



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 31-2022

VEMURAFENIB 240 mg Tableta y VEMURAFENIB 240 mg Tableta + COBIMETINIB 20 mg Tableta

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MELANOMA MALIGNO
IRRESECABLE O METASTÁSICO CON BRAF V600 MUTADO

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, Mayo de 2022

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM



Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso – DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

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:

DIGEMID-MINSA. Vemurafenib 240 mg Tableta y Vemurafenib 240 mg Tableta + Cobimetinib 20 mg Tableta para el tratamiento de pacientes con cáncer melanoma maligno irreseccable o metastásico con BRAF V600 mutado. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 31-2022. Lima, Perú. Mayo de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

www.digemid.minsa.gob.pe



TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA	4
1.1. Descripción de la condición de salud de interés	4
1.1.1. Descripción de la condición clínica	4
1.1.2. Datos epidemiológicos	5
1.1.3. Tratamiento	6
1.2. Descripción de la tecnología de interés	7
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada	7
1.2.2. Farmacodinamia	7
1.2.3. Farmacocinética	7
1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.	8
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS	8
1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	8
2. PREGUNTA CLÍNICA	9
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)	9
3.1. Estrategia de búsqueda	9
3.2. Criterios de inclusión	10
3.3. Criterios de exclusión	10
3.4. Estudios identificados y seleccionados	10
4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	11
4.1 SUMARIOS	11
4.2 Guías de Práctica Clínica	13
5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	16
6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	20
6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis	20
6.2 Ensayos clínicos aleatorizados	23
6.3 Estudios observacionales	26
7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	29
7.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis	29
7.2 Ensayos clínicos aleatorizados	30
7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)	31
7.4 VigiAccess	32





PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”

“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”

“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

7.5	EudraVigilance	34
8.	DATOS DE CONSUMO	34
9.	RESUMEN DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	35
10.	RESUMEN	36
11.	CONCLUSIONES	40

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.





1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN) – Norte solicitaron la inclusión de Vemurafenib 240 mg Tableta o Vemurafenib 240 mg Tab + Cobimetinib 20 mg Tab a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de pacientes con melanoma maligno irreseccable o metastásico con BRAF V600 mutado. En las solicitudes se reportan un total de 11 casos al año.

Denominación Común Internacional:	- Vemurafenib - Cobimetinib
Formulación solicitada	- Vemurafenib 240 mg Tableta - Cobimetinib 20 mg Tableta
Registro Sanitario¹:	- 01 registro sanitario vigente - 01 registro sanitario vigente
Alternativas en el PNUME²:	Dacarbazina 200 mg Iny Carboplatino 150 mg Iny; 450 mg Iny Paclitaxel 30 mg Iny; 100 mg Iny; 300 mg Iny

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica

El melanoma es una neoplasia de los melanocitos, células productoras de melanina en la capa basal de la epidermis. Los melanocitos tienen un origen en la cresta neural, por lo que expresan muchas moléculas de señalización y factores que promueven la migración y la metástasis tras la transformación maligna. A pesar de representar sólo el 1% de los cánceres de piel, el melanoma ocasiona más del 80% de muertes por cáncer de piel³.

De acuerdo con la clasificación morfológica tradicional del melanoma, existen cuatro subtipos principales de melanoma cutáneo invasivo: extensión superficial, melanoma nodular, lentiginoso acral y lentigo maligno. La mayoría de los melanomas surgen como tumores superficiales que se limitan a la epidermis, donde pueden permanecer durante varios o muchos años; durante esta etapa, conocida como fase de crecimiento horizontal o "radial", el melanoma es curable en la mayoría de los casos mediante extirpación quirúrgica únicamente. Los melanomas que se infiltran en la dermis se consideran en fase de crecimiento "vertical" y tienen potencial metastásico. Los melanomas nodulares no tienen un crecimiento radial identificable o una fase *in situ* y parecen entrar en la fase de crecimiento vertical desde su inicio, lo que da como resultado tumores más gruesos en el momento del diagnóstico. La probabilidad de metástasis con melanoma invasivo en fase de crecimiento vertical se predice con mayor precisión midiendo el grosor del tumor (profundidad de Breslow)⁴.

¹ MINSa. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet] [citado 04 May 22]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

² MINSa. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSa. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud". Lima, 2018. Fecha de acceso 04 May 2022.

³ Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Melanoma. Med Sci (Basel). 2021 Oct 20;9(4):63. doi: 10.3390/medsci9040063. PMID: 34698235; PMCID: PMC8544364.

⁴ UpToDate. Melanoma: Clinical features and diagnosis. Topic 15806 Version 39.0. [Internet] [actualizado 22 Feb 21, citado 04 May 22]. Disponible en: www.uptodate.com

Tipos de melanoma invasivo cutáneo⁵:

- El melanoma de extensión superficial es el tipo más común y representa alrededor del 70% de los melanomas cutáneos. Por lo general, se ve en la piel expuesta al sol, particularmente en áreas de exposición intermitente, como la parte posterior de las piernas en las mujeres y en la espalda en los varones.
- El melanoma nodular representa alrededor del 5% de todos los melanomas y aparece con mayor frecuencia en varones, se presenta en cualquier sitio y, a menudo, se asocia con ulceración.
- El melanoma lentiginoso acral representa alrededor del 5% al 10% de todos los melanomas, pero parece ser el tipo más común de melanoma en pacientes asiáticos e hispanos, y en pacientes de ascendencia africana.
- El lentigo maligno (melanoma invasivo) representa alrededor del 4% al 15% de los casos cutáneos y generalmente se desarrolla a partir del lentigo maligno (*in situ*) en la piel dañada por el sol.

Aunque el melanoma puede presentarse a cualquier edad, alrededor del 50% de los casos de melanoma cutáneo recién diagnosticados se presentan en pacientes de 35 a 65 años. Los pacientes con piel o cabello claros, mayor exposición al sol u otras formas de radiación ultravioleta, múltiples nevos, inmunosupresión o antecedentes familiares de melanoma parecen tener un mayor riesgo de melanoma y deben recibir asesoramiento sobre estrategias preventivas, protección solar y autoexamen de la piel. Para los melanomas cutáneos ≤ 1 mm de profundidad, la supervivencia a los 10 años es superior al 80% según el tipo y la ubicación, pero los melanomas más invasivos y metastásicos se asocian con un mal pronóstico a los 5 años⁵.

Algunos melanomas albergan alteraciones genómicas somáticas, conocidas como mutaciones impulsoras oncogénicas, que respaldan la transformación, el crecimiento y la progresión de los tumores; algunas de estas mutaciones son objetivo de ciertos medicamentos y su presencia o ausencia puede influir en las decisiones de tratamiento. Las mutaciones asociadas con el melanoma incluyen BRAF, KIT, NRAS y, con menos frecuencia, NRK, ALK y ROS1. Las mutaciones BRAF (protooncogén B-Raf) se han detectado en aproximadamente el 50% de los melanomas. BRAF es una serina treonina quinasa que activa la vía de la quinasa activada por mitógeno; las mutaciones BRAF pueden estar asociadas con las características clínicas del melanoma en pacientes con piel expuesta al sol de forma intermitente, edad más joven y ubicación en el tronco. La sustitución de valina por ácido glutámico en el codón 600 (V600E) es la mutación BRAF más común (80%); la sustitución de valina por lisina en el codón 600 (V600K) puede representar el 15% de los melanomas mutantes BRAF y el 5% son V600R/M/D/G⁵.

1.1.2. Datos epidemiológicos⁶

El reporte de GLOBOCAN estima que en el 2020 hubo 324,635 nuevos casos de melanoma de piel en todo el mundo, con una tasa de incidencia de 4.2 casos/100 mil habitantes, una prevalencia de 1'092,818 casos reportados en los últimos 5 años, y una tasa de mortalidad de 0.73 defunciones/100 mil habitantes.

En el Perú, en el 2020 hubo 1,282 nuevos casos de melanoma de piel, con una correspondiente tasa de incidencia de 3.9 casos/100 mil habitantes, un total de 3,708 casos de cáncer en los últimos 5 años, y una tasa de mortalidad de 1.1 defunciones/100 mil habitantes, ocasionando 364 muertes por año.

