

Nivolumab para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Nivolumab para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico

Ciudad de Lima / Perú / junio de 2020

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Del Rosario Solari Zerpa
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autor

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Ericson Gutiérrez¹

Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnolog%C3%ADas-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Nivolumab para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, junio de 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 09-2020.

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	7
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVO	14
III. MÉTODO.....	14
IV. RESULTADOS	16
V. CONCLUSIONES	20
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	21
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	21
VIII. FINANCIAMIENTO	21
IX. REFERENCIAS.....	22
X. ANEXOS.....	25

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- El melanoma es un tumor producido por la transformación maligna de los melanocitos. El melanoma es el tercer tipo más común de cáncer de piel, aunque el tipo más agresivo y responsable del mayor número de muertes. En el Perú, se estima anualmente 944 casos nuevos y 355 muertes.
- Nivolumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor PD-1 en las células T y bloquea su unión con los ligandos PD-L1 y PD-L2, liberando la inhibición de la respuesta inmune antitumoral. Cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) desde el año 2014 para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico como agente simple o en combinación ipilimumab. En Perú, cuenta con un registro sanitario vigente.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de nivolumab para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** Adultos con melanoma irresecable o metastásico; **I:** Nivolumab; **C:** Quimioterapia o nivolumab + ipilimumab; **O:** sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta y eventos adversos.
- Se identificó dos revisiones sistemáticas (RS), cuatro guías de práctica clínica (GPC) y cuatro evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS).
- Comparado con dacarbazina o quimioterapia, nivolumab mejoró significativamente la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y la probabilidad de alcanzar respuesta parcial o completa. La eficacia entre nivolumab y nivolumab + ipilimumab fue similar.
- Se observó similar riesgo de eventos adversos entre nivolumab, nivolumab + ipilimumab y quimioterapia o dacarbazina. Solo se observó un incremento en el riesgo de prurito o rash cutáneo asociado al consumo de nivolumab en monoterapia, comparado con quimioterapia o dacarbazina.
- Las GPC de ESMO, NCCN, SIGN y NICE recomiendan nivolumab en monoterapia o terapia combinada con ipilimumab como alternativa para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico.
- La ETS mostraron decisiones variables. DIGEMID no recomienda la cobertura obligatoria de nivolumab debido a su elevado costo. IETSI e IECS recomiendan dar cobertura, aunque manifiestan que el costo limitaría potencialmente su uso y recomiendan evaluar el costo-efectividad de la tecnología durante su periodo de aprobación. NICE recomienda la cobertura con nivolumab como alternativa de tratamiento para el melanoma irresecable o metastásico.
- La evidencia procede de meta-análisis en red de comparaciones mixtas. Las RS fueron consideradas como nivel de confianza bajo. La calidad de los desenlaces evaluados fue baja o moderada. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje entre 61,5% y 78% en la valoración global de calidad.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; la cual motivó la realización de la pregunta PICO por parte de médicos y especialistas de la siguiente manera, **P:** Adultos con melanoma irreseccable o metastásico; **I:** Nivolumab; **C:** Quimioterapia o nivolumab + ipilimumab; **O:** sobrevida global, libre de progresión, tasa de respuesta y eventos adversos.

a. Cuadro clínico

El melanoma es un tumor producido por la transformación maligna de los melanocitos. El melanoma es el tercer tipo más común de cáncer de piel, aunque constituye el tipo más agresivo y responsable del mayor número de muertes. A nivel mundial, se estima una tasa de incidencia anual estandarizada según edad de 3,1 por cada 100 000 y una tasa de mortalidad anual estandarizada según edad de 0,63 por cada 100 000. En Perú, se estima anualmente 944 casos nuevos de melanoma cutáneo y 355 muertes. En la última década, avances en inmunoterapia y terapia dirigida han mejorado notablemente los resultados para pacientes con melanoma avanzado.

b. Tecnología sanitaria

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) en las células T y bloquea su unión con los ligandos PD-L1 y PD-L2, liberando la inhibición de la respuesta inmune antitumoral. Se indica como tratamiento para el melanoma irreseccable o metastásico como agente simple o en combinación ipilimumab. La dosis recomendada es 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. Las reacciones adversas son de carácter leve, aunque se ha observado eventos adversos graves relacionados con el sistema inmunitario, como neumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopatías, nefritis, disfunción renal y encefalitis. Nivolumab cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) desde el año 2014 y en Perú cuenta con un registro sanitario vigente.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de nivolumab para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el Anexo 01. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la

identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados, revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados controlados, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando AMSTAR 2 para RS y la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para ensayos clínicos, AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC y GRADE para evaluar la calidad de los desenlaces.

RESULTADOS

Se identificó dos revisiones sistemáticas, cuatro guías de práctica clínica y cuatro evaluaciones de tecnología sanitaria que respondieron a la pregunta PICO de interés.

- Comparado con quimioterapia o dacarbazina, nivolumab mejoró la supervivencia global (hazard ratio [HR]: 0,46; IC 95%: 0,36 a 0,59), supervivencia libre de progresión (HR: 0,42; IC 95%: 0,33 a 0,53), tasa de respuesta parcial (odds ratio [OR]: 3,5; IC 95%: 2,2 a 5,7) y tasa de respuesta completa (OR: 7,7; IC 95%: 2,3 a 33,0). No se observaron diferencias en el riesgo global de eventos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento (riesgo relativo [RR]: 0,86; IC 95%: 0,54 a 1,30), aunque se observó un aumento del riesgo de prurito (OR: 4,6; IC 95%: 1,9 a 14,0) y rash cutáneo (OR: 3,5; IC 95%: 1,8 a 9,1).
- Comparado con nivolumab + ipilimumab, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión (HR: 1,94; IC 95%: 0,92 a 4,09) o en la probabilidad de alcanzar una respuesta completa (OR 0,75; IC 95%: 0,19 a 2,44), aunque nivolumab redujo la probabilidad de alcanzar una respuesta parcial (OR 0,58; IC 95%: 0,34 a 0,96). No se observaron diferencias en el riesgo de eventos adversos, aunque nivolumab redujo el riesgo de diarrea (OR: 0,29; IC 95%: 0,19 a 0,43).

