



INFORME TÉCNICO UFURM-DFAU-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Nivolumab 10mg/mL inyectable
Indicación específica:	Tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico)
Institución que lo solicita:	ESSALUD
Número de casos anuales:	50 casos estimados ¹

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Nivolumab
Formulación propuesta para inclusión	Nivolumab 10mg/mL inyectable
Verificación de Registro Sanitario²:	01 Registro Sanitario vigente aprobado en 2015
Alternativas en el PNUME³:	Dacarbazina 200mg inyectable Carboplatino 150mg inyectable Paclitaxel 300mg inyectable

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA:

¿Nivolumab es eficaz y seguro para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico)?

P	Pacientes adultos con melanoma maligno, irreseccable o metastásico, con o sin tratamiento sistémico previo
I	Nivolumab
C	Carboplatino + paclitaxel Dacarbazina
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Eventos adversos

¹ Información proporcionada por el Seguro Social de Salud del Perú

² SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso: marzo 2017

³ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2012. Fecha de acceso: marzo 2017



b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

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 la evidencia propuesta por Haynes⁴ 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: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Veritrade, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta marzo 2017

Términos de Búsqueda:

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	("nivolumab"[Supplementary Concept] OR "nivolumab"[All Fields] OR "Opdivo"[All Fields]) AND ("melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields] OR "melanoma malignant"[All Fields] OR "metastatic melanoma"[All Fields]): 487 Filters: Systematic Reviews; Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis: 47	Ensayos Clínicos: Robert_2015 Webert_2015

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El melanoma⁵ es un tumor maligno que surge de los melanocitos. Es una de las formas más comunes de cáncer en adultos jóvenes y se presenta típicamente como una lesión de piel profundamente pigmentada nueva o que cambia. Las lesiones suelen estar en lugares anatómicos expuestos al sol en personas de piel clara. El diagnóstico es por examen

⁴ Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 2009; 12: 99-101.

⁵ Best Practice. Melanoma. Fecha de acceso marzo 2017.



físico y confirmado por análisis histopatológico de una biopsia. El estadio temprano del sarcoma tiene una supervivencia de casi el 100%, mientras que el melanoma metastásico puede ser rápidamente fatal.

Clasificación⁶: Hay cuatro subtipos principales de melanoma cutáneo invasivo: extensión superficial, lentigo maligno, acral lentiginoso, y melanoma nodular. Aunque el subtipo histológico no se correlaciona directamente con el comportamiento clínico, la subclasificación puede ser importante para el diagnóstico y la gestión histopatológica. Los factores de riesgo para el desarrollo de melanoma incluyen el medio ambiente, fenotípica, y los factores genéticos.

Epidemiología

1. La incidencia⁷ ajustada por edad del melanoma por cada 100.000 habitantes es de 21 en los Estados Unidos, 17 en el Reino Unido y 50 en Australia. Australia tiene la mayor prevalencia de melanoma en el mundo.

En los Estados Unidos, el melanoma es el quinto cáncer más común entre los varones y el séptimo entre las mujeres, y la tasa de incidencia para ambos sexos continúa aumentando. En 2009, el riesgo de melanoma en la vida era de aproximadamente 1 de cada 35 en los hombres y 1 de 54 en las mujeres, en comparación con 1 de cada 52 y 1 de cada 77, respectivamente, en 2002. En 2013, se estimaba que 76.690 personas en los EE.UU podía ser diagnosticado con melanoma, con 9.480 muertes.

A pesar de los datos citados anteriormente, algunos sugieren que el aumento de la incidencia de melanoma es un signo de los esfuerzos mejorados de detección, la detección temprana de melanomas en etapa temprana y lesiones in situ, y los cambios en los criterios diagnósticos de melanoma por histopatólogos. Sin embargo, el aumento en el melanoma de todos los niveles de espesor de Breslow, el aumento de las tasas de enfermedad regional y distal metastásica, y una mayor mortalidad asociada al melanoma, también pueden ser afectados. Aunque cualquier edad puede verse afectada, el melanoma es una de las formas más comunes de cáncer. Cualquier género y cualquier grupo étnico pueden ser afectados, aunque los hombres y las personas de piel clara son más propensos a desarrollar melanoma.

2. La incidencia⁸ del melanoma sigue aumentando en los Estados Unidos, similar a las tendencias que se encuentran a lo largo de la mayor parte del mundo. Por edad estimada las tasas de incidencia de melanoma en los hombres y las mujeres en todo el mundo aumentó de 2.3 y 2.2 / 100.000 personas, respectivamente, en 1990 a 21.6 / 100.000 personas en 2012.

3. En el Perú⁹:

⁶ UpToDate. Alan C Geller, RN, MPH and Susan Swetter, MD. Tamizaje y la detección precoz del melanoma. Fecha de acceso marzo 2017. Disponible en https://www.uptodate.com/contents/screening-and-early-detection-of-melanoma?source=search_result&search=melanoma&selectedTitle=1~150

⁷ Best Practice. Melanoma. Fecha de acceso marzo 2017.

⁸ UpToDate. Alan C Geller, RN, MPH and Susan Swetter, MD. Tamizaje y la detección precoz del melanoma. Fecha de acceso marzo 2017. Disponible en https://www.uptodate.com/contents/screening-and-early-detection-of-melanoma?source=search_result&search=melanoma&selectedTitle=1~150

⁹ Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú, 2013. Elaborado por Willy César Ramos Muñoz y Diego Rolando Venegas Ojeda. - Lima Ministerio de Salud: Dirección General de Epidemiología, 2013.



TABLA 8: Distribución de casos de cáncer según localización topográfica y sexo. Perú, 2006-2011.

LOCALIZACIÓN	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL	%
Cérvix	0	16 374	16 374	14.9
Estómago	6356	5861	12 217	11.1
Mama	69	11 271	11 340	10.3
Piel	3297	3945	7242	6.6
Próstata	6359	0	6359	5.8
Sistema hematopoyético	3060	2501	5561	5.1
Pulmón	2669	2375	5044	4.6
Colon	1637	2034	3671	3.3
Ganglios linfáticos	1872	1491	3363	3.1
Hígado	1536	1446	2982	2.7
Tiroides	524	2428	2952	2.7
Ovario	0	2182	2182	2.0
Páncreas	968	1075	2043	1.9
Encéfalo	1046	948	1994	1.8
Riñón	1117	781	1898	1.7
Otros	11 566	13 126	24 692	22.5
TOTAL	42 076	67 838	109 914	100.0

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

V. INFORMACION DEL MEDICAMENTO¹⁰

a. Farmacodinamia

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos-T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos, podría ser expresado por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2. En modelos singénicos de ratón, el bloqueo de la actividad de PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor.

La combinación de nivolumab (anti-PD-1) e ipilimumab (anti-CTLA-4) produjo una mejora en la respuesta antitumoral en melanoma metastásico. En modelos de tumores singénicos murinos, el doble bloqueo de PD-1 y CTLA-4 dio como resultado una actividad antitumoral sinérgica.

b. Farmacocinética

La farmacocinética (FC) de nivolumab es lineal en el intervalo de dosis de 0,1 a 10 mg/kg. Las medias geométricas del aclaramiento (CL), la semivida terminal de nivolumab y la exposición media en el estado estable a 3mg/kg cada 2 semanas fueron 9.5 ml/h y 26.7 días, y 75.3 µg/ml respectivamente, de acuerdo con un análisis FC poblacional.

El CL de nivolumab se vio incrementado con el aumento del peso corporal. La dosificación normalizada en función del peso corporal generó una concentración mínima aproximadamente uniforme en el estado estacionario a lo largo de un amplio rango de pesos (34-162 kg).

¹⁰ AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Nivolumab. Fecha de acceso: marzo 2017.



No se ha caracterizado la ruta metabólica de nivolumab. Nivolumab se espera que se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que las IgG endógenas.

Nivolumab en combinación con ipilimumab: la media geométrica de CL, V_{ee}, y la semivida terminal de nivolumab fueron 9,83 ml/h, 7,62 l, y 24,1 días, respectivamente. Cuando se administró en combinación, el CL de nivolumab aumentó en un 35%, mientras que no hubo efecto sobre el CL de ipilimumab.

Cuando se administró en combinación, el CL de nivolumab aumentó en un 25% en presencia de anticuerpos anti-nivolumab. No hubo efecto de los anticuerpos anti-ipilimumab sobre el CL de ipilimumab.

Poblaciones especiales:

Un análisis FC poblacional sugirió que no había diferencias en el CL de nivolumab en función de la edad, el sexo, la raza, el tipo de tumor sólido, el tamaño del tumor y la insuficiencia hepática. Aunque el estado ECOG, la tasa de filtración glomerular (TFG) basal, la albúmina, el peso corporal y la insuficiencia hepática leve, tuvieron un efecto sobre el CL de nivolumab, el efecto no fue clínicamente significativo. El CL de nivolumab en pacientes con LHc fue aproximadamente un 32% más bajo en comparación con CPNM. Con los datos de seguridad disponibles, esta disminución en el CL no fue clínicamente significativa.

Insuficiencia hepática:

El efecto de la insuficiencia hepática sobre el CL de nivolumab se evaluó en pacientes con insuficiencia renal leve (bilirrubina total de 1,0 x a 1,5 x LSN o AST > LSN según la definición de los criterios del National Cancer Institute para la insuficiencia hepática; n = 92) comparado con los pacientes con una función hepática normal (bilirrubina total y AST ≤ LSN; n = 804) en los análisis FC poblacionales. No se encontraron diferencias clínicamente relevantes en el CL de nivolumab entre pacientes con insuficiencia hepática leve y con una función hepática normal. Nivolumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > de 1,5 x a 3 x LSN y cualquier valor de AST) o grave (bilirrubina total > 3 x LSN y cualquier valor de AST)

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

UpToDate

Melanoma cutáneo avanzado¹¹

Recomendaciones:

- Los enfoques primarios de la terapia sistémica para los pacientes con melanoma metastásico son la inmunoterapia inhibidora-checkpoint (principalmente los anticuerpos anti-programados de muerte 1 [PD-1] pembrolizumab y nivolumab en combinación con la proteína 4 asociada a linfocitos T anti-citotóxicos [CTLA-4] anticuerpo ipilimumab) y la terapia dirigida contra la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). La elección y la secuencia de los tratamientos apropiados para un paciente individual se basan en la extensión de la enfermedad, las características moleculares del tumor (presencia de una mutación de conductor en BRAF o KIT), y el estado funcional del paciente y la comorbilidad.
- Los pacientes con melanoma cutáneo avanzado deberían haber evaluado su tumor para determinar la presencia de una mutación BRAF V600 para ayudar a guiar la elección de la terapia sistémica. Acral o melanomas que no contienen una mutación

¹¹ UpToDate. Jeffrey A Sosman, MD Información general sobre el manejo del melanoma cutáneo avanzado. Fecha de acceso marzo 2017. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-advanced-cutaneous-melanoma?source=search_result&search=melanoma%20metastatic&selectedTitle=1-128



BRAF V600 también deben ser evaluados para determinar la presencia de una mutación KIT siempre que sea posible.