⁵ Dynamed. Melanoma. Record No. T115302. [Internet] [actualizado 04 Dic 18, citado 04 May 22]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T115302>

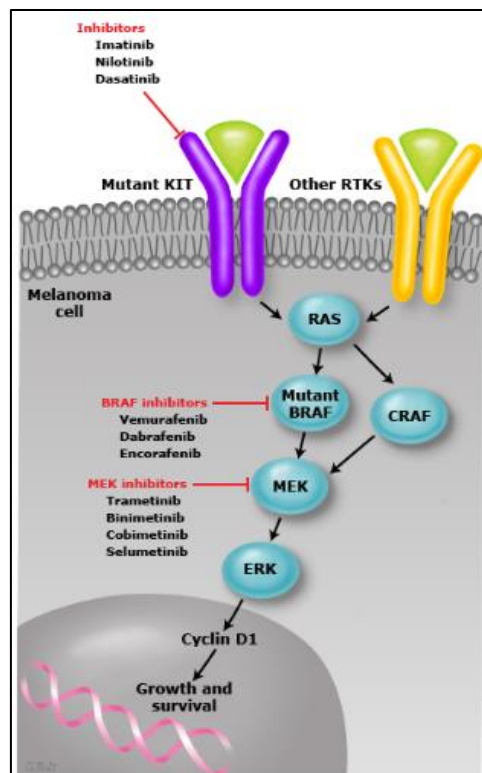
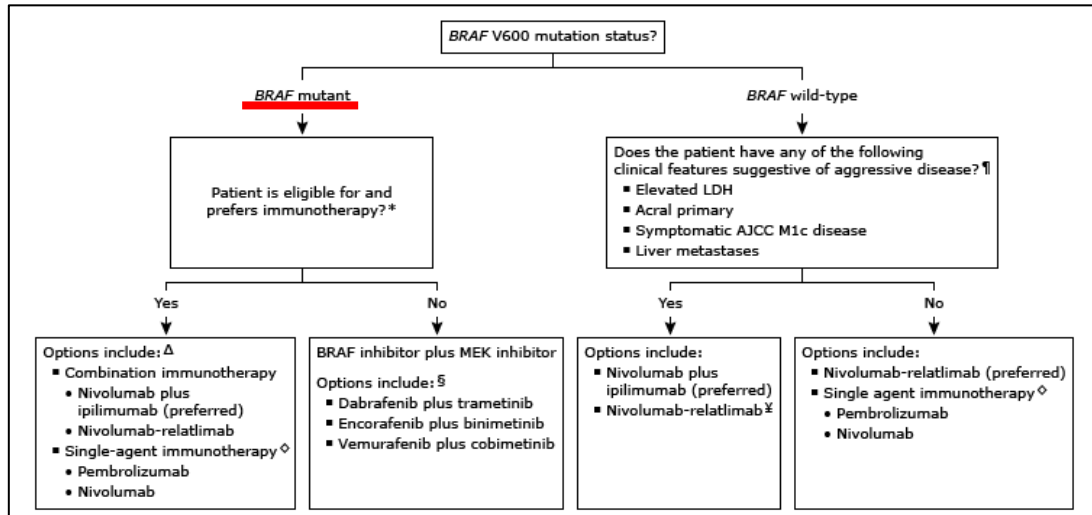
⁶ WHO. GLOBOCAN 2020. Cancer Today. [Internet] [citado 04 May 22]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>

1.1.3. Tratamiento

Tratamiento sistémico del melanoma metastásico con BRAF mutado⁷

Los pacientes con melanoma metastásico que albergan diferentes mutaciones BRAF V600 exhiben diversos grados de respuesta clínica a la terapia dirigida con BRAF más inhibidores de MEK, y los tumores BRAF V600E muestran tasas de respuesta más altas que aquellos con otras mutaciones V600.

El siguiente algoritmo propone el abordaje inicial del melanoma cutáneo metastásico extracraneal, en función a la presencia de la mutación BRAF:



⁷ UpToDate. Systemic treatment of metastatic melanoma with BRAF and other molecular alterations. Topic 15408 Version 123.0. [Internet] [actualizado 02 May 22, citado 04 May 22]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>

1.2. Descripción de la tecnología de interés^{8,9}

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

VEMURAFENIB	COBIMETINIB
Vemurafenib 240 mg Tableta Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico, inhibidor de proteínquinasa Código ATC: L01EC01	Cobimetinib 20 mg Tableta Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico, inhibidor de proteínquinasa Código ATC: L01EE02

1.2.2. Farmacodinamia

Mecanismo de acción:

VEMURAFENIB	COBIMETINIB
Vemurafenib es un inhibidor de la serina-treonina quinasa BRAF. Las mutaciones en el gen BRAF dan lugar a la activación de las proteínas BRAF, las cuales actúan promoviendo la proliferación celular en ausencia de los factores de crecimiento. Los datos preclínicos generados en las valoraciones bioquímicas demostraron que vemurafenib puede inhibir de forma potente las quinasas BRAF con mutaciones activadoras en el codón 600. Este efecto inhibitor ha sido confirmado en las valoraciones de fosforilación de ERK y de anti-proliferación celular utilizando líneas celulares de melanoma que expresan mutaciones V-600 del BRAF. En valoraciones celulares anti-proliferación, la concentración inhibitoria 50 (IC50) frente a las líneas celulares V600 mutadas (V600E, V600R, V600D y V600K) osciló entre 0,016 y 1,131 µM, mientras que la IC50 de las líneas celulares frente a los tipos nativos de BRAF fueron 12,06 y 14,32 µM, respectivamente.	Cobimetinib es un inhibidor reversible, selectivo, alostérico y oral que bloquea la ruta de las proteínquinas activadas por mitógenos (MAPK) dirigiéndose a la quinasa activada por mitógenos reguladora de la señal extracelular (MEK) 1 y MEK 2, lo que provoca una inhibición de la fosforilación de la quinasa reguladora de la señal extracelular (ERK) 1 y ERK 2. Por lo tanto, cobimetinib bloquea la proliferación de células inducida por la ruta de la MAPK mediante la inhibición de la señalización a nivel de MEK1/2. En los modelos preclínicos, la combinación de cobimetinib y vemurafenib mostró que mediante la acción simultánea sobre las proteínas BRAF V600 mutadas y las proteínas MEK en las células del melanoma, la combinación de los dos productos que inhiben la reactivación de la ruta MAPK a través de MEK1/2, provoca una mayor inhibición de la señalización intracelular y una disminución de la proliferación de las células tumorales.

1.2.3. Farmacocinética

	VEMURAFENIB	COBIMETINIB
Absorción	<ul style="list-style-type: none">Bd: 64%Tmáx: 4 horasLos alimentos aumentan la Bd	<ul style="list-style-type: none">Bd: 45.9%Tmáx: 2.4 horasLos alimentos no alteran la Bd

⁸ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica ZELBORAF 240 mg Tableta. Vemurafenib. [Internet] [actualizado 22 Set 16, citado 04 May 22]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>

⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica COTELLIC 20 mg Tableta. Cobimetinib. [Internet] [actualizado 25 Jun 20, citado 04 May 22]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>

Distribución	<ul style="list-style-type: none"> Vd: 91 L UP: >99% 	<ul style="list-style-type: none"> Vd: 806 L UP: 94.8%
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> Hepático: CYP3A4 (principal), conjugación (glucuronidación y glicosilación) 	<ul style="list-style-type: none"> Hepático: CYP3A4 y UGT2B7
Excreción	<ul style="list-style-type: none"> Biliar: 94% Clearance: 29.3 L/día T_{1/2}: 51.6 h 	<ul style="list-style-type: none"> Biliar: principal Clearance: 10.7 L/h T_{1/2}: 43.6 h

1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA ¹⁰	EMA ¹¹
VEMURAFENIB 240 MG TABLETA	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E - Tratamiento de pacientes con la enfermedad de Erdheim-Chester con mutación BRAF V600 	<ul style="list-style-type: none"> - En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 positiva
COBIMETINIB 20 MG TABLETA	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E o V600K, en combinación con vemurafenib 	<ul style="list-style-type: none"> - En combinación con vemurafenib para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con una mutación BRAF V600

En el Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó 01 registro sanitario vigente de Vemurafenib 240 mg Tableta y 01 registro sanitario vigente de Cobimetinib 20 mg Tableta¹².

1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

Vemurafenib y cobimetinib no se encuentran incluidos en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS¹³.

1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Vemurafenib y cobimetinib no se encuentran incluidos en el PNUME¹⁴.

¹⁰ Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. [Internet] [citado 05 May 22]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

¹¹ European Medicines Agency (EMA). Medicines. [Internet] [citado 05 May 22]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

¹² MINSA. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet] [citado 05 May 22]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

¹³ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd edition. 2021. [Internet] [citado 05 May 22]. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

¹⁴ MINSA. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud". Lima, 2018. Fecha de acceso 05 May 2022.

2. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes adultos con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600 positivo, el uso de vemurafenib o vemurafenib más cobimetinib en primera línea de tratamiento, en comparación con quimioterapia; ¿es más eficaz, seguro y mejora la calidad de vida?