Recomendaciones en GPC:

- Todas las GPC incluidas consideran nivolumab en monoterapia o en combinación con ipilimumab como alternativa de tratamiento para pacientes con melanoma irresecable o metastásico. La GPC del NICE considera adicionalmente la utilización de dacarbazina en aquellos pacientes en quienes la inmunoterapia o terapia dirigida no es adecuada.

Evaluaciones de tecnología sanitaria

La ETS de DIGEMID recomienda no dar cobertura obligatoria a nivolumab, pues su alto costo representaría un impacto importante en el presupuesto del sistema público de salud. La ETS del IECS de Argentina concluye que nivolumab comparado con dacarbazina aumentaría la supervivencia al año y supervivencia libre de progresión en primera línea en pacientes con melanoma irresecable o

metastásico; sin embargo, su alto costo limitaría la disponibilidad del tratamiento. La ETS del IETSI aprueba nivolumab en monoterapia para melanoma metastásico o irreseccable, aunque se requiere evaluar el efecto y la costo-efectividad del medicamento durante el periodo de aprobación de uso. La ETS del NICE recomienda nivolumab como una opción para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.

Evaluación de la calidad metodológica:

Las RS incluidas fueron consideradas como nivel de confianza bajo. La calidad de los desenlaces fue baja o moderada. Las GPC de SIGN y NICE obtuvieron los puntajes más altos en la valoración global de calidad (77,4% y 78%), y las GPC de ESMO y NCCN obtuvieron los puntajes más bajos (61,5% y 64,2%).

CONCLUSIONES

- Comparado con dacarbazina o quimioterapia, nivolumab mejoró significativamente la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y la probabilidad de alcanzar respuesta parcial o completa. Nivolumab mostró similar eficacia respecto a nivolumab + ipilimumab.
- La evaluación de seguridad mostró similar riesgo de eventos adversos entre la monoterapia con nivolumab, terapia combinada con nivolumab + ipilimumab y quimioterapia o dacarbazina. Solo se observó un incremento en el riesgo prurito o rash cutáneo asociado al consumo de nivolumab en monoterapia, comparado con quimioterapia o dacarbazina.
- Las GPC de ESMO, NCCN, SIGN y NICE recomiendan nivolumab en monoterapia o terapia combinada con ipilimumab como alternativa de tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico.
- La ETS incluidas mostraron decisiones variables respecto a la cobertura de nivolumab en melanoma irreseccable o metastásico. DIGEMID no recomienda su cobertura obligatoria debido a su elevado costo. IETSI e IECS recomiendan dar cobertura, aunque manifiestan que el costo limitaría potencialmente su uso, y recomiendan evaluar el costo-efectividad de la tecnología durante el periodo de aprobación de uso. NICE recomienda la cobertura con nivolumab como alternativa de tratamiento para el melanoma irreseccable o metastásico.
- La evidencia procede de meta-análisis en red de comparaciones mixtas. Las revisiones sistemáticas fueron consideradas como nivel de confianza bajo. La calidad de la evidencia de los desenlaces evaluados fue baja o moderada. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje entre 61,5% y 78% en la valoración global de calidad.

PALABRAS CLAVES: nivolumab, melanoma, evaluación de la tecnología biomédica.

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

a. Cuadro clínico

El melanoma es un tumor producido por la transformación maligna de los melanocitos, las cuales son células productoras de pigmento derivadas de la cresta neural. Aunque los melanomas generalmente ocurren en la piel, también pueden surgir en distintos lugares a donde migran las células de la cresta neural, como el tracto uveal, el tracto gastrointestinal y el cerebro (1,2).

El melanoma es el tercer tipo más común de cáncer de piel, aunque constituye el tipo más agresivo y es responsable del mayor número de muertes (3). A nivel mundial, se estima una tasa de incidencia anual estandarizada según edad de 3,1 por cada 100 000 y una tasa de mortalidad anual estandarizada según edad de 0,63 por cada 100 000. En el Perú, se estima que anualmente se producen 944 casos nuevos de melanoma cutáneo ($\approx 1,4\%$ del total de casos de cáncer en el país) y 355 muertes ($\approx 1,1\%$ del total de fallecimientos por cáncer en el país) (4).

El melanoma es probablemente causado por factores ambientales y genéticos. La exposición a radiación ultravioleta representa un factor de riesgo importante. Se postula que las propiedades cancerígenas, inflamatorias e inmunosupresoras de la radiación ultravioleta contribuyen al inicio, progresión y metástasis del melanoma primario (5).

La transformación maligna de una lesión benigna se sugiere por asimetría, bordes irregulares, color variable, diámetro mayor de 6 mm y evolución. La proliferación de melanocitos basales en un patrón lentiginoso y anidado a lo largo de la epidermis constituye la fase de crecimiento radial. La invasión de las capas más profundas constituye la fase de crecimiento vertical. El melanoma en la fase de crecimiento vertical tiene el potencial de hacer metástasis (6).

