



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 890

Pembrolizumab monoterapia en pacientes con melanoma reseado grado IIB a IIIC vs otras terapias o placebo

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Mayor	<input checked="" type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible es favorable a la incorporación de esta tecnología</p>
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I

En esta comparación, se consideran como otras terapias a nivolumab, ipilimumab, quimioterapia, dabrafenib con trametinib, interferón-alfa. Con respecto a la calidad de la evidencia, se bajó un nivel por evidencia indirecta.

Pembrolizumab en pacientes con melanoma avanzado grado III/IV no reseable como primera línea vs quimioterapia

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input checked="" type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I

Pembrolizumab en pacientes con melanoma avanzado grado III/IV no resecable como primera línea vs nivolumab o nivolumab asociado a ipilimumab

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input checked="" type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I
 Para la consideración del beneficio neto, se desprende de la evidencia analizada que estas tres opciones terapéuticas presentan un beneficio clínico similar para esta población.

Pembrolizumab en pacientes con melanoma avanzado grado III/IV no resecable como primera línea vs ipilimumab

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios.
 Para citar este informe: Navarro, E; Ciapponi, A; Alfie, V; Lazo, E; García Marti, S; Pichon Riviere, A; Augustovski, F; Alcaraz, A; Bardach, A. **Pembrolizumab para el tratamiento de melanoma en adultos**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 890, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2022. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad muestra que el pembrolizumab como adyuvante en pacientes con melanoma resecable de grado IIB a IIIC probablemente produce un beneficio neto mayor porque mejora la supervivencia libre de progresión comparada con placebo, nivolumab, ipilimumab, quimioterapia, dabrafenib con trametinib e interferón-alfa.

Además, evidencia de moderada calidad muestra que el pembrolizumab en pacientes con melanoma avanzado no resecable en estadio III/IV probablemente produce un beneficio neto mayor porque reduce la mortalidad estimada al año comparado con quimioterapia. Por otro lado, evidencia de baja calidad sugiere que el pembrolizumab no produciría un beneficio neto en dicha población ya que podría no reducir la mortalidad estimada al año en comparación con nivolumab o nivolumab asociado a ipilimumab. Sin embargo, evidencia de alta calidad muestra que el pembrolizumab en pacientes con melanoma avanzado no resecable en estadio III/IV produce un beneficio neto mayor porque aumenta la supervivencia global en comparación con ipilimumab.

Evidencia de muy baja calidad no permite concluir acerca de la efectividad/seguridad del pembrolizumab en pacientes con progresión de la enfermedad luego de fallar la terapia con anti-PD-1 o en contexto de neoadyuvancia en pacientes con melanoma de alto riesgo en estadio IIIB a IV.

En relación a los estudios de costo-efectividad realizados en nuestro país, el pembrolizumab como adyuvante luego de la resección completa del melanoma con afectación ganglionar es costo-efectivo contra placebo, incluso en todos los subgrupos de estadios de la enfermedad evaluados. En contraposición, en un contexto de melanoma no resecable metastásico, la relación costo efectividad no fue favorable comparado con quimioterapia, sin embargo se consideró incierto para la comparación contra nivolumab al no encontrar estudios en nuestro país. El análisis de impacto presupuestario dio como resultado un incremento de los costos para la inclusión de pembrolizumab vs nivolumab solo o combinado e ipilimumab.

En relación a las guías de práctica clínica relevadas, la mayoría destaca la eficacia del pembrolizumab en el contexto de tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma resecado o melanoma avanzado metastásico. Con respecto a las políticas de cobertura de países de América Latina, solo México, Uruguay y Brasil mencionan la cobertura de pembrolizumab en pacientes con melanoma no resecable, mientras que la mayoría de los países de altos ingresos explicitan la cobertura en melanoma metastásico y como primera línea de tratamiento en melanoma resecable.

PEMBROLIZUMAB FOR MELANOMA TREATMENT IN ADULTS

Conclusions

Moderate-quality evidence shows that pembrolizumab as adjuvant therapy in patients with resectable stage IIB –IIC melanoma may probably yield a higher net benefit because it improves progression-free survival when compared to placebo, nivolumab, ipilimumab, chemotherapy, dabrafenib with trametinib and interferon-alpha.

On the other hand, high-quality evidence shows that pembrolizumab in patients with unresectable stage III/IV melanoma yields a higher net benefit because it increases overall survival when compared with ipilimumab. However, moderate-quality evidence shows that pembrolizumab, for that population, probably yields a higher net benefit because it reduces the estimated mortality at 1 year when compared with chemotherapy. In addition, low-quality evidence suggests that pembrolizumab would not yield any benefit, since it might not reduce estimated 1-year mortality when compared with nivolumab or nivolumab plus ipilimumab.

Very low-quality evidence does not allow to draw conclusions on the effectiveness/safety of pembrolizumab in patients with disease progression after failure with anti-PD-1 therapy or in neoadjuvant setting in patients with high-risk stage IIB and IV melanoma.

Regarding cost-effectiveness, studies conducted in our country proved that pembrolizumab as adjuvant therapy after complete resection of melanoma with lymph node involvement is cost-effective when compared to placebo, even in all the subgroups of disease stages assessed. In contrast, in metastatic unresectable melanoma, cost-effectiveness was not favorable when compared with chemotherapy. The budget impact analysis showed a high increase in costs when including pembrolizumab versus nivolumab as single or combination therapy and ipilimumab.

In most of the clinical practice guidelines analyzed, the efficacy of pembrolizumab as first-line therapy in patients with resected or advanced melanoma is highlighted. Regarding coverage policies in Latin-American countries, only Mexico, Uruguay and Brazil mention pembrolizumab coverage for patients with unresectable melanoma, whereas most high-income countries mention it is covered for metastatic melanoma and as first line therapy for resectable melanoma.

To cite this document in English: Coelli, J; Ciapponi, A; Colaci, C; Argento, F; Alfie, V; García Marti, S; Bardach, A; Augustovski, F; Alcaraz, A; Pichon Riviere, A. **Pembrolizumab for Melanoma Treatment in Adults**. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 890 Buenos Aires, Argentina. June 2022. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

El melanoma es un tumor maligno de estripe melanocítica, que puede originarse en la piel, las mucosas y menos frecuentemente en los ojos, el sistema nervioso central, el mesenterio y el oído interno, siendo la forma más letal de malignidad cutánea.^{1,2} Es considerada una enfermedad poco frecuente por el ministerio de salud³, cuya incidencia se estima entre 5,2 a 8,6 por cada 100.000 personas y una prevalencia del 2% a nivel mundial.⁴ En Argentina, cada año se presentan aproximadamente 1.400 casos nuevos y mueren 550 personas. Entre 2011 y 2015 se estimaron entre 2,2 y 1,3 años de vida potenciales perdidos ajustados por edad, por cada 10.000 habitantes (para varones y mujeres respectivamente).¹

La extensión y las características del tumor primario y la afección de los ganglios linfáticos regionales permiten clasificar a los pacientes en diferentes categorías de riesgo de recurrencia de la enfermedad y establecer el pronóstico.⁵ La octava edición del sistema de estadificación de tumores, ganglios y metástasis del Comité Americano de Cáncer (AJCC, su sigla en inglés *American Joint Committee on Cancer*) incorpora los determinantes más importantes del pronóstico y es la base de las recomendaciones específicas sobre la terapia adyuvante.⁶ Los estadios iniciales (I-II) suelen tener una buena evolución con sobrevidas superiores al 80% a los cinco años. Sin embargo, los pacientes con estadio III que abarcan las metástasis ganglionares, la sobrevida a cinco años oscila entre el 93% en la enfermedad en estadio IIIA y el 32% en estadio IIID.² En los estadios IV (con metástasis), la supervivencia a cinco años oscila entre el 6-18%.⁷

Hasta el año 2010, el tratamiento principal del melanoma avanzado, no resecable y metastásico consistía en quimioterapia (dacarbacina, temozolamida, o fotemustina), la cual brindaba una mediana de sobrevida global (SG) entre seis y nueve meses.⁸ En los últimos años, la terapia sistémica contra el melanoma ha avanzado y se han desarrollado nuevas opciones, como las terapias dirigidas (especialmente para las mutaciones del gen BRAF) y los inhibidores del punto de control inmunitarios con el fin de activar la respuesta inmunitaria antitumoral, reemplazando a la quimioterapia estándar.⁹ Dentro de los nuevos inmunoterápicos, el primero en ser aprobado fue el ipilimumab (anticuerpo monoclonal humano IgG1 anti-CTLA-4). Los ensayos clínicos que evaluaron la efectividad del ipilimumab mostraron aumentos de la SG entre 10 a 19 meses.^{2,9} Posteriormente, los ensayos que evaluaron los agentes contra la proteína de muerte celular programada-1 (anti-PD-1), como el nivolumab, combinado o no con el ipilimumab, ha demostrado buenos resultados en relación a la tasa de respuesta objetiva (TRO), a la sobrevida libre de progresión (SLP) y a la SG.^{10,11} Los resultados beneficiosos de los estudios en el contexto de pacientes con melanoma avanzado no resecable proporcionaron el marco ideal para el uso de la inmunoterapia en el ámbito adyuvante.

