo que no serán detallados acá.

Resultados

Los resultados presentados en este estudio de Weber et al., 2017 corresponden al análisis interino de la SLR establecido según enmienda del protocolo, cuando todos los pacientes cumplieran los 18 meses de seguimiento. Para este análisis interino, habían ocurrido 360 de los 450 eventos (80 %) necesarios. Se ajustó el desgaste del alfa mediante las reglas de Lan-DeMets con los límites de O'Brien-Fleming. No se realizaron ajustes por múltiples comparaciones para el resto de desenlaces.

Respecto a las características clínico demográficas de los pacientes, los pacientes incluidos tenían una mediana de edad de 55 años (rango: 18-86), el 58 % eran de sexo masculino. El 45 % tenían estadio III C de enfermedad, el 36 % estadio III B y el

18 % estadio IV. En el momento del análisis (18 meses de seguimiento), los 905 pacientes ya no recibían nivolumab (después de 18 meses de seguimiento). La mediana del número de dosis fue 24 (rango 1-26) en el grupo de nivolumab y 4 (rango, 1 a 7) en el de ipilimumab. Completaron un año de tratamiento el 60 % de los pacientes (275 de 452 pacientes) en el grupo de nivolumab, y el 27 % (122 de 453 pacientes) en el de ipilimumab.

En promedio, la terapia subsecuente (incluyendo radioterapia, cirugía y terapia sistémica) fue administrado en 129 pacientes (28.5 %) en el grupo de nivolumab y en 171 (37.7 %) del grupo de ipilimumab. Los tratamientos más frecuentemente usados después de nivolumab fueron la cirugía y el uso de otro agente de inmunoterapia como ipilimumab, un agente dirigido como los inhibidores BRAF o inhibidor MEK. Se debe resaltar que los autores señalaron que los pacientes pudieron haber recibido más de una terapia después del tratamiento asignado por protocolo. Un poco más de la cuarta parte de los pacientes en el grupo de nivolumab recibieron uno o más tratamientos subsecuentes al uso de nivolumab

Sobrevida libre de recurrencia

En el momento de este análisis interino no se había alcanzado la mediana de SLR en ningún grupo. La tasa de SLR reportada por los investigadores fue 66 % (154 eventos de 453 pacientes) y 54.5 % (206 eventos de 452 pacientes) para los grupos de nivolumab e ipilimumab, respectivamente (HR: recurrencia de enfermedad o muerte 0.65 IC 95%: 0.51-0.83; P<0.001)

Sobrevida global

No se realizó ningún análisis respecto a este desenlace ya que por protocolo el primer análisis interino de la SG se realizaría en el momento del análisis final de la SLR, el cual tendrá lugar después de 36 meses de seguimiento. Por lo tanto, hasta el momento se desconoce cuál es el impacto de nivolumab, respecto a ipilimumab, en la supervivencia global.

Calidad de vida

No hubo diferencias entre los grupos de nivolumab e ipilimumab en las puntuaciones de los cuestionarios de EORTC QLQ-C30 Global, EQ-5D y la escala visual análoga de EQ-5D. Así como tampoco en ninguno de las escalas individuales del EORTC QLQ-C30

Eventos adversos

Se reportaron EA en el 96.9 % de los pacientes del grupo de nivolumab y en el 98.5 % de aquellos del grupo de ipilimumab. La tasa de EA serios fue 17.5 % en el grupo de nivolumab y 40.4 % en el grupo de ipilimumab. Los autores reportaron que el 14.4 %

de los pacientes del grupo de nivolumab sufrieron de un EA de grado 3 o 4, mientras que el porcentaje de afectados en el grupo de ipilimumab fue de 45.9 %. Los eventos adversos condujeron a la discontinuación del medicamento en el 9.7 % de los pacientes del grupo de nivolumab y en el 42.6 % en aquellos del grupo de ipilimumab

Eventos adversos con nivolumab

Los EA más frecuentemente reportados en este grupo fueron fatiga (34.5 %), diarrea (24.3 %), prurito (23.2 %), rash (19.9 %), náuseas (15 %), artralgia (12.6 %), astenia (12.6 %) e hipotiroidismo (10.8 %).