- Para los pacientes sin una mutación BRAF V600, se recomienda la inmunoterapia con nivolumab en combinación con ipilimumab en lugar de con un anticuerpo anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) solo (**Grado 1A**). La terapia dirigida no está indicada en pacientes sin una característica mutación BRAF V600.
- Si los pacientes con melanoma BRAF V600-mutante deben recibir inmunoterapia o terapia dirigida molecularmente como terapia sistémica inicial no está claro. Para los pacientes con una mutación BRAF V600 y un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) estado funcional de 0 a 1, sugerimos la inscripción en el protocolo EA6134 o un estudio similar para abordar formalmente la cuestión de si se prefiere el tratamiento inicial con inmunoterapia o terapia dirigida.
 - Cuando la inmunoterapia se indica en esta situación, la inhibición de control con nivolumab más ipilimumab en lugar de un anticuerpo anti-PD-1 solo es la opción preferida.
 - Para los pacientes con una mutación BRAF V600 que fueron tratados inicialmente con un régimen basado en anticuerpos anti-PD1 y cuya enfermedad ya no puede ser controlada con la inmunoterapia, se recomienda la terapia dirigida contra MAPK con una combinación de BRAF además de la inhibición de MEK (dabrafenib además trametinib o vemurafenib más cobimetinib) en lugar de la quimioterapia (**Grado 1B**).
- Para los pacientes con una mutación BRAF V600 y un estado funcional deficiente, sugerimos MAPK terapia dirigida (es decir, un inhibidor de BRAF más un inhibidor de MEK) en lugar de la inmunoterapia (**Grado 2C**). La terapia dirigida está asociada con respuestas más rápidas en esta situación. La inmunoterapia con inhibidores Checkpoint es una alternativa; La inmunoterapia puede ser una opción para la terapia de segunda línea cuando los pacientes progresan después de la terapia dirigida.
- Para los pacientes sin una mutación BRAF V600, pero con una mutación KIT, el uso de un inhibidor de KIT (por ejemplo, imatinib) puede proporcionar una opción de tratamiento importante, sobre todo en pacientes que tienen enfermedad sintomática y/o no son candidatos para la inmunoterapia, preferiblemente en el contexto de un ensayo clínico formal.

Inmunoterapia del melanoma avanzado con la inhibición de control inmunológico¹²

Recomendaciones:

- Los inhibidores de control se han demostrado para iniciar una respuesta inmune antitumoral dirigido contra melanoma, aunque pueden causar una variedad de efectos secundarios autoinmunes. Pembrolizumab y nivolumab, los anticuerpos dirigidos contra la proteína de muerte programada 1 (PD-1), se ha convertido en el método preferido para la inmunoterapia en pacientes con melanoma avanzado (algoritmo). Ipilimumab, un anticuerpo dirigido contra el receptor de antígeno de linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4) en los linfocitos T, puede tener un papel en combinación con anticuerpos anti-PD-1.
- Terapia dirigida molecularmente contra la vía de la MAP cinasa es una importante opción de tratamiento de los pacientes con una característica mutación BRAF V600. La terapia dirigida no está indicada en pacientes sin una característica mutación V600. La secuencia óptima de la terapia dirigida y la inmunoterapia no se ha establecido definitivamente.
- Para los pacientes con buen estado general sin una mutación BRAF V600, se recomienda la inmunoterapia que incluye un anticuerpo anti-PD-1 (nivolumab,

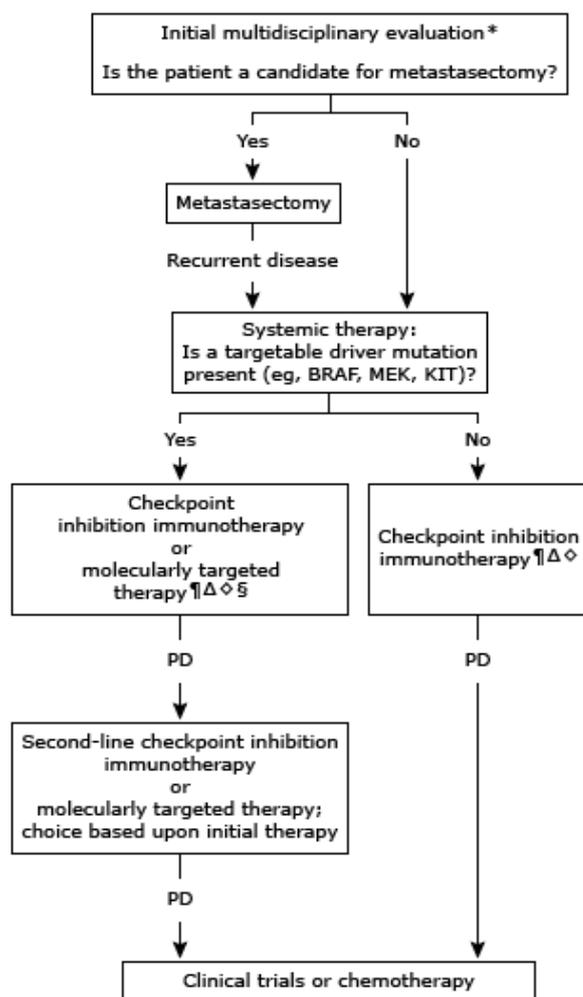
¹² UpToDate. Jeffrey A Sosman, MD La inmunoterapia del melanoma avanzado con la inhibición de control inmunológico. Fecha de acceso marzo 2017. Disponible en https://www.uptodate.com/contents/immunotherapy-of-advanced-melanoma-with-immune-checkpoint-inhibition?source=search_result&search=melanoma%20metastatic&selectedTitle=6-128



pembrolizumab) en lugar de la anti-CTLA-4 de anticuerpos ipilimumab, altas dosis de interleucina-2, o la quimioterapia (**Grado 1A**).

- Sugerimos el uso de la combinación de nivolumab más ipilimumab, si está disponible, en lugar de una anti-PD-1 anticuerpo como monoterapia (**Grado 2B**). En este régimen, nivolumab (1mg/kg) se administra en combinación con ipilimumab (3mg/kg) cada tres semanas para cuatro dosis. Esto es seguido por nivolumab de mantenimiento (240 mg cada dos semanas).
 - Anti-PD-1 inmunoterapia basada solo (nivolumab 240mg cada dos semanas o pembrolizumab 2mg/kg cada tres semanas) es una alternativa adecuada, sobre todo en que la toxicidad es una preocupación.
- Para los pacientes con un mal estado de funcionamiento sin una mutación BRAF V600, sugerimos inmunoterapia con la combinación de nivolumab más ipilimumab en lugar de monoterapia anti-PD-1 (Grado 2B). Para los pacientes que no se cree que son capaces de tolerar el tratamiento con una combinación de ipilimumab + nivolumab, se recomienda un único agente anti-PD-1 en lugar de ipilimumab (**Grado 1B**).
- Para los pacientes con una mutación BRAF V600, Sólo hay datos retrospectivos limitados sobre la secuencia óptima de tratamiento para el uso de terapia dirigida e inmunoterapia.
- Para los pacientes con metástasis asintomática y un buen estado general, sugerimos la inmunoterapia con la combinación de nivolumab y ipilimumab en lugar de la terapia dirigida como la terapia sistémica inicial (**Grado 2C**).
 - Para los pacientes con una mutación BRAF V600 que fueron tratados inicialmente con un anticuerpo anti-PD-1 y cuya enfermedad ya no se puede controlar con esta inmunoterapia, se recomienda la terapia utilizando un BRAF inhibidor/MEK inhibidor de combinación (dabrafenib/trametinib) en lugar que la quimioterapia (**Grado 1A**).
 - Para los pacientes con una mutación BRAF V600 y un estado funcional deficiente, Se sugiere la terapia dirigida en lugar de la inmunoterapia (**Grado 2C**). La inmunoterapia con la inhibición de control es una alternativa, y también puede ser útil después de la progresión de la terapia dirigida. La secuencia óptima de la terapia dirigida y la inmunoterapia en subgrupos de pacientes con melanoma BRAF mutante está siendo probado en un ensayo del US Intergroup aleatorizado de fase III.
- Los pacientes tratados con inhibidores de control puede tener un empeoramiento transitorio de la enfermedad (manifestada ya sea por progresión de las lesiones conocidas o la aparición de nuevas lesiones) Antes de que las respuestas se desarrollen o la enfermedad se estabilice. Por lo tanto se debe tener cuidado en el abandono de la terapia temprana.
- La participación en ensayos clínicos sigue siendo una prioridad para los pacientes con esta enfermedad con el fin de definir el enfoque óptimo para el tratamiento y para mejorar aún más los resultados.

General approach to the management of patients with metastatic melanoma



This algorithm provides an overview of the management of patients with metastatic melanoma. For additional details, refer to other UpToDate content on the use of immune checkpoint inhibitors, molecularly targeted therapy, and surgery in patients with metastatic melanoma.

PD: enfermedad progresiva.

* Incluye extensión de la enfermedad metastásica, la idoneidad para metastasectomía, el estado funcional, y la evaluación de la presencia de una mutación conductor objeto de orientación.

¶ Metastasectomía puede tener un papel en la erradicación de la enfermedad residual en los pacientes con una buena respuesta a la terapia inicial sistémica.

Δ Una célula muerte-1 (PD-1) de anticuerpos anti-programado más ipilimumab se prefiere, pero un anticuerpo anti-PD-1 anticuerpo solo es una alternativa si la combinación no está disponible.

◇ Las dosis altas de interleucina-2 (IL-2) es una opción para los centros con experiencia adecuada.