La terapia adyuvante se ha empleado con éxito en muchos tipos de cáncer, como el adenocarcinoma de colon, el estroma gastrointestinal y el carcinoma de mama, con el objetivo de aumentar la SLP y, en algunos casos, la SG.² Cuando es factible, la escisión quirúrgica es el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con melanoma cutáneo localizado, siendo curativa en la mayoría de los casos. Sin embargo, algunos pacientes recaen posteriormente con enfermedad diseminada. La selección de los pacientes que se beneficiarían de dicha terapia debe ser individualizada y se debe tener en cuenta múltiples factores (el riesgo de recurrencia, eficacia de la terapia adyuvante, la toxicidad, aspectos económicos y opciones disponibles para los pacientes que recurren mientras se someten a la terapia adyuvante). El riesgo de recidiva en pacientes con melanoma viene determinado por varias características clínicas y patológicas importantes como el grosor de Breslow, presencia de ulceración tumoral, localización del tumor, estado del ganglio linfático centinela y grado de afectación ganglionar. El ipilimumab fue el primer inhibidor del punto de control en ser aprobado para adyuvancia en

pacientes con melanoma, demostrando un aumento en la SLP y la SG a los cinco años contra el grupo control¹² y contra el interferón alfa¹³, aunque más del 50% de los pacientes experimentaron eventos adversos de grado III/IV, y la mayoría de ellos discontinuaron el tratamiento debido a la toxicidad de dicho agente. Mas tarde se demostró la eficacia de un anti-PD-1, el nivolumab versus ipilimumab (Checkmate 238) en términos de SLP con un seguimiento a cinco años, además de tener menos del 15% de eventos adversos comparado con más del 45% en la rama del ipilimumab.¹⁴ En el año 2014 se aprobó un nuevo anticuerpo monoclonal anti-PD-1, el pembrolizumab, con un mecanismo de acción diferente, con el objetivo de ser utilizado tanto para la primera línea de tratamiento del melanoma avanzado y metastásico, así como en aquellos con melanoma reseado de alto riesgo.

Se postula el uso de pembrolizumab en pacientes adultos con melanoma en estadio IIB a IV sin mutación del gen BRAF, dado que tendría múltiples beneficios asociados a la mejoría de la calidad de vida, sobrevida global y sobrevida libre de progresión.

2. Tecnología

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG dirigido frente a una proteína transmembrana denominada proteína de la muerte celular programada tipo 1 (PD-1, su sigla del inglés *Programmed cell death protein 1*). Los melanomas se caracterizan por presentar concentraciones altas de PD-1 en sus membranas celulares por lo que la unión del pembrolizumab activa un mecanismo de muerte celular programada (CD279) que produce una inactivación e inhibición de la proliferación de los linfocitos T, también llamada “*check point*”. Esta respuesta inmune lleva a muerte celular y disminución del tamaño tumoral.^{8,15}

Los resultados del KEYNOTE-006¹⁶, KEYNOTE-054¹⁷, KEYNOTE-716¹⁸ dieron lugar a la aprobación reglamentaria por la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) para el pembrolizumab como adyuvante en pacientes con melanoma reseado en estadio IIB, IIC y estadio III (con ganglios linfáticos implicados) y además como primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad metastásica no reseable.^{19,20} En enero del 2016 la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)²¹ aprobó su comercialización para el tratamiento del melanoma avanzado (metastásico o no reseable) en adultos.

La dosis recomendada de pembrolizumab es 200mg cada tres semanas o 400 mg cada seis semanas en forma intravenosa en pacientes adultos, hasta la progresión de la enfermedad o aparición de efectos adversos severos (toxicidad) intolerables para el paciente.¹⁹

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de pembrolizumab para pacientes con diagnóstico de melanoma.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

Se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología en *International HTA Database* (<https://database.inahta.org/>), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de la Salud en las Américas (BRISA, <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/>), *Tripdatabase* y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet .

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.

Población	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes con melanoma cutáneo de grado IIB a IIIC post resección e indicación de pembrolizumab como primera línea de tratamiento adyuvante. 2. Pacientes con melanoma cutáneo de grado III, luego del fallo con anti-PD-1 (nivolumab o pembrolizumab) e indicación de pembrolizumab en segunda línea. 3. Pacientes con melanoma grado III/IV resecables e indicación de pembrolizumab como neoadyuvancia. 4. Pacientes con melanoma avanzado grado III/IV, no resecables que estuvieron o no expuestos a tratamiento previo con terapias sistémicas.
Intervención	Pembrolizumab como monoterapia o en combinación con otros agentes.
Comparador	<ol style="list-style-type: none"> 1. Placebo, nivolumab, ipilimumab, quimioterapia, interferón-alfa, dabrafenib con trametinib. 2. Ipilimumab, terapia combinada (ipilimumab y nivolumab/pembrolizumab), o monoterapia (nivolumab/pembrolizumab) 3. Ipilimumab, dabrafenib con trametinib, nivolumab 4. Ipilimumab, nivolumab, ipilimumab, quimioterapia.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	<p>Eficacia: supervivencia global, calidad de vida, supervivencia libre de metástasis a distancia, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad, respuesta completa, respuesta parcial, tasa de respuesta objetiva.</p> <p>Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves (grado III/IV), abandono de tratamiento por eventos adversos, abandono de tratamiento por todas las causas.</p>
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura, recomendaciones de sociedades científicas.

5. Resultados

Se incluyeron seis ECAs, dos RS, seis GPC, dos evaluaciones económicas, una cohorte, un ensayo cuasi-experimental, tres ETS y 16 informes de políticas de cobertura de pembrolizumab para el tratamiento del melanoma en pacientes adultos.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo IV.

5.1 Eficacia y seguridad

Pacientes naïve al tratamiento con terapias adyuvantes en melanoma grado IIB a IIIC

Eggermont y cols. publicaron en 2021 los resultados finales del ECA multicéntrico KEYNOTE-054 con el objetivo de comparar pembrolizumab versus placebo en pacientes con melanoma resecaado de grado III (evaluados mediante la 7^{ma} versión de AJCC).¹⁷ Los pacientes fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab (200 mg) versus placebo cada tres semanas hasta 18 ciclos, o hasta la recurrencia de la enfermedad o presencia de efectos tóxicos intolerables. La variable principal del estudio fue la SLP, mientras que la secundaria fue la sobrevida libre de metástasis a distancia (SLMD). Además, se reportaron los resultados para pacientes con el marcador PD-L1 positivo. Se incluyeron 1019 pacientes para recibir pembrolizumab (n=514) o placebo (n=505). Al finalizar el estudio, con una mediana de seguimiento global de 42,3 meses (RIQ 40-5-45-9), la SLP siguió siendo mayor en el grupo de pembrolizumab (59,8%; IC 95%: 55,3 – 64,1) que en el grupo de placebo (41,4%; 37 – 45,8; HR 0,6; IC 95%: 0,5 – 0,7). A su vez, se encontraron resultados similares en aquellos con tumores PD-L1-positivos tanto en el grupo de pembrolizumab (61,4%; IC 95%: 56,3 – 66,1) versus placebo (44,1%; IC 95%: 39,2 – 48,8; HR 0,6; 95% IC: 0,5 – 0,7). La SLMD a 3,5 años fue mayor en el grupo de pembrolizumab que en el grupo de placebo (65,3%; IC 95%: 60,9 – 69,5 en el grupo de pembrolizumab versus a 49,4%; IC 95%: 44,8 – 53,8 en el grupo de placebo; HR 0,6; IC 95%: 0,5 – 0,7; p<0,01). Se realizó un análisis sobre pacientes con PD-L1 positivos, donde la SLMD a 3,5 años fue del 66,7% (IC 95%: 61,8 – 71,2) en el grupo de pembrolizumab y del 51,6% (IC 95%: 46,6 – 56,4) en el grupo de placebo (HR 0,6; IC 95%: 0,5 – 0,8; p<0,01).