V. DISCUSIÓN

El melanoma es un tumor maligno que se origina en los melanocitos cuya incidencia está aumentando en el mundo. El estadio del melanoma describe cuan profundo ha crecido en la piel y si se ha diseminado. En los estadios I y II el tumor está localizado, en el estadio III las células del melanoma se han diseminado en la piel y ganglios regionales y en el estadio IV presenta metástasis a distancia.

La escisión quirúrgica puede ser curativa en los estadios tempranos, pero en estadios más avanzados de enfermedad como los estadios IIIB/IIIC y IV, si bien se puede obtener resección completa de la enfermedad mediante cirugía, el riesgo de recurrencia es mayor. Después de la resección completa y sin evidencia de enfermedad, la práctica clínica general ha incluido la observación o el uso de diferentes agentes como tratamientos adyuvantes, que incluyen radioterapia, interferón, inmunoterapia o agentes dirigidos. El objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia respecto a la eficacia y seguridad de nivolumab, comparado con mejor terapia de soporte, para el tratamiento del melanoma maligno de riesgo alto (estadio clínico IIIB, IIIC y IV) resecado.

La búsqueda de la literatura científica médica identificó dos GPC (NICE-2015 y NCCN-2018) y un ECA de fase III (estudio CheckMate 238). Se identificó una ETS que no fue incluida por estar aún en progreso, cuyo objetivo es la evaluación de la costo-efectividad de nivolumab en el tratamiento del melanoma estadio III y IV resecado, comparado con la observación o vigilancia de rutina. El estudio CheckMate-238 no responde directamente a la pregunta PICO de este dictamen debido a que el comparador de nivolumab fue ipilimumab y no la mejor terapia de soporte. Pero fue incluido debido a que constituye la única evidencia del uso de nivolumab en los pacientes de interés de este dictamen.

En ambas guías internacionales consultadas se recomiendan diferentes opciones de tratamiento adyuvante (después de la cirugía) para los pacientes con melanoma estadio III con resección completa de la enfermedad. Dentro de estas opciones se incluyen la observación y otros agentes como el interferón, la quimioterapia, nivolumab y agentes dirigidos. Sin embargo, no existe un consenso sobre cuál es el mejor en base a evidencia sólida de un beneficio clínico relevante. En la guía NCCN de baja calidad metodológica, el panel decidió recomendar por consenso el uso de nivolumab como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma estadio clínico IIIB/IIIC, a pesar de reconocer la falta de datos sobre su impacto en la supervivencia global, en esta guía también se mencionan otras alternativas que incluyen la observación y el interferón.

El estudio pivotal de nivolumab en la población de interés ha presentado los resultados del análisis interino de la SLR. Después de un seguimiento promedio de 18 meses, no se alcanzó la mediana de la SLR en ninguno de los grupos comparados. La SLR

reportada por los autores fue de 66 % para el grupo de nivolumab y de 54.5 % para el de ipilimumab, resultando en un HR de primera recurrencia (local, regional o metástasis), nuevo melanoma o muerte con nivolumab, respecto a ipilimumab fue 0.65, IC95 % 0.51-0.83. Se debe precisar que este análisis corresponde a un análisis con solo el 80 % de los eventos necesarios calculados previamente. Considerando la sobrestimación de los análisis interinos preliminares, el estimado del efecto real, es decir incluyendo el total de eventos necesarios, ya no sería estadísticamente significativo (RR: 1.05; IC95 % 0.88-1.4) (Bassler 2010). Además, está pendiente el análisis final de la SLR después de que transcurran los 36 meses de seguimiento.

Respecto a la sobrevida global (SG), hasta este momento no existen resultados sobre el efecto que tienen las intervenciones en este desenlace de relevancia desde la perspectiva del paciente. Según el protocolo del ensayo CheckMate-238, el primer análisis interino de la SG se realizará cuando se hayan cumplido los 36 meses de seguimiento de los pacientes y el análisis final a los 48 meses de seguimiento. El reporte disponible del estudio CheckMate-238 publicado por Weber informa resultados después de 18 meses de seguimiento. Para esta fecha, más de la mitad de los pacientes estaban vivos y sin recurrencia de la enfermedad. Los autores no reportaron en esa publicación el número de muertos en cada brazo, que nos dé una estimación de la tasa de muerte en esta cohorte. Por lo tanto, este estudio tiene pendiente la presentación de los resultados de la SG, y hasta entonces es incierto el efecto que tiene nivolumab en la sobrevida de los pacientes con melanoma estadio IIIB/C y resección completa de la enfermedad.