Formulación PICO:

Población	Pacientes adultos con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600 positivo, sin tratamiento previo
Intervención	- Vemurafenib 960 mg c/12h VO - Vemurafenib 960 mg c/12h VO + cobimetinib 60 mg c/24h VO
Comparador	Dacarbazina Carboplatino + paclitaxel
Outcome (Desenlace)	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta objetiva Calidad de vida Eventos adversos

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. 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 Haynes¹⁵ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- 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)

¹⁵Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1.

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
 - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
 - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

Sumarios

- DYNAMED. Melanoma
- UPTODATE. Systemic treatment of metastatic melanoma with BRAF and other molecular alterations
- BEST PRACTICE. Melanoma

Guías de práctica clínica

Se encontraron 3 guías de práctica clínica

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)

Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

Se encontró cuatro ETS

- NICE (UK) -2 ETS-
- IECS
- IETSI

Revisiones sistemáticas

Tres revisiones sistemáticas

Estudios comparativos de eficacia/efectividad y seguridad

Dos ensayos controlados aleatorizados (ECA)

Tres estudios observacionales

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1 SUMARIOS

DYNAMED

Tratamiento del melanoma metastásico¹⁶

Para la enfermedad resecable:

- reseca, luego si no hay evidencia de enfermedad, observar (NCCN 2A) o tratar con nivolumab (NCCN 1) u otra terapia sistémica
- o, antes de la resección, tratar con terapia sistémica
 - pembrolizumab (NCCN 1)
 - nivolumab (NCCN 1)
 - nivolumab más ipilimumab (NCCN 1)
 - tratamiento combinado con inhibidores de BRAF/MEK:
 - dabrafenib más trametinib (NCCN 1)
 - vemurafenib más cobimetinib (NCCN 1)
 - encorafenib más binimetinib (NCCN 1)
 - si la combinación de inhibidores de BRAF/MEK está contraindicada, considere la monoterapia con dabrafenib o vemurafenib (NCCN 2A)
 - la opción alternativa es la terapia dirigida combinada y la terapia anti-PD1 si BRAF V600 está presente, como la adición de atezolizumab a vemurafenib y cobimetinib (NCCN 2A)
 - luego, si las imágenes no muestran progresión, reseca, o si las imágenes son positivas, tratar como enfermedad no resecable (NCCN 2A)

Para la enfermedad no resecable:

- si no hay metástasis cerebrales, considerar:
 - pembrolizumab (NCCN 1)
 - nivolumab (NCCN 1)
 - nivolumab más ipilimumab (NCCN 1)
 - tratamiento combinado con inhibidores de BRAF/MEK:
 - dabrafenib más trametinib (NCCN 1)
 - vemurafenib más cobimetinib (NCCN 1)
 - encorafenib más binimetinib (NCCN 1)
 - si la combinación de inhibidores de BRAF/MEK está contraindicada, considere la monoterapia con dabrafenib o vemurafenib (NCCN 2A)
 - la opción alternativa es la terapia dirigida combinada y la terapia anti-PD1 si BRAF V600 está presente, como la adición de atezolizumab a vemurafenib y cobimetinib (NCCN 2A)
- para lesiones extracraneales, considere la inyección intralesional con talimogene laherparepvec (T-VEC o TVEC, terapia viral oncolítica)
- resección paliativa y/o radioterapia para la enfermedad extracraneal sintomática
- cuidados paliativos/de apoyo
- si hay metástasis cerebrales positivas, considere una consulta multidisciplinaria más las mismas opciones de tratamiento para la metástasis sin metástasis cerebrales

¹⁶ DynaMed. Melanoma. Record No. T115302. [actualizado 04 Dic 18, citado 06 May 22]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T115302>

UPTODATE

Tratamiento sistémico para el melanoma metastásico con mutación BRAF V600¹⁷

Pacientes sin tratamiento previo:

- Recomendamos inmunoterapia combinada con inhibidores de puntos de control con nivolumab más ipilimumab en lugar de una terapia dirigida combinada con inhibidores de BRAF más MEK.
- El tratamiento inicial con inmunoterapia ofrece respuestas duraderas, beneficios de SG a largo plazo y una mayor supervivencia sin tratamiento. Por el contrario, mientras que la terapia dirigida inicialmente puede ofrecer una respuesta rápida al tratamiento, la duración de la respuesta es más limitada, y la mayoría de los pacientes con enfermedad mutante BRAF finalmente experimentan una progresión de la enfermedad después de la terapia dirigida inicial y requieren una terapia posterior. La inmunoterapia también es menos eficaz cuando se usa después de una terapia dirigida. Sin embargo, la terapia dirigida es la opción preferida para los pacientes que no son elegibles o rechazan la inmunoterapia.
- Para pacientes no tratados previamente que rechazan o no son elegibles para inmunoterapia, recomendamos la terapia dirigida con una combinación de inhibidores de BRAF más MEK, en lugar de cualquiera de los inhibidores como agente único. Tal terapia de combinación confiere un beneficio de supervivencia y es menos tóxica en comparación con la terapia dirigida de agente único.
- Tres combinaciones diferentes de inhibidores de BRAF más inhibidores de MEK están disponibles como terapia inicial:
 - Dabrafenib más trametinib
 - Encorafenib más binimetinib
 - Vemurafenib más cobimetinib
- Todas las combinaciones son opciones razonables, ya que no se compararon directamente en ensayos aleatorios, aunque todas parecen tener una eficacia similar. La elección entre estos regímenes se basa en múltiples factores, incluidos los sitios de enfermedad metastásica, la conveniencia del paciente y las toxicidades potenciales:
 - Para los pacientes con metástasis del SNC, ofrecemos dabrafenib más trametinib, ya que esta combinación se ha evaluado en ensayos clínicos que incluyen esta población de pacientes.
 - Se puede preferir encorafenib más binimetinib para comodidad del paciente, ya que esta combinación se puede tomar con o sin comidas y se puede almacenar a temperatura ambiente, a diferencia de la combinación de dabrafenib y trametinib, que requiere administración alrededor de las comidas y refrigeración para trametinib.
 - Vemurafenib más cobimetinib es menos preferido porque es la combinación con la mayoría de las toxicidades relacionadas con el tratamiento (p. ej., erupción cutánea, fotosensibilidad, diarrea y aumento de las enzimas hepáticas).

Pacientes con tratamiento previo:

- La elección del régimen de tratamiento está influenciada por la terapia previa y las toxicidades asociadas, el estado funcional del paciente y las comorbilidades, y la tolerancia del régimen propuesto.

¹⁷ UpToDate. Systemic treatment of metastatic melanoma with BRAF and other molecular alterations. Topic 15408 Version 123.0. [Internet] [actualizado 02 May 22, citado 06 May 22]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>

- Para los pacientes que recibieron previamente inmunoterapia combinada con nivolumab más ipilimumab, ofrecemos una terapia dirigida con una combinación de inhibidores de BRAF más MEK
- Para los pacientes que recibieron previamente inmunoterapia de agente único con un inhibidor de PD1 y siguen siendo elegibles para la inmunoterapia, ofrecemos la combinación de nivolumab más ipilimumab
- Para los pacientes tratados previamente con una combinación de BRAF más un inhibidor de MEK que recaen, las opciones incluyen inmunoterapia combinada con nivolumab más ipilimumab o inhibidores de PD1 como agente único
- Para pacientes que progresan tanto con inmunoterapia como con terapias dirigidas, los referimos a ensayos clínicos

BEST PRACTICE

Melanoma¹⁸

- Enfermedad avanzada irreseccable (estadio III – estadio V)
 - Primera línea: terapia sistémica
 - Opciones primarias:
 - nivolumab más ipilimumab
 - nivolumab
 - pembrolizumab
 - dabrafenib más trametinib
 - vemurafenib más cobimetinib
 - encorafenib más binimetinib
 - Terapia adjunta: tratamiento localizado de la metástasis
 - talimogene laherparepvec
 - Segunda línea:
 - Opciones primarias:
 - ipilimumab en monoterapia
 - Terapia adjunta: tratamiento localizado de la metástasis
 - talimogene laherparepvec
 - Tercera línea: quimioterapia
 - Opciones primarias:
 - dacarbazina
 - Terapia adjunta: tratamiento localizado de la metástasis
 - talimogene laherparepvec

4.2 Guías de Práctica Clínica

Recomendaciones del American Society of Clinical Oncology (ASCO) – 2020¹⁹

Tratamiento del melanoma cutáneo metastásico/irreseccable

- Para los pacientes con melanoma cutáneo no reseccable/metastásico de tipo salvaje BRAF, se deben ofrecer las siguientes opciones de tratamiento (sin ningún orden en particular): ipilimumab más nivolumab seguido de nivolumab O nivolumab O pembrolizumab. (Tipo: Basado en la evidencia, los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: Alta; Fuerza de la recomendación: Fuerte).
- Tras la progresión del tratamiento con anti-PD1, se puede ofrecer a los pacientes con melanoma cutáneo irreseccable/metastásico de tipo salvaje BRAF: ipilimumab o