§ El que estos pacientes deben recibir inmunoterapia o terapia dirigida es poco clara. Se prefiere participar en un ensayo clínico (EA6134) la comparación de secuencias alternativas.



Dynamed¹³

Medicamentos para la enfermedad metastásica o avanzada:

Recomendaciones:

- Directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
 - Para el melanoma metastásico o no resecable, las opciones incluyen
 - Inmunoterapia anti-PD-1, con opciones de:
 - Pembrolizumab (NCCN Categoría 1)
 - Nivolumab (NCCN Categoría 1)
 - Nivolumab más ipilimumab (NCCN Categoría 2A)
 - Terapia dirigida si las mutaciones positivas de BRAF (se prefiere si es clínicamente necesario para la respuesta temprana) con:
 - **La combinación del tratamiento con inhibidores de BRAF/MEK, preferido (pero puede estar asociado con un mayor riesgo de eventos adversos en comparación con las monoterapias), con cualquiera de
 - Dabrafenib más trametinib (NCCN Categoría 1)
 - Vemurafenib más cobimetinib (NCCN Categoría 1)
 - **Si la terapia combinada de inhibidores de BRAF/MEK está contraindicada y el paciente no es candidato a la terapia anti-PD-1 (punto de control), considere la posibilidad de:
 - Dabrafenib (NCCN Categoría 1)
 - Vemurafenib (NCCN Categoría 1)
 - La inscripción en el ensayo clínico es siempre una opción
 - Para la terapia de segunda línea o subsiguiente en pacientes con estado funcional 0-2 y enfermedad metastásica o no resecable que ha progresado después del tratamiento de primera línea, las opciones incluyen:
 - Inmunoterapia, con opciones de:
 - Ipilimumab (NCCN Categoría 1); En pacientes que recibieron inicialmente ipilimumab, se puede considerar la reinducción en pacientes seleccionados que no tuvieron toxicidad sistémica significativa durante el tratamiento inicial y que recayeron después de la respuesta clínica inicial o en progreso después de una enfermedad estable durante más de 3 meses
 - Nivolumab (NCCN Categoría 2A)
 - Pembrolizumab (NCCN Categoría 2A)
 - Nivolumab más ipilimumab (NCCN Categoría 2A)
 - Terapia dirigida si las mutaciones BRAF positivas con
 - **terapia de combinación, con cualquiera de
 - Dabrafenib más trametinib (NCCN Categoría 2A)
 - Vemurafenib más cobimetinib (NCCN Categoría 2A)
 - **monoterapia con opciones de
 - Dabrafenib (NCCN Categoría 2A)
 - Vemurafenib (NCCN Categoría 2A)
 - Dosis alta de interleucina-2 (NCCN Categoría 2A)
 - No considerar en pacientes con reserva de órganos inadecuada, mal estado de funcionamiento, o metástasis cerebrales no tratadas o activas
 - IL-2 de dosis alta puede ser considerado en pacientes con metástasis cerebrales pequeñas y sin edema peritumoral significativo (NCCN categoría 2B)
 - Fármacos citotóxicos (NCCN Categoría 2A)

¹³ Best Practice. Melanoma. Fecha de acceso marzo 2017. Disponible en <http://web.a.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=4&sid=6c9cae83-1228-4c68-a3cd-debae933bd1d%40sessionmgr4006&hid=4204&bdata=Jmxbmc9ZXMmc2I0ZT1keW5hbWVklWxpdmUmc2NvcGU9c2I0ZQ%3d%3d#AN=115302&db=dme>



- Bioquimioterapia (NCCN Categoría 2B)
- Imatinib para tumores con mutaciones activadoras de C-KIT (NCCN Categoría 2A)
- Ensayo clínico
- Para terapia de segunda línea o subsiguiente en pacientes con estado de funcionamiento 3-4 y enfermedad metastásica o no resecable que ha progresado después del tratamiento de primera línea, considere la terapia de apoyo
- Las directrices de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) 2015 recomiendan
 - Para el melanoma metastásico para todos los pacientes, las opciones de primera línea y segunda línea incluyen (ESMO Grado B, Nivel II)
 - Pembrolizumab
 - Nivolumab
 - Ipilimumab
 - Para el melanoma metastásico con mutación BRAF, considere el inhibidor de BRAF más la combinación de inhibidor MEK como de primera línea (ESMO Grado B, Nivel II)
 - Si no se dispone de ninguno de los medicamentos o ensayos clínicos disponibles, considere temozolomida o dacarbazina para el melanoma metastásico (grado ESMO C, nivel II)

Best Practice¹⁴

Melanoma

Acute

Patient group	Tx line	Treatment
metastatic		
nodal (stage III)	1st	<p>surgical excision of regional lymph nodes</p> <ul style="list-style-type: none"> » Nodal involvement is identified by a positive sentinel lymph node, or suspected by the finding of clinical lymphadenopathy on examination and confirmed histologically. » When SLNB is positive, the patient is a candidate for therapeutic lymph node dissection (TLND). This is the removal of all lymph nodes in the regional nodal basin. » Macroscopic nodal disease is treated by TLND.
	adjunct	<p>ipilimumab</p> <ul style="list-style-type: none"> » Adjuvant ipilimumab significantly improved recurrence-free survival in patients with stage III cutaneous melanoma with adequate resection of lymph nodes.[112] This is approved for use in some countries. <p>Primary options</p> <ul style="list-style-type: none"> » ipilimumab: consult specialist for guidance on dose

¹⁴ Best Practice. Melanoma. Fecha de acceso marzo 2017.

**Patient group****Tx line****adjunct clinical trial**

» Where available, a clinical trial of systemic treatment is standard of care for patients with nodal (stage III) disease.

adjunct high-dose interferon alfa-2b or peginterferon alfa-2b

» Two meta-analyses confirmed a small recurrence-free survival benefit attributable to adjuvant interferon.[113] [114] but only one reported improved overall survival.[113] Based upon retrospective subgroup analyses, interferon therapy is generally considered modestly efficacious in patients with ulcerated node-negative melanoma (stage IIC), and in patients with micrometastases in regional lymph nodes (stage IIIA/B); however, patients with greater nodal disease burden may also be considered for treatment.

» Adjuvant pegylated interferon alfa-2b improved recurrence-free, but not overall, survival in a randomised study of patients with resected stage III melanoma.[115] At 3.8 years median follow-up, the hazard ratio for recurrence was 0.82 (95% CI 0.71-0.96; **Treatment**

p=0.01) favouring the interferon arm. Subgroup analysis suggested greater benefit for patients with microscopic lymph node involvement and the presence of ulceration at the primary site.[115]

» Adjuvant interferon therapy is a consideration for high-risk patients with nodal disease (including microscopic/sentinel-node-positive patients) if the potential benefits are deemed to outweigh the risks, including significant toxicity. In many parts of the world interferon is not considered standard of care, and this is reflected in most current adjuvant systemic trials that have placebo as the control arm. Where available, patient enrolment in clinical trials is recommended.

Primary options

» **interferon alfa-2b**: 20 million units/square metre of body surface area intravenously for 5 consecutive days per week for 4 weeks, followed by 10 million units/square metre of body surface area subcutaneously three times weekly for 48 weeks

OR

» **peginterferon alfa-2b**: 6 micrograms/kg subcutaneously once weekly for 8 weeks, followed by 3 micrograms/kg subcutaneously once weekly for a total of five years

**in-transit (stage III)****1st surgical resection**

» In-transit metastases, representing stage III (N2c) disease, are cutaneous or subcutaneous deposits of melanoma distant from the primary melanoma but not reaching the local nodal basin. Surgical resection is the preferred method of treatment of these lesions when possible.

2nd non-surgical treatment

» When surgery cannot be performed on in-transit metastases occurring on an extremity, local treatment methods such as diathermy fulguration, radiation, hyperthermic isolated limb perfusion, or isolated limb infusion and systemic therapy are options.[\[118\]](#) Limb perfusion/infusion involves chemotherapy (given intravascularly) confined to a single limb by placement of a tourniquet occluding blood flow above the IV catheter infusing the chemotherapy agent.

» Carbon dioxide laser ablation can be used as palliative treatment for cutaneous metastases and metastases to the trachea and bronchi in patients with widespread metastatic melanoma.[\[119\]](#) [\[120\]](#)

adjunct intralesional therapy

» Direct injection of an agent into in-transit metastases has been shown to produce local ablative effects and occasionally a systemic host response with tumour reduction in non-injected metastases. Multiple agents have been used, including Bacillus Calmette–Guérin (BCG), and more recently cytokines (interleukin-2, interferon alfa and interferon beta), velimogene aliplasmid (a plasma-lipid complex also known as Allovectin-7), talimogene laherparepvec (T-VEC, an oncolytic virus), and rose bengal (PV-10).[\[121\]](#) Combining these treatments with systemic therapeutic agents may be potentially helpful.

**systemic metastatic disease
(stage IV)****1st consider surgical excision of systemic melanoma metastasis**

» Metastatic melanoma carries a poor prognosis. Work-up of the patient with suspected metastatic melanoma should include a complete history and physical examination, with careful lymph node palpation. CT scan of the thorax/abdomen/pelvis as well as MRI of the brain or PET scanning are recommended. Depending on the organ to which metastasis has occurred, surgical resection may be recommended. Generally, surgical resection is recommended only if imaging studies suggest a single metastatic focus in a distant organ. However, in oligometastatic disease with a long disease-free interval, surgical resection should be considered.^[123]^[124] Multiple foci of metastases generally warrant consideration of radiotherapy or systemic therapy.

1st clinical trial

» Where available, a clinical trial of systemic treatment is standard of care for patients with systemic metastatic disease (stage IV).

adjunct systemic immunotherapy: ipilimumab

- » Ipilimumab is a fully human IgG1 monoclonal antibody that blocks cytotoxic
- » Treatment is contraindicated in patients with a history of autoimmune disease.

