



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 020-2021

**Seguridad y Eficacia de Nivolumab
comparado con Pembrolizumab en
tratamiento adyuvante de pacientes con
Melanoma cutáneo operado**

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 24 de agosto del 2021

Revisión Rápida N° 020-2021. Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado)	Código: UFETS-INEN.RR N° 020-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección De Control Del Cáncer

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Rodrigo Motta Guerrero

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 020-2021 Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado. Lima, agosto de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:
Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadepartesevirtualufets@inen.sld.pe

Revisión Rápida N° 020-2021. Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado)	Código: UFETS-INEN.RR N° 020-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

INDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO	4
II.	ANTECEDENTES	5
III.	DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA.....	7
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA	11
VII.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	18
VIII.	RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS	18
IX.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	19
X.	DISCUSIÓN.....	19
XI.	CONCLUSIONES	21

Revisión Rápida N° 020-2021. Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado)	Código: UFETS-INEN.RR N° 020-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

I.RESUMEN EJECUTIVO

- El melanoma cutáneo es la décimo novena neoplasia con mayor incidencia y representa el cáncer primario de piel con mayor mortalidad a nivel mundial.
- El melanoma cutáneo estadio III operado presenta una alta tasa de recurrencia de enfermedad, por lo cual se han evaluado agentes adyuvantes que intenten disminuir el riesgo de recurrencia en las últimas décadas, aunque con resultados discordantes.
- Nivolumab y pembrolizumab son agentes anti-PD1 reconocidos como terapia adyuvante de elección en sumarios y diversas guías internacionales de práctica clínica en pacientes con melanoma estadio clínico III operado, ambos con el mismo nivel de recomendación.
- Una revisión sistemática y metaanálisis en red reporta que nivolumab adyuvante tiene un beneficio duradero con potencial disminución sobre el riesgo de recurrencia de enfermedad durante los 4 años de seguimiento posterior a su aplicación. Otro metaanálisis reporto que nivolumab tiene la mayor probabilidad de ser el mejor agente con beneficio sobre tiempo libre de enfermedad (75% en Prueba de SUCRA) en comparación con pembrolizumab, ipilimumab, la combinación de dabrafenib y trametinib, y vemurafenib en adyuvancia de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo operado.
- Las revisiones sistemáticas y metaanálisis en red encontrados determinan que los pacientes que recibieron nivolumab adyuvante tuvieron menor riesgo de presentar eventos adversos grado III-IV que el resto de agentes adyuvantes (pembrolizumab, ipilimumab, la combinación de dabrafenib y trametinib, y vemurafenib) al ser comparados con placebo en pacientes con melanoma cutáneo operado.
- Si bien los resultados de sobrevida libre de recurrencia y sobrevida global de los estudios Checkmate-238 y Keynote-54 aún son inmaduros, nivolumab fue estudiado en una población con mayor riesgo de recurrencia de enfermedad (estadio clínico IIIB, IIIC y IV) y comparo nivolumab contra un agente con beneficio demostrado en sobrevida libre de recurrencia (ipilimumab).
- Nivolumab y pembrolizumab están reconocido por la FDA y EMA como parte del tratamiento adyuvante en melanoma cutáneo operado estadio III.
- No existen estudios fármaco económicos en nuestro país que comparen ambos agentes, sin embargo, el costo de tratamiento por paciente es similar (S/.340.035.02 para nivolumab y S/.301.920.00 para pembrolizumab).
- La evidencia obtenida hasta la fecha nos permite considerar a nivolumab como agente de elección en adyuvancia en pacientes con melanoma cutáneo estadio III operado.

Revisión Rápida N° 020-2021. Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado)

Código: UFETS-INEN.RR N° 020-2021

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión: V.01

II. ANTECEDENTES

En cumplimiento del inciso d, sobre nuestras funciones como UFETS, que dice: “Evaluar las tecnologías sanitarias requeridas por órganos usuarios, que sean nuevos para la entidad y/o no cuentan con cobertura financiera de la/s IAFAS”, realizamos una revisión rápida.

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Nivolumab
Indicación específica:	Eficacia y seguridad del tratamiento con nivolumab comparado con el tratamiento con pembrolizumab como terapia adyuvante.
Población	Pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo estadio III operados en el INEN.

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento con nivolumab en comparación con pembrolizumab en pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo operado estadio III?

P	Pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo estadio IIIA-B-C-D y IV operados
I	Nivolumab
C	Pembrolizumab
O	<ul style="list-style-type: none">- Tiempo libre de recurrencia- Sobrevida global- Toxicidad

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de

Revisión Rápida N° 020-2021. Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado)		Código: UFETS-INEN.RR N° 020-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
- Bases de datos: Pubmed

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática incluyó a todos los estudios publicados sin límite de antigüedad.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma ni en periodo de publicación. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta agosto del 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
Inmunoterapia en escenario adyuvante de melanoma cutáneo operado		
	#1 MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees #2 NIVOLUMAB #3 PEMBROLIZUMAB #4 #1 AND (#2 OR #3)	17 estudios encontrados
COCHRANE	(("melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields] OR "melanomas"[All Fields] OR "melanoma s"[All Fields]) AND ("adjuvancy"[All Fields] OR "adjuvanted"[All Fields] OR "adjuvanting"[All Fields] OR "adjuvants"[All Fields] OR "adjuvants pharmaceutical"[Pharmacological Action] OR "adjuvants immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutical"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutic"[All Fields]) OR "pharmaceutic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvated"[All Fields] OR "adjuvation"[All Fields] OR	8 estudios encontrados
PUBMED		

Revisión Rápida N° 020-2021. Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado)		Código: UFETS-INEN.RR N° 020-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

	<p>"adjuvent"[All Fields] AND ("nivolumab"[MeSH Terms] OR "nivolumab"[All Fields] OR "nivolumab s"[All Fields]) AND ("pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[All Fields])) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])</p> <p>Translations</p> <p>melanoma: "melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields] OR "melanomas"[All Fields] OR "melanoma's"[All Fields]</p> <p>adjuvant: "adjuvancy"[All Fields] OR "adjuvanted"[All Fields] OR "adjuvanting"[All Fields] OR "adjuvants"[All Fields] OR "adjuvants, pharmaceutical"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutical"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutical"[All Fields]) OR "pharmaceutical adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvated"[All Fields] OR "adjuvation"[All Fields] OR "adjuvent"[All Fields]</p> <p>nivolumab: "nivolumab"[MeSH Terms] OR "nivolumab"[All Fields] OR "nivolumab's"[All Fields]</p> <p>pembrolizumab: "pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[All Fields]</p>	<p>Inclusión Final: 02 RS/MA</p>
--	---	---

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El melanoma maligno cutáneo es una neoplasia infrecuente, representa el décimo noveno cáncer más frecuentemente diagnosticado en ambos sexos en todas las edades y se considera la vigésimo segunda neoplasia con mayor mortalidad por cáncer durante el 2020 según GLOBOCAN.¹ Matthews y colaboradores reportaron que el melanoma

¹ Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.