¹⁸ Best Practice. Melanoma. [Internet] [actualizado 10 Feb 22, citado 06 Feb 22]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/>

¹⁹ Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2020 Nov 20;38(33):3947-3970. doi: 10.1200/JCO.20.00198.

regímenes que contengan ipilimumab. La terapia con Talimogene laherparepvec (T-VEC) puede ofrecerse a los pacientes con lesiones inyectables (Tipo: Consenso informal; Calidad de la evidencia: Sin evidencia; Fuerza de la recomendación: Débil)

- Para los pacientes con melanoma cutáneo no resecable/metastásico con mutación BRAF (V600), se deben ofrecer las siguientes opciones de tratamiento (sin ningún orden en particular): ipilimumab más nivolumab seguido de nivolumab O nivolumab O pembrolizumab O dabrafenib más trametinib O encorafenib más binimetinib O vemurafenib más cobimetinib. (Tipo: Basado en la evidencia, los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: Alta; Fuerza de la recomendación: Fuerte).
- Después de la progresión con la terapia anti-PD1 de primera línea, a los pacientes con melanoma cutáneo no resecable/metastásico con mutación de BRAF (V600) se les puede ofrecer una terapia combinada con inhibidores de BRAF/MEK, como se describe en la recomendación anterior. Del mismo modo, a los que han progresado después de la terapia de combinación de inhibidores de BRAF/MEK se les puede ofrecer la terapia anti-PD1. En cualquier caso, se puede ofrecer ipilimumab o regímenes que contengan ipilimumab en su lugar (Tipo: Consenso informal; Calidad de la evidencia: Baja; Fuerza de la recomendación: Débil).
- Para los pacientes con lesiones inyectadas (cutáneas/subcutáneas/nodales) no resecables que no son elegibles o no desean las terapias sistémicas recomendadas, se puede ofrecer T-VEC como terapia primaria (Tipo: Basado en la evidencia, los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: Moderada; Fuerza de la recomendación: Débil).

Recomendaciones de la European Society for Medical Oncology (ESMO) – 2020²⁰

Tratamiento del melanoma metastásico:

- Los pacientes a los que se les puede administrar la inmunoterapia durante los primeros meses deben ser considerados para la inmunoterapia en primer lugar, ya que puede proporcionar un control de la enfermedad a muy largo plazo incluso después de suspender el tratamiento. (Nivel de evidencia: IV; Fuerza de la recomendación: C)
- La combinación de la terapia dirigida con la terapia anti-PD1 no se recomienda fuera de ensayos clínicos. (Nivel de evidencia: II; Fuerza de la recomendación: E)
- En el caso de los pacientes con mutación de BRAF, melanoma metastásico y LDH elevada, el tratamiento de primera línea con ipilimumab más nivolumab suele ser preferible a los inhibidores de BRAF/MEK, dependiendo de la presencia de otros factores pronósticos adversos. Para los pacientes con LDH >1x y <2x LSN, la monoterapia con anti-PD1 es una opción adicional. (Nivel de evidencia: V; Fuerza de la recomendación: C).
- En el melanoma metastásico, el cambio a la inmunoterapia en ausencia de progresión de la enfermedad con terapia dirigida no debe considerarse de forma rutinaria fuera de los ensayos clínicos hasta que se disponga de evidencia adicional. (Nivel de evidencia: V; Fuerza de la recomendación: E)
- La progresión >6 meses después del tratamiento adyuvante puede volver a tratarse con el mismo agente o con una clase de agente alternativo. (Nivel de evidencia: IV; Fuerza de la recomendación: C)
- Los pacientes que progresaron después de la terapia dirigida como primera línea y la inmunoterapia como segunda línea pueden volver a ser tratados con la terapia dirigida. (Nivel de evidencia: IV; Fuerza de la recomendación: C)

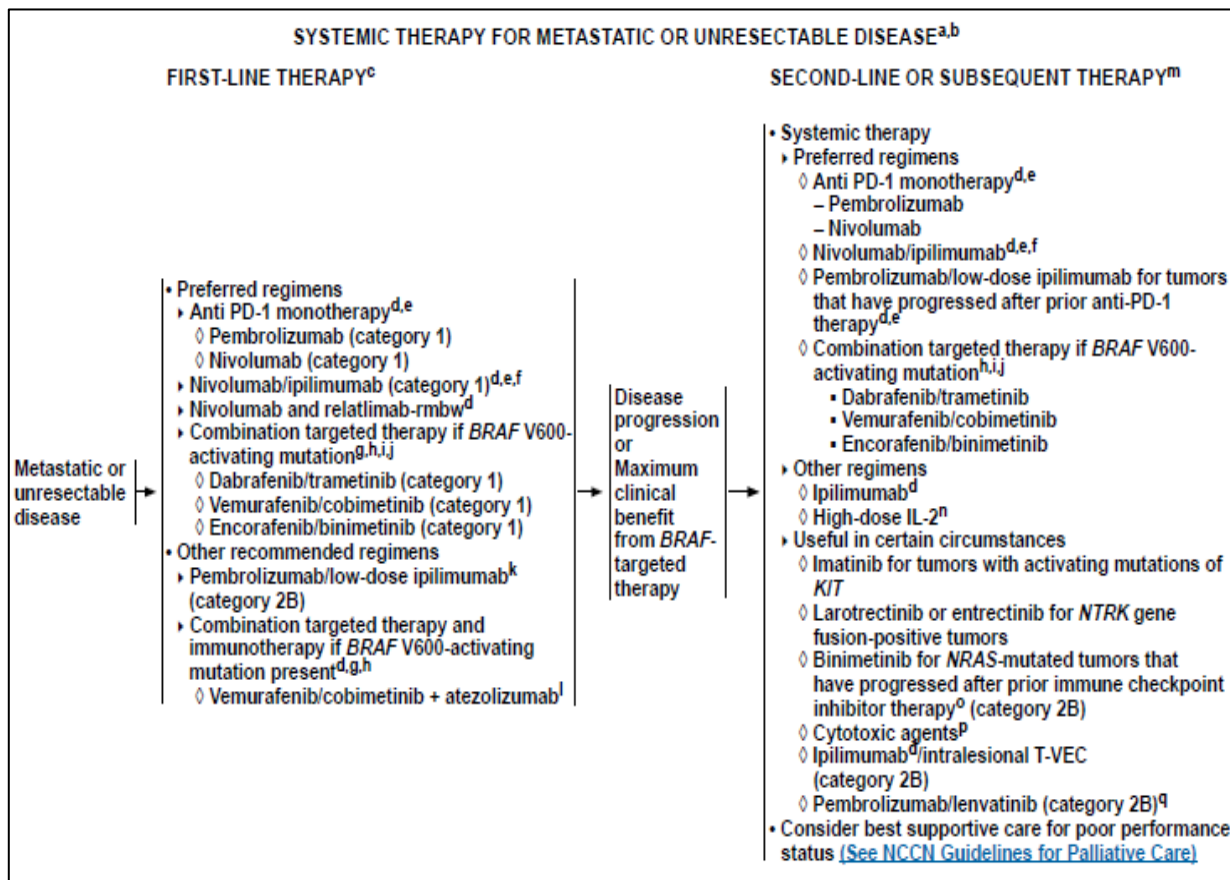
²⁰ Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, Lorigan P, van Akkooi A, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1435-1448. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.004. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32763453.

- Los pacientes tratados inicialmente con ipilimumab (inmunoterapia utilizada como primera línea y terapia dirigida como segunda línea) pueden beneficiarse de la terapia anti-PD1. No hay datos disponibles sobre la eficacia de ipilimumab más nivolumab en este contexto. (Nivel de evidencia: II; Fuerza de la recomendación: A)
- Los pacientes tratados inicialmente con terapia anti-PD1 (inmunoterapia utilizada como primera línea y terapia dirigida como segunda línea) podrían beneficiarse de los tratamientos basados en ipilimumab. (Nivel de evidencia: IV; Fuerza de la recomendación: C)

Adjuvant treatment	First-line metastatic Relapse on treatment or <6 months after completing adjuvant treatment		First-line metastatic Relapse >6 months after completing adjuvant treatment	
Anti-PD-1	BRAF mutated • Anti-BRAF/MEK • Ipilimumab + nivolumab • Ipilimumab	BRAF WT • Ipilimumab + nivolumab • Ipilimumab	BRAF mutated • Anti-BRAF/MEK • Ipilimumab + nivolumab • Anti-PD-1 • Ipilimumab	BRAF WT • Ipilimumab + nivolumab • Anti-PD-1 • Ipilimumab
Anti-BRAF/MEK	• Anti-PD-1 • Ipilimumab + nivolumab		• Ipilimumab + nivolumab • Anti-PD-1 • Anti-BRAF/MEK • Ipilimumab	

Recomendaciones del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2022²¹

Tratamiento del melanoma cutáneo metastásico



²¹ NCCN. Melanoma: Cutaneous. Version 3.2022. [Internet] [actualizado 11 Abr 22, citado 06 May 22]. Disponible en: <https://www.nccn.org/home>



5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

REINO UNIDO

Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma. NICE, 2015²²

El objetivo de este informe fue determinar la eficacia, seguridad y costo-efectividad de vemurafenib en el tratamiento del melanoma metastásico o localmente avanzado con mutación BRAF V600, en base a la información provista por la empresa farmacéutica y la información recopilada por el comité evaluador.