Durante muchas décadas, la quimioterapia, principalmente con dacarbazina y nab-paclitaxel, o dosis altas de interleucina 2 fueron las únicas opciones de tratamiento para pacientes con melanoma

metastásico. Estos agentes generalmente no producen respuestas tumorales significativas, ni mejoran los resultados de sobrevida. Sin embargo, en la última década, se han producido avances en inmunoterapia y terapia dirigida que han mejorado notablemente los resultados para pacientes con melanoma avanzado (7). Aunque el melanoma avanzado o metastásico sigue siendo una enfermedad incurable, un subgrupo significativo de pacientes puede experimentar remisiones a largo plazo mediante la aplicación de diversos enfoques de tratamiento (8). Las terapias aprobadas para el tratamiento del melanoma metastásico se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Medicamentos aprobados para el tratamiento de melanoma irreseccable o metastásico

Clase farmacológica	Nombre genérico	Nombre comercial	Año de aprobación	Dosis	Registro sanitario en Perú
Monoterapia					
Inhibidor CTLA-4	Ipilimumab	Yervoy®	2011	4 dosis a 3 mg/kg	Si
Inhibidores PD-1	Pembrolizumab	Keytruda®	2014	200 mg cada 3 semanas	Si
	Nivolumab	Opdivo®	2014	240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas	Si
Inhibidores BRAF	Vemurafenib	Zelboraf®	2011	960 mg por vía oral dos veces al día	Si
	Dabrafenib	Tafinlar®	2013	150 mg por vía oral dos veces al día	Si
	Encorafenib	Braftovi®	2018	450 mg por vía oral una vez al día	No
Inhibidor MEK	Trametinib	Mekinist®	2013	2 mg por vía oral una vez al día	Si
Virus oncolítico	Talimogen laherparepvec	Imlygic®	2015	10 ⁶ PFU/ml en la semana cero; 10 ⁸ PFU/ml en la semana 3 y luego cada 2 semanas	No
Terapia combinada					
Inmunoterapia	Ipilimumab + Nivolumab			4 dosis a 3 mg/kg + 3 mg/kg cada 2 semanas	Si
Terapia dirigida	Vemurafenib + Cobimetinib			960 mg dos veces al día + 60 mg una vez al día	Si
	Dabrafenib + Trametinib			150 mg dos veces al día + 2 mg una vez al día	Si
	Encorafenib + Binimetinib			450 mg una vez al día + 45 mg dos veces al día	No

Fuente: Adaptado de Luther C, Swami U, Zhang J, Milhem M, Zakharia Y. Advanced stage melanoma therapies: Detailing the present and exploring the future. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;133:99-111.

b. Tecnología sanitaria

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) en las células T y bloquea su unión con los ligandos PD-L1 y PD-L2, liberando la inhibición de la respuesta inmune mediada por la vía PD-1, incluyendo la respuesta inmune antitumoral (9).

Nivolumab se indica para el tratamiento de melanoma irrecable o metastásico como agente simple o en combinación ipilimumab. La dosis recomendada como monoterapia es 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas, mientras en terapia combinada se recomienda 1 mg/kg de nivolumab en combinación con 3 mg/kg de ipilimumab cada 3 semanas para las 4 primeras dosis, continuando con una segunda fase en la que se administra nivolumab en monoterapia, 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. La terapia debe extenderse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad (9).

Las reacciones adversas más comunes incluyen fatiga, rash cutáneo, dolor musculoesquelético, prurito, diarrea, náuseas, astenia, tos, disnea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda, artralgia, infección del tracto respiratorio superior, pirexia, dolor de cabeza, dolor abdominal y vómitos. Asimismo, se ha observado eventos adversos graves relacionados con el sistema inmunitario, como neumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopatías, nefritis, disfunción renal y encefalitis (9).

Nivolumab cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) como tratamiento de pacientes con melanoma irrecable o metastásico desde el año 2014, bajo la denominación comercial de Opdivo® (9). En Perú, cuenta con un registro sanitario vigente bajo la denominación comercial de Opdivo®, en concentración de 10 mg/ml (RS BE01028) (10).

Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (11), el costo mensual de tratamiento con nivolumab en un paciente adulto asciende a S/. 33 706,68, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes (**Tabla 1**).

Tabla 2. Costos del medicamento por un mes de tratamiento*.

Nombre del medicamento	Costo unitario (S/.)	Dosis recomendada	N° de viales al mes	Costo total (S/.)
Opdivo® 10 mg/ml (viales x 4ml)	2 808,89	240 mg cada 2 semanas	12	33 706,68

* Los precios corresponden al más bajo en el sector público

Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de nivolumab para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico.

III. MÉTODO

a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de nivolumab para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico? (Tabla 3).

Tabla 3. Pregunta PICO.

P	Pacientes adultos con melanoma irreseccable o metastásico
I	Nivolumab
C	Quimioterapia Nivolumab + ipilimumab
O	Eficacia: <ul style="list-style-type: none">• Sobrevida global• Sobrevida libre de progresión• Tasa de respuesta Seguridad: <ul style="list-style-type: none">• Eventos adversos relacionados con el tratamiento.

b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de nivolumab para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 05 de marzo de 2020. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de

estos documentos. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en los **Anexos 01, 02 y 03**.

c. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados controlados, con o sin meta-análisis, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación.

d. Evaluación de calidad

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

Revisiones sistemáticas: se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (12). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

Ensayos clínicos aleatorizados: se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (13), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