Revisión Rápida N° 020-2021. Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado)

Código: UFETS-INEN.RR N° 020-2021

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión: V.01

cutáneo representa aproximadamente el 5% de todas las neoplasias de piel, sin embargo, representa una parte considerable de muertes relacionadas por cáncer de piel.² En los Estados Unidos, la incidencia global de melanoma cutáneo ha aumentado entre un 3-6% anualmente durante las últimas décadas y se prevé que continúe en ascenso en los próximos años, tanto para etapas tempranas como avanzadas.³⁻⁴ En el Perú, el melanoma maligno es la vigésimo primera neoplasia con mayor frecuencia, alcanzando una incidencia de 2.7 por cada 100 000 personas con una mortalidad de 0.99 por 100 000, registrándose una incidencia de 944 nuevos casos y una mortalidad de 355 casos anualmente.⁵ Gutiérrez y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo durante el periodo 2000-2004 en el INEN, reportando 574 pacientes nuevos con diagnóstico de melanoma, los que representaban el 1.4% del total de neoplasias diagnosticadas. El 53.9% vivía en Lima y la incidencia aumentaba a partir de los 45 años.⁶ El hospital Edgardo Rebagliati Martins público un registro de pacientes diagnosticados con melanoma maligno durante el periodo 2002-2011, donde de forma similar, se observó un aumento progresivo de diagnóstico a partir de los 30 años.⁷

La resección quirúrgica de la lesión cutánea primaria y ganglionar con intención curativa es el estándar de tratamiento para los pacientes con melanoma primario de piel en estadios tempranos.⁸ Sin embargo, a pesar de la cirugía con intención curativa, un porcentaje de pacientes presentan recurrencia de enfermedad durante su evolución, especialmente aquellos con melanoma cutáneo estadio III.⁹ Svedman y colaboradores

² Matthews NH, Li WQ, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Epidemiology of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, editors. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Dec 21. Chapter 1. PMID: 29461782.

³ Jemal A, Saraiya M, Patel P, Cherala SS, Barnholtz-Sloan J, Kim J, Wiggins CL, Wingo PA. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Nov;65(5 Suppl 1): S17-25. e1-3. doi: 10.1016/j.jaad.2011.04.032. PMID: 22018063.

⁴ Guy GP Jr, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015 Jun 5;64(21):591-6. PMID: 26042651; PMCID: PMC4584771.

⁵ GLOBOCAN 2018. Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Available from: <https://gco.iarc.fr/>

⁶ Epidemiología del melanoma maligno en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú, 2000-2004.

⁷ Melanoma maligno cutáneo y mucosa en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins: un estudio clínico, histopatológico durante el periodo enero 2002 a diciembre 2011. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina Humana. Escuela de Post Grado. 2012. Lima, Perú.

⁸ Agha A, Tarhini AA. Adjuvant Therapy for Melanoma. *Curr Oncol Rep.* 2017 May;19(5):36. doi: 10.1007/s11912-017-0594-5. PMID: 28417343.

⁹ Rockberg J, Amelio JM, Taylor A, Jörgensen L, Ragnhammar P, Hansson J. Epidemiology of cutaneous melanoma in Sweden-Stage-specific survival and rate of recurrence. *Int J Cancer.* 2016 Dec 15;139(12):2722-2729. doi: 10.1002/ijc.30407. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27563839.

Revisión Rápida N° 020-2021. Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado)	Código: UFETS-INEN.RR N° 020-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

reportaron que los pacientes con melanoma cutáneo con estadio III presentaban un tiempo libre enfermedad a 5 años menor del 50%.¹⁰⁻¹¹ La 8va edición del AJCC determina que el tiempo de sobrevida específico por melanoma se asocia con el estadio clínico al diagnóstico. En los estadios IA y IB la sobrevida en los pacientes a 10 años de seguimiento es del 98% y 94%, respectivamente. En los pacientes con estadio clínico IIA, IIB y IIC, la sobrevida a 10 años disminuye, pero se mantiene en un rango del 75-88%. Sin embargo, en pacientes con melanoma cutáneo estadio clínico IIIA y IIIB la sobrevida a 10 años es del 88% y 77%; y la sobrevida disminuye de forma más marcada en el estadio IIIC y IIID, siendo del 60% y 24%, respectivamente.¹²⁻¹³

En vista del alto riesgo de recurrencia de enfermedad, en las últimas décadas se ha intentado dar un tratamiento complementario que disminuya la tasa de recurrencia del cáncer. El IFN α es un agente inmunomodulador que produce actividades biológicas pleiotrópicas al inducir la transcripción de genes a través de la activación de vías de señalización, como la vía JAK-STAT. Este fue uno de los agentes más utilizados como terapia adyuvante en la última década en pacientes con melanoma cutáneo estadio III operado.¹⁴ El estudio ECOG 1684 (E1684) evaluó la aplicación de IFN α -2b a dosis altas (20MU/m² EV por 1 mes y luego 10 MU/m² SC 3 veces por semana por 48 semanas) versus observación en pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo IIB-III resecado. El tiempo libre de recurrencia (TLR) fue superior en los pacientes que recibieron IFN α -2b a dosis altas (1.72 años versus 0.98 años, $p = 0.0023$), al igual que la sobrevida

¹⁰ Svedman FC, Pillas D, Taylor A, Kaur M, Linder R, Hansson J. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic review of the literature. *Clin Epidemiol.* 2016 May 26; 8:109-22. doi: 10.2147/CLEP.S99021. PMID: 27307765; PMCID: PMC4887072.

¹¹ Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 20;28(18):3042-7. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2063. Epub 2010 May 17. PMID: 20479405; PMCID: PMC3664035.