La información de eficacia se basa principalmente en el ensayo clínico BRIM-3, aleatorizado, controlado, de etiqueta abierta, multicéntrico que comparó vemurafenib (n=337) vs dacarbazina (n=338) en adultos con melanoma metastásico estadio IIIc o IV, con mutación BRAF V600, y sin tratamiento previo. La mediana de la edad fue 56 años en el grupo de vemurafenib y 52 años en el grupo de dacarbazina; el 68% de participantes tuvo ECOG 0 y el 90% tuvo la enfermedad en estadio IV. El desenlace primario cambio de SG a un resultado combinado de supervivencia (SG + SLP).

El fabricante presentó resultados basados en el corte de datos de febrero de 2012. Esto incluyó datos sobre el 34% de los pacientes que cambiaron de dacarbazina a vemurafenib y otros inhibidores de BRAF. Los resultados mostraron que el tratamiento con vemurafenib produjo un beneficio de SLP estadísticamente significativo (HR 0.38; IC95% 0.32-0.46; p<0.001) en comparación con dacarbazina. La mediana de SG fue de 13.6 meses en el grupo de vemurafenib y de 10.3 meses en el grupo de dacarbazina (HR sin censurar 0.76; IC95% 0.63-0.93; p<0.01).

Un total de 61 personas (18%) tratadas con vemurafenib experimentaron carcinoma escamoso cutáneo de grado 3, queratocantoma o ambos, y fueron tratadas con escisión simple. Los EA provocaron la modificación de la dosis o la interrupción del tratamiento en el 38% de los pacientes del grupo de vemurafenib y en el 16% de los que recibieron dacarbazina. Las razones más comunes para la modificación de la dosis fueron un EA o un ciclo perdido. Hubo más eventos adversos que llevaron a la interrupción en los pacientes tratados con vemurafenib que con dacarbazina (88 vs 15 pacientes).

En el análisis del fabricante, utilizando la fecha de corte de los datos de marzo de 2011, la razón de coste-efectividad incremental (ICER) de vemurafenib en comparación con dacarbazina fue de 56.410 libras por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado. Cuando se utilizó en su lugar la fecha de corte de los datos de octubre de 2011, la ICER aumentó a 75.489 libras por AVAC ganado. El fabricante también proporcionó análisis de escenarios adicionales que modelaron el impacto en la ICER de utilizar diferentes estimaciones de utilidad. cuando se seleccionaron los valores de utilidad de este estudio para la SLP (0.80) y la enfermedad progresada (0.76) y se aplicaron a vemurafenib y dacarbazina, la ICER descendió a 50.052 libras por AVAC ganado.

El comité evaluador consideró que el estudio BRIM-3 estaba bien diseñado y que las pruebas de eficacia presentadas por el fabricante eran pertinentes para el problema de decisión. El comité observó que los datos del estudio BRIM-3 demostraban una diferencia estadísticamente significativa tanto en la SG como en la SLP con vemurafenib respecto a dacarbazina en pacientes que no habían recibido tratamiento previo. Sin

²² NICE. Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma (TA269). Technology appraisal guidance. [Internet] [actualizado 01 Ene 15, citado 07 May 22]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta269



embargo, advirtió que la naturaleza a corto plazo de los resultados del estudio BRIM-3 y la heterogeneidad de la población de pacientes generaban una gran incertidumbre a la hora de proyectar los beneficios del tratamiento a largo plazo. La estimación de costo-efectividad del fabricante fue de 51.800 libras por AVAC ganado cuando se utilizó el corte de datos de febrero de 2012, y 44.400 libras si se utilizan los datos del ensayo de Bedikian para representar el brazo de dacarbazina; el comité estuvo de acuerdo con la estimación de la empresa.

El comité concluyó que vemurafenib está recomendada como opción para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 sólo si el fabricante proporciona vemurafenib con el descuento acordado en el plan de acceso para pacientes.

Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma. NICE, 2016²³

El objetivo de este informe fue determinar la eficacia, seguridad y costo-efectividad de cobimetinib en combinación con vemurafenib en el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) con mutación BRAF V600, en base a la información provista por el fabricante y la información recopilada por el comité evaluador.

El comité observó que las personas con melanoma avanzado con mutación BRAF V600 pueden recibir un agente de inmunoterapia (ipilimumab, pembrolizumab o nivolumab) o un inhibidor de BRAF dirigido (vemurafenib o dabrafenib). El experto clínico afirmó que alrededor del 70% de las personas con mutación BRAF V600 reciben inmunoterapia de primera línea debido al beneficio a largo plazo que se ha demostrado en los ensayos. Los inhibidores de BRAF suelen utilizarse en primera línea sólo en personas con enfermedad de rápida progresión, alta carga de enfermedad o niveles elevados de LDH, cuando se necesita un inicio de acción rápido. Se considera que los inhibidores de BRAF son igualmente eficaces si se administran antes o después de la inmunoterapia. El comité concluyó que la mayoría de las personas con melanoma con mutación BRAF V600 recibirían una terapia dirigida en algún momento de su tratamiento.

Además, el experto clínico afirmó que se considera que los dos comparadores vemurafenib y dabrafenib tienen una eficacia clínica similar, pero que algunas personas experimentarían reacciones adversas con cualquiera de los dos fármacos. El experto clínico señaló que la fotosensibilidad y las erupciones cutáneas son más comunes con vemurafenib que con dabrafenib, por lo que dabrafenib tiende a prescribirse con más frecuencia, aunque el experto clínico también afirmó que las fiebres son menos comunes con vemurafenib que con dabrafenib. El comité observó que NICE recomendó recientemente otro tratamiento combinado (trametinib más dabrafenib), que tiene un mecanismo de acción similar al de cobimetinib más vemurafenib. Sin embargo, señaló que la guía final aún no se había publicado y que esta combinación de tratamiento no podía considerarse una práctica establecida. El experto clínico afirmó que, si el NHS financiara de forma rutinaria una combinación de un inhibidor de BRAF más un inhibidor de MEK, sería preferible a la monoterapia con un inhibidor de BRAF, debido a la mayor supervivencia demostrada en los ensayos. El comité concluyó que los comparadores del ámbito de aplicación publicado por el NICE eran adecuados para su toma de decisiones.

²³ NICE. Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma (TA414). Technology appraisal guidance. [Internet] [actualizado 26 Oct 16, citado 07 May 22]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta269



La información de eficacia se basa principalmente en el ensayo clínico CoBRIM que compara cobimetinib más vemurafenib vs vemurafenib más placebo. El comité observó que la mayoría de los pacientes de coBRIM no habían recibido previamente un agente de inmunoterapia, y en este sentido la población de coBRIM era diferente a la población que recibiría cobimetinib más vemurafenib en la práctica clínica en Inglaterra. Sin embargo, el comité tuvo en cuenta los comentarios del experto clínico de que no se espera que la eficacia clínica de cobimetinib más vemurafenib difiera si se toma antes o después de un agente de inmunoterapia. Por lo tanto, se consideró que los resultados de eficacia de cobimetinib son generalizables al melanoma que ha sido tratado o no con inmunoterapia.

El comité examinó los resultados de coBRIM y observó que la combinación de cobimetinib más vemurafenib aumentó la SG en 4.9 meses en comparación con vemurafenib solo (mediana de SG: 22.3 meses vs 17.4 meses). El comité concluyó que cobimetinib más vemurafenib es clínicamente eficaz en comparación con vemurafenib solo. La farmacéutica presentó un meta-análisis con comparaciones indirectas entre cobimetinib más vemurafenib y dabrafenib solo; la eficacia clínica relativa de cobimetinib más vemurafenib en comparación con dabrafenib era incierta porque ningún ensayo había comparado directamente estas opciones de tratamiento. Sin embargo, se esperaba que la eficacia clínica relativa de cobimetinib más vemurafenib en comparación con dabrafenib fuera similar a la eficacia clínica de cobimetinib más vemurafenib en comparación con vemurafenib, ya que el comité había oído que las monoterapias de vemurafenib y dabrafenib se consideran de eficacia clínica similar.