Primary options

» **ipilimumab**: consult specialist for guidance on dose

adjunct systemic immunotherapy: pembrolizumab or nivolumab

- » Antibodies to programmed death-1 (PD-1) and programmed death-ligand-1 (PD-L1) block the interaction of the inhibitory receptor PD-1 on T cells with PD-L1 expressed on tumour cells, thus facilitating anti-tumour immunity. Two anti-PD-1 antibodies, pembrolizumab and nivolumab, have now been shown in several trials to be active before and after ipilimumab, and superior to ipilimumab when used first line.^[135]^[136]^[137]^[138]^[139] In several countries these drugs are now standard care, in general after ipilimumab failure, but in countries such as Australia they can be given prior to ipilimumab. Response rates are approximately 40% (although 70% of patients have some degree of tumour regression) and survival can be durable. Tumour expression of PD-L1 may be an important biomarker for response; however, patients without PD-L1-positive tumours still respond.
- » Toxicity is again immune-mediated, but much less frequent or severe than with ipilimumab. More specific toxicities with anti-PD-1 antibodies include thyroiditis, pneumonitis, nephritis, and vitiligo.



Patient group

Tx line

Treatment

» Combined ipilimumab and nivolumab has been shown in a phase III trial to have superior efficacy to ipilimumab monotherapy, with possible superior efficacy to nivolumab (however, the trial was not powered to prove this).[139] With combination therapy, the response rate is approximately 50% but toxicity is significant, with over 50% of patients experiencing immune-related grade 3 to 4 toxicity. Early data suggest those who benefit from the combination over nivolumab monotherapy have tumours that do not express PD-L1. This combination is now approved in several countries.[140] Trials of other combinations of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and anti-PD-1/PD-L1 antibodies are in progress.

Primary options

» **pembrolizumab**: consult specialist for guidance on dose

OR

» **nivolumab**: consult specialist for guidance on dose

adjunct

targeted therapy for unresectable metastatic BRAF-mutant melanoma

» Combination BRAF and MEK inhibitor therapy has been shown to be superior to BRAF inhibitor monotherapy, and is now considered to be the standard of care.[148] [149] [150] The combination improves response rates and survival, and attenuates cutaneous toxicity. Response rates with dabrafenib plus trametinib and vemurafenib plus cobimetinib are approximately 70%; median progression-free survival is approximately 1 year, with median overall survival approximately 2 years. Cutaneous SCC and other skin toxicities are reduced with combination therapy. Other combinations of BRAF and MEK inhibitors (e.g., encorafenib plus binimetinib) continue to be tested in early phase trials, but there is no doubt that combination BRAF and MEK inhibitor therapy is now standard of care for V600 BRAF-mutant melanoma.

» Despite advances in systemic therapy for melanoma, most patients will not receive durable benefit from treatment. Where available, a clinical trial of systemic treatment is standard of care for patients with systemic metastatic disease, at every line of therapy.

Primary options

» **dabrafenib**: consult specialist for guidance on dose
-and-

**Patient group****Tx line****Treatment**

» trametinib: consult specialist for guidance on dose

OR

» vemurafenib: consult specialist for guidance on dose

-and-

» cobimetinib: consult specialist for guidance on dose

adjunct local radiotherapy

» Radiotherapy has been used for local control and palliation of metastases to the CNS and bone.[151]

» Stereotactic radiosurgery, as either gamma knife or linear accelerator radiosurgery, has shown a survival benefit in treated brain metastases.[152] These techniques appear to have comparable efficacy and a lower adverse effect profile compared with whole-brain irradiation.[153]

adjunct systemic chemotherapy

» Until recently, systemic therapy for melanoma was ineffective. Novel immunotherapies and targeted therapies have now largely replaced chemotherapy, such that the role of these agents is now limited.

» See local specialist protocol for dosing guidelines.

Primary options

» dacarbazine

OR

» temozolomide

Secondary options

» carboplatin

--AND--

» paclitaxel

-or-

» paclitaxel nanoparticle albumin-bound

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICAThe National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹⁵

Recomendaciones para el control del melanoma en estadio IV
Manejo del melanoma oligometastásico de etapa IV:

- Referir el cuidado de las personas que parecen tener melanoma oligometastásico al equipo multidisciplinario especializado en cáncer de piel (SSMDT) para recomendaciones sobre el estadio y manejo.

¹⁵ NICE. Melanoma: assessment and management. NICE guideline. Published: 29 July 2015. Fecha de acceso marzo 2017.



- Considere la posibilidad de cirugía u otros tratamientos ablativos (incluyendo radioterapia estereotáctica o radioembolización) para prevenir y controlar los síntomas de oligometastático melanoma estadio IV consulta con el sitio específico MDTs (como una MDT para el cerebro o para los huesos).

Metástasis cerebrales:

- Discutir el cuidado de las personas con melanoma y metástasis cerebrales con el SSMDT.
- Referir a las personas con melanoma y metástasis cerebrales que pueden ser adecuadas para cirugía o radioterapia estereotáctica para el cerebro y otros tumores del sistema nervioso central MDT para una recomendación sobre el tratamiento.

Tratamiento anticanceroso sistémico:

Tratamiento dirigido

- Para adultos, dabrafenib para tratar el melanoma BRAF V600 no resecable o metastásico.
- Para los adultos, vemurafenib se recomienda como opción para tratar el melanoma BRAF V600 positivo o melanoma metastásico sólo si el fabricante proporciona el vemurafenib con el descuento acordado en el esquema de acceso del paciente.

Inmunoterapia

- Para adultos, ipilimumab para melanoma avanzado (no resecable o metastásico) previamente tratado y ipilimumab para melanoma avanzado (no resecable o metastásico) previamente no tratado.

Quimioterapia citotóxica

- Considere la dacarbazina para las personas con melanoma metastásico en estadio IV si la inmunoterapia o la terapia dirigida no son adecuadas.
- No ofrezca rutinariamente más quimioterapia citotóxica para el melanoma metastásico en estadio IV a personas previamente tratadas con dacarbazina excepto en el contexto de un ensayo clínico.

European Society for Medical Oncology (ESMO)¹⁶

Tratamiento de la enfermedad metastásica sistémica (estadio IV):

Las nuevas estrategias terapéuticas, como la inmunoterapia, que utilizan anticuerpos que se unen a los inhibidores de la activación de las células T, han demostrado una eficacia impresionante. Los anticuerpos anti-PD-1, como el nivolumab y el pembrolizumab, así como los inhibidores selectivos del BRAF, como el vemurafenib, el encorafenib y el dabrafenib (utilizados solos y/o en combinación con inhibidores de MEK como el binimetinib, el cobimetinib y trametinib), han demostrado impresionante actividad anti-tumoral. Por lo tanto, la inmunoterapia y los inhibidores de la quinasa son la columna vertebral de la terapia sistémica. La quimioterapia se considera una opción de tratamiento de segunda línea.

Los tejidos tumorales, preferentemente de lesiones metastásicas, deben ser examinados para detectar mutaciones de BRAF V600. Si esto es negativo, se pueden realizar pruebas moleculares adicionales para NRAS, c-Kit (primarias mucosal y acrolentigenas) GNA11 o GNAQ (primaria uveal); Esto ayuda a dirigir a los pacientes al tratamiento o ensayo clínico apropiado. Hay señales tempranas de un ensayo clínico de fase II que los pacientes con melanomas metastásicos, que llevan la mutación NRAS, pueden beneficiarse de la terapia MEK quinasa inhibidor. El análisis adicional para la expresión de PDL-1 ayuda a enriquecer a la población de pacientes que se benefician de la terapia anti-PD1, pero no es lo suficientemente potente como para excluir a los pacientes de tratamiento anti-PD1.

Las recomendaciones para el tratamiento de primera línea de la enfermedad metastásica están en discusión. Los enfoques razonables incluyen terapias anti-PD1 y, para los melanomas mutados con BRAF, combinaciones de inhibidores de BRAF con inhibidores

¹⁶ ESMO. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol (2015) 26 (suppl_5): v126-v132. Fecha de acceso marzo 2017



de MEK. Los combinaciones inhibidores de BRAFi / MEKi ofrecen altas tasas de respuesta (70%) e inducción de respuesta rápida asociada con el control de los síntomas, con una sobrevida libre de progresión (SPF) de ~ 12 meses. La terapia anti-PD1, y en menor medida el ipilimumab, ofrecen tasas de respuesta más bajas en el rango, pero muchas respuestas son duraderas.

Treatment of systemic metastatic disease (stage IV)

- Patients with metastatic melanoma should have metastasis (preferably) or the primary tumour screened for detection of BRAF-V600-mutation. Treatment options for the first- and second-line setting include anti-PD1 antibodies (pembrolizumab, nivolumab), ipilimumab, an anti-CTLA4 antibody, for all patients, and BRAF/MEK inhibitor combinations for patients with BRAF-mutant melanoma [II, B].
 - If clinical trials or the approved new targeted compounds are not available, cytotoxic drugs such as DTIC or temozolomide may be administered, with modest activity shown [II, C].
-

Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)¹⁷

Conclusiones sobre Melanoma avanzado previamente no tratado:

El Panel de Guía Clínica concluyó que existe un beneficio clínico neto total para la monoterapia con nivolumab en el tratamiento de pacientes con melanoma de fase III o IV no resecable previamente no tratado en comparación con quimioterapia. Esta conclusión se basa en un ensayo controlado aleatorio bien realizado que demostró un claro beneficio estadísticamente significativo y clínicamente significativo en la sobrevida global, la sobrevida libre de progresión y la tasa de respuesta a favor del nivolumab en comparación con la quimioterapia en pacientes con melanoma avanzado de tipo BRAF- wild.

c. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹⁸

Nivolumab como monoterapia se recomienda, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para tratar el melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos:

El Comité llegó a la conclusión que:

- Nivolumab es más eficaz en el corto plazo que el ipilimumab, pero el beneficio a largo plazo del nivolumab sigue siendo altamente incierto.
- Existe una incertidumbre considerable sobre la duración óptima del tratamiento con nivolumab
- Nivolumab cumple con todos los criterios para ser considerado un tratamiento que prolonga la vida
- La relación costo-efectividad incremental (ICER) para el nivolumab es probablemente menor de £ 30,000 por año de vida ajustado a la calidad (QALY) ganado en ambas mutación BRAF positiva y mutación BRAF negativo melanoma avanzado, Por lo que es un uso rentable de los recursos del NHS.

¹⁷ pCODR Final Clinical Guidance Report - Nivolumab (Opdivo) for Metastatic Melanoma pERC Meeting: January 21, 2016; pERC Reconsideration Meeting: March 17, 2016 © 2016 pCODR | PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW

¹⁸ NICE. Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Technology appraisal guidance TA384. Published: 18 February 2016. Fecha de acceso marzo 2017.