Por otro lado, no hubo diferencias en la calidad de vida evaluada con tres pruebas (EORTC QLQ-C30 global, EQ-5D índice de utilidad y EQ-5D VAS). Tras aproximadamente un año de seguimiento, no hubo cambios significativos entre los grupos en ninguna de estas escalas.

Respecto al perfil de toxicidad de nivolumab, los autores reportaron que ipilimumab estaba asociado con un mayor riesgo de eventos adversos, comparado con nivolumab. Pero, tomando en cuenta la pregunta PICO de este dictamen, el comparador que se plantea es el mejor tratamiento de soporte u observación, por lo que detallamos a continuación los eventos adversos asociados con el uso de nivolumab. Los eventos adversos más frecuentemente reportados con nivolumab (reportados al menos en el 20% fueron: fatiga, diarrea, rash, dolor músculo esquelético, prurito, cefalea, náuseas, infección del tracto respiratorio superior y dolor abdominal (FDA 2014). Nivolumab produjo EA serios en el 18 % de los pacientes. Los autores reportaron que el 14.4 % de los pacientes del grupo de nivolumab sufrieron de un EA de grado 3 - 4, pero según reporte de la FDA, las reacciones adversas de grado 3 - 4 ocurrieron en el 25 % de los pacientes tratados con nivolumab (FDA 2014). Los EA de grado 3 y 4 reportados al menos en el 2 % de los pacientes del grupo de nivolumab fueron la diarrea y el aumento de las enzimas lipasa y amilasa. Las reacciones adversas inmunológicamente mediadas fueron rash (16 %), diarrea/colitis

(6 %) y hepatitis (3 %). Se sabe que este tipo de afecciones pueden en algunos casos ser fatales o requerir tratamiento. El uso de nivolumab está asociado con múltiples reacciones adversas, algunas de severidad 3-4 de gravedad y es común la aparición de reacciones inmunológicamente mediadas, las cuales según reporte de la FDA pueden llegar a ser fatales.

La autorización de las agencias regulatorias (e.q. FDA) para del uso de nivolumab como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma estadio IIIB/C se ha basado en los resultados interinos de la SLR. Sin embargo, este resultado está rodeado de incertidumbre debido a que se ha incluido solo una fracción del número de eventos necesarios. Se sabe que estos análisis precoces tienden a sobreestimar el efecto. Por lo tanto, el estimado que incluya todos los eventos necesarios calculados muy probablemente perdería significancia estadística. Por otro lado, hasta la fecha, se desconoce cuál es el impacto del uso de nivolumab en la SG. El estudio CheckMate-238 tiene pendiente el reporte del análisis final de la SLR y de la SG, a los 36 meses y 48 meses, respectivamente. Asicionalmente, la publicación de Weber et al., reporta que la calidad de vida no es mejor con nivolumab que con ipilimumab, considerando que este último tiene un mayor riesgo de efectos adversos. A pesar del perfil más tóxico de ipilimumab, respecto a nivolumab, los pacientes que usaron nivolumab no tuvieron mejor calidad de vida comparado con aquellos del grupo de ipilimumab.

La ausencia de datos en la SG y los resultados preliminares de la SLR, sin ganancia en la calidad de vida, se traducen en un balance riesgo/beneficio incierto para el uso de nivolumab, respecto al mejor tratamiento de soporte (u observación). Este escenario no justifica el uso de los recursos limitados en una intervención sin claro beneficio clínico para los pacientes. Por ello, en base a la evidencia actualmente disponible, no es posible tener los argumentos técnicos para sustentar una recomendación favorable al uso de nivolumab en el tratamiento de pacientes con melanoma de alto riesgo (estadio IIIB, IIIC y IV) resecado.

VI.