El comité prefirió los supuestos de cobimetinib más vemurafenib en comparación con vemurafenib solo, y pensó que los datos clínicos utilizados para informar de estos supuestos en la modelización eran robustos. Las estimaciones de coste-efectividad proporcionadas por la empresa y el comité utilizaron los precios de lista de ambos fármacos o utilizaron los precios del plan de acceso de los pacientes para vemurafenib y dabrafenib; estas estimaciones produjeron ICERs que superaban las 100.000 libras por AVAC ganado. Esto está muy por encima del rango que normalmente se considera un uso rentable de los recursos del NHS. La empresa ya proporciona vemurafenib al NHS a un precio reducido como parte de un plan de acceso de los pacientes, pero no se ha acordado ningún plan de acceso de los pacientes a cobimetinib en combinación con vemurafenib con el Departamento de Salud para la evaluación actual.

El comité concluyó que cobimetinib en combinación con vemurafenib no está recomendado para el tratamiento del melanoma irsecable o metastásico en adultos con mutación BRAF V600 dado que no es costo-efectivo para los recursos del NHS.

ARGENTINA

Vemurafenib en combinación con cobimetinib en melanoma avanzada. IECS, 2017²⁴

El objetivo de este informe fue evaluar la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de vemurafenib en combinación con cobimetinib en melanoma avanzado sin tratamiento previo. Los autores incluyeron 01 ECA, 02 MA, 04 GPC, 01 ETS y 13 documentos referentes a políticas de cobertura de distintos países.

En el ensayo clínico CoBRIM, luego de una mediana de tiempo de seguimiento de 14.2 meses, la SG fue de 22.3 meses en el grupo de vemurafenib/cobimetinib vs 17.4 meses

²⁴ IECS. Vemurafenib en combinación con cobimetinib en melanoma avanzada. Informe de Respuesta Rápida N° 581. [Internet] [actualizado Ago 17, citado 07 May 22]. Disponible en: www.iecs.org.ar

en el grupo de vemurafenib solo (HR 0.70; IC95% 0.55-0.90; $p < 0.01$). La SLP fue mayor en el grupo de tratamiento combinado (12.3 meses vs 7.2 meses; HR 0.58; IC95% 0.46-0.72; $p < 0.01$); el perfil de seguridad para vemurafenib y cobimetinib fue tolerable.

En un meta-análisis de comparaciones indirectas se observó que no hubo diferencia estadística en la SG al comparar vemurafenib+cobimetinib con dabrafenib+trametinib (HR 0.94, IC95% 0.68-1.30), tampoco hubo diferencia en la SLP (HR 1.05; IC95% 0.79-1.40); los EA graves (RR 0.71; IC95% 0.60-0.85) y la interrupción o modificación del tratamiento (RR 0.77; IC95% 0.60-0.99) fueron levemente menores con dabrafenib+trametinib. Otro meta-análisis incluyó 15 ECA y evidenció que los inhibidores de BRAF/MEK no mostraron mayor o menor eficacia en la SG al compararlos con anti-PD1 (HR 1.02; IC95% 0.72-1.45), pero fueron superiores al compararlos con QT (HR 2.08; IC95% 1.59-2.71), ipilimumab (HR 1.76; IC95% 1.29-2.40) o inhibidores de BRAF solos (HR 0.69; IC95% 0.59-0.82); también mostraron mayor eficacia en la SLP a diferencia de las otras terapias.

Las GPC incluidas recomiendan vemurafenib+cobimetinib como una alternativa de tratamiento en primera o segunda línea. Una ETS española determinó que la eficacia de vemurafenib+cobimetinib es superior a vemurafenib sola, pero resalta que debe calcularse la ICER para recomendar su uso. NICE no recomienda su uso por no ser costo-efectivo; mientras que CADTH recomienda su cobertura solo si el costo se reduce al margen de costo-efectividad; y en Argentina, cobimetinib no se encuentra incorporado a los mecanismos de cobertura estatal.

Los autores concluyen que hay evidencia de moderada calidad que sustenta el uso de vemurafenib+cobimetinib como primera línea de tratamiento en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600, sin embargo, se condiciona su financiación pública o privada solo después de alcanzar un acuerdo en el precio de venta.

PERÚ

El IETSI-EsSalud ha elaborado informes de ETS sobre vemurafenib solo (2017) o en combinación con cobimetinib (2020) en el melanoma metastásico o irresecable con mutación BRAF V600 que progresa al uso con nivolumab o quimioterapia. En ambos informes no se aprueba el uso de estos agentes en la segunda línea de tratamiento.

Eficacia y seguridad de vemurafenib más cobimetinib para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma maligno avanzado o metastásico, con mutación BRAF V600E, inoperable y con ECOG 0-1. IETSI, 2021²⁵

El objetivo de este informe fue evaluar la eficacia y seguridad de vemurafenib+cobimetinib, comparado con nivolumab o quimioterapia, para el tratamiento de melanoma maligno avanzado o metastásico, con mutación BRAF V600E, irresecable y con ECOG 0-1. Para la evaluación de la evidencia científica incluyeron 05 GPC, 03 ETS y 02 RS-MA.

Cuatro GPC (NCCN, ASCO, CCA y ESMO) recomiendan nivolumab o vemurafenib+cobimetinib como primera línea de tratamiento, solo la GPC de SIGN recomienda nivolumab. Las 03 ETS tienen conclusiones diferentes, NICE no recomienda el uso de vemurafenib+cobimetinib por no ser costo-efectivo; CADTH

²⁵ IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de vemurafenib más cobimetinib para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma maligno avanzado o metastásico, con mutación BRAF V600E, inoperable y con ECOG 0-1. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 041-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021

recomienda su uso solo si se reduce el costo para que resulte una medida costo-efectiva; e IQWiG concluye que existe beneficio adicional a favor de vemurafenib+cobimetinib, pero la información sobre EA presenta limitaciones importantes.

Ambos MA comparan indirectamente vemurafenib+cobimetinib vs QT, y solo 01 MA compara vemurafenib+cobimetinib vs nivolumab. Los resultados sugieren que vemurafenib+cobimetinib sería similar a nivolumab en relación a la SG e incidencia de EA. Además, ambos MA sugieren que vemurafenib+cobimetinib sería superior a QT en relación a la SG y EA. En ambos MA, no se pudo estimar la calidad de vida por la heterogeneidad de los resultados primarios ya que las poblaciones de los ECA no fueron comparables (pacientes sin/con mutación BRAF V600, primera/segunda línea). Debido a estas limitaciones, hay incertidumbre en la comparación de vemurafenib+cobimetinib vs nivolumab en la primera línea de tratamiento, considerando además que, los MAR sugieren que no hay diferencia estadística en la SG y EA.

Los evaluadores concluyeron que, dada la incertidumbre en la relación riesgo-beneficio con vemurafenib+cobimetinib, en comparación con nivolumab o quimioterapia, la aprobación de vemurafenib+cobimetinib no sería una decisión costo-oportuna, tomando en cuenta la disponibilidad de un tratamiento eficaz y seguro como nivolumab, por lo tanto, no se aprobó su uso para la condición clínica solicitada.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis

Zoratti y col. (2019)²⁶ realizaron una revisión sistemática con meta-análisis en red con el objetivo de comparar las opciones de tratamiento (inmunoterapia y terapia dirigida) en pacientes con melanoma avanzado con mutación BRAF sin tratamiento previo.

Medidas de resultado primarias

- Sobrevida global
- Sobrevida libre de progresión

Se seleccionaron 25 publicaciones basadas en 15 ensayos clínicos que fueron recopilados hasta noviembre de 2018; estas reportaron datos de 13 tratamientos, para las comparaciones del MAR se consideró que la monoterapia con nivolumab o pembrolizumab fueron equivalentes.

En relación a la SG, se observa que hubo diferencia estadística en las comparaciones que incluyeron vemurafenib o vemurafenib+cobimetinib:

- Vemurafenib vs dacarbazina (HR 0.80; IC95% 0.67-0.97)
- Vemurafenib+cobimetinib vs dacarbazina (HR 0.56; IC95% 0.41-0.77)
- Vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib (HR 0.68; IC95% 0.52-0.87)
- Vemurafenib vs nivolumab/pembrolizumab (HR 1.74; IC95% 1.28-2.37)

No hubo diferencia significativa al comparar vemurafenib+cobimetinib vs nivolumab/pembrolizumab (HR 1.22; IC95% 0.82-1.82). Nivolumab+ipilimumab fue probablemente la opción preferida (SUCRA 98.1), mientras que dacarbazina fue la menos favorable (SUCRA 5.5).

²⁶ Zoratti MJ, Devji T, Levine O, Thabane L, Xie F. Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma. *Cancer Treat Rev.* 2019 Mar;74:43-48. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.02.001. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30798169.