¹² Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Lesimple T, Plummer R, Dasgupta K, Haas T, Shilkrut M, Gasal E, Kefford R, Kirkwood JM, Long GV. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit with Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients with Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol.* 2018 Dec 10;36(35):3441-3449. doi: 10.1200/JCO.18.01219. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30343620; PMCID: PMC6286159.

¹³ Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 Nov;67(6):472-492. doi: 10.3322/caac.21409. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29028110; PMCID: PMC5978683.

¹⁴ Fish EN, Plataniias LC. Interferon receptor signaling in malignancy: a network of cellular pathways defining biological outcomes. *Mol Cancer Res.* 2014 Dec;12(12):1691-703. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0450. Epub 2014 Sep 12. PMID: 25217450; PMCID: PMC4272667.

Revisión Rápida N° 020-2021. Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado)

Código: UFETS-INEN.RR N° 020-2021

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión: V.01

global media (3.82 años versus 2.78 años, $p = 0.0237$).¹⁵ De la misma forma, el ensayo ECOG1690 (E1690) y el ensayo ECOG 1694 (E1694) también encuentran beneficio en el tiempo libre de recurrencia de enfermedad con la aplicación adyuvante de IFN- α 2b, aunque sin evidenciar mejoría estadística clara en sobrevida global.¹⁶⁻¹⁷ Sin embargo, la aplicación de IFN- α 2b produce múltiples eventos adversos severos. Aproximadamente el 25-44% de pacientes presentaron eventos adversos grado III/IV; como mielo supresión, hepatotoxicidad, síntomas neurológicos, fatiga, mialgias, leucopenia, náuseas y vómitos.¹⁵⁻¹⁷ El seguimiento a largo plazo de los ensayos pivotaes confirmaron el beneficio en tiempo libre de enfermedad (HR 0.78, 95% CI, 0.64-0.94; $p = 0.008$), aunque sin beneficio en sobrevida global.¹⁸ Estudios posteriores realizados por Simone y Mohr también concluyeron beneficio en tiempo libre de recurrencia (HR = 0.83, IC 95%, 0.78-0.91, $p < 0.00001$ y HR = 0.57, IC 95%, 0.39–0.84; $p < 0.01$; respectivamente), aunque con resultados contradictorios con respecto a un beneficio en sobrevida global.¹⁹⁻²⁰ La incertidumbre del beneficio con respecto a sobrevida global y la considerable toxicidad del IFN- α 2b obligo a buscar nuevas opciones de terapia en el escenario adyuvante.

El estudio Checkmate-238²¹, publicado el 2017, evidencio mejora en tiempo libre de

¹⁵ Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol.* 1996 Jan;14(1):7-17. doi: 10.1200/JCO.1996.14.1.7. PMID: 8558223.

¹⁶ Kirkwood J.M. Ibrahim J.G. Sondak V.K. et al. High- and low-dose interferon α -2b in high-risk melanoma: first analysis of Intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 2444-2458.

¹⁷ High-Dose Interferon Alfa-2b Significantly Prolongs Relapse-Free and Overall Survival Compared with the GM2-KLH/QS-21 Vaccine in Patients with Resected Stage IIB-III Melanoma: Results of Intergroup Trial E1694/S9512/C509801. John M. Kirkwood, Joseph G. Ibrahim, Jeffrey A. Sosman, Vernon K. Sondak, Sanjiv S. Agarwala, Marc S. Ernstoff, and Uma Rao *Journal of Clinical Oncology* 2001 19:9, 2370-2380.

¹⁸ Najjar YG, Puligandla M, Lee SJ, Kirkwood JM. An updated analysis of 4 randomized ECOG trials of high-dose interferon in the adjuvant treatment of melanoma. *Cancer.* 2019 Sep 1;125(17):3013-3024. doi: 10.1002/cncr.32162. Epub 2019 May 8. PMID: 31067358; PMCID: PMC7428054.

¹⁹ Simone Mocellin, Marko B Lens, Sandro Pasquali, Pierluigi Pilati, Vanna Chiarion Sileni. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. [Intervention Review] 2013.

²⁰ Mohr P, Kiecker F, Soriano V, Dereure O, Mujika K, Saiag P, Utikal J, Koneru R, Robert C, Cuadros F, Chacón M, Villarroel RU, Najjar YG, Kottschade L, Couselo EM, Koruth R, Guérin A, Burne R, Ionescu-Iltu R, Perrinjaquet M, Zager JS. Adjuvant therapy versus watch-and-wait post-surgery for stage III melanoma: a multicountry retrospective chart review. *Melanoma Manag.* 2019 Oct 4;6(4):MMT33. doi: 10.2217/mmt-2019-0015. PMID: 31871622; PMCID: PMC6923782

²¹ Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9;377(19):1824-1835. doi:

Revisión Rápida N° 020-2021. Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado)	Código: UFETS-INEN.RR N° 020-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

recurrencia con nivolumab en pacientes con melanoma cutáneo estadio IIIB-C o IV de alto riesgo completamente resecado (post linfadenectomía); mientras que el estudio Keynote-054²², publicado el 2018, donde también se encontró beneficio en tiempo libre de enfermedad con pembrolizumab en pacientes con melanoma estadio IIIA de alto riesgo (al menos una metástasis ganglionar > 1 mm) –IIIB – IIIC. Sin embargo, no existe una indicación clara de la eficacia o seguridad de un agente sobre el otro en adyuvancia. En ese sentido se realiza una evaluación de tecnología sanitaria que evalúe la existencia de algún beneficio de alguno sobre otro.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

a. Sumarios

El sumario UpToDate²³ indica que la inmunoterapia ha representado en la última década un avance importante en el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico. Estos resultados llevaron a la evaluación de estos agentes en el escenario adyuvante para pacientes con alto riesgo de recurrencia después de la cirugía inicial. El sumario reconoce a los siguientes agentes:

- Nivolumab, agente anti PD-1, inhibidor de puntos de control, ofreciendo una mejora significativa en la supervivencia libre de recurrencia (SLR) y una menor toxicidad en comparación con ipilimumab en un ensayo de fase III.
- Pembrolizumab, también un agente anti PD-1 que ha demostrado una mejora similar en SLR en comparación con placebo en otro ensayo fase III.
- El ipilimumab, agente contra la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), fue aprobado para el tratamiento adyuvante en base a un ensayo de fase III, donde demostró una mejora en SLR y supervivencia global, en comparación con el interferón alfa-2b. Sin embargo, ipilimumab ha sido reemplazado esencialmente por los otros dos agentes (nivolumab o pembrolizumab), los cuales demostraron mayor eficacia y menor toxicidad.

b. Guías de práctica clínica

- La sociedad europea de oncología médica (ESMO) publicó en el año 2019 una guía acerca del tratamiento de pacientes con diagnóstico de melanoma. La guía reconoce al tratamiento adyuvante con nivolumab y pembrolizumab en pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo estadio III operados de una resección

10.1056/NEJMoa1709030. Epub 2017 Sep 10. PMID: 28891423.

²² Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Maio M, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan P, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi ACJ, Suciú S, Robert C. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med. 2018 May 10;378(19):1789-1801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357. Epub 2018 Apr 15. PMID: 29658430.

²³ Available in: https://www.uptodate.com/contents/adjvant-and-neoadjuvant-therapy-for-cutaneousmelanoma?sectionName=ADJUVANT%20CHECKPOINT%20INHIBITOR%20IMMUNOTHERAPY&topicRef=15863&anchor=H2582712797&source=see_link#H2582712797

Revisión Rápida N° 020-2021. Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado)	Código: UFETS-INEN.RR N° 020-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

amplia de la lesión con resección ganglionar [Nivel de evidencia I A; Score: A].²⁴

- La guía americana “National Comprehensive Cancer Network” (febrero, 2021) Melanoma: Cutáneo. Versión 2021.2, reconoce al tratamiento adyuvante con nivolumab y pembrolizumab en pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo estadio III operados de una resección amplia de la lesión cutánea con resección ganglionar [categoría I].²⁵
- La guía americana ASCO (2020) Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline recomienda en los pacientes con melanoma cutáneo estadio IIIA-B-C-D reseado BRAF no mutado, el tratamiento adyuvante con nivolumab o pembrolizumab por 52 semanas. De la misma forma, recomienda en los pacientes con melanoma cutáneo estadio IIIA-B-C-D reseado con mutación del BRAF (V600E/K), el tratamiento adyuvante con nivolumab o pembrolizumab por 52 semanas.²⁶
- La guía de práctica clínica NICE publico una actualización (diciembre, 2018; pembrolizumab for adjuvant treatment of resected melanoma with high risk of recurrence) donde recomienda el uso de pembrolizumab como opción para el tratamiento adyuvante del melanoma en estadio III con compromiso ganglionar linfático completamente reseados. Posteriormente, se publicó en marzo del 2021 una nueva actualización (marzo, 2021; Nivolumab for adjuvant treatment of completely resected melanoma with lymph node involvement or metastatic disease) donde recomiendan el tratamiento adyuvante con nivolumab en los pacientes adultos con melanoma completamente reseado con compromiso ganglionar o metastásico.²⁷⁻²⁸

c. Metaanálisis y revisiones sistemáticas

²⁴ 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 Dec 1;30(12):1884-1901. doi: 10.1093/annonc/mdz411. PMID: 31566661.

²⁵ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma Cutaneous. Version 2.2021-February 19, 2021.

²⁶ Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, Provenzano A, Swami U, Weber J, Alluri KC, Agarwala S, Ascierto PA, Atkins MB, Davis N, Ernstoff MS, Faries MB, Gold JS, Guild S, Gyorki DE, Khushalani NI, Meyers MO, Robert C, Santinami M, Sehdev A, Sondak VK, Spurrier G, Tsai KK, van Akkooi A, Funchain P. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020 Nov 20;38(33):3947-3970. doi: 10.1200/JCO.20.00198. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32228358.

²⁷ Available in: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta553/resources/pembrolizumab-for-adjuvant-treatment-of-resected-melanoma-with-high-risk-of-recurrence-pdf-82607020193221>

²⁸ Available in: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta684/resources/nivolumab-for-adjuvant-treatment-of-completely-resected-melanoma-with-lymph-node-involvement-or-metastatic-disease-pdf-82609380053701>

Revisión Rápida N° 020-2021. Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado)		Código: UFETS-INEN.RR N° 020-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Se encontraron referencias en Medline/PubMed publicados desde el inicio de los tiempos y se agregó estudios encontramos de manera no sistemática; de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/metaanálisis y estudios primarios se obtuvieron referencias que tras la lectura se detallan a continuación.

TECNOLOGÍA	NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA O ESTUDIO PRIMARIO	CALIDAD EVIDENCIA
Nivolumab	Longo C ²⁷ et al. Adjuvant therapy for cutaneous melanoma: a systematic review and network meta-analysis of new therapies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May.	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab demostró la mayor probabilidad (75.1%) de ser el mejor en términos de supervivencia libre de recurrencia. Nivolumab tiene la probabilidad más alta de estar menos asociado con eventos adversos grado III-IV. 	Alto
	Toor K ²⁸ et al. 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 Jan 5.	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab tuvo una eficacia duradera con un potencial de menor riesgo de recurrencia a largo plazo. Eficacia similar entre Nivolumab y Pembrolizumab en supervivencia libre de recurrencia. Nivolumab se asoció con menor frecuencia con eventos adversos G III-IV 	Alto

Revisiones sistemáticas y metaanálisis:

C. Longo et al (2019)²⁹ publicaron una revisión sistemática y metaanálisis en red para evaluar la mejor opción terapéutica en términos de supervivencia libre de recurrencia (SLR), supervivencia global (SG) y eventos adversos (EA) con nivolumab comparándolo con otros agentes adyuvantes en pacientes con diagnóstico de melanoma operado

²⁹ Longo C, Pampena R, Lallas A, Kyrgidis A, Stratigos A, Peris K, Garbe C, Pellacani G. Adjuvant therapy for cutaneous melanoma: a systematic review and network meta-analysis of new therapies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May;34(5):956-966. doi: 10.1111/jdv.16074. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31721319.