Jason J Luke y cols. publicaron en 2022 el primer análisis interino de un ECA multicéntrico de fase III (KEYNOTE-716) con el objetivo de evaluar la eficacia en términos de SLP de pembrolizumab versus placebo en pacientes con melanoma resecaado en estadio IIB-IIIC de alto riesgo. Se aleatorizaron 976 pacientes mayores a 12 años a pembrolizumab intravenoso 200 mg o placebo cada 3 semanas durante 17 ciclos o hasta la recidiva de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. En el segundo análisis intermedio (mediana de seguimiento de 20,9 meses [RIQ 16,7-25,3] en ambos grupos), 72 pacientes (15%) del grupo de pembrolizumab y 115 (24%) del grupo de placebo tuvieron una primera recidiva o murieron (HR 0,6; IC 95%: 0,5 – 0,8). Se reportó en forma descriptiva que el 16% (78/483) de pacientes en el grupo de pembrolizumab reportó eventos adversos de grado III/IV en comparación con 4% (21/486) del grupo placebo. No se evidenció ninguna muerte atribuible al tratamiento.

Bottomley y cols. reportaron en 2021 resultados sobre la calidad de vida en pacientes con melanoma grado III (A,B o C) reclutados en el ECA multicéntrico KEYNOTE-054.²² La calidad de vida se evaluó con la versión 3.0 del cuestionario EORTC QLQ-C30.²³ El mismo consta de 30 ítems, incluye cinco escalas de función (física, de rol, emocional, cognitiva y social), ocho escalas de síntomas (fatiga, dolor, náuseas o vómitos, disnea, insomnio, pérdida de apetito, estreñimiento y diarrea), una escala para evaluar las dificultades financieras y una escala de estado de salud/calidad de vida global. Todas las puntuaciones de la escala EORTC QLQ-C30 oscilan entre 0 y 100. Una puntuación más alta en el estado de salud global/calidad de vida, implica una mejor calidad de vida

Una puntuación alta en una escala de función representa una mejor función, mientras que una puntuación alta en una escala de síntomas representa un nivel alto de síntomas. La diferencia en la puntuación media del puntaje global entre los dos grupos (placebo y pembrolizumab respectivamente) durante el tratamiento fue de -1-1 puntos (IC del 95%: -3-2 a 0-9; $p=0,16$), mientras que la diferencia en la puntuación media después del tratamiento fue de -2,2 puntos (IC del 95%: -4,8 a 0,4; $p=0,26$). A los dos años de seguimiento, la diferencia media entre los grupos fue de -2,2 puntos (IC 95%: -4,3 a -0,2; $p<0,04$). Es importante mencionar la diferencia no es clínicamente relevante ya que se encuentra dentro de la diferencia mínima clínicamente importante de 5 puntos.

Kabirraaj Toor y cols. publicaron en 2021 un MA en red (MAR) con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos adyuvantes disponibles en la actualidad para pacientes con melanoma resecaado en estadio II-IV.²⁴ Incluyeron 19 ECAs, de los cuales se incluyó solo un estudio sobre pembrolizumab (KEYNOTE-054).²⁵ Para evaluar la eficacia se tomó en cuenta la SLP y la SLMD; y para la seguridad, las complicaciones de grado III/IV, el abandono del tratamiento debido a efectos adversos (grado III/IV) y el abandono por cualquier causa. Adicionalmente se hicieron análisis de subgrupos de estadios de melanoma (estadio III y IV). En relación a las variables de resultado de tiempo al evento, como las mismas podrían no cumplir con la asunción de proporcionalidad del HR, se realizaron análisis secundarios de los HR como variables en el tiempo (a los 12, 24, 36 y 48 meses).

En relación a la SLP (pacientes con melanoma estadio II-IV), el riesgo de recurrencia de la enfermedad fue similar entre pembrolizumab y nivolumab y entre pembrolizumab y dabrafenib con trametinib ($p>0,05$). Pembrolizumab fue superior al placebo (HR 0,6; IC 95%: 0,5 – 0,7), ipilimumab 10 mg/kg (HR 0,7; IC 95%: 0,6 – 0,9), quimioterapia (HR 0,7; IC 95%: 0,5 – 0,9), IFN (HR 0,6; IC 95%: 0,5 – 0,8). Cuando se modelaron los HR (variables en el tiempo), no se observaron diferencias entre nivolumab y pembrolizumab para todos los tiempos ($p>0,05$), aunque es importante mencionar que no se realizaron comparaciones de pembrolizumab con otras drogas activas bajo este subanálisis. Con respecto a la SLMD, no se pudo incluir el pembrolizumab en el MAR debido a la falta de datos.

En un análisis subgrupo de estadio III/IV, el pembrolizumab tuvo mayor SLP en comparación con ipilimumab (HR 0,7; IC 95%: 0,6 – 0,9), quimioterapia (HR 0,7; IC 95%: 0,5 – 0,9), IFN (HR 0,6; IC 95%: 0,5 – 0,8) y placebo (HR 0,6; IC 95%: 0,5 – 0,7), aunque no se observaron diferencias significativas con nivolumab y dabrafenib asociado a trametinib ($p>0,05$).

En cuanto al análisis de seguridad, el pembrolizumab presentó menos efectos adversos de grado III/IV que el interferón-alfa (OR 0,2; IC 95% 0,1 – 0,3), otros regímenes de quimioterapia (OR 0,1; IC 95% 0,1 – 0,2), ipilimumab (OR 0,6; IC 95% 0,4 – 0,9) y dabrafenib con trametinib (OR 0,5; IC 95% 0,3 – 0,7). Sin embargo, presentó más efectos adversos que el nivolumab (OR 2,2; IC 95% 1,3 – 3,6). En cuanto al abandono de tratamiento debido a los efectos adversos y para todas las causas, las estimaciones para el pembrolizumab en comparación a los tratamientos activos fueron significativamente menor (interferón-alfa e ipilimumab; $p<0,05$) o sin diferencias (quimioterapia, dabrafenib con trametinib, nivolumab; $p>0,05$).

Pacientes con melanoma avanzado III y IV no resecaable metastásico

Robert y cols. publicaron en el 2015 un ECA multicéntrico denominado KEYNOTE-006 ($n=834$) con el objetivo de comparar la eficacia del pembrolizumab (10 mg/kg cada dos o tres semanas) versus ipilimumab (3 mg/kg cada tres semanas) en pacientes con melanoma avanzado no resecaable grado III y IV con mutación del gen BRAF^{V600} conocido; con o sin falla de tratamiento previo de terapias sistémicas. Las variables principales fueron SG y SLP. El 44% de los pacientes eran mayores de 65 años (mediana de edad 62 años, rango: 15-89) con un tiempo de seguimiento total planeado de 24 meses. El estudio fue suspendido a los 12 meses por los resultados evaluados en el análisis interino. La tasa

de SG al año fue del 74% para pacientes que recibieron 10 mg/kg de pembrolizumab cada dos semanas versus 58% con tratamiento con ipilimumab (HR 0,6; IC 95%: 0,5 - 0,8; $p < 0,01$) y un aumento en la SLP con respecto a los pacientes que fueron tratados con ipilimumab (HR 0,6; IC 95%: 0,5 - 0,7).

El mismo grupo de investigación publicaron en 2021 los resultados a cinco años de seguimiento del mismo estudio.¹⁶ Tras una mediana de seguimiento de 57,7 meses (RIQ 56,7 – 59,2), la mediana de SG fue de 32,7 meses (IC 95%: 24,5 – 41,6) en los grupos de pembrolizumab (con el esquema de las dos dosis unificadas) y de 15,9 meses (IC 95%: 13,3 - 22) en el grupo de ipilimumab (HR 0,7; IC 95%: 0,6 – 0,9; $p < 0,01$). La mediana de SLP fue de 8,4 meses (IC 95%: 6,6-11,3) en los grupos de pembrolizumab en comparación a 3,4 meses (IC 95%: 2,9 – 4,2) en el grupo de ipilimumab (HR 0,6; IC 95%: 0,48 – 0,7; $p < 0,01$). Se reportaron efectos adversos de grado III-IV relacionados con el tratamiento en 17% de los pacientes (96/555) del grupo combinado de pembrolizumab versus 20% (50/256) en el grupo de ipilimumab.

La Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud en Argentina (CONETEC) publicó en 2021 una ETS donde realizan un MAR de elaboración propia con el objetivo de realizar comparaciones indirectas entre pembrolizumab y el resto de las terapias sistémicas en pacientes con melanoma no resecable metastásico.²⁶ En cuanto a la eficacia, el pembrolizumab fue superior en términos de mortalidad a un año comparado contra ipilimumab (HR 0,7; IC 95%: 0,5 – 0,9) y quimioterapia (HR 0,5; IC 95%: 0,4 – 0,7). Sin embargo no se encontraron diferencias significativas contra nivolumab monoterapia (HR 1,1; IC 95%: 0,8 – 1,5) y versus nivolumab asociado a ipilimumab (HR 1,3; IC 95%: 0,9 - 1,7). En cuanto a eventos adversos serios, el pembrolizumab presentó menor riesgo comparado con nivolumab asociado a ipilimumab (HR 0,4; IC 95%: 0,2 – 0,6), mientras que para las demás comparaciones no se han encontrado diferencias ($p = \text{NS}$). La calidad de la evidencia evaluada en el reporte varía de acuerdo a los desenlaces evaluados. En el caso de pembrolizumab frente a nivolumab solo o combinado con ipilimumab, como se evaluó como de baja calidad; para pembrolizumab frente a ipilimumab se clasificó como alta; mientras que frente a quimioterapia se clasificó como moderada.

Pacientes que fallaron el tratamiento con anti-PD-1 (pembrolizumab y/o nivolumab)

Alrabadi 2021 y cols. publicaron un MA en pacientes con melanoma avanzado que experimentaron una progresión de la enfermedad luego de al menos una dosis previa de anti-PD-1 (nivolumab o pembrolizumab).²⁷ Las intervenciones luego de la falla del anti-PD-1 se agruparon de la siguiente forma: monoterapia con ipilimumab, terapia combinada (ipilimumab y nivolumab/pembrolizumab), o monoterapia (nivolumab/pembrolizumab). Se incluyeron 14 estudios, de los cuales diez eran sobre ipilimumab, dos sobre tratamiento anti-PD-1 y seis sobre terapias combinadas, con un total de 1460 pacientes. Se llevaron a cabo diferentes análisis en los cuales se compararon ipilimumab vs ipilimumab asociado anti-PD-1 (nivolumab/pembrolizumab) o versus solo anti-PD-1 (nivolumab/pembrolizumab). Para este análisis se incluyeron solo dos estudios que utilizaron pembrolizumab en su esquema (un estudio de fase II²⁸ y una cohorte retrospectiva²⁹). Según los criterios de seguimiento de tumores sólidos 1.1 (RECIST)³⁰, se evaluaron la TRO y la tasa del control de la enfermedad (TCE). Con respecto a la combinación de ipilimumab y un anti-PD-1, la TRO fue de 23,1% (IC 95%: 16,8% - 30%; $I^2 = 41\%$; $p = 0,17$) versus 8,2% en el caso de monoterapia con ipilimumab (IC 95%: 5,8% - 10,0%; $I^2 = 28\%$; $p = 0,19$). La TCE fue de 51,2% (IC 95%: 34,5% – 67,8%; $I^2 = 69\%$; $p = 0,02$) para la combinación, versus 27% en el caso de monoterapia con ipilimumab (IC 95%: 18,2% – 36,6%; $I^2 = 80\%$; $p < 0,01$). Además se realizó un análisis de subgrupo con estudios controlados en donde se evidenció un efecto a favor en la TRO de la terapia combinada (ipilimumab con anti PD-1) versus ipilimumab solo o un anti-PD-1 solo (RR 1,8; 95% IC: 1 - 3,4; $I^2 = 40\%$). Cabe destacar que no fue posible realizar un subanálisis sobre la eficacia de pembrolizumab versus nivolumab para establecer la mejor estrategia dentro de los anti-

PD-1. La baja calidad de los estudios y la alta heterogeneidad no permiten elaborar conclusiones definitivas sobre la superioridad de ambas drogas.

Pires da Silva y cols. publicaron en 2021 un estudio multicéntrico de cohorte retrospectivo con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad entre ipilimumab con un anti-PD-1 (pembrolizumab o nivolumab) versus monoterapia con ipilimumab en pacientes que fallaron el tratamiento con terapia anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab o atezolizumab).³¹ Se incluyeron 355 pacientes resistentes a dicha terapia (162 con ipilimumab y 193 con terapia combinada). La SG fue mayor en el grupo de ipilimumab con anti-PD-1 (mediana 20,4 meses; IC 95%: 12,7 – 34,8) que con la monoterapia (mediana 8,8 meses; IC 95%: 6,1 – 11,3; HR 0,5; IC 95%: 0,4 – 0,7; p<0,01). La SLP también fue mayor con la terapia combinada (mediana 3,0 meses; IC 95%: 2,6 – 3,6) que con ipilimumab (mediana 2,6 meses; IC 95%: 2,4 – 2,9); HR 0,7; IC 95%: 0,6-0,9; p<0,01. Los eventos adversos reportados de grado III-V fueron similares entre ambos grupos (31% en el grupo de ipilimumab más anti-PD-1 frente a 33% en el grupo de ipilimumab). Cabe mencionar que no se realizaron análisis de subgrupo entre los agentes anti-PD-1 (pembrolizumab versus nivolumab) para valorar la mejor combinación.

Eggermont y cols. en 2021 publicaron un reporte de la segunda parte del ECA de fase III KEYNOTE-054, cuyo objetivo fue reportar la TRO y la SLP en pacientes con recurrencia de la enfermedad luego de 6 o más meses de completar el esquema inicial asignado.³² Los pacientes que había sido asignados al grupo placebo se podían cruzar para recibir pembrolizumab (*“crossover”*) y el grupo que recibió pembrolizumab se le ofrecieron la misma droga por dos años más (*“rechallenged”*). La dosis de pembrolizumab fue de 200 mg cada tres semanas hasta dos años. En total 155 (51.8%) pacientes participaron del grupo *“crossover”* y 20 (42.6%) del grupo a *“rechallenged”*. Como era de esperar, el grupo *“crossover”* obtuvo mejores resultados ya que estos eran naïve a anti-PD-1. La mediana de SLP fue de 8,5 meses (IC 95%: 5,7 - 15,2) y la tasa de SLP a tres años fue del 32% (IC 95%: 25 – 40). En el grupo *“rechallenged”*, la mediana de la SLP fue de 4,1 meses (IC del 95%: 2,6-inf). Entre los 13 pacientes con enfermedad en estadio IV, nueve (69%) tuvieron una progresión de la enfermedad en los 14 meses siguientes al inicio de la reexposición y cuatro pacientes tuvieron un seguimiento superior a 16 meses y estaban vivos y libres de progresión en el momento del cierre del estudio. El 20% de los pacientes en este grupo reportaron alguna complicación asociada, pero ninguna de grado V. Si bien son resultados de un ECA de fase III, carece de información sobre la mejor estrategia de luego de fallar las terapias anti PD-1.