Respecto a la SLP, se observa que hubo diferencia estadística en las comparaciones que incluyeron vemurafenib o vemurafenib+cobimetinib:

- Vemurafenib vs dacarbazina (HR 0.38; IC95% 0.32-0.45)
- Vemurafenib+cobimetinib vs dacarbazina (HR 0.22; IC95% 0.17-0.29)
- Vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib (HR 0.58; IC95% 0.46-0.72)
- Vemurafenib+cobimetinib vs nivolumab/pembrolizumab vs (HR 0.53; IC95% 0.37-0.76)

No hubo diferencia significativa al comparar vemurafenib vs nivolumab/pembrolizumab (HR 0.92; IC95% 0.68-1.23). Dabrafenib+trametinib (SUCRA 94.1) y vemurafenib+cobimetinib (SUCRA 92.1) fueron probablemente las opciones preferidas.

Los autores manifiestan que los pacientes incluidos en los ensayos de inhibidores del punto de control inmunitario pueden haber sido seleccionados por una enfermedad más indolente, lo que limita la generalización de los resultados en la población con mutación BRAF; el análisis se basó en los efectos relativos del tratamiento estimados en el HR constante en lugar de variable en el tiempo, los autores sugieren que se deben considerar las limitaciones de este enfoque, como la necesidad de asumir riesgos proporcionales.

Ascierto y col. (2020)²⁷ realizaron una revisión sistemática con el objetivo de identificar los subgrupos de pacientes con distintos resultados de SG post progresión (GSpp), e investigar el impacto del tratamiento inicial asignado (cobimetinib+vemurafenib, vemurafenib o dacarbazina) y el primer tratamiento posterior a la progresión en la SGpp en pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF V600.

Medidas de resultado primarias

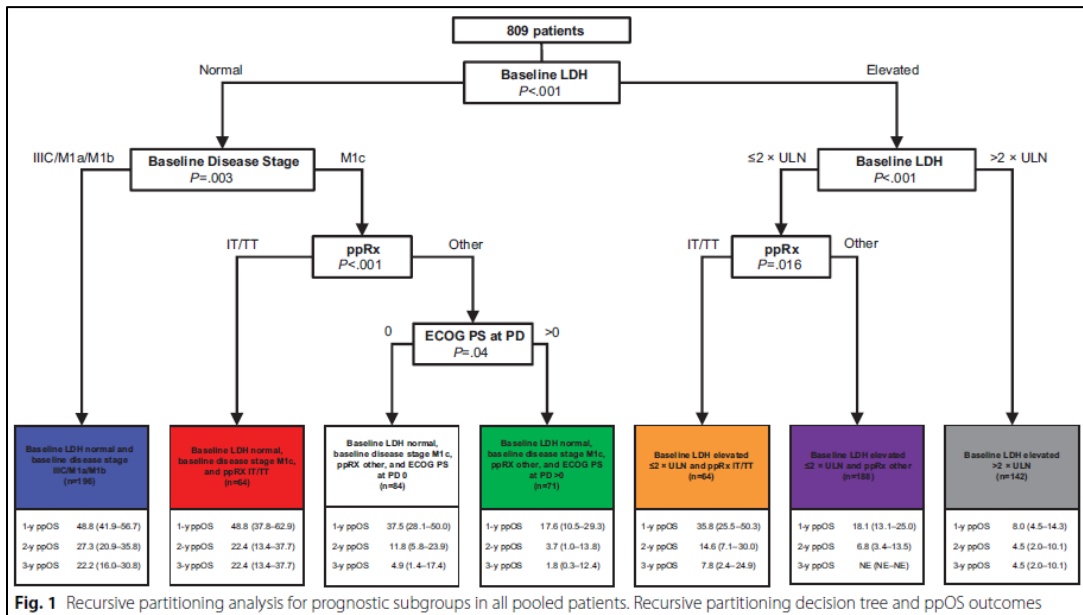
- Sobrevida global post progresión

Se incluyeron 04 ECAs: BRIM-2 (vemurafenib vs placebo, con tratamiento previo); BRIM-3 (vemurafenib vs dacarbazina, sin tratamiento previo); BRIM-7 (vemurafenib+cobimetinib en diferentes dosis, con y sin tratamiento previo, para el análisis se incluyó solo pacientes sin tratamiento previo) y coBRIM (vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib, sin tratamiento previo). La SGpp se definió como el tiempo desde la primera progresión de la enfermedad hasta la muerte por cualquier causa, el método usado para la clasificación pronóstica fue el análisis de partición recursiva (APR).

A la fecha de corte de cada estudio, se registraron 1,004 pacientes con progresión de la enfermedad, excluyendo aquellos con información incompleta, se incluyó 809 pacientes para el APR. La mediana de tiempo de seguimiento de la SGpp fue 5.4 meses (RIC 2.2-12.5). En el APR se identificó que la LDH basal, estadio basal de la enfermedad, ECOG basal y el primer tratamiento post progresión (inmunoterapia o terapia dirigida) fueron factores pronósticos de SGpp, produciendo siete grupos con diferentes resultados. El tratamiento inicial con vemurafenib+cobimetinib, vemurafenib o dacarbazina no fue identificado como un factor pronóstico de la SGpp, tampoco otros primeros tratamientos post progresión. Cabe resaltar que, en general, el 20.1% de pacientes que progresaron al tratamiento de primera línea, recibieron inmunoterapia como tratamiento post progresión, mientras que el tratamiento con terapia dirigida representó el 5.8%.

A continuación, se observa el árbol de decisión del APR:

²⁷ Ascierto PA, Ribas A, Larkin J, McArthur GA, Lewis KD, Hauschild A, et al. Impact of initial treatment and prognostic factors on postprogression survival in BRAF-mutated metastatic melanoma treated with dacarbazine or vemurafenib ± cobimetinib: a pooled analysis of four clinical trials. *J Transl Med.* 2020 Aug 3;18(1):294. doi: 10.1186/s12967-020-02458-x

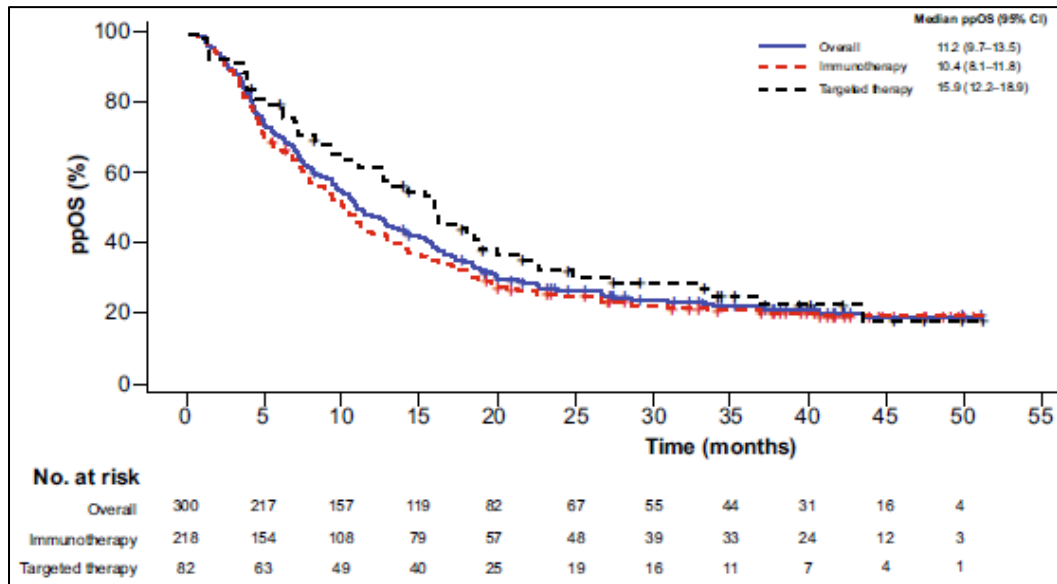


- Fig. 1** Recursive partitioning analysis for prognostic subgroups in all pooled patients. Recursive partitioning decision tree and ppOS outcomes
- Los resultados de SGpp en relación al tratamiento inicial recibido, muestran:
- El mayor beneficio se observa en los subgrupos con LDH normal, tanto en los pacientes con estadio basal I1IC, M1a y M1b (mediana 11.2 meses; tasa de supervivencia post progresión a los 3 años 23.1%), así como en los pacientes con estadio basal M1c que hayan recibido como primer tratamiento post progresión inmunoterapia o terapia dirigida (12.2 meses; 23.4%).
 - Al considerar el tratamiento inicial, resalta que los pacientes que tuvieron estadio basal I1IC, M1a y M1b e iniciaron con dacarbazina, presentaron mayor tiempo de SGpp (mediana 13.3 meses) en comparación a los otros tratamientos iniciales.
 - En tanto, los pacientes que tuvieron estadio basal M1c, recibieron inmunoterapia o terapia dirigida post progresión, e iniciaron con vemurafenib+cobimetinib, presentaron mayor tiempo de SGpp (mediana 14.4 meses) en comparación a los otros tratamientos iniciales.