Revisión Rápida N° 020-2021. Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado)

Código: UFETS-INEN.RR N° 020-2021

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión: V.01

estadio clínico III. Se realizó una búsqueda en base de datos de PubMed, Embase, Cochrane Library y la Sociedad Americana de Oncología Clínica desde el inicio hasta el 20 de agosto del 2018. Se incluyeron 4244 pacientes de 06 ensayos prospectivos que incluyeron tratamiento adyuvante con: dabrafenib y trametinib combinados, vemurafenib, nivolumab, ipilimumab y pembrolizumab. El diseño del metaanálisis en red permitió realizar comparaciones indirectas entre los diferentes agentes usados en adyuvancia y la aplicación posterior de la prueba SUCRA evaluando el tiempo libre de recurrencia y los eventos adversos secundarios a terapia.

El estudio de ranking acumulativo de SUCRA determino que nivolumab fue el agente usado en adyuvancia que alcanzo el mejor resultado en tiempo libre de recurrencia, obteniendo un 75%. La combinación de dabrafenib y trametinib alcanzo un 15.4% mientras que pembrolizumab obtuvo un 8.3%. Nivolumab alcanzo un 17.3% y 6.7% de ser el segundo y tercer agente con mayor probabilidad de disminuir el riesgo de recurrencia en los pacientes, respectivamente. De esta forma, la aplicación de nivolumab adyuvante obtiene un 99.1% de probabilidad acumulada de alcanzar el mayor beneficio en SLR en comparación del resto de agente adyuvantes. Los autores concluyeron que nivolumab fue el agente con mayor probabilidad (75.1%) de alcanzar mejores resultados en SLR, seguido de dabrafenib/trametinib, pembrolizumab, ipilimumab y vemurafenib. Con respecto a los eventos adversos, la aplicación de todos los agentes adyuvantes se asoció con la aparición de EA en comparación con el placebo durante el tratamiento adyuvante; sin embargo, la aplicación de pembrolizumab se asoció con el menor riesgo de desarrollo de EA en comparación con el resto de agentes (HR = 1.4, IC 95%, 0.91-2.16). Al realizar comparaciones de riesgo de asociación con EA entre los diferentes agentes adyuvantes, ningún agente anti-PD1 evidencio diferencia con respecto al otro (pembrolizumab vs nivolumab [HR = 0.48, IC 95%, 0.16-1.42] ni con la combinación con anti-BRAF/anti-MEK (nivolumab vs dabrafenib/trametinib [HR = 0.8, IC 95%, 0.26, 2.51]). Sin embargo, con respecto a la evaluación de EA grado 3-4, al ser comparados con placebo, se determinó que el uso de nivolumab como agente adyuvante presento un menor riesgo de desarrollar EA grado III-IV que el resto de agentes (HR 0.94, IC 95%, 0.67-1.22). Nivolumab y pembrolizumab presentaron la mayor probabilidad de tener la menor asociación con EA grado 3-4 (64.4% y 83.1%, respectivamente).

Toor y colaboradores (2021)³⁰ compararon más recientemente la eficacia y seguridad del tratamiento adyuvante con nivolumab con otros tratamientos aprobados utilizando la evidencia disponible de ensayos clínicos aleatorizados en un metaanálisis de red bayesiano. Se realizó una revisión sistemática de la literatura hasta mayo de 2019 para identificar los ensayos clínicos que evalúan los tratamientos adyuvantes aprobados hasta la fecha de revisión. Los resultados de interés incluyeron sobrevida libre de recurrencia/ sobrevida libre de enfermedad (RFS/DFS), sobrevida libre de enfermedad a distancia (DMFS), eventos adversos grado 3-4 (EA G3-4), interrupciones de terapia e interrupciones de terapia debido a EA. Los resultados del tiempo transcurrido hasta el evento (RFS/DFS y DMFS) se analizaron asumiendo que las razones de riesgo (HR) son constantes a lo largo del tiempo y que varían.

³⁰ Toor K, Middleton MR, Chan K, Amadi A, Moshky 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 Jan 5;21(1):3. doi: 10.1186/s12885-020-07538-1. PMID: 33402121; PMCID: PMC7784366.

Revisión Rápida N° 020-2021. Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado)

Código: UFETS-INEN.RR N° 020-2021

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión: V.01

Nivolumab tuvo un mayor beneficio en RFS/DFS en comparación con placebo (HR = 0.52, 0.4-0.67), ipilimumab a dosis 3 mg/kg (HR = 0.68, 0.51-0.9), ipilimumab a dosis 10 mg/kg (HR = 0.68, 0.56-0.82) e interferón (HR = 0.59, 0.45-0.76). No hubo diferencia estadística al comparar nivolumab con pembrolizumab (HR = 0.92, 0.67-1.29) y la combinación dabrafenib y trametinib (HR = 1.06, 0.77-1.45). La variación estimada de HR durante el tiempo reporto un beneficio duradero del nivolumab al ser comparado con placebo (HR = 0.58, 0.43-0.77 a los 12 meses; HR = 0.51, 0.33-0.8 a los 24 meses; HR = 0.46, 0.26-0.86 a los 36 meses y HR = 0.43, 0.21-0.91 a los 48 meses). De la misma forma, nivolumab obtuvo mejores resultados en RFS/DFS al ser comparado con dabrafenib y trametinib (HR = 0.46, 0.27-0.78 a los 24 meses; HR 0.28, 0.14-0.59 a los 36 meses y HR = 0.2, 0.08-0.49 a los 48 meses) e ipilimumab 10 mg/kg (HR = 0.69, 0.55-0.86 a los 12 meses y HR = 0.66, 0.46-0.96 a los 24 meses). Sin embargo, no hubo diferencia significativa al comparar la estimación de HR entre nivolumab y pembrolizumab. Con respecto a DMFS, nivolumab fue superior al placebo (0.59, 0.44-0.8), ipilimumab 10 mg/kg (HR = 0.78, 0.62-0.99) e interferón (HR = 0.64, 0.47-0.88). No pudo realizarse una comparación directa con pembrolizumab, debido a que a la fecha de publicación no se contaba con información suficiente para el análisis estadístico. La variación de HR estimados durante el tiempo, determino que nivolumab obtuvo un mejor resultado en DMFS a los 12 meses (HR = 0.67, 0.48-0.93), aunque no se mantuvo en el tiempo. Al comparar los HR estimados de nivolumab con ipilimumab, dabrafenib y trametinib e interferón no se alcanzó diferencia estadísticamente significativa. Según el OR estimado en los análisis de seguridad, nivolumab se asoció con tasas más bajas de EA grado 3-4 que las otras intervenciones. Tasas más bajas de interrupciones debido a EA fueron reportadas con nivolumab y pembrolizumab. Finalmente, los autores concluyeron que el beneficio sobre tiempo libre de recurrencia alcanzado con nivolumab parece ser duradero con un potencial de menor riesgo de recurrencia a largo plazo. De la misma forma como se evidencio en el estudio de Longo, nivolumab se asoció con menor cantidad de EA G3-4.