Pembrolizumab como neoadyuvante en melanoma resecable de alto riesgo en estadio IIIB/C - IV

Huang y cols. en 2019 un ensayo clínico no aleatorizado de una rama, con el objetivo de evaluar la respuesta del tumor y la SLP con la terapia neoadyuvante/adyuvante administrando pembrolizumab (1 dosis de 200 mg) en pacientes con melanoma resecable en estadio III/IV. Se incluyeron 27 pacientes, con una mediana de seguimiento de 25 meses. Al año, la tasa de SLP fue del 63%, donde el 30% de los mismos tuvieron una respuesta patológica completa o mayor luego de 1 dosis de pembrolizumab.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

La Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías en Salud (CONETEC) de la Argentina publicó en 2021 un informe de evaluación de tecnologías sanitarias sobre pembrolizumab en pacientes con melanoma avanzado, metastásico o irresecable, sin mutación BRAF.²⁶ Para llevar a cabo el informe se tomaron como comparadores a la terapia de cuidados estándar en Argentina (quimioterapia) y además otros inhibidores de puntos de control inmunitarios como nivolumab e ipilimumab, solos o combinados. Se incluyó el estudio KEYNOTE-006¹⁶, que cabe mencionar que los pacientes incluidos

tenían mutaciones del gen BRAF. Para valorar la calidad de la evidencia desarrollaron un MAR, debido a la falta de comparaciones directas. En el documento concluyen que el pembrolizumab probablemente reduce de manera significativa la mortalidad en comparación con dacarbazina (HR 0,5; IC 95%: 0,4 – 0,7), mientras que es incierto si tiene menos efectos adversos. El pembrolizumab tiene probablemente beneficio sobre la mortalidad en comparación con monoterapia de ipilimumab, aunque podría tener mayor incidencia de efectos adversos que este tratamiento (RR 1.4; IC 95%: 0,9 – 2,1). Es posible que la magnitud del beneficio obtenido sobre la mortalidad con pembrolizumab sea similar a la que se logra con nivolumab, aunque el pembrolizumab podría tener menos efectos adversos que este último (RR 0.96; IC95%: 0.6 – 1,6). Es posible que la magnitud del beneficio obtenido sobre la mortalidad con pembrolizumab sea similar a la que se logra con la combinación de nivolumab e ipilimumab, pero es probable que el pembrolizumab tenga significativamente menos efectos adversos que la combinación de nivolumab e ipilimumab (RR 0,4; IC 95%: 0,2 – 0,6). Para el análisis económico se tomó en cuenta el estudio publicado en el 2019 por el instituto nacional del cáncer en argentina (INC), considerando que la incorporación del pembrolizumab para el tratamiento en primera línea en pacientes con melanoma avanzado, metastásico o irresecable, y sin mutación del gen BRAF en la Argentina podría significar un gasto extenso a moderado en comparación con el cuidado estándar en Argentina (dacarbazina), por lo que el impacto económico probablemente favorece al comparador. Además se desarrolló un análisis de impacto presupuestario de elaboración propia considerando precios corrientes de los fármacos, donde se observó un incremento de los costos para la inclusión de pembrolizumab versus nivolumab solo o combinado e ipilimumab. La recomendación final de la mesa de la mesa técnica alega que existe nivel de evidencia moderado a alto con respecto a los beneficios del uso de pembrolizumab en el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado, metastásico o irresecable, cuando se compara vs el tratamiento de cuidado estándar en Argentina (dacarbazina) o versus ipilimumab: en relación a estos comparadores, la magnitud del beneficio es grande, sopesando el nivel de riesgo de eventos adversos. El nivel de gasto al incorporar pembrolizumab sería mayor, por lo cual el impacto económico probablemente favorecería a algunos de los comparadores, aunque la certeza de la evaluación económica se consideró como baja. La incorporación de la tecnología podría probablemente mejorar la equidad, aunque tendría probable impacto negativo en la salud pública versus dacarbazina e impacto neutro versus ipilimumab. Debido a esto la CONETEC recomienda una cobertura condicional, sujeta a la aplicación conjunta de los siguientes términos: a) reducción del precio de las opciones existentes como fármacos de grupo terapéutico (anti PDL-1) b) uso de la opción más económica dentro del grupo de los agentes anti PDL-1 c) cobertura de población específica (de acuerdo a condición clínica y a una puntuación en la escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este³³ de 0-1).

El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) de Reino Unido en 2017 publicó una actualización de la ETS sobre pembrolizumab en pacientes con melanoma avanzado.³⁴ El pembrolizumab se recomienda como opción para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) que no ha sido tratado previamente con ipilimumab, en adultos. Los ICER más plausibles para el pembrolizumab (comparado con ipilimumab en la enfermedad con mutación BRAF negativa, y con ipilimumab, dabrafenib y vemurafenib en la enfermedad con mutación BRAF positiva) fueron inferiores a 50.000 £ por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado, por ende el pembrolizumab podría considerarse un costo efectivo para personas con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) que no ha sido tratado previamente con ipilimumab, en pacientes con una expectativa de vida corta, menos de 24 meses.

Además el NICE en 2022 publicó otra ETS pero para otorgar recomendaciones sobre pacientes con melanoma resecado en estadio III.³⁵ En el reporte se destaca que el pembrolizumab está recomendado

como una opción para el tratamiento adyuvante en caso de melanoma grado III completamente reseado. En relación a la costo-efectividad, las estimaciones son inciertas, ya que los ICER presentados por la compañía eran variables, siendo el más conservador el de £26.493 por AVAC ganado. Es importante mencionar que no se incluyeron los descuentos en las estimaciones.

5.3 Costos de la tecnología

Wrucel y cols. publicaron en 2021 un análisis de costo-efectividad en Argentina sobre pembrolizumab como adyuvante en pacientes con melanoma reseado grado III.³⁶ Se utilizó un modelo con cuatro estados de salud: libre de recurrencia, recurrencia loco-regional, metástasis y muerte. Las utilidades y la información para los estados del modelo fueron tomados del EQ5D y del KEYNOTE-054²² respectivamente. Los pacientes del grupo pembrolizumab y control acumularon 8,9 y 5,8 años de vida ajustados por calidad (AVAC), respectivamente. Además, el costo fue de 12.698.595 ARS (176,2 USD) y 11.967.717 ARS (166 USD), respectivamente. En el grupo pembrolizumab, la proporción de años de vida acumulados libres de recurrencia fue del 80,8%, mientras que para el grupo placebo fue del 56,9%. Los pacientes de pembrolizumab ganaron 2,9 años de vida y 3 AVAC en comparación al grupo control; la relación de costo efectividad incremental (ICER, su sigla del inglés *incremental cost-effectiveness ratio*) por AVAC fue de 247.094 ARS (3.428 USD). Con un umbral de 1.445.325 ARS (29.935 USD) por AVAC, el pembrolizumab tuvo una probabilidad del 83,5% de ser costo-efectivo en comparación al grupo control.

El INC de Argentina publicó en 2019 un estudio de costo efectividad sobre la utilización de inhibidores de punto de control inmunitario (anti-PD-1, anti-CTLA-4) y terapias dirigidas (BRAFI/MEKI) en pacientes con melanoma cutáneo metastásico. El modelo se basó en un cohorte hipotética de pacientes con melanoma metastásico (promedio de edad de 60 años, con BRAF mutado y no mutado). Se eligió un modelo de Markov de supervivencia con cuatro estados: estable, progresión, cuidados paliativos y muerte, con un horizonte temporal de 10 años y una tasa de descuento de 3%. Es importante remarcar, que ante la ausencia de comparación directa, se asumió en el modelo igual efectividad de nivolumab y pembrolizumab. Se tomaron en cuenta los costos directos. La información de pacientes con pembrolizumab provenía del estudio KETNOTE-006¹⁶. Los valores de utilidad fueron tomados de la ETS del NICE (nivolumab y ipilimumab) a través del EQ5D. Para pembrolizumab frente a dacarbazina se estimó un costo incremental de USD 62.380 (5.208.730 pesos argentinos Enero2021) y una relación costo-efectividad incremental (ICER) de USD 40.313 (3.366.135 pesos argentinos Enero2021) por AVAC. El ICER de nivolumab frente a ipilimumab fue de USD 11.024 (920.504 pesos argentinos Enero2021) por AVAC y frente a dacarbazina fue de USD 29.529 (2.465.672 pesos argentinos Enero2021) por AVAC. Como la efectividad del tratamiento comparado con nivolumab se asumió igual, los resultados diferenciales entre ambas drogas se explican por el supuesto de precios de adquisición realizado. El ICER de pembrolizumab monoterapia es mayor que nivolumab monoterapia; cuando se los compara con dacarbazina, el costo mensual del tratamiento con pembrolizumab resulta ser un 23 % más alto.

El costo de pembrolizumab (una ampolla de 100mg/4 ml) es de ARS 880.284,1 (pesos argentinos agosto/2022), equivalentes a aproximadamente USD 6.216,7 (dólares estadounidenses agosto/2022)³⁷. El costo mensual del tratamiento con pembrolizumab, según la dosis indicada por la FDA³⁸, se estimó aproximadamente en ARS 2.515.099,2 (pesos argentinos agosto/2022), equivalentes a aproximadamente USD 17.762 (dólares estadounidenses agosto/2022).