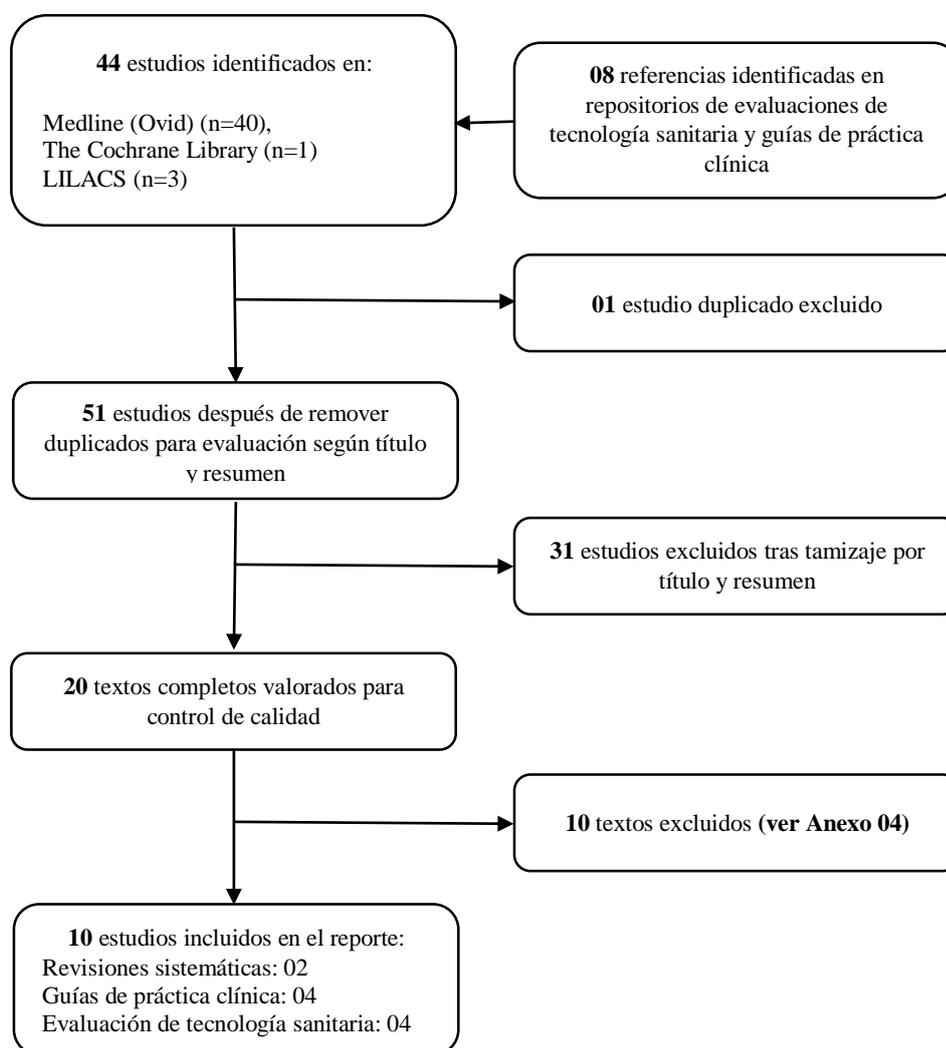
Guías de práctica clínica: se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (14), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

IV. RESULTADOS

a. Selección de estudios

Se identificó dos revisiones sistemáticas (15,16), cuatro guías de práctica clínica (17–20) y cuatro evaluaciones de tecnología sanitaria (21–24) que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificó evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina (Figura 1).

Figura 1. Flujoograma de selección de artículos.



Las revisiones sistemáticas identificadas (15,16) fueron publicadas entre los años 2016 y 2019, y desarrollaron meta-análisis en red con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de distintas terapias sistémicas para el tratamiento de pacientes con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico, incluyendo nivolumab en monoterapia o terapia combinada con ipilimumab. Una revisión sistemática (15) declaró no haber recibido ningún financiamiento, mientras la restante fue financiada con fondos gubernamentales de la Natural Science Foundation de China (16). Las características de las revisiones sistemáticas incluidas se describen el **Anexo 5a**.

Las Guías de Práctica Clínica incluidas fueron desarrolladas por la European Society for Medical Oncology (17), la National Comprehensive Cancer Network (18), el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (19) y el National Institute for Health and Care Excellence (20). El periodo de publicación comprendió los años 2015 y 2019.

Las Evaluaciones de Tecnología Sanitaria incluidas fueron desarrolladas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (21), por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina (22), por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación de EsSalud (Perú) (23) y por el National Institute for Health and Care Excellence (Reino Unido) (24). El periodo de publicación de las ETS comprendió entre los años 2016 y 2017.

b. Principales resultados

Resultados relacionados con la eficacia

Sobrevida global

Nivolumab en monoterapia redujo significativamente la probabilidad de muerte, en comparación con dacarbazina o quimioterapia (hazard ratio [HR]: 0,46; IC 95%: 0,36 a 0,59) (15).

Sobrevida libre de progresión

En comparación con dacarbazina o quimioterapia, nivolumab en monoterapia redujo significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte (HR: 0,42; IC 95%: 0,33 a 0,53) (15). No se observaron diferencias significativas entre nivolumab en monoterapia y nivolumab + ipilimumab (HR: 1,94; IC 95%: 0,92 a 4,09) (16).

Tasa de respuesta

En comparación con dacarbazina o quimioterapia, nivolumab en monoterapia incrementó significativamente la probabilidad de alcanzar una respuesta parcial (odds ratio [OR]: 3,5; IC 95%: 2,2 a 5,7) o completa (OR: 7,7; IC 95%: 2,3 a 33,0) (16). En comparación con nivolumab + ipilimumab, la monoterapia con nivolumab redujo la probabilidad de alcanzar una respuesta parcial (OR 0,58; IC 95%: 0,34 a 0,96), aunque no se observó diferencias en la probabilidad de alcanzar una respuesta completa (OR 0,75; IC 95: 0,19 a 2,44) (16).

Resultados relacionados con la seguridad

Eventos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento

No se observaron diferencias significativas en el riesgo de desarrollar eventos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento entre nivolumab y dacarbazina o quimioterapia (riesgo relativo [RR]: 0,86; IC 95%: 0,54 a 1,30) (16).

Fatiga

No se observaron diferencias significativas en el riesgo de producir fatiga entre nivolumab en monoterapia y dacarbazina o quimioterapia (OR: 1,30; IC 95%: 0,57 a 2,90), ni entre nivolumab en monoterapia y nivolumab + ipilimumab (OR 0,90; IC 95%: 0,30 a 2,82) (16).