Ensayos clínicos randomizados:

El estudio EORTC-18071, publicado el 2015, comparo el beneficio en adyuvancia del ipilimumab a dosis de 10 mg/kg versus placebo en 951 pacientes con melanoma cutáneo con estadio clínico III con adecuada resección ganglionar (se excluyeron a los pacientes con enfermedad ganglionar metastásica ≤ 1 mm o metástasis en-tránsito). El 21% de pacientes tenía estadio clínico IIIA, 38% IIIB, 26% IIIC con 1-3 ganglios positivos y 15% IIIC con 4 ganglios a más comprometidos. El resultado en el grupo de pacientes que recibieron ipilimumab fue de 26.1 meses de sobrevida libre de recurrencia (SLR) en comparación con 17.1 meses obtenido en los pacientes que recibieron placebo, alcanzado significancia estadística (HR 0.75; 95% CI 0.64–0.90; $p=0.0013$). A los 3 años de seguimiento, la tasa de sobrevida libre de recurrencia fue del 46.5% en el grupo ipilimumab y 34.8% en el grupo placebo. El 54.1% de los pacientes que recibieron ipilimumab experimentaron eventos adversos de grado 3-4, en comparación con el 26.2% de los pacientes del grupo de placebo. Las inmunotoxicidades asociada más importantes fueron gastrointestinales (16% vs <1%), hepáticas (11% vs <1%) y endocrinas (8% vs 0). Recalamos que el 52% de los pacientes que recibieron ipilimumab interrumpieron el tratamiento y el 1% murió debido a eventos adversos relacionados con el fármaco.³¹ La actualización del estudio publicado el 2019, 7 años

³¹ Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Konto

Revisión Rápida N° 020-2021. Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado)

Código: UFETS-INEN.RR N° 020-2021

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión: V.01

de RFS fue 39.2% en el grupo ipilimumab frente a 30.9% del grupo placebo (HR 0.75, 0.63-0.88, $p = 0.0004$). La tasa de sobrevida global (SG) en el grupo ipilimumab a 7 años de seguimiento fue del 60% frente a 51.3% del grupo placebo (HR 0.73, 0.6-0.89, $p = 0.0021$).³²

El ensayo Checkmate-238 fue publicado en el 2017. En este estudio se incluyeron 906 pacientes con melanoma en estadio IIIB-C o IV de alto riesgo completamente reseccionado (post linfadenectomía), más del 34% expresaban PDL1 > 5%. La tasa de SLR al año fue del 70.5% en el grupo de pacientes que recibió nivolumab y del 60,8% en el grupo de ipilimumab (HR 0.65, 0.51- 0.83, $P < 0.001$). Se notificaron eventos adversos grado 3-4 relacionados con el tratamiento en el 14.4% de los pacientes del grupo de nivolumab y en el 45.9% de los del grupo de ipilimumab. El tratamiento se interrumpió en el 9.7% y el 42.6% de pacientes del grupo nivolumab e ipilimumab, respectivamente.³³ La actualización del 2020, reportó que la sobrevida libre de recurrencia mediana obtenida en el grupo nivolumab fue 51.4 meses frente a 24.1 meses del grupo ipilimumab (HR = 0.71, 0.6-0.86, $p = 0.003$). La tasa de sobrevida libre de recurrencia a los 48 meses fue del 51.7% y 41.2% en el grupo nivolumab e ipilimumab, respectivamente [HR 0,71, IC 0.60–0.86, $p = 0.0003$]. Las medianas de sobrevida global no fueron alcanzadas en ninguno de los brazos estudiados, sin embargo, los pacientes obtuvieron a los 4 años de seguimiento una tasa de sobrevida global similar (77% vs 76.6%, [HR 0,87, IC 0.66-1.14, $p = 0.31$]).³⁴

En el 2018, se publicó el ensayo fase III Keynote-054, donde incluyendo 1.019 pacientes con estadio IIIA de alto riesgo completamente reseccionado (al menos una metástasis ganglionar > 1 mm) –IIIB - IIIC (sin metástasis en tránsito), con expresión de PDL1 (+) en el 84% de pacientes, el 40% presentaba ulceración y todos tenían ECOG 0-1. El tiempo libre de recurrencia a los 12 meses fue del 75% en el grupo de pembrolizumab y del 61% en el grupo de placebo (HR 0.57, 0.43–0.74; $p < 0.001$). Se notificaron EA

C, Hoos A, de Pril V, Gurunath RK, de Schaetzen G, Suciú S, Testori A. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 May;16(5):522-30. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70122-1. Epub 2015 Mar 31. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2015 Jun;16(6):e262. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17 (6):e223. PMID: 25840693.

³² Alexander M. M. Eggermont, Vanna Chiarion-Sileni, Jean Jacques Grob, Reinhard Dummer, Jedd D. Wolchok, Henrik Schmidt, Omid Hamid, Caroline Robert, Paolo Antonio Ascierto, Jon M. Richards, Celeste Lebbe, Virginia Ferraresi, Michael Smylie, Jeffrey S. Weber, Michele Maio, Fareeda Hosein, Veerle de Pril, Michal Kicinski, Stefan Suciú, Alessandro Testori. Ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: Long-term follow-up results the EORTC 18071 double-blind phase 3 randomized trial. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.2512 *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 2512-2512. Published online May 26, 2019.

³³ Weber J et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9;377(19):1824-1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030. Epub 2017 Sep 10. PMID: 28891423.

³⁴ Ascierto PA 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 Nov;21(11):1465-1477. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30494-0. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32961119.