A continuación se detallan los costos de los comparadores (terapias activas) con precios actualizados a agosto 2022.³⁷ El costo de nivolumab oscila entre ARS 200.810,7 (USD 1418,2 dólares estadounidenses) y ARS 502.041,8 (USD 3.545,5 dólares estadounidenses), según la presentación (100 mg/10 ml y 40 mg/4 ml, respectivamente). El costo mensual del tratamiento con nivolumab, según la dosis indicada por la FDA³⁹, se estimó aproximadamente en ARS 2.581.934,4 (pesos argentinos agosto/2022), equivalentes a aproximadamente USD 18.234 (dólares estadounidenses agosto/2022). El costo de ipilimumab (una ampolla de 50 mg/10 ml) es de ARS 988.281,5 (USD 6.979,4 dólares estadounidenses). En relación a las terapias dirigidas, el costo de dabrafenib oscila entre ARS 271.766,7 (USD 1.919,3 dólares estadounidenses) y ARS \$407.649,6 (USD 2.878,9 dólares estadounidenses), según la presentación (50 mg en cápsulas duras de 28 unidades y 75 mg en cápsulas duras de 28 unidades, respectivamente). A su vez el costo de trametinib oscila entre ARS 229.690,1 (USD 1.622,1 dólares estadounidenses) y ARS 918.760,5 (USD 6.488,4 dólares estadounidenses), según la presentación (0,5 mg de 30 comprimidos y 2 mg de 30 comprimidos, respectivamente). El costo de dacarbazina (200 mg en polvo para infusión) es de ARS 15.046,5 (USD 106,2 dólares estadounidenses).

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, su sigla del inglés *American Society of Clinical Oncology*) publicó en 2020 una GPC sobre terapias sistémicas para melanoma.⁴⁰ Se recomiendan que para pacientes con melanoma resecado grado II, no se debe ofrecer pembrolizumab a no ser que sea en un contexto de un ensayo clínico. Para pacientes con melanoma estadio IIIA-B-C se recomienda pembrolizumab o nivolumab por 52 semanas, pero no establece ninguna prioridad entre las dos terapias. Para pacientes con estadio IV resecable, se recomienda pembrolizumab o nivolumab. Para pacientes con melanoma no resecable metastásico, recomiendan pembrolizumab o nivolumab asociado a ipilimumab o nivolumab como monoterapia. En los casos de progresión luego de las terapias anti-PD-1, solo se recomiendan ipilimumab. En relación a la neoadyuvancia, no se pudo realizar ninguna recomendación.

La agencia del cuidado del cáncer de Ontario y el grupo de enfermedades de melanoma (DSG, su sigla del inglés *Melanoma Disease Site Group*) publicaron en 2020 una guía sobre terapia adyuvante sistémica en melanoma.⁴¹ Se recomienda nivolumab o pembrolizumab como terapia adyuvante para pacientes con melanoma cutáneo resecado sin mutaciones BRAF y con alto riesgo de estadio III a IV.

La asociación japonesa de dermatología publicó en 2020 una guía donde recomienda el tratamiento adyuvante con pembrolizumab durante un año en pacientes con melanoma resecado en estadio IIIA a IIIC (según la 7ª edición de la AJCC).⁴²

En el 2020, la SEOM (Sociedad española de oncología médica) publicó una guía clínica sobre el manejo de melanoma cutáneo.⁴³ En la misma recomienda el uso de anti-PD-1 (nivolumab o pembrolizumab) o terapia dirigida en pacientes con melanoma resecable en estadio III-IV y en pacientes con melanoma avanzado no resecable como el estándar de cuidado.

La AAOC (Asociación argentina de oncología clínica) publicó en 2022 las recomendaciones actuales de los tratamientos oncológicos para el 2022-2023.⁴⁴ En la misma se recomienda el tratamiento con pembrolizumab para pacientes con estadios II y III resecables, así como para melanoma no resecables metastásicos. En el caso de fallo de anti-PD-1 menciona la posibilidad de un *rechallange*, pero solo nombra al nivolumab asociado al ipilimumab.

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) publicó en 2015 ETS donde menciona que pembrolizumab se recomienda como opción para el tratamiento del melanoma avanzado en adultos (irreseccable o metastásico) que no ha sido tratado previamente con ipilimumab.³⁴ Además, se publicó en 2022 una actualización, en donde recomienda pembrolizumab en pacientes en estadio III y afectación de los ganglios linfáticos que hayan sido sometidos a una resección completa.⁴⁵

Con respecto a las políticas de salud relevadas, en Latinoamérica la Agência Nacional de Saúde Suplementar⁴⁶, la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías⁴⁷, el Fondo Nacional de Recursos en Uruguay y el Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos en México⁴⁸ contemplan la cobertura de pembrolizumab como primera línea en pacientes con melanoma avanzado no resecable. El PMO en Argentina no lo contempla, y además no es plausible de recuperarlo por el Sistema Único de Reintegro (SUR).^{49,50} Dentro de los financiadores privados estadounidenses relevados, Cigna y Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)⁵¹ no mencionan su cobertura, mientras que Aetna⁵² menciona la cobertura para el tratamiento del melanoma cutáneo en cualquiera de los siguientes escenarios: a) para la enfermedad irreseccable, recurrente o metastásica como agente único; b) como tratamiento posterior para la progresión de la enfermedad de tumores metastásicos o no resecables, como agente único o en combinación con ipilimumab; c) como tratamiento adyuvante tras la resección completa de los ganglios linfáticos o la resección completa de la enfermedad en estadio IIB, IIC, III o metastásica, como agente único.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas.

		Financiator o Institución	País	Año	Pembrolizumab como adyuvancia en melanoma reseccable	Pembrolizumab como primera línea en melanoma no reseccable (III-IV)	Pembrolizumab luego de progresión con anti-PD-1 o neoadyuvancia
Políticas de Cobertura	ARGENTINA						
		Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) ^{49,50} (#)	Argentina	2022	NM*/ NM*	NM*/ NM*	NM*/ NM*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA						
		Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ⁴⁷	Brasil	2020	NM	Sí	NM
		Agência Nacional de Saúde Suplementar ⁴⁶	Brasil	2020	NM	Sí	NM
		Garantías Explícitas en Salud ⁵³ (#)	Chile	2022	NM*	NM*	NM*
		POS ⁵⁴ (#)	Colombia	2022	NM*	NM*	NM*
		Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG ⁴⁸ (#)	México	2020	NM*	Sí	NM*
		Fondo Nacional de Recursos ⁵⁵ (#)	Uruguay	2020	NM*	Sí	NM*
	OTROS PAÍSES						
		Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#)	Australia	2022	NM*	Sí	NM*
		Provincial Funding Summary ⁵⁶	Canadá	2015	NM	NM	NM
		Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ^{57,58}	Canadá	2016	Sí	Sí	NM
		Haute Autorité de Santé (HAS) ^{59,60}	Francia	2018/19	Sí	Sí	NM
		Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ⁵¹	EE.UU.	2022	NM	NM	NM
		Aetna ⁵²	EE.UU.	2022	Sí	Sí	Sí
		Cigna ⁶¹	EE.UU.	20XX	NM	NM	NM
		National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ^{34,45}	Reino Unido	2022	Sí	Sí	NM
	Guías de práctica		Asociación japonesa de dermatología ⁴²	Japón	2020	Sí	No
		Sociedad española de oncología médica ⁴³	España	2020	Sí	Sí	NM
		Cuidado del cáncer de Ontario ⁴¹	Canadá	2020	Sí	No	No
		Sociedad americana de oncología clínica ⁴⁰	EE.UU.	2020	Sí	Sí	No
		Asociación argentina de oncología clínica	Argentina	2022	Sí	Sí	No

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo.

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 las 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.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: MSD Argentina; Asociación Argentina de Oncología Clínica-AAOC; Sociedad Argentina de Cancerología-SAC; Sociedad Platense de Cancerología; Asociación de Oncólogos Clínicos de Córdoba-AOCC; Grupo Oncológico Cooperativo del Sur (Bahía Blanca/Neuquén/La Pampa); Registro Argentino de Melanoma Cutáneo; Instituto de Oncología A. Roffo; LALCEC - Liga Argentina Contra el Cáncer; Fundación para la Investigación, Docencia y Prevención del Cáncer-FUCA; Fundación Asociación Comunitaria Integral al Paciente Oncológico-ACIAPO; Fundación Oncológica Encuentro; Asociación Argentina del Cáncer - ASARCA. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida

Pembrolizumab para el tratamiento del melanoma en adultos.