- Se recomienda la revisión de esta guía después de 2 años, cuando estén disponibles los datos de sobrevida global madurados y los resultados de los estudios que investigan la duración óptima del tratamiento.
 - Disponibilidad, naturaleza y calidad de la evidencia:
 - El Comité observó que los datos de sobrevida global sólo están disponibles en el estudio CheckMate-066 que comparó nivolumab con dacarbazina. También consideró los datos actualizados de sobrevida global de CheckMate-066 a los 2 años. El Comité reconoció que la dacarbazina se utiliza ahora con poca frecuencia, excepto en el contexto de los cuidados paliativos, y que la eficacia del nivolumab en comparación con el ipilimumab es más relevante para la práctica clínica.
 - El Comité observó que los datos de sobrevida global en CheckMate-067 (que comparaba nivolumab con ipilimumab) aún no están disponibles y se consideraron las curvas de Kaplan-Meier para la sobrevida libre de progresión de CheckMate-067.
 - Incertidumbres generadas por la evidencia:
 - El Comité observó que los datos de sobrevida global de CheckMate-067 (que comparaba nivolumab con ipilimumab) aún no están disponibles, por lo que es difícil llegar a conclusiones firmes sobre el beneficio relativo a la sobrevida global.
 - El Comité llegó a la conclusión de que el beneficio a largo plazo del nivolumab sigue siendo altamente incierto hasta que se disponga de nuevos datos de seguimiento.
- El Comité apreció que existe una incertidumbre considerable acerca de la duración óptima del tratamiento con nivolumab.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. META-ANÁLISIS / REVISIONES SISTEMÁTICAS

No se encontraron información relacionada a la pregunta clínica.

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS (ECAS):

Caroline Robert, Georgina V. Long et al. Nivolumab en el melanoma sin tratamiento previo y sin la mutación *BRAF*¹⁹

Nivolumab se asoció con mayores tasas de respuesta objetiva que la quimioterapia en un estudio de fase 3 realizado en pacientes con melanoma metastásico refractario a ipilimumab. El uso de nivolumab en pacientes no tratados previamente con melanoma avanzado no ha sido probado en un estudio controlado de fase 3.

El método se asignaron al azar 418 pacientes no tratados previamente que tenían melanoma metastásico sin mutación *BRAF* para recibir nivolumab (a una dosis de 3mg por kilogramo de peso corporal cada 2 semanas y dacarbazina-matched placebo, cada 3 semanas) o dacarbazina (a una dosis de 1000mg por metro cuadrado de superficie corporal cada 3 semanas y nivolumab-matched placebo por cada 2 semanas). El primer objetivo era la sobrevida global.

Los resultados fueron en 1 año, la tasa sobrevida global fue de 72,9% (95% intervalo de confianza [IC], 65,5 a 78,9) en el grupo nivolumab, en comparación con el 42,1% (IC del 95%, 33,0 a 50,9) en el grupo de dacarbazina (razón de riesgo de la muerte, 0,42; IC del 99,79% 0,25 a 0,73; p <0,001). La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 5,1 meses en el grupo nivolumab frente a 2,2 meses en el grupo de dacarbazina (razón de riesgo de muerte o progresión de la enfermedad, 0,43; IC del 95%, 0,34 a 0,56; p <0,001). La tasa de respuesta objetiva fue del 40,0% (IC del 95%, el 33,3 a 47,0) en el grupo nivolumab frente al 13,9% (IC del 95%, 9,5 a 19,4) en el grupo de dacarbazina (odds ratio, 4,06; P <0,001). Se observó el beneficio en la sobrevida con nivolumab frente dacarbazina en todos los subgrupos pre-especificados, incluyendo los subgrupos definidos por el estado en relación con el ligando de muerte programada 1 (PD-L1). Los autores

¹⁹ Caroline Robert, Georgina V. Largo, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015; 372: 320-330. 22 de enero del año 2015. DOI: 10.1056 / NEJMoa1412082



concluyeron que nivolumab se asoció con mejor sobrevida global y sobrevida libre de progresión, en comparación con dacarbazina, entre los pacientes sin tratamiento previo que tenían melanoma metastásico sin una mutación BRAF.

*Comparar nivolumab frente a dacarbazina

- Sobrevida global a 1 año 72.9% vs. 42.1% (p <0.001, NNT 4)
- Sobrevida libre de progresión mediana de 5,1 meses frente a 2,2 meses (p <0,001)
- Tasa de respuesta objetiva 40% vs. 13.9% (p <0.001)
- Eventos adversos de grado 3-4 en 34% vs. 38% (sin valor de p informado)

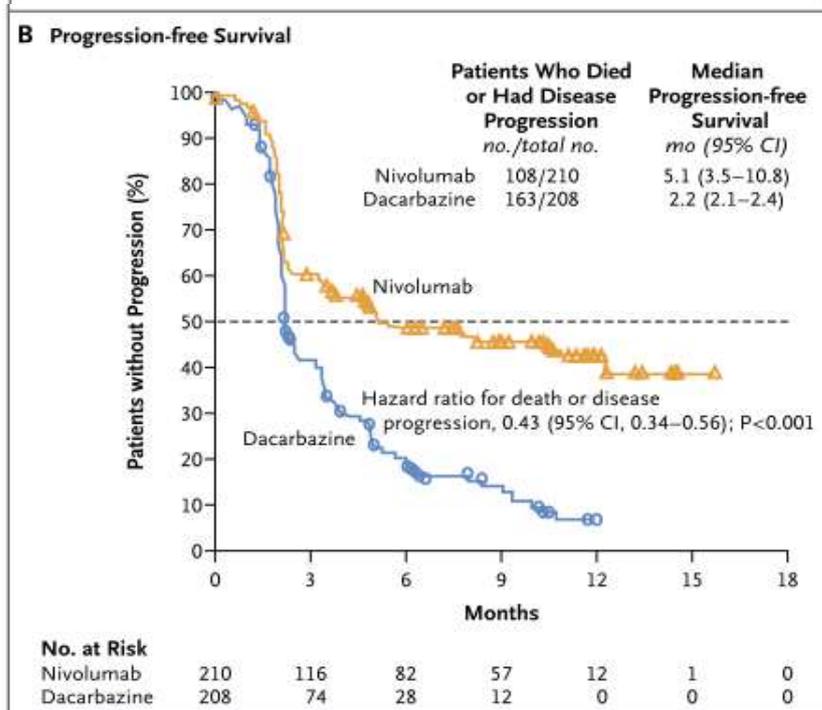
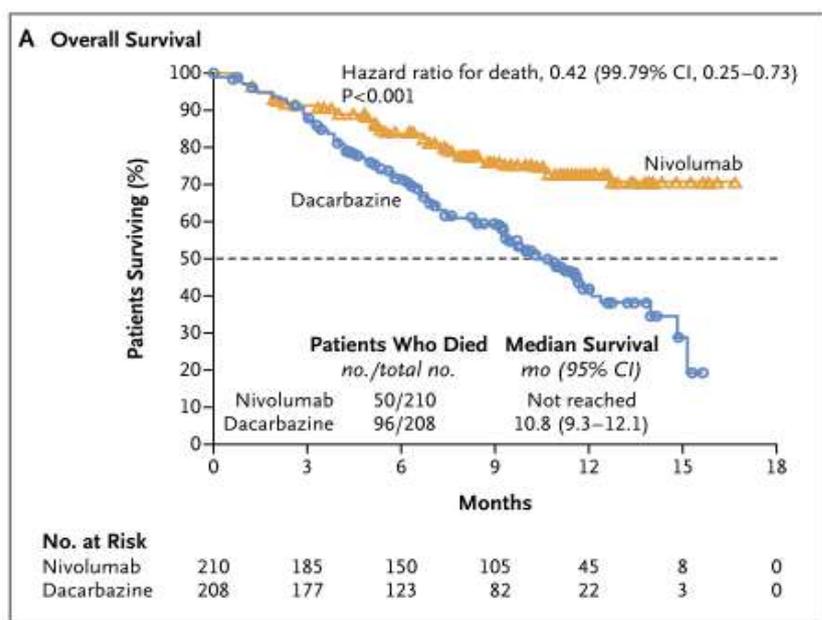


Figure 1. Survival End Points.

Panel A shows the Kaplan–Meier curves for overall survival. The median follow-up for overall survival was 8.9 months in the nivolumab group and 6.8 months in the dacarbazine group. Panel B shows the Kaplan–Meier curves for progression-free survival.

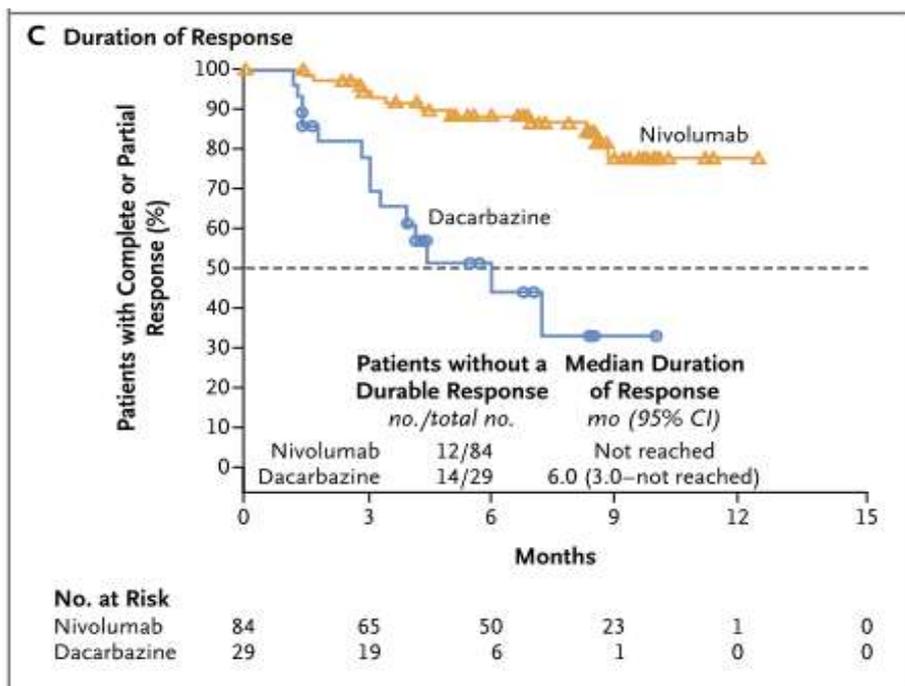


Table 2. Response to Treatment.*

Response	Nivolumab (N=210)	Dacarbazine (N=208)
Best overall response — no. (%)†		
Complete response	16 (7.6)	2 (1.0)
Partial response	68 (32.4)	27 (13.0)
Stable disease	35 (16.7)	46 (22.1)
Progressive disease	69 (32.9)	101 (48.6)
Could not be determined	22 (10.5)	32 (15.4)
Objective response‡		
No. of patients (% [95% CI])	84 (40.0 [33.3–47.0])	29 (13.9 [9.5–19.4])
Difference — percentage points (95% CI)	26.1 (18.0–34.1)	
Estimated odds ratio (95% CI)	4.06 (2.52–6.54)	
P value	<0.001	
Time to objective response — mo		
Median	2.1	2.1
Range	1.2–7.6	1.8–3.6
Mean	2.6±1.3	2.5±0.7
Duration of response — mo§		
Median (95% CI)	Not reached	6.0 (3.0–not reached)
Range	0.0–12.5	1.1–10.0

* Plus-minus values are means ±SD.