Prurito

Nivolumab en monoterapia incrementó significativamente el riesgo de producir prurito, en comparación con dacarbazina o quimioterapia (OR: 4,6; IC 95%: 1,9 a 14,0). No se observaron diferencias significativas entre nivolumab en monoterapia y nivolumab + ipilimumab (OR: 0,49; IC 95%: 0,15 a 1,64) (16).

Diarrea

No se observaron diferencias significativas entre nivolumab en monoterapia y dacarbazina o quimioterapia en relación al riesgo de producir diarrea (OR: 1,00; IC 95%: 0,71 a 1,50). En

comparación con nivolumab + ipilimumab, la monoterapia con nivolumab redujo significativamente el riesgo de producir diarrea (OR: 0,29; IC 95%: 0,19 a 0,43) (16).

Náuseas

No se observaron diferencias significativas en el riesgo de producir náuseas entre nivolumab en monoterapia y dacarbazina o quimioterapia (OR: 0,36; IC 95%: 0,10 a 1,30), ni entre nivolumab en monoterapia y nivolumab + ipilimumab (OR: 0,34; IC 95%: 0,06 a 1,83) (16).

Rash cutáneo

Nivolumab en monoterapia incrementó significativamente el riesgo de producir rash cutáneo, en comparación con dacarbazina o quimioterapia (OR: 3,5; IC 95%: 1,8 a 9,1). No se observaron diferencias significativas entre nivolumab en monoterapia y nivolumab + ipilimumab (OR: 0,52; IC 95%: 0,24 a 1,13) (16).

Evaluaciones de tecnología sanitaria

La ETS de DIGEMID (21) recomienda no dar cobertura obligatoria a nivolumab, pues a pesar que ha demostrado ser eficaz respecto a la sobrevida global, su alto costo representaría un impacto importante en el presupuesto que podría comprometer la sostenibilidad financiera del sistema público de salud. La ETS del IECS de Argentina (22) concluye que nivolumab comparado con dacarbazina aumentaría la sobrevida al año y sobrevida libre de progresión en primera línea en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico; sin embargo, su alto costo limitaría la disponibilidad del tratamiento. La ETS del IETSI (23) aprueba el uso de nivolumab en monoterapia para pacientes con melanoma metastásico o irreseccable, aunque se discute la necesidad de evaluar los efectos del medicamento en los pacientes considerando que el incremento observado en la sobrevida global procede de un análisis interino no planificado de un solo ensayo clínico; además, sostiene que no está clara la duración máxima del tratamiento, ya que el tratamiento prolongado con nivolumab produce más eventos adversos que podrían impactar negativamente en la costo-efectividad de la tecnología. La ETS del NICE (24) recomienda la monoterapia con nivolumab como una opción para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.

Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica

Todas las GPC incluidas consideran nivolumab en monoterapia o en combinación con ipilimumab como alternativa de tratamiento para pacientes con melanoma irreseccable o metastásico. La GPC del NICE considera adicionalmente la utilización de dacarbazina en aquellos pacientes en quienes la inmunoterapia o terapia dirigida no es adecuada.

Evaluaciones económicas

No se identificaron evaluaciones económicas desarrolladas en Perú u otros países de América Latina.

c. Evaluación de calidad

Ambas revisiones sistemáticas incluidas (15,16) fueron consideradas como nivel de confianza bajo (**Anexo 08a**). La calidad de la evidencia utilizando el sistema GRADE fue baja o moderada para los desenlaces de eficacia y seguridad. Las GPC de SIGN y NICE obtuvieron los puntajes más altos en la valoración global de calidad (77,4% y 78%) y en el dominio de rigor de elaboración (78,6% y 75%). Las GPC de ESMO y NCCN obtuvieron los puntajes más bajos en la valoración global de calidad (61,5% y 64,2%) y en el dominio de rigor de elaboración (60,7% y 58,9%) (**Anexo 08b**).

V. CONCLUSIONES

- Comparado con dacarbazina o quimioterapia, nivolumab en monoterapia mejoró significativamente la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y la probabilidad de alcanzar respuesta parcial o completa. La monoterapia con nivolumab mostró similar eficacia respecto a nivolumab + ipilimumab.
- La evaluación de seguridad mostró un riesgo similar de eventos adversos entre la monoterapia con nivolumab, terapia combinada con nivolumab + ipilimumab y quimioterapia o dacarbazina. Solo se observó un incremento en el riesgo de eventos adversos dermatológicos, como prurito o rash cutáneo, asociado al consumo de nivolumab en monoterapia, comparado con quimioterapia o dacarbazina. En comparación con nivolumab + ipilimumab, la monoterapia con nivolumab redujo el riesgo de diarrea.

- Las GPC de ESMO, NCCN, SIGN y NICE coinciden en recomendar el uso de nivolumab en monoterapia o terapia combinada con ipilimumab como alternativa de tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico.
- La ETS incluidas mostraron decisiones variables respecto a la cobertura de nivolumab en melanoma irreseccable o metastásico. DIGEMID no recomienda su cobertura obligatoria debido a su elevado costo. IETSI e IECS recomiendan dar cobertura, aunque manifiestan el costo como una limitación potencial para su uso, y recomiendan evaluar el costo-efectividad de la tecnología durante el periodo de aprobación de uso. NICE recomienda la cobertura con nivolumab como alternativa de tratamiento para el melanoma irreseccable o metastásico.
- La evidencia procede de meta-análisis en red de comparaciones mixtas. Las revisiones sistemáticas fueron consideradas como nivel de confianza bajo. La calidad de la evidencia de los desenlaces evaluados fue baja o moderada. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje entre 61,5% y 78% en la valoración global de calidad.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Heistein JB, Acharya U. Cancer, Malignant Melanoma. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 5 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470409/>
2. Kozovska Z, Gabrisova V, Kucerova L. Malignant melanoma: diagnosis, treatment and cancer stem cells. *Neoplasma*. 2016;63(4):510-7.
3. Dimitriou F, Krattinger R, Ramelyte E, Barysch MJ, Micaletto S, Dummer R, et al. The World of Melanoma: Epidemiologic, Genetic, and Anatomic Differences of Melanoma Across the Globe. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(11):87.
4. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado 8 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
5. Garibyan L, Fisher DE. How sunlight causes melanoma. *Curr Oncol Rep*. 2010;12(5):319-26.
6. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *Surg Clin North Am*. 2020;100(1):1-12.
7. Ambrosi L, Khan S, Carvajal RD, Yang J. Novel Targets for the Treatment of Melanoma. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(11):97.
8. Schvartsman G, Taranto P, Glitza IC, Agarwala SS, Atkins MB, Buzaid AC. Management of metastatic cutaneous melanoma: updates in clinical practice. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919851663.
9. Bristol Myers Squibb. Opdivo®. US Prescribing Information [Internet]. [citado 5 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125554lbl.pdf
10. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 5 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>
11. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 5 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
12. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
13. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
14. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica. [Internet]. [citado 5 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
15. Franken MG, Leeneman B, Gheorghe M, Uyl-de Groot CA, Haanen JBAG, van Baal PHM. A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in advanced melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2019;123(arv, 9005373):58-71.