VII. CONCLUSIONES

- El estadio del melanoma describe cuan profundo ha crecido en la piel y si se ha diseminado. En los estadios I y II el tumor está localizado, en el estadio III las células del melanoma se han diseminado en la piel y ganglios regionales y el estadio IV presenta metástasis a distancia. El estadio III es considerado de alto riesgo por su mayor riesgo de diseminarse a partes distantes del cuerpo, que los estadios I y II.
- La resección quirúrgica del tumor puede ser curativa en los estadios tempranos de la enfermedad. En los estadios III y IV también es posible la escisión quirúrgica de la enfermedad, aunque el riesgo de recurrencia es mayor en estos últimos estadios.
- El objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia respecto a la eficacia y seguridad de nivolumab, comparado con mejor terapia de soporte, para el tratamiento del melanoma maligno de riesgo alto (estadio clínico IIIB, IIIC y IV) resecado.
- Al momento, no es posible que se pueda sustentar una conducta terapéutica que sea preferible sobre otra con suficiente evidencia rigurosa en términos de prolongación de la vida o mejora de la calidad, para ser ofrecido después de la resección completa de la enfermedad en pacientes con melanoma estadios IIIB, IIIC y IV. Las guías consultadas señalan varias opciones que incluyen la observación, e interferón, pero la calidad de la evidencia es baja, con elevada toxicidad y sin un claro beneficio en la SG.
- La evidencia respecto a la eficacia como tratamiento adyuvante proviene de un ECA (CheckMate-238). Este estudio recientemente publicó los resultados preliminares (interino) de la SLR (sobrevida libre de recurrencia o muerte). Tras 18 meses de seguimiento no se alcanzaron las medianas de SLR. Aunque se reportó una SLR a favor de nivolumab, respecto a ipilimumab, este valor muy probablemente esté sobreestimando el efecto.
- No hubo diferencias en la calidad de vida entre los grupos de nivolumab e ipilimumab, en ninguna de las tres escalas que se utilizaron (EORTC QLQ-C30 global, EQ-5D índice de utilidad y EQ-5D VAS).
- Hasta la fecha, se desconoce cuál es el impacto del tratamiento adyuvante con nivolumab en la SG. El estudio tiene pendiente el reporte de los resultados

finales de la SLR, después de 36 meses de seguimiento y los de la SG a los 36 y 48 meses.

- El uso de nivolumab se asoció con eventos adversos serios de grado 3-4 de severidad en la cuarta parte de los pacientes. la tasa de eventos adversos serios fue del 18 %. Aunque en menor proporción, nivolumab produce múltiples enfermedades inmunológicamente mediadas incluyendo la neumonitis, colitis, hepatitis y endocrinopatías, las cuales requieren con frecuencia tratamiento y en algunos casos pueden llegar a ser fatales.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI no aprueba el uso de nivolumab en pacientes con melanoma maligno de riesgo alto (estadio clínico IIIB, IIIC y IV) resecado.

VIII. RECOMENDACIONES

Se recomienda reconsiderar esta evaluación cuando se realicen estudios clínicos que comparen nivolumab con mejor terapia de soporte u observación, tal como está planteado a la pregunta PICO de este dictamen. Asimismo, se espera que estén disponibles los datos de la sobrevida global del estudio CheckMate-238.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Cancer Research UK (2014) Skin cancer survival statistics. Accessed August 2018
<http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/skin-cancer/survival#heading-Three>

Gutierrez, C., E. Alarcon, R. Valle, and G. Calderón. Epidemiología del melanoma maligno en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú, 2000–2004 [Malignant melanoma epidemiology, National Institute of Neoplastic Diseases, Peru, 2000–2004]. *Folia Dermatol Peru* 2007. 18 (1):23–27.

Ramos W. Informe de situación del cáncer a nivel nacional. Informe No 60-2012-GT ENT-DVE-DSVSP/DGE. Lima: Dirección General de Epidemiología, Minsa; 2012.

Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27:6199-206.

Inserto de indicaciones de Nivolumab. Disponible en
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125554s019lbl.pdf

FDA

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427716.htm>

National Institute for Care and Health Excellence NICE. Melanoma: assessment and management. NICE guideline. Published: 29 July 2015. Disponible en
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources>

National Comprehensive Cancer network NCCN. Melanoma: assessment and management. July 2015.

Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1824.

Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2010 Mar 24;303(12):1180-7.

Bassler D, Montori VM, Briel M, Glasziou P, Walter SD, Ramsay T, Guyatt G. Reflections on meta-analyses involving trials stopped early for benefit: is there a problem and if so, what is it? *Stat Methods Med Res*. 2013 Apr;22(2):159-68.

NICE Appraisal. Available in <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10286/documents>

Svedman et al. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe – a systematic review of the literature. *Clinical Epidemiology*. 2016; 8:109-22.

FDA-2014. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION for OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use Initial U.S. Available in: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125554s