† The best overall response was assessed by the investigator with the use of the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1.¹⁹

‡ Data include patients with a complete response and those with a partial response. The calculation of the confidence interval was based on the Clopper–Pearson method. The estimate of the difference (the rate in the nivolumab group minus the rate in the dacarbazine group) was based on the Cochran–Mantel–Haenszel method of weighting, with adjustment for PD-L1 status and metastasis stage as entered into the interactive voice-response system. The odds ratio and two-sided P value for an objective response with nivolumab as compared with dacarbazine were calculated with the use of a Cochran–Mantel–Haenszel test stratified according to PD-L1 status and metastasis stage.

§ The median was calculated with the use of the Kaplan–Meier method. Data were censored for the range values because the observations are ongoing. The cutoff date for clinical data was August 5, 2014, with a range of follow-up from 5.2 to 16.7 months.



Weber JS, D'Angelo SP et al. Nivolumab frente a la quimioterapia en pacientes con melanoma avanzado que progresaron después del tratamiento anti-CTLA-4 (CheckMate 037): un estudio controlado, aleatorizado, abierto, de fase 3²⁰:

Nivolumab, un anticuerpo inhibidor de control inmunológico IgG4 PD-1 humano, puede dar lugar a respuestas duraderas en pacientes con melanoma que han progresado después de inhibidores de ipilimumab y BRAF. Se evaluó la eficacia y la seguridad del nivolumab en comparación con la elección de quimioterapia por el investigador (ICC) como tratamiento de segunda línea o de una línea posterior en pacientes con melanoma avanzado.

El método, es un estudio abierto, aleatorizado controlado, ensayo de fase 3, que reclutó a pacientes en 90 sitios en 14 países. Los pacientes elegibles tenían 18 años o mayores, tenían melanoma no resecable o metastásico, y progresaron después de ipilimumab, o ipilimumab y un inhibidor de BRAF si eran BRAF (V 600) mutación-positiva. Los investigadores participantes asignaron aleatoriamente a los pacientes 2:1 para recibir una infusión intravenosa de nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas o ICC (dacarbazina 1000 mg/m² cada 3 semanas o paclitaxel 175 mg/m² combinado con carboplatino área bajo la curva 6 cada 3 semanas) hasta la progresión o efectos tóxicos inaceptables. Se estratificó la asignación al azar por estado de la mutación *BRAF*, la expresión tumoral de PD-L1 y la mejor respuesta general anterior al ipilimumab. Utilizamos bloques permutados (tamaño de bloque de seis) dentro de cada estrato. Los criterios de valoración primarios fueron la proporción de pacientes que tuvieron una respuesta objetiva y la sobrevida global.

El tratamiento se administró de forma abierta, pero los que hacían evaluaciones de tumor fueron enmascarados a la asignación de tratamiento. Se evaluaron las respuestas objetivas por protocolo después de 120 pacientes habían sido tratados con nivolumab y tuvo un seguimiento mínimo de 24 semanas, y la seguridad en todos los pacientes que habían tenido al menos una dosis de tratamiento. El ensayo se cierra y este es el primer análisis intermedio, que informa el objetivo primario de la respuesta objetiva.

Recomendaciones, Entre 21 diciembre 2012, y el 10 de Enero 2014, se seleccionaron 631 pacientes, asignando aleatoriamente 272 pacientes a nivolumab y 133 a ICC.

Se informaron respuestas objetivas confirmadas en 38 (31.7%, IC del 95% 23.5-40.8) de los primeros 120 pacientes del grupo de nivolumab versus cinco (10.6%, 3.5-23.1) de 47 pacientes en el grupo ICC.

Nivolumab condujo a una mayor proporción de pacientes que logran una respuesta objetiva y menos efectos tóxicos que con otros regímenes de quimioterapia disponibles para pacientes con melanoma avanzado que ha progresado después de ipilimumab o ipilimumab y un inhibidor de BRAF. Nivolumab representa una nueva opción de tratamiento con respuestas objetivas duraderas clínicamente significativas en una población de alta necesidad.

*Comparar nivolumab versus quimioterapia

- Respuesta objetiva 31.1% vs. 8.3%
- Respuesta completa 3.3% vs. 0%
- La mediana de sobrevida libre de progresión 4,7 meses frente a 4,2 meses
- Cualquier evento adverso en 68% vs. 79%
- Evento adverso de grado 3-4 en 9% vs. 31%

²⁰ Weber JS, D'Angelo SP et al, Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Apr; 16 (4): 375-84. doi: 10.1016 / S1470-2045 (15) 70076-8. Epub 2015 18 de Mar.

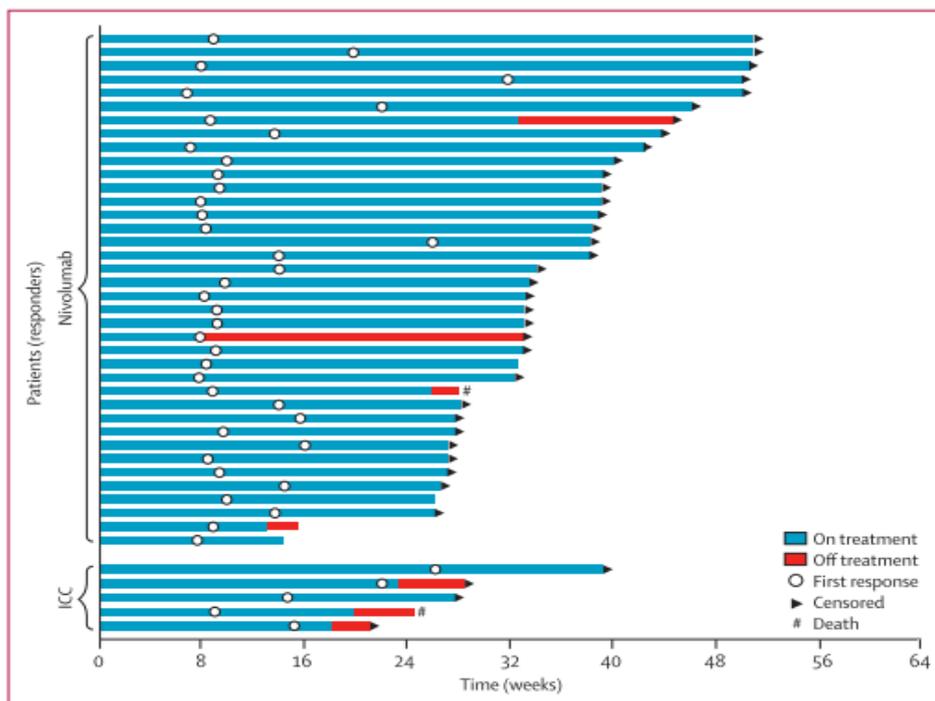


Figure 3: Time to and duration of response

Swimmer plots show time to first response and duration of response, as defined by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1, for responders who received nivolumab (top) or ICC (bottom). ICC=investigator’s choice of chemotherapy.

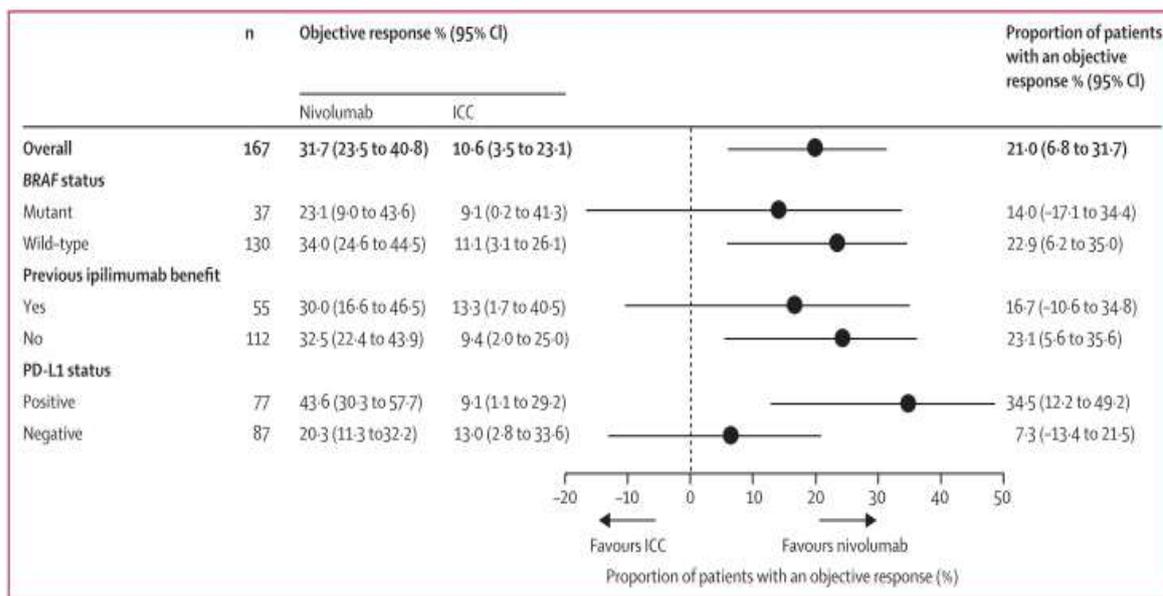


Figure 5: Exploratory analysis of objective responses in predefined patient subgroups

ICC=investigator’s choice of chemotherapy.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

Caroline Robert, Georgina V. Largo et al. Nivolumab en el melanoma sin tratamiento previo y sin la mutación *BRAF*²¹

Los eventos adversos comunes asociados con nivolumab incluían fatiga, prurito y náuseas. Los eventos adversos relacionados con el fármaco de grado 3 ó 4 se produjeron

²¹ Caroline Robert, Georgina V. Largo, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015; 372: 320-330 22 de enero del año 2015 DOI: 10.1056 / NEJMoa1412082



en el 11,7% de los pacientes tratados con nivolumab y el 17,6% de los tratados con dacarbazina.