16. Yang Y, Pei J, Gao G, Yang Z, Guo S, Yue B, et al. Pharmacological interventions for melanoma: Comparative analysis using bayesian meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(49):80855-71.
17. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019;30(12):1884-901.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Melanoma versión 1.2020. Estados Unidos: NCCN; 2019.
19. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 146: Cutaneous melanoma. Edimburgo, Escocia: SIGN; 2017.
20. National Institute for Health and Care Excellence. Melanoma: Assessment and management. Reino Unido: NICE; 2015.
21. Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Nivolumab para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico). Lima, Perú: DIGEMID; 2017.
22. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Nivolumab en el tratamiento de melanoma avanzado. Buenos Aires, Argentina: IECS; 2016.
23. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 065-SDEPF y OTS-DETS-IETSI-2016: Eficacia y seguridad de nivolumab en el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico). Lima, Perú: IETSI; 2016.
24. National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma (TA384). Reino Unido: NICE; 2016.
25. Almutairi AR, McBride A, Slack M, Erstad BL, Abraham I. Potential Immune-Related Adverse Events Associated With Monotherapy and Combination Therapy of Ipilimumab, Nivolumab, and Pembrolizumab for Advanced Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020;10(101568867):91.
26. Zoratti MJ, Devji T, Levine O, Thabane L, Xie F. Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma. *Cancer Treat Rev*. 2019;74(cnn, 7502030):43-8.
27. Menshawy A, Eltonob AA, Barkat SA, Ghanem A, Mniesy MM, Mohamed I, et al. Nivolumab monotherapy or in combination with ipilimumab for metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Melanoma Res*. 2018;28(5):371-9.
28. Xie T, Huang C-Y, Kang X, Luo J-S, Qin X-M, Han F. A Network Meta-Analysis of Short and Long-Term Efficacy of Targeted Therapy With Single or Double-Drug Regimens in the Treatment of Stage III/IV Malignant Melanoma Based on 16 Randomized Controlled Trials. *J Cell Biochem*. 2018;119(1):640-9.
29. Li J, Gu J. Efficacy and safety of PD-1 inhibitors for treating advanced melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Immunotherapy*. 2018;10(15):1293-302.
30. Pyo J-S, Kang G. Immunotherapy in advanced melanoma: a network meta-analysis. *Immunotherapy*. 2017;9(6):471-9.

31. Karlsson AK, Saleh SN. Checkpoint inhibitors for malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10(101543449):325-39.
32. Hao C, Tian J, Liu H, Li F, Niu H, Zhu B. Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-1 combined with anti-CTLA-4 immunotherapy to advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(26):e7325.
33. Lin Z, Chen X, Li Z, Luo Y, Fang Z, Xu B, et al. PD-1 Antibody Monotherapy for Malignant Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(8):e0160485.
34. Jin C, Zhang X, Zhao K, Xu J, Zhao M, Xu X. The efficacy and safety of nivolumab in the treatment of advanced melanoma: a meta-analysis of clinical trials. *Oncotargets Ther*. 2016;9(101514322):1571-8.

X. ANEXOS

ANEXO 01
DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline (Ovid)

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	exp Melanoma/	93439
2	(melanoma and (advanced or unresectable or metastatic)).ti,ab.	26263
3	1 or 2	100848
4	exp nivolumab/	2075
5	(nivolumab or Opdivo).ti,ab.	3747
6	4 or 5	4243
7	3 and 6	1119
8	(systematic review or meta-analysis).ti. or (systematic review or meta-analysis).pt.	231515
9	7 and 8	40
10	(spa or spanish or eng or english).lg.	26348308
11	9 and 10	40

Fecha de búsqueda: 05 de marzo de 2020

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library

N°	Términos de búsqueda	Resultado
#1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1727
#2	((melanoma and (advanced or unresectable or metastatic))):ti,ab,kw	2314
#3	#1 or #2	3275
#4	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	372
#5	(nivolumab or Opdivo):ti,ab,kw	1502
#6	#4 or #5	1502
#7	#3 and #6	298
#8	#7 in Cochrane Reviews	1

Fecha de búsqueda: 05 de marzo de 2020

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	nivolumab [Palabras del título] and melanoma [Palabras del título]	3

Fecha de búsqueda: 05 de marzo de 2020

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
World Health Organization	Melanoma	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Melanoma Nice Guidelines	2	1	GPC sobre organización de servicios (1)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Melanoma	1	1	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Melanoma Filter by product line, methods and guideline	1	0	Diferente tipo de publicación (1)
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Melanoma	1	0	Publicación antes de la aprobación de nivolumab (1)
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Melanoma	2	0	GPC sobre diagnóstico (1), GPC sobre prevención (1)
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Melanoma	0	0	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Melanoma	0	0	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Melanoma	0	0	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Melanoma	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Melanoma	0	0	
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Melanoma	1	1	
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Melanoma	0	0	
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Melanoma	1	1	