Revisión Rápida N° 020-2021. Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado)		Código: UFETS-INEN.RR N° 020-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

grados 3-4 en el 14.7% de pacientes que recibieron pembrolizumab y 3.4% de pacientes del grupo placebo.³⁵ La actualización del estudio publicada en el 2021, reportó que las tasas de supervivencia libre de recurrencia a los 3.5 años fueron del 65.3% en el grupo pembrolizumab frente a 49.4% del grupo placebo (HR 0.60, 0.49-0.73; $p < 0.0001$).³⁶

Estudio de costo-efectividad

Morganna Freeman (2019)³⁷ compararon la eficacia y la rentabilidad del tratamiento con nivolumab con la observación o ipilimumab como terapias adyuvantes en el melanoma estadio IIIB-C resecaos. Los datos de los pacientes se combinaron de los ensayos EORTC-18071 y CheckMate-238 mediante la ponderación de la puntuación de propensión y el ajuste de las diferencias entre ensayos. Se estimó el número necesario de pacientes a tratar (NNT) y los costos por mes de vida libre de recurrencia (RFLM) a los 12, 16, 18 y 24 meses. Los costos incluyeron la adquisición de medicamentos, los costos de administración y los costos médicos directos. Se realizaron análisis de sensibilidad que incluyeron a pacientes con estadio IIIB/C y melanoma en estadio IV resecao. Se incluyó un total de 1287 pacientes (278 nivolumab, 365 observación y 644 ipilimumab) con melanoma en estadio IIIB/C resecao.

El NNT para lograr un superviviente libre de recurrencia adicional con nivolumab versus observación fueron 3.93 a los 12 meses y 3.42 a los 24 meses. El NNT para nivolumab versus ipilimumab fue 7.97 a los 12 meses y 6.43 a los 24 meses. Los costos medios de los medicamentos por RFLM fueron más bajos para nivolumab a los 12, 18 y 24 meses, respectivamente (nivolumab: \$ 13,447, \$ 9462 y \$ 7370; ipilimumab: \$ 52,734, \$ 40,484 y \$ 33,875). Mientras que los costos médicos medios por RFLM fueron los más bajos para nivolumab en comparación con observación o ipilimumab a los 12 meses (\$ 449 versus \$ 674 o \$ 1531) y 16 meses (\$ 383 versus \$ 808 o \$ 1316). Finalmente, los autores concluyen que la terapia con nivolumab adyuvante es clínicamente eficaz y rentable en comparación con la observación o el empleo de ipilimumab.

³⁵ Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Maio M, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan P, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi ACJ, Suci S, Robert C. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018 May 10;378(19):1789-1801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357. Epub 2018 Apr 15. PMID: 29658430.

³⁶ Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, Haydon AM, Meshcheryakov A, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Di Giacomo AM, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan PC, van Akkooi ACJ, Krepler C, Ibrahim N, Marreaud S, Kicinski M, Suci S, Robert C; EORTC Melanoma Group. 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 May;22(5):643-654. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00065-6. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33857412.

³⁷ Freeman M, Betts KA, Jiang S, Du EX, Gupte-Singh K, Lu Y, Rao S, Shoushtari AN. Indirect Treatment Comparison of Nivolumab Versus Observation or Ipilimumab as Adjuvant Therapy in Resected Melanoma Using Pooled Clinical Trial Data. *Adv Ther.* 2019 Oct;36(10):2783-2796. doi: 10.1007/s12325-019-01060-y. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31440980; PMCID: PMC6822822.

Revisión Rápida N° 020-2021. Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado)		Código: UFETS-INEN.RR N° 020-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Victoria Wurcel et al (2021)³⁸ utilizó un modelo de cuatro estados de salud (recidiva locoregional, libre de recidiva, metástasis a distancia, muerte) para evaluar el costo-efectividad del pembrolizumab como agente adyuvante en pacientes con melanoma cutáneo con alto riesgo de recurrencia versus observación en Argentina. Los modelos de progresión se basaron en el estudio Keynote-54 y data del mundo real. Datos de mortalidad se basaron en la comparación indirecta de metaanálisis en red.

Los pacientes en los brazos pembrolizumab y observación obtuvieron 8.78 y 5.83 años de vida ajustados por calidad (AVAC), 9.91 y 6.98 años de vida y \$ 12.698.595 (176.174 USD) y \$ 11.967.717 (166.034 USD) pesos argentinos; respectivamente. La proporción de años de vida acumulados que estaban libres de recurrencia fue del 80.8% y 56.9% en el grupo pembrolizumab y el grupo observación. Los pacientes con pembrolizumab ganaron 2.94 años de vida y 2.96 AVAC en comparación de los pacientes que fueron observados; el ICER por AVAC fue de \$ 247.094 pesos argentinos (3428 USD). Las tasas de recurrencia y tratamientos avanzados de melanoma fueron los impulsores clave del ICER. En un umbral de \$ 1.445.325 pesos (29.935 USD) por AVAC, pembrolizumab tenía un 83.5% de probabilidad de ser costo-efectivo en comparación con observación. Los autores concluyen que pembrolizumab adyuvante es una terapia costo-efectiva en comparación con observación en los pacientes con melanoma cutáneo operado.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Nivolumab y pembrolizumab están disponibles en el Perú. Nivolumab a través de Bristol-Myers Squibb Perú SA y Pembrolizumab a través de Laboratorios MSD Perú.

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

Agente	Esquema	Precio Unitario	Precio por aplicacion	Precio total de terapia por paciente	Laboratorio
Nivolumab	240 mg EV c/2 semanas x 52 semanas	100 mg -> S/. 5.449.28	S/. 13.078.27	S/. 340.035.02	Bristol-Myers Squibb Peru SA
	480 mg EV c/4 semanas x 52 semanas	40 mg -> S/. 2.179.71	S/. 26.166.54		
Pembrolizumab	200 mg EV c/3 semanas x 52 semanas	100 mg S/. 8.880	S/. 17.760.00	S/. 301.920.00	Laboratorios MSD Peru
	400 mg EC c/ 6 semanas x 52 semanas		S/. 35.520.00		

³⁸ Wurcel V, Scherrer E, Aguiar-Ibanez R, Altuna JI, Carabajal F, Jain S, Baluni G. 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 Jun;9(1):167-185. doi: 10.1007/s40487-021-00142-8. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33624271; PMCID: PMC8140053.