Actualización del documento N° 485

Fecha de realización: Septiembre del 2022

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

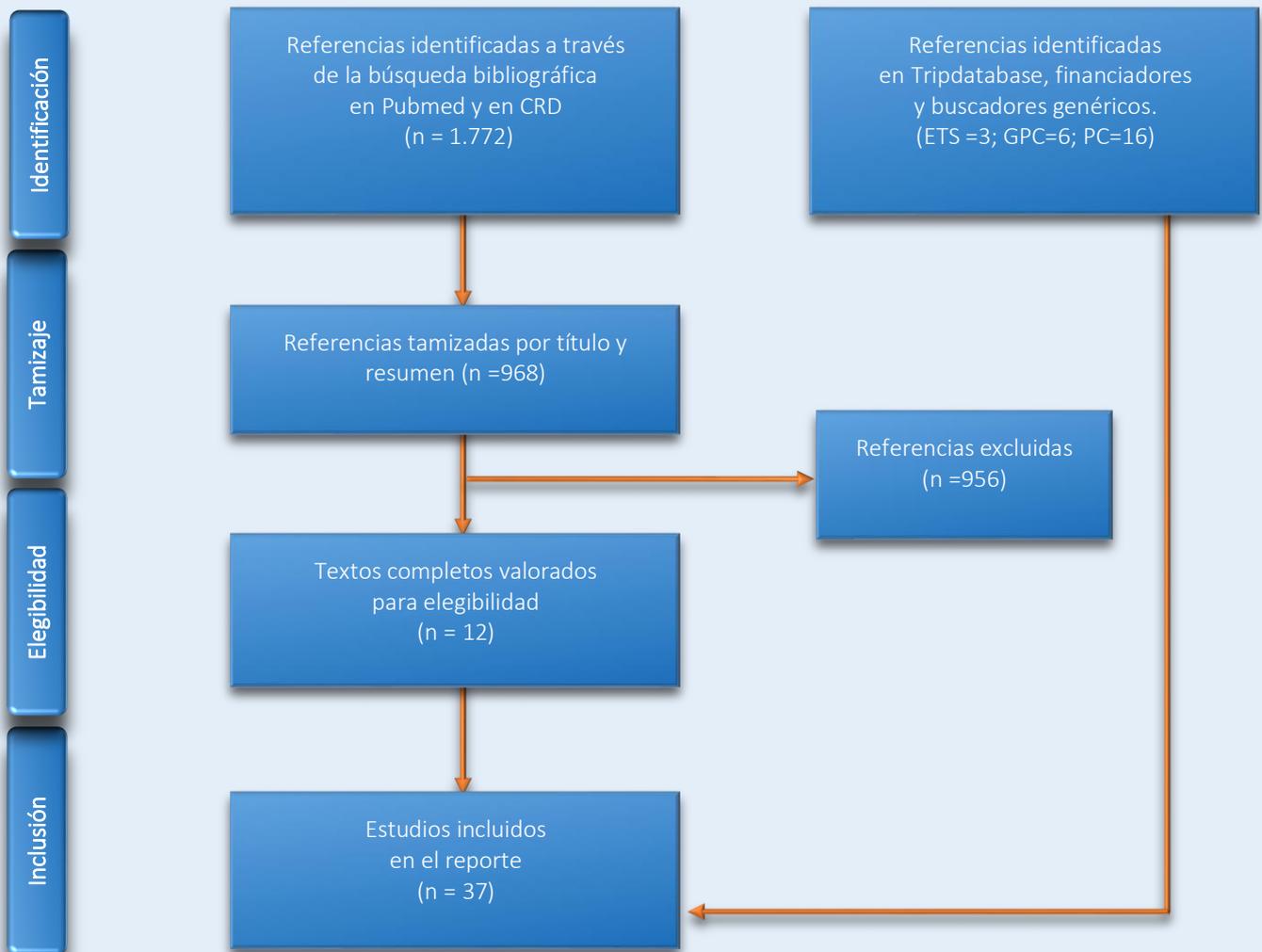
IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el Septiembre de 2022. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Melanoma[Mesh] OR Melanoma*[tiab] OR Hutchinson*[tiab]) AND
(Pembrolizumab[Supplementary Concept] OR lambrolizumab[tiab] OR Keytruda[tiab] OR Pembrolizumab[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.



ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso que puede consultarse en <https://www.iecs.org.ar/metodosets2>. La interpretación de cada color se presenta en la siguiente figura:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

En el caso de enfermedades poco frecuentes (prevalencia menor o igual a 1 persona cada 2000) o enfermedades huérfanas (aquellas para las que no existe ningún tratamiento disponible) se incluye para el análisis evidencia observacional -principalmente registros- así como evidencia indirecta. El dominio económico en estos casos considera umbrales de costo-efectividad más elevados. El color final de la recomendación puede variar un nivel hacia arriba o hacia abajo por consenso del equipo ampliado de investigadores, teniendo en cuenta todos los factores anteriormente mencionados.

Tabla 2. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 2. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC (2 PIB en caso de enfermedades poco frecuentes)

§**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

¥**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

£**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 07/2021. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Pembrolizumab para el tratamiento del melanoma en adultos

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

- Adultos con melanoma reseado de grado IIB a IIIC confirmado mediante histología como primera línea de tratamiento (adyuvante).
- Adultos con melanoma no reseable, avanzado metastásico, de grado III o IV, confirmado mediante histología sin tratamiento sistémico previo.



DOSIIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

En pacientes con estadio IIB-III reseados (tratamiento adyuvante): pembrolizumab 200mg c/21 días o 400 mg c/42 días por 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad intolerable. En casos seleccionados puede considerarse tratamiento a dosis basadas en peso (2 mg/kg cada 21 días).

En el caso de pacientes con melanoma avanzado el régimen de la dosis es idéntico al anterior pero la duración del tratamiento está determinada por la progresión de la enfermedad o la toxicidad que no tolerable por el paciente.

En todos los casos se recomienda suspender la medicación cuando se presenten efectos adversos de grado IV (riesgo de vida como neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis, miocarditis, entre otras), o reacciones inmunes severas (de grado III) que requieren tratamiento inmunosupresivo.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Ej: Para la cobertura con pembrolizumab el paciente deberá cumplir con los siguientes requisitos:

- Para pacientes con estadio IIB a IIIC luego de ser reseado localmente y/o luego de resección completa de ganglios linfáticos sin tratamiento previo con otras terapias sistémicas.
- Para pacientes con melanoma avanzado metastásico se considerarán los siguientes aspectos: melanoma loco-regionalmente avanzado irreseable confirmada por cirujano (estadio III) o enfermedad metastásica (Estadio IV), con un curso estable de la enfermedad, sin tratamiento sistémico previo y expectativa de vida de al menos 3 meses en pacientes con una calidad de vida de acuerdo a la ECOG grado 0 a 1.

En ambos casos se excluirán de la cobertura aquellos pacientes con mala calidad de vida (ECOG grado 2-5) y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones comórbidas (menor a 3 meses); metástasis

no controlada del sistema nervioso central; infección activa por VIH, VHB, VHC; enfermedad autoinmune sistémica activa; embarazo y lactancia; enfermedades psiquiátricas severas (droga-dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento).

Anexo IV. 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.

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.

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.

Escala del estado funcional del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*)

GRADO	ESTADO FUNCIONAL
0	Actividad normal, sin limitaciones.
1	Limitación de actividades que requieran un gran esfuerzo físico. Capaz de realizar trabajos ligeros.
2	Capaz de realizar todas las actividades de autocuidado. No puede realizar trabajos, aunque sean ligeros. Permanece levantado más del 50% del día.
3	Limitación para realizar las actividades de autocuidado. Sintomático. Confinado a estar sentado o acostado más del 50% del día.
4	Completamente imposibilitado. Puede precisar hospitalización. Totalmente confinado a estar sentado o acostado.
5	Muerto.