ANEXO 03

**ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA
SANITARIA**

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	nivolumab	0	0	
Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de Las Américas (BRISA)	nivolumab Asunto principal: melanoma	5	1	Melanoma resecaado (1), diferente tecnología (2), duplicado (1)
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	nivolumab	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	nivolumab Filter by product line, Health Technology Assessment	1	0	Diferente tecnología (1)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	nivolumab	10	1	Diferente patología (7), melanoma resecaado (1), diferente tecnología (1)
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	nivolumab	1	1	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	nivolumab Filter: Technology appraisal guidance, published	3	1	Melanoma resecaado (1), diferente tecnología (1)

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

Nº	Artículo excluido	Motivo
1	Almutairi et al. (25)	Resultados combinados para diferentes diseños de estudios
2	Zoratti et al. (26)	No incluye monoterapia con nivolumab
3	Menshawry et al. (27)	Desenlaces incluidos en las RS de Franken y Yang
4	Xie et al. (28)	Desenlaces incluidos en la RS de Franken
5	Li et al. (29)	Análisis combinado de inhibidores PD-1
6	Pyo et al. (30)	Desactualizado
7	Karlsson et al. (31)	Análisis combinado de inhibidores de checkpoint
8	Hao et al. (32)	Desactualizado
9	Lin et al. (33)	Desactualizado
10	Jin et al. (34)	Desactualizado

ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Anexo 5a. Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Autor y año de publicación	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	Nº de estudios incluidos	Tipo de análisis desarrollado	Intervenciones evaluadas	Desenlaces evaluados	Financiamiento
Franken <i>et al.</i> (2019) (15)	Embase, Medline, Cochrane Periodo de búsqueda: Enero 2010 a Marzo 2019	Ensayos clínicos aleatorios de fase 3 que describen resultados del tratamiento sistémico de pacientes con melanoma cutáneo no resecable en estadio III y/o estadio IV	28 estudios (14 376 pacientes)	Meta-análisis en red	<ul style="list-style-type: none"> • GP100 • Ipilimumab + GP 100 • Nivolumab • Dacarbazina • Pembrolizumab • Ipilimumab • Carboplatino + paclitaxel + sorafenib • Elesclomol + paclitaxel • Trametinib • Tremelimumab • Dabrafenib + trametinib • Dabrafenib • Vemurafenib • Vemurafenib + cobimetinib • Ipilimumab + dacarbazina • Nivolumab + ipilimumab • Dacarbazina + oblimersen 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida libre de progresión • Eventos adversos grado 3 o 4 	Ninguno
Yang <i>et al.</i> (2016) (16)	PubMed, Embase, Cochrane Library Periodo de búsqueda: 2005 al 2015	Ensayos clínicos aleatorios que comparen diferentes estrategias de tratamiento para el manejo de pacientes con melanoma	19 estudios (6405 pacientes)	Meta-análisis en red	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia • Ipilimumab • Tremelimumab • Nivolumab • Pembrolizumab 10 mg/kg • Pembrolizumab 2 mg/kg • Ipilimumab + nivolumab • Ipilimumab + quimioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida libre de progresión • Tasa de respuesta parcial • Tasa de respuesta completa • Eventos adversos 	Natural Science Foundation China (fondos gubernamentales)

ANEXO 06. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

Desenlaces relacionados con la eficacia

Pregunta: Nivolumab comparado con dacarbazina o quimioterapia para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico

Evaluación de la calidad							Efecto Relativo (95% CI)	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nivolumab vs dacarbazina o quimioterapia		
Sobrevida libre de progresión									
*	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	serio ^b	no es serio	ninguno	HR 0.42 (0.33 a 0.53)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Sobrevida global									
*	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	serio ^b	no es serio	ninguno	HR 0.46 (0.36 a 0.59)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta completa									
*	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	OR 7.7 (2.3 a 33.0)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta parcial									
*	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	OR 3.5 (2.2 a 5.7)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; HR: Razón de riesgos instantáneos; OR: Razón de momios;

* No aplicable, resultados provienen de meta-análisis en red de comparaciones mixtas

Explicaciones

a. El meta-análisis en red no incluye resultados de las comparaciones directas. No hay suficientes elementos para juzgar

b. Evidencia procede de meta-análisis en red de comparaciones mixtas.

Pregunta: Nivolumab comparado con nivolumab + ipilimumab para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico

Evaluación de la calidad							Efecto Relativo (95% CI)	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nivolumab vs nivolumab + ipilimumab		
Sobrevida libre de progresión									
*	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	HR 1.94 (0.92 a 4.09)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta completa									
*	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	OR 0.75 (0.19 a 2.44)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta parcial									
*	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	OR 0.58 (0.34 a 0.96)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; OR: Razón de momios;

* No aplicable, resultados provienen de meta-análisis en red de comparaciones mixtas

Explicaciones

- a. Evidencia procede de meta-análisis en red de comparaciones mixtas.
- b. IC amplios

Desenlaces relacionados con la seguridad

Pregunta: Nivolumab comparado con dacarbazina o quimioterapia para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseable o metastásico

Evaluación de la calidad							Efecto Relativo (95% CI)	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nivolumab vs dacarbazina o quimioterapia		
Riesgo de eventos adversos relacionados con el tratamiento									
*	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	serio ^b	no es serio	ninguno	RR 0.86 (0.54 a 1.30)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Riesgo de fatiga									
*	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^c	serio ^b	no es serio	ninguno	OR 1.30 (0.57 a 2.90)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Riesgo de prurito									
*	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	OR 4.6 (1.9 a 14.0)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Riesgo de diarrea									
*	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^c	serio ^b	no es serio	ninguno	OR 1.00 (0.71 a 1.50)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

(Continuación...)