Table 3. Adverse Events.*

Event	Nivolumab (N=206)		Dacarbazine (N=205)	
	Any Grade	Grade 3 or 4 <i>no. of patients with event (%)</i>	Any Grade	Grade 3 or 4
Any adverse event	192 (93.2)	70 (34.0)	194 (94.6)	78 (38.0)
Treatment-related adverse event†	153 (74.3)	24 (11.7)	155 (75.6)	36 (17.6)
Fatigue	41 (19.9)	0	30 (14.6)	2 (1.0)
Pruritus	35 (17.0)	1 (0.5)	11 (5.4)	0
Nausea	34 (16.5)	0	85 (41.5)	0
Diarrhea	33 (16.0)	2 (1.0)	32 (15.6)	1 (0.5)
Rash	31 (15.0)	1 (0.5)	6 (2.9)	0
Vitiligo	22 (10.7)	0	1 (0.5)	0
Constipation	22 (10.7)	0	25 (12.2)	0
Asthenia	21 (10.2)	0	25 (12.2)	1 (0.5)
Vomiting	13 (6.3)	1 (0.5)	43 (21.0)	1 (0.5)
Neutropenia	0	0	23 (11.2)	9 (4.4)
Thrombocytopenia	0	0	21 (10.2)	10 (4.9)
Adverse event leading to discontinuation of treatment	14 (6.8)	12 (5.8)	24 (11.7)	19 (9.3)
Serious adverse event				
Any event	64 (31.1)	43 (20.9)	78 (38.0)	54 (26.3)
Treatment-related event	19 (9.2)	12 (5.8)	18 (8.8)	12 (5.9)

* The severity of adverse events was graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.²⁰

† The treatment-related adverse events listed here were reported in at least 10% of the patients in either study group.

Weber JS, D'Angelo SP et al. Nivolumab frente a la quimioterapia en pacientes con melanoma avanzado que progresaron después del tratamiento anti-CTLA-4 (CheckMate 037): un estudio controlado, aleatorizado, abierto, de fase 3²²:

Los eventos adversos de grado 3-4 relacionados con el nivolumab incluyeron aumento de la lipasa (tres [1%] de 268 pacientes), aumento de la alanina aminotransferasa, anemia y fatiga (dos [1%] cada uno); Para ICC, estos incluyeron neutropenia (14 [14%] de 102), trombocitopenia (seis [6%]) y anemia (cinco [5%]). Hemos observado eventos adversos graves relacionados con fármacos de grado 3-4 en 12 (5%) pacientes tratados con nivolumab y nueve (9%) pacientes en el grupo ICC. No ocurrieron muertes relacionadas con el tratamiento.

²² Weber JS, D'Angelo SP et al, Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Apr; 16 (4): 375-84. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8. Epub 2015 18 de Mar.



	Nivolumab (n=268)				ICC (n=102)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Overall								
Any event	157 (59%)	22 (8%)	2 (1%)	0	49 (48%)	25 (25%)	7 (7%)	0
Adverse events reported in 10% or more of patients								
Fatigue	65 (24%)	2 (1%)	0	0	31 (30%)	4 (4%)	0	0
Pruritus	43 (16%)	0	0	0	2 (2%)	0	0	0
Diarrhoea	29 (11%)	1 (<1%)	0	0	13 (13%)	2 (2%)	0	0
Nausea	25 (9%)	0	0	0	36 (35%)	2 (2%)	0	0
Anaemia	10 (4%)	2 (1%)	0	0	18 (18%)	5 (5%)	0	0
Decreased appetite	14 (5%)	0	0	0	16 (16%)	0	0	0
Arthralgia	14 (5%)	0	0	0	11 (11%)	1 (1%)	0	0
Vomiting	8 (3%)	1 (<1%)	0	0	18 (18%)	2 (2%)	0	0
Constipation	6 (2%)	0	0	0	13 (13%)	1 (1%)	0	0
Alopecia	1 (<1%)	0	0	0	28 (27%)	0	0	0
Neutropenia	0	0	0	0	5 (5%)	8 (8%)	6 (6%)	0

Data are n (%). Nivolumab-related grade 3-4 adverse events that we noted in 2-10% of patients were increased aspartate aminotransferase (one [$<1\%$]), increased alanine aminotransferase (two [1%]), increased blood alkaline phosphatase (one [$<1\%$]), increased lipase (three [1%]), decreased lymphocytes (one [$<1\%$]), lymphopenia (one [$<1\%$]), herpes zoster (one [$<1\%$]), and an infusion-related reaction (one [$<1\%$]). ICC-related grade 3-4 adverse events that we noted in 2-10% of patients were pyrexia (one [1%]), influenza-like illness (one [1%]), increased lipase (one [1%]), decreased lymphocyte count (one [1%]), decreased white blood cell count (one [1%]), decreased platelet count (one [1%]), decreased neutrophil count (three [3%]), peripheral neuropathy (one [1%]), peripheral sensory neuropathy (one [1%]), lymphopenia (one [1%]), leucopenia (two [2%]), and thrombocytopenia (six [6%]). ICC=investigator's choice of chemotherapy.

Table 3: Treatment-related adverse events within 30 days of last dose of study treatment for the per-protocol population

La Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios (AEMPS)²³

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad en los datos agrupados de nivolumab 3 mg/kg en monoterapia en los diferentes tumores (CA209066, CA209037, CA209067 [cohorte de monoterapia], CA209017, CA209057, CA209063, CA209025, CA209205 y CA209039), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron fatiga (32%), erupción cutánea (18%), prurito (13%), diarrea (13%) y náuseas (13%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 ó 2).

En los datos agrupados de nivolumab en combinación con ipilimumab en melanoma (CA209067 (cohorte de la combinación), CA209069 y CA209004-cohorte 8), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron erupción cutánea (51%), fatiga (43%), diarrea (42%), prurito (35%), náuseas (25%), pirexia (19%), disminución del apetito (15%), hipotiroidismo (15%), vómitos (14%), colitis (14%), dolor abdominal (13%), artralgia (11%), y cefalea (11%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 ó 2).

Entre los pacientes tratados con nivolumab en combinación con ipilimumab en el ensayo CA209067, en 151/313 (48%) aparecieron las primeras reacciones adversas de Grado 3 ó 4 durante la fase de combinación inicial. Entre los 147 pacientes en este grupo que continuaron tratamiento con nivolumab en monoterapia, 37 (25%) experimentaron como mínimo una reacción adversa de Grado 3 ó 4 durante la fase de monoterapia.

²³ AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Nivolumab. Fecha de acceso marzo 2017.

**Tabla 2: Reacciones adversas en ensayos clínicos**

	Nivolumab en monoterapia	Nivolumab en combinación con ipilimumab
Infecciones e infestaciones		
Frecuentes	infección del tracto respiratorio superior	Neumonía ^a , infección del tracto respiratorio superior
Poco frecuentes	neumonía ^a , bronquitis	bronquitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		
Raras	linfadenitis histocítica necrotizante (linfadenitis Kikuchi)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	neutropenia ^{a,b}	
Frecuentes		eosinofilia
Poco frecuentes	eosinofilia	
Trastornos del sistema inmunológico		
Frecuentes	reacción relacionada con la perfusión ^c , hipersensibilidad ^c	reacción relacionada con la perfusión ^c , hipersensibilidad
Poco frecuentes	reacción anafiláctica ^c	sarcoidosis
Trastornos endocrinos		
Muy frecuentes		hipotiroidismo
Frecuentes	hipotiroidismo, hipertiroidismo, hiperglucemia ^c	insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipofisitis, hipertiroidismo, tiroiditis, hiperglucemia ^c
Poco frecuentes	insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipofisitis, tiroiditis, cetoacidosis diabética	cetoacidosis diabética, diabetes mellitus
Raras	diabetes mellitus	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Muy frecuentes		disminución del apetito
Frecuentes	disminución del apetito	deshidratación
Poco frecuentes	deshidratación, acidosis metabólica	
Trastornos hepato biliares		
Frecuentes		hepatitis ^c
Poco frecuentes	hepatitis ^c , colestasis	
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes		cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica, cefalea, mareo	neuropatía periférica, mareo
Poco frecuentes	polineuropatía, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente)	síndrome Guillain-Barré, polineuropatía, neuritis, parálisis del nervio peroneal, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente)
Raras	síndrome Guillain-Barré, desmielinización, síndrome miasténico	