Adaptado de: Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5:649-655.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consenso nacional inter-sociedades sobre melanoma cutáneo. Accessed September 18, 2022. <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2019/10/CONSENSO-MELANOMA.pdf>
2. Thomas D, Bello DM. Adjuvant immunotherapy for melanoma. *J Surg Oncol*. 2021;123(3):789-797.
3. Listado de enfermedades poco frecuentes en Argentina. Argentina.gob.ar. Accessed September 18, 2022. <https://www.argentina.gob.ar/salud/pocofrecuentes/listado>
4. Ascierto PA. Immunotherapies and novel combinations: the focus of advances in the treatment of melanoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2015;64(3):271-274.
5. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199-6206.
6. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472-492.
7. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1884-1901.
8. Skudalski L, Waldman R, Kerr PE, Grant-Kels JM. Melanoma: An update on systemic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(3):515-524.
9. Accessed September 18, 2022. https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/Informe_SEOM_de_Pembrolizumab.pdf
10. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34.
11. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345-1356.
12. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1845-1855.
13. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, et al. Phase III study of adjuvant ipilimumab (3 or 10 mg/kg) versus high-dose interferon Alfa-2b for resected high-risk melanoma: North American intergroup E1609. *J Clin Oncol*. 2020;38(6):567-575.
14. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1465-1477.
15. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(5):560-575.
16. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(9):1239-1251.
17. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):643-654.

18. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399(10336):1718-1729.
19. Pembrolizumab: United States Food and Drug Administration Prescribing Label. Accessed September 18, 2022.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf
20. European Medicine Agency. KEYTRUDA® (pembrolizumab) Melanoma. doi:10.1007/978-3-540-68706-1_698
21. Administración Nacional de medicamentos alimentos y tecnología medica ANMAT, Keytruda 2016. Accessed September 18, 2022.
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2016/dispo_0269-16.pdf
22. Bottomley A, Coens C, Mierzynska J, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): health-related quality-of-life results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):655-664.
23. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-376.
24. Toor K, Middleton MR, Chan K, Amadi A, Moshyk A, Kotapati S. Comparative efficacy and safety of adjuvant nivolumab versus other treatments in adults with resected melanoma: a systematic literature review and network meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021;21(1):3.
25. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1789-1801.
26. Pembrolizumab en primera línea para melanoma avanzado, metastásico o irresecable, sin mutación BRAF. Comisión Nacional de Tecnologías de Salud / Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL). Accessed September 20, 2022.
https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-13-pembrolizumab_0.pdf
27. Alrabadi NN, Abushukair HM, Ababneh OE, et al. Systematic review and meta-analysis efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced melanoma patients with anti-PD-1 progression: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(9):1885-1904.
28. Olson D, Luke JJ, Hallmeyer S, et al. Phase II trial of pembrolizumab (pembro) plus 1 mg/kg ipilimumab (ipi) immediately following progression on anti-PD-1 Ab in melanoma (mel). *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):9514-9514.
29. Betof Warner A, Palmer JS, Shoushtari AN, et al. Long-term outcomes and responses to retreatment in patients with melanoma treated with PD-1 blockade. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):1655-1663.
30. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247.
31. Pires da Silva I, Ahmed T, Reijers ILM, et al. Ipilimumab alone or ipilimumab plus anti-PD-1 therapy in patients with metastatic melanoma resistant to anti-PD-(L)1 monotherapy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):836-847.
32. Eggermont AM, Meshcheryakov A, Atkinson V, et al. Crossover and rechallenge with pembrolizumab in recurrent patients from the EORTC 1325-MG/Keynote-054 phase III trial, pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma. *Eur J Cancer*. 2021;158:156-168.
33. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-655.

34. Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab. Published 2017. Accessed September 19, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta366/resources/pembrolizumab-for-advanced-melanoma-not-previously-treated-with-ipilimumab-pdf-82602732133573>
35. Overview | Pembrolizumab for adjuvant treatment of completely resected stage 3 melanoma | Guidance | NICE. Accessed September 22, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta766>
36. Wurcel V, Scherrer E, Aguiar-Ibanez R, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab for the adjuvant treatment of melanoma patients with lymph node involvement who have undergone complete resection in Argentina. *Oncol Ther.* 2021;9(1):167-185.
37. de la Nación Argentina B. Banco de la Nación Argentina. Accessed September 21, 2022. <https://www.bna.com.ar/Personas>
38. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION These highlights do not include all the information needed to use KEYTRUDA safely and effectively. See full prescribing information for KEYTRUDA. KEYTRUDA[®] (pembrolizumab) for injection, for intravenous use KEYTRUDA[®] (pembrolizumab) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2014. Accessed October 5, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s040lbl.pdf
39. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION These highlights do not include all the information needed to use OPDIVO safely and effectively. See full prescribing information for OPDIVO. OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2014. Accessed October 5, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125554s055lbl.pdf
40. Seth R, Messersmith H, Kaur V, et al. Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3947-3970.
41. Petrella TM, Fletcher GG, Knight G, et al. Systemic adjuvant therapy for adult patients at high risk for recurrent cutaneous or mucosal melanoma: an Ontario Health (Cancer Care Ontario) clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2020;27(1):e43-e52.
42. Nakamura Y, Asai J, Igaki H, et al. Japanese Dermatological Association Guidelines: Outlines of guidelines for cutaneous melanoma 2019. *J Dermatol.* 2020;47(2):89-103.
43. Majem M, Manzano JL, Marquez-Rodas I, et al. SEOM clinical guideline for the management of cutaneous melanoma (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021;23(5):948-960.
44. AAOC Recomendaciones Actuales de tratamiento Oncológico 2022 – 2023. Accessed September 19, 2022. <https://www.aaoc.org.ar/recomendaciones-actuales-de-tratamiento-oncologico-2022-2023/>
45. NICE Pembrolizumab for adjuvant treatment of completely resected stage 3 melanoma. Published 2022. Accessed September 19, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta766/resources/pembrolizumab-for-adjuvant-treatment-of-completely-resected-stage-3-melanoma-pdf-82611439262917>
46. Ministério da Saúde incorpora imunoterapia para tratamento do melanoma. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Published August 5, 2020. Accessed September 19, 2022. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2020/agosto/ministerio-da-saude-incorpora-imunoterapia-para-tratamento-do-melanoma>
47. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Accessed September 19, 2022. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_541_terapiaalvo_melanoma_final_2020.pdf
48. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG: Pembrolizumab. Accessed September 19, 2022.

- https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/552156/Listado_de_Medicamentos_Biotecnologicos_Innovadores_Versi_n_6__02-2020.pdf
49. Programa Médico Obligatorio (P.M.O.). Ministerio de Salud, Argentina. Published March 14, 2019. Accessed June 28, 2022. <https://www.argentina.gob.ar/sssalud/programa-medico-obligatorio>
 50. Sistema Único de Reintegro (SUR). Accessed September 19, 2022. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/infoleg/res465-5.pdf>
 51. Medicare. Accessed September 20, 2022. <https://www.cms.gov/Medicare/Medicare?bucket-filter=pembrolizumab>
 52. Aetna. Accessed September 20, 2022. https://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0890.html
 53. Superintendencia de Salud, Gobierno de Chile. Accessed September 19, 2022. <http://www.supersalud.gob.cl/portal/w3-channel.html>
 54. de Colombia M de S y. PS. Plan de Beneficios en Salud. Accessed September 19, 2022. <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx>
 55. Fondo Nacional de Recursos (FNR): “Tratamiento Sistémico del Melanoma Cutáneo con Vemurafenib y Cobimetinib, y con Pembrolizumab”. Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Febrero 2020. Accessed September 19, 2022. http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_melanoma_cutaneo.pdf
 56. Provincial Funding Summary (iJODR). Accessed September 19, 2022. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-ijodr-drugs-provfund.pdf>
 57. CADTH: Keytruda for metastatic melanoma – details. Accessed September 19, 2022. <https://www.cadth.ca/keytruda-metastatic-melanoma-details>
 58. CADTH: Keytruda for melanoma adjuvant treatment – details. Accessed September 19, 2022. <https://www.cadth.ca/keytruda-melanoma-adjuvant-treatment-details>
 59. HAS: KEYTRUDA - mélanome (pembrolizumab). Haute Autorité de Santé. Accessed September 19, 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3081878/en/keytruda-melanome-pembrolizumab
 60. HAS: KEYTRUDA (pembrolizumab), anti-PD1 antibody. Haute Autorité de Santé. Accessed September 19, 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2769037/en/keytruda-pembrolizumab-anti-pd1-antibody
 61. Cigna: Drug and Biologic Coverage Policy. Accessed September 20, 2022. https://static.cigna.com/assets/chcp/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_1403_coveragepositioncriteria_oncology.pdf