Evaluación de la calidad							Efecto Relativo (95% CI)	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nivolumab vs dacarbazina o quimioterapia		
Riesgo de náuseas									
*	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^c	serio ^b	no es serio	ninguno	OR 0.36 (0.10 a 1.30)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Riesgo de rash									
*	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	OR 3.5 (1.8 a 9.1)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; HR: Razón de riesgos instantáneos; OR: Razón de momios;

* No aplicable, resultados provienen de meta-análisis en red de comparaciones mixtas

Explicaciones

a. El meta-análisis en red no incluye resultados de las comparaciones directas. No hay suficientes elementos para juzgar

b. Evidencia procede de meta-análisis en red de comparaciones mixtas

c. IC amplios

Pregunta: Nivolumab comparado con nivolumab + ipilimumab para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico

Evaluación de la calidad							Efecto Relativo (95% CI)	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nivolumab vs nivolumab + ipilimumab		
Riesgo de fatiga									
*	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^c	serio ^b	no es serio	ninguno	OR 0.90 (0.30 a 2.82)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Riesgo de prurito									
*	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	OR 0.49 (0.15 a 1.64)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Riesgo de diarrea									
*	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	OR 0.29 (0.19 a 0.43)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Riesgo de náuseas									
*	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^c	serio ^b	no es serio	ninguno	OR 0.34 (0.06 a 1.83)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Riesgo de rash									
*	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^c	serio ^b	no es serio	ninguno	OR 0.52 (0.24 a 1.13)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios;

* No aplicable, resultados provienen de meta-análisis en red de comparaciones mixtas

Explicaciones

a. El meta-análisis en red no incluye resultados de las comparaciones directas. No hay suficientes elementos para juzgar

b. Evidencia procede de meta-análisis en red de comparaciones mixtas

c. IC amplios

ANEXO 07

RESUMEN DE RECOMENDACIONES EN GUIAS DE PRACTICA CLINICA

European Society for Medical Oncology (2019) (17)

- Los tratamientos estándar de primera línea actuales para el tratamiento del melanoma en estadio III/IV irresecable son el bloqueo PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), el bloqueo PD-1 (nivolumab) combinado con el bloqueo CTLA-4 (ipilimumab) y, además para melanoma con mutación BRAF V600, inhibidor BRAF (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) combinado con inhibidor de MEK (cobimetinib, trametinib, binimetinib).

National Comprehensive Cancer Network (2019) (18)

Terapia de primera línea:

- **Regímenes preferidos:** monoterapia anti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), nivolumab + ipilimumab. En caso de melanoma con mutación BRAF V600, dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib o encorafenib/binimetinib.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2017) (19)

- En pacientes con melanoma no resecable en estadio III C y IV se recomienda ipilimumab, pembrolizumab y nivolumab en monoterapia o terapia combinada de ipilimumab/nivolumab.
- Trametinib en combinación con dabrafenib se recomienda para pacientes con melanoma no resecable en estadio III C o estadio IV con una mutación BRAF V600.

National Institute for Health and Care Excellence (2015) (20)

- Se recomienda nivolumab como monoterapia, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para tratar el melanoma avanzado (no resecable o metastásico) en adultos.
- Se recomienda nivolumab en combinación con ipilimumab, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para tratar el melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos, solo cuando la compañía proporciona ipilimumab con el descuento acordado en el esquema de acceso del paciente.
- Pembrolizumab se recomienda como una opción para tratar el melanoma avanzado (irresecable o metastásico) que no ha sido tratado previamente con ipilimumab, en adultos, solo cuando la compañía proporciona pembrolizumab de acuerdo con el acuerdo de acceso comercial con NHS Inglaterra.
- Se recomienda ipilimumab, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para el tratamiento de adultos con melanoma avanzado (no resecable o metastásico) no tratado previamente, solo si el fabricante proporciona ipilimumab con el descuento acordado en el esquema de acceso del paciente.
- Considere la posibilidad de dacarbazina para personas con melanoma metastásico en estadio IV si la inmunoterapia o la terapia dirigida no son adecuadas.

ANEXO 08

RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

ANEXO 8a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (12)

Descripción del ítem	Franken <i>et al.</i> (2019) (15)	Yang <i>et al.</i> (2016) (16)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si	Si
¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?	No	No
¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	Si	Si
¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?	Si	Si
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si	Si
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si	Si
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Si parcial	Si parcial
¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si	Si
¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Si	Si
¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No
Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Si	Si
Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Si	Si
¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Si	Si
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si	Si
Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	Si	Si
¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Si	Si
Debilidades críticas	1	1
Debilidades no críticas	1	1
Nivel de confianza	Baja	Baja

ANEXO 8b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (14)

Dominio	Ítems	ESMO, 2019 (17)	NCCN, 2019 (18)	SIGN, 2017 (19)	NICE, 2016 (20)
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	5	5	6	6
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	4	6	6	6
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	5	5	5	6
	(19)Puntaje promedio del dominio (%)	66,7	76,2	81,0	85,7
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	5	5	6	6
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	4	4	5	4
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	5	5	5	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	66,7	66,7	76,2	71,4
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5	4	5	6
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	4	4	5	6
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	4	4	5	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	4	4	6	5
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5	5	6	6
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	5	5	6	5
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	4	4	6	4
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	3	3	5	4
Puntaje promedio del dominio (%)	60,7	58,9	78,6	75,0	
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	5	6	6	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	5	5	6	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	5	5	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	71,4	76,2	85,7	85,7
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	3	3	4	5
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	4	4	4	5
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	3	4	5	5
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	3	3	5	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	46,4	50,0	64,3	71,4
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	3	3	5	5
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	5	5	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	57,1	57,1	78,6	78,6
Valoración global de la GPC		5	5	6	6
Promedio global (%)		61,5	64,2	77,4	78,0