Revisión Rápida N° 020-2021. Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado)		Código: UFETS-INEN.RR N° 020-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGIA	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA	EMA
Nivolumab	El 20 de diciembre de 2017, la FDA brindó aprobación al nivolumab como tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo con compromiso ganglionar linfático o en pacientes con enfermedad metastásica sometida a una resección completa. ³⁹	En julio del 2018, EMA recomendó ampliar la aprobación de nivolumab, e incluirlo para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma con afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica, que se han sometido a una resección completa. ⁴⁰
Pembrolizumab	El 15 de febrero de 2019, la FDA aprobó pembrolizumab como tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo con compromiso ganglionar linfático después de una resección completa. ⁴¹	Pembrolizumab como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante del melanoma en adultos con afectación de los ganglios linfáticos sometidos a resección completa. ⁴²

X. DISCUSIÓN

La inmunoterapia ha ocupado un lugar claro en el tratamiento adyuvante de los pacientes con melanoma cutáneo estadio III operados, siendo reconocido en los sumarios y guías de práctica clínica internacionales. Como se ha mencionado, los

³⁹ Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-regular-approval-nivolumab-adjutant-treatment-melanoma>.

⁴⁰ Disponible en: <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/ema-opdivo-adjutant-treatment-melanoma/>.

⁴¹ Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adjutant-treatment-melanoma>.

⁴² Disponible en: <https://www.esmo.org/oncology-news/archive/ema-recommends-pembrolizumab-for-the-adjutant-treatment-of-melanoma>.

Revisión Rápida N° 020-2021. Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado)	Código: UFETS-INEN.RR N° 020-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

estudios pivotaes determinaron que la inmunoterapia mejora significativamente el tiempo libre de recurrencia en comparación con placebo en los pacientes con melanoma cutáneo. La alta toxicidad obtenida con ipilimumab llevo a utilizar al nivolumab y pembrolizumab como agentes de elección en adyuvancia, sin una idea clara de cual brinda un mayor beneficio sobre el otro.

Longo y su grupo de investigación demostraron que nivolumab obtuvo la mayor probabilidad (75.1%) de ser el mejor agente adyuvante en términos de sobrevida libre de recurrencia en comparación con pembrolizumab. Además, determinaron que nivolumab tiene la probabilidad más alta de estar menos asociado con eventos adversos grado 3-4. Toor y colaboradores determinaron que la terapia adyuvante con nivolumab tuvo una eficacia duradera con un potencial de menor riesgo de recurrencia a largo plazo en los pacientes con melanoma cutáneo operado. Sin embargo, no se logró determinar una eficacia superior entre nivolumab y pembrolizumab con respecto a sobrevida libre de recurrencia. De la misma forma que los resultados obtenidos por Longo, este estudio también reporta que el uso de nivolumab se asoció a menos eventos adversos grado III-IV. Hasta la actualidad, si bien la evidencia es limitada, parece existir mayor beneficio con el uso de nivolumab como agente adyuvante.

Además, remarcamos que el estudio del Checkmate-238 comparo nivolumab con ipilimumab, un agente con un beneficio demostrado en tiempo libre de recurrencia en melanoma estadio III operado; mientras que el Keynote-54 comparo pembrolizumab solamente con placebo. También señalamos el ensayo Checkmate-238 que abarco pacientes con un riesgo mayor de recurrencia (EC IIIB, IIIC y IV operados) además de pequeñas poblaciones de pacientes donde el beneficio de la inmunoterapia es aún incierto (melanoma acral y de mucosa). Según lo expuesto y en vista al alto riesgo de recurrencia, el beneficio obtenido con nivolumab sobre ipilimumab en el estudio Checkmate-238 es más resaltante en comparación al estudio Keynote-54. La reducción del riesgo absoluto (RRA) de progresión de enfermedad/muerte calculada fue del 16% (NNT = 6) con los datos del estudio Keynote-54, mientras que la RRA calculada de progresión de enfermedad/muerte fue del 8% (NNT = 12%) con los resultados del estudio Checkmate-238. Si bien no se encontró estudios de costo-efectividad que comparen directamente a nivolumab con pembrolizumab, se reporto evidencia que compara cada agente con placebo, concluyendo que ambos son tratamientos costo-efectivos.

Sin embargo, debemos tener en cuenta que los metaanálisis revisados se han realizado con resultados inmaduros de los estudios randomizados. La última actualización de resultados del estudio Keynote-54 fue a los 3.5 años de seguimiento (2021) y la del estudio Checkmate-238 fue a los 4 años (2020). Hasta la fecha, ninguno de los estudios ha reportado sus resultados finales con respecto a las medianas de sobrevida global. Futuras actualizaciones que ahora están en desarrollo podrían modificar los resultados obtenidos en la evidencia actual.

La presente evidencia fue evaluada por el panel de la Unidad Funcional de ETS con la participación de un representante del departamento de medicina; quienes, ante la evidencia expuesta hasta la fecha, nivolumab es el agente de elección a considerar como terapia adyuvante en los pacientes con melanoma cutáneo estadio III operado.

Revisión Rápida N° 020-2021. Seguridad y Eficacia de Nivolumab comparado con Pembrolizumab en tratamiento adyuvante de pacientes con Melanoma cutáneo operado)	Código: UFETS-INEN.RR N° 020-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

XI. CONCLUSIONES

1. El melanoma cutáneo estadio III operado presenta una alta tasa de recurrencia de enfermedad, por lo cual se han evaluado diferentes tipos de agentes adyuvantes en la última década.
2. Nivolumab y pembrolizumab son agentes anti-PD1 reconocidos como terapia adyuvante de elección en sumarios y guías internacionales de práctica clínica en pacientes con melanoma estadio clínico III operado.
3. Si bien los resultados de los estudios pivotaes aún son inmaduros, el ensayo Checkmate-238 incluyó población con mayor riesgo de recurrencia y comparó nivolumab contra un agente con beneficio demostrado en sobrevida libre de recurrencia.
4. Existen una revisión sistemática y metaanálisis que reporta que nivolumab adyuvante tiene un beneficio duradero y con potencial disminución sobre el riesgo de recurrencia de enfermedad durante el seguimiento posterior a su aplicación.
5. Otro metaanálisis reportó que nivolumab es el agente con mayor probabilidad de beneficio en tiempo libre de recurrencia en comparación con pembrolizumab, ipilimumab, la combinación de dabrafenib y trametinib, y vemurafenib en adyuvancia.
6. Los metaanálisis encontrados determinan que los pacientes que recibieron nivolumab adyuvante tuvieron menor riesgo de presentar eventos adversos grado III-IV.
7. La evidencia obtenida hasta la fecha nos permite considerar a nivolumab como agente de elección en adyuvancia en pacientes con melanoma cutáneo estadio III operado y IV resecao.