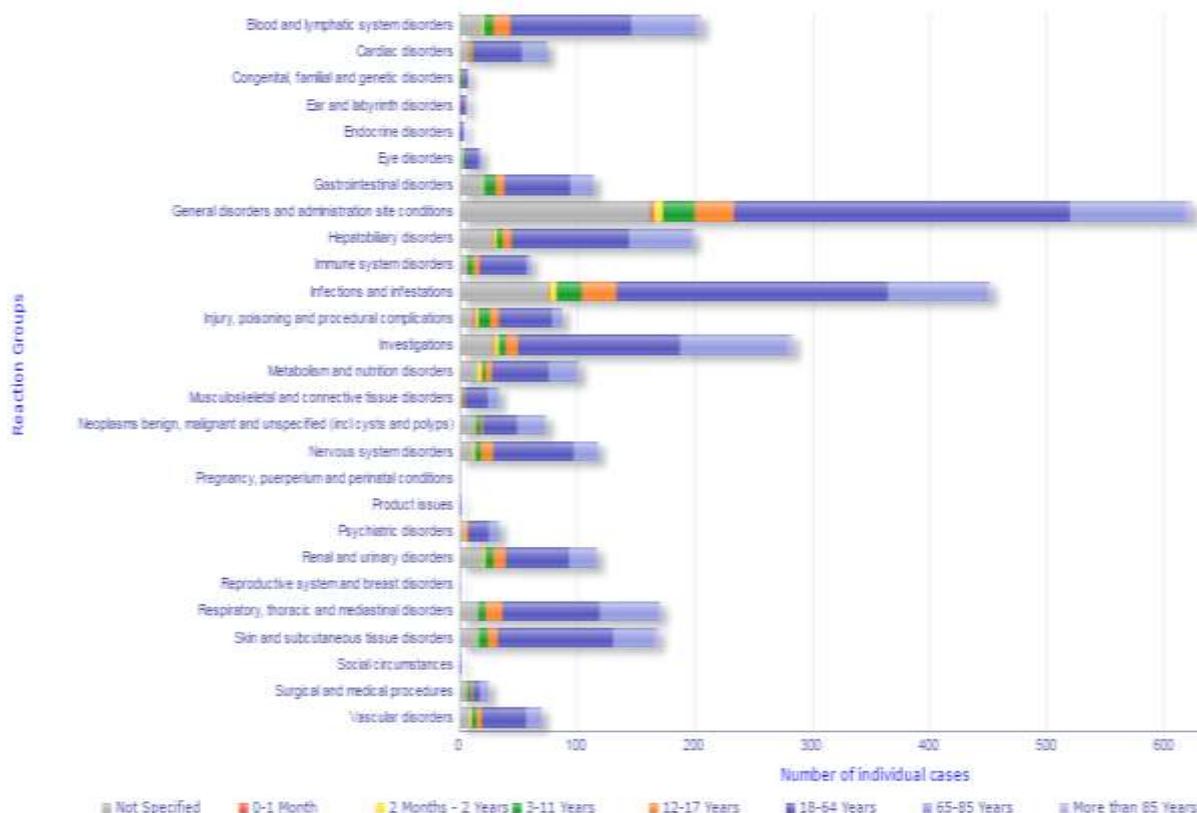


Trastornos vasculares		
Frecuentes	hipertensión	hipertensión
Poco frecuentes	vasculitis	
Trastornos respiratorios. torácicos y mediastínicos		
Frecuentes	neumonitis ^{a,c} , disnea ^a , tos	neumonitis ^{a,c} , embolismo pulmonar ^a , disnea, tos
Poco frecuentes	derrame pleural	derrame pleural
Raras	infiltración pulmonar	
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	diarrea, náuseas	colitis, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Frecuentes	colitis, estomatitis, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, sequedad bucal	estomatitis, gastritis, estreñimiento, sequedad bucal
Poco frecuentes	pancreatitis, gastritis	pancreatitis, perforación intestinal, duodenitis
Raras	úlceras duodenales	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	erupción cutánea ^e , prurito	erupción cutánea ^e , prurito
Frecuentes	vitiligo, piel seca, eritema, alopecia	vitiligo, piel seca, eritema, alopecia, urticaria
Poco frecuentes	eritema multiforme, psoriasis, rosácea, urticaria	psoriasis
Raras	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,f} , síndrome de Stevens-Johnson ^{a,f}	necrólisis epidérmica tóxica ^{a,f} , síndrome de Stevens-Johnson ^{a,f}
Trastornos oculares		
Frecuentes	ojo seco	uveítis, visión borrosa
Poco frecuentes	uveítis, visión borrosa	
Trastornos cardíacos		
Frecuentes		taquicardia
Poco frecuentes	taquicardia	arritmia (incluyendo arritmia ventricular) ^d , fibrilación auricular, miocarditis ^{a,f}

European Medicines Agency (EMA)²⁴

La Agencia Europea de Medicamentos menciona las presuntas reacciones adversas mediante el número de casos individuales identificados en el EudraVigilance para Nivolumab:

²⁴ EMA. Agencia Europea de Medicamentos. Fecha de acceso marzo 2017. Disponible en <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>



IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

PCODR²⁵

Evaluación del Panel de Orientación Económica:

El efecto más importante para el cual el EGP realizó ajustes fue el asociado con el tiempo de interrupción del tratamiento. La suposición original por el remitente fue que una vez que los pacientes están progresando, los médicos terminarán el tratamiento. Sin embargo, hay evidencia internamente dentro de los ensayos de nivolumab, así como de otros estudios en la literatura que la respuesta puede ocurrir después de la progresión de la enfermedad. Por esa razón el EGP se basó en el tiempo para la interrupción del tratamiento más bien que el tiempo para la progresión como una medida de la duración del tratamiento.

El horizonte de tiempo asumido por el solicitante (20 años) puede compensar el alto costo inicial del tratamiento sin reflejar realmente los beneficios de la supervivencia global esperados en el mundo real. Las revisiones anteriores de pCODR de ipilimumab y pembrolizumab como primeros y posteriores tratamientos de línea han sugerido que 5 años es un horizonte de tiempo razonable para pacientes con melanoma avanzado que reciben una última línea de terapia y 10-20 años en pacientes que reciben tratamiento de primera línea. Dado que no hay evidencia de supervivencia sostenida a largo plazo para el nivolumab, el EGP utilizó un horizonte de tiempo de 10 años para el tratamiento de segunda y tercera línea para proporcionar un equilibrio entre la subestimación del costo (Tratamiento) y la sobreestimación del efecto a largo plazo.

La mejor estimación de EGP de la relación costo-efectividad incremental ($\Delta C / \Delta E$) es entre \$ 62.673 / QALY y \$ 159.936 / QALY cuando el nivolumab se compara con la

²⁵ pCODR Final Economic Guidance Report - Nivolumab (Opdivo) for Metastatic Melanoma pERC Meeting: January 21, 2016; pERC Reconsideration Meeting: March 17, 2016 © 2016 pCODR | PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW



elección de quimioterapia por el investigador en pacientes con melanoma avanzado previamente tratado.

Sin embargo, el EGP considera que hay un gran grado de incertidumbre en torno a las estimaciones de la efectividad clínica para el nivolumab en relación con la CCI debido a los supuestos relativos a la sobrevida global.

9.1 Costo

- Costo que se indica en el informe de ESSALUD:

En el Perú, el costo de adquisición de nivolumab es de aproximadamente S/. 2,247.12 por un vial de 4 ml (40 mg). Considerando el precio de adquisición de cada ampolla, para el tratamiento de un paciente de 60 kilos, se necesitaría aproximadamente 5 viales, por lo que el costo ascendería a S/. 11,235.6 para una sola dosis, y el tratamiento de 6 meses a S/. 134,827.20, y el tratamiento anual ascendería a S/. 269,654.40.

- Estimación del costo:

Para la estimación de casos se utilizó la Tasa de incidencia estandarizada por sexo y edad de Melanoma Maligno en el Perú²⁶ y proyección de población INEI – 2018²⁷, siendo 450 casos anuales estimados para el país para el año 2018

Teniendo en cuenta el estadio clínico al diagnóstico²⁸ y afiliación al Seguro Integral de Salud²⁹ (SIS) a junio del 2017, se obtendría 58 casos al año

Medicamento	Costo unitario (S/)	Dosis*	Costo anual por paciente (S/)	Costo estimado por casos al año (S/)
Nivolumab 10mg/mL inyectable (4mL)	2 247.12 ³⁰	11 235.6	292 125.60	16 943 284.80

*Paciente de 60 kilos

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. Agencia Regulatorias de Alta Vigilancia Sanitaria:

FDA³¹:

- Enfermedad de Hodgkin, Enfermedad recidivada o progresiva tras trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT) y brentuximab tras el trasplante.
- Melanoma maligno, enfermedad irrecable o metastásica, como monoterapia para la enfermedad de BRAF V600 de tipo salvaje o BRAF V600 con mutación positiva
- Melanoma maligno, enfermedad irrecable o metastásica, en combinación con ipilimumab.
- Carcinoma urotelial metastásico, o localmente avanzado, con progresión durante o después de la quimioterapia con platino o dentro de los 12 meses de tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia que contiene platino.

²⁶ Informe de GLOBOCAN – 2012. Organización Mundial de la Salud (OMS)

²⁷ Perú: Estimaciones y Proyecciones de población, 1950 – 2050. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI)

²⁸ Información de Cáncer por estadio clínico. Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer. INEN 2010

²⁹ Reporte de Afiliación al Seguro Integral de Salud (SIS). Junio 2017

³⁰ ESSALUD. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 065-SDRF y OTS-DETS IETSI-2016. Eficacia y Seguridad de Nivolumab en el Tratamiento de Pacientes con Melanoma Avanzado (Irrecable o Metastásico).

³¹ Micromedex. Nivolumab. Fecha de acceso marzo 2017.



- Cáncer de pulmón de células no pequeñas, enfermedad metastásica, con progresión en o después de la quimioterapia basada en platino; Los pacientes con anomalías de tumores genómicos de EGFR o ALK deben tener progresión de la enfermedad en terapia aprobada por la FDA para estas anomalías antes de recibir información adicional de nivolumab.
- Carcinoma de células renales, Enfermedad avanzada en pacientes que han recibido terapia antiangiogénicos previa.
- Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, Enfermedad recurrente o metastásica, después de la progresión en o después de la quimioterapia basada en platino.

AEMPS³²:

- Melanoma:
 - ✓ En monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.
 - ✓ En comparación con nivolumab en monoterapia se ha establecido un aumento de la sobrevida libre de progresión (SPF) para la combinación de nivolumab con ipilimumab, solamente en los pacientes con baja expresión de PD-L1 en el tumor.
- Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM): Está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en adultos.
- Carcinoma de Células Renales (CCR): En monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado después de tratamiento previo, en adultos.
- Linfoma de Hodgkin clásico (LHc): Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) en recaída o refractario después de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y de tratamiento con brentuximab vedotina.

b. Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos³³ En la 20° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentra nivolumab.

c. PNUME

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)³⁴ no se encuentra incluido el medicamento nivolumab inyectable.

XI. CONCLUSIONES

En base a la revisión de la literatura científica se ha demostrado que Nivolumab es eficaz respecto a la sobrevida global, sin embargo el Equipo Técnico acuerda no incluir al medicamento Nivolumab inyectable para Melanoma Avanzado (irresecable o metastásico) en la Lista Complementaria, debido a que su alto costo representaría un impacto importante en el presupuesto que podría comprometer la sostenibilidad financiera del sistema público de salud.

³² AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Nivolumab. Fecha de acceso marzo 2017.

³³ WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 20th. Junio 2017.

³⁴ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: marzo 2017.