Table 2 Postprogression overall survival among all pooled patients and by treatment cohort according to prognostic subgroup

Prognostic subgroup	All patients			Cobimetinib + vemurafenib			Vemurafenib monotherapy			Dacarbazine		
	N (events)	ppOS, median, mo (95% CI)	3-year ppOS, % (95% CI)	N (events)	ppOS, median, mo (95% CI)	3-year ppOS, % (95% CI)	N (events)	ppOS, median, mo (95% CI)	3-year ppOS, % (95% CI)	N (events)	ppOS, median, mo (95% CI)	3-year ppOS, % (95% CI)
Normal LDH + stage I1IC/M1a/M1b	240 (170)	11.2 (9.7–14.0)	23.1 (17.3–28.9)	41 (28)	10.5 (5.8–18.2)	23.1 (8.8–37.5)	129 (88)	10.6 (7.1–14.9)	23.8 (15.5–32.1)	70 (54)	13.3 (10.2–17.5)	22.8 (12.6–32.9)
Normal LDH + stage M1c + ppRx IT/TT	98 (74)	12.2 (10.3–16.1)	23.4 (14.5–32.3)	21 (14)	14.4 (6.9–33.1)	21.7 (0.0–44.2)	50 (39)	12.4 (10.3–18.4)	22.3 (10.3–34.3)	27 (21)	11.8 (8.5–18.4)	24.7 (7.8–41.1)
Normal LDH + stage M1c + ppRx other + ECOG PS at PD ≤0	87 (72)	8.2 (6.0–10.6)	6.8 (0.7–13.0)	19 (13)	8.5 (3.2–21.4)	8.6 (0.0–24.4)	53 (45)	7.7 (5.5–13.2)	6.0 (0.0–13.6)	15 (14)	8.1 (5.8–14.1)	6.7 (0.0–19.3)
Normal LDH + stage M1c + ppRx other + ECOG PS at PD >0	77 (71)	3.6 (2.6–4.6)	4.5 (0.0–9.4)	11 (10)	3.2 (1.3–5.4)	0.0 (0.0–0.0)	45 (41)	4.1 (3.2–6.2)	5.7 (0.0–13.0)	21 (20)	3.0 (1.6–8.3)	4.8 (0.0–13.9)
Elevated LDH (≤2 x ULN) + ppRx IT/TT	79 (67)	8.1 (6.7–12.9)	11.4 (3.7–19.2)	19 (17)	9.2 (3.4–17.1)	10.5 (0.0–24.3)	42 (34)	9.6 (7.0–17.2)	14.1 (2.8–25.5)	18 (16)	6.6 (4.3–15.3)	11.1 (0.0–25.6)
Elevated LDH (≤2 x ULN) + ppRx other	214 (186)	4.2 (3.5–5.0)	5.0 (1.1–8.8)	44 (35)	5.5 (4.1–11.9)	8.4 (0.0–18.9)	113 (95)	4.1 (2.9–4.9)	8.6 (2.8–14.3)	57 (56)	4.0 (3.0–5.4)	0.0 (0.0–0.0)
Elevated LDH (>2 x ULN)	160 (150)	2.3 (1.8–2.7)	2.7 (0.0–5.5)	33 (29)	2.4 (1.5–3.6)	NE (NE–NE)	93 (89)	2.4 (1.8–3.0)	2.5 (0.0–5.8)	34 (32)	1.8 (1.2–3.3)	NE (NE–NE)

Al analizar el impacto del primer tratamiento post progresión sobre la SGpp se observó que la mediana de SGpp en pacientes que recibieron inmunoterapia fue 10.4 meses (IC95% 8.1-11.8), en comparación con los 15.9 meses (IC95% 12.2-18.9) que aportó el tratamiento con terapia dirigida. La tasa de supervivencia post progresión a los 3 años fue 21.1% con inmunoterapia y 25.4% con terapia dirigida, respectivamente.



Los autores consideraron dentro de las limitaciones la naturaleza retrospectiva del análisis exploratorio, además, el conjunto de datos agrupados incluyó a pacientes inscritos en estudios no aleatorios y la asignación original del tratamiento pudo estar sujeta a un sesgo de selección.

Adicionalmente, la elección de los tratamientos post progresión no fue aleatoria ni estuvo dictada por los protocolos de los estudios y pudo haber estado influenciada de manera no uniforme por los cambios en el acceso a los nuevos tratamientos a lo largo del periodo de tiempo aproximado de 8 años en el que se realizaron los estudios incluidos.

6.2 Ensayos clínicos aleatorizados

Chapman y col. (2017)²⁸ presentaron los resultados finales del ensayo clínico BRIM-3, incluyendo el análisis de supervivencia a los 3 y 4 años de seguimiento.

BRIM-3 es un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, de etiqueta abierta, multicéntrico, controlado con agente activo, que comparó la eficacia y seguridad de vemurafenib vs dacarbazina en pacientes con melanoma irresecable estadio IIIc-IV con mutación BRAF V600 sin tratamiento previo, con una esperanza de vida ≥ 3 meses, ECOG 0-1, adecuada función hematológica, hepática y renal. Entre enero-2010 y diciembre-2010 se enrolaron 675 pacientes (vemurafenib, $n=337$; dacarbazina, $n=338$), las características basales estuvieron balanceadas al inicio del estudio.

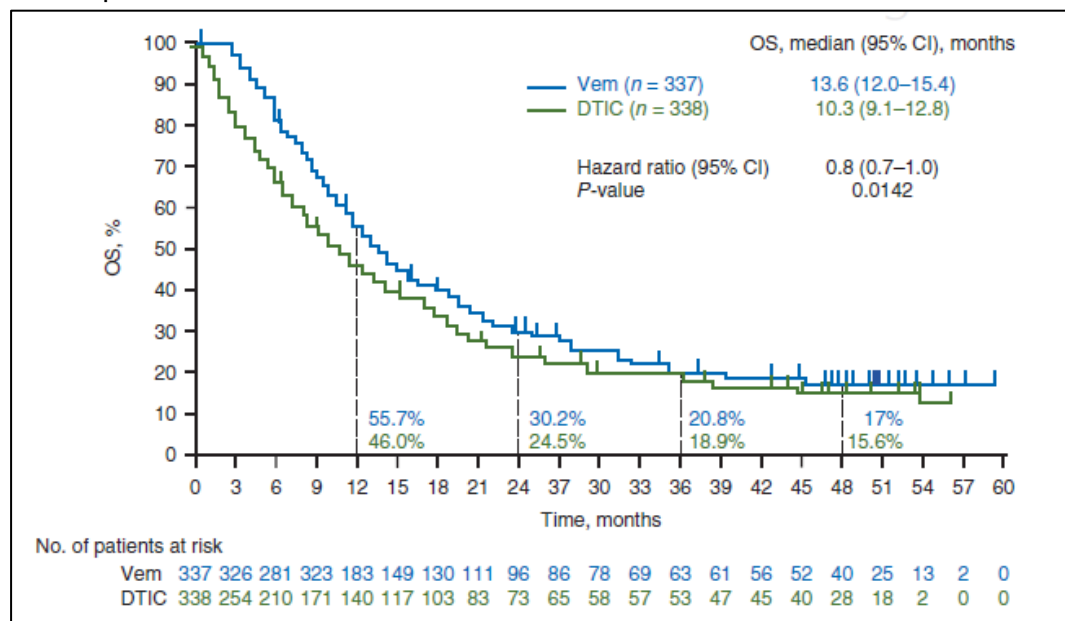
A la fecha del bloqueo de datos (14 Ago 2015), todos los pacientes de ambos grupos discontinuaron el tratamiento, principalmente por progresión de la enfermedad. La mediana del tiempo de seguimiento en la población por intención a tratar fue de 13.4 meses (0.4-59.6) en el grupo de vemurafenib vs 9.2 meses (0-56.2) en el grupo de

²⁸ Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Ribas A, Hogg D, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol.* 2017 Oct 1;28(10):2581-2587. doi: 10.1093/annonc/mdx339. PMID: 28961848; PMCID: PMC5834156.

dacarbazina. Entre los pacientes que no fallecieron a la fecha de corte (vemurafenib, n=66; dacarbazina, n=79), la mediana de tiempo de seguimiento fue 49.9 meses vs 42.8 meses. Un total de 84/338 pacientes cruzaron del grupo de dacarbazina al tratamiento con vemurafenib; en general, 51% del grupo de dacarbazina y el 52% del grupo de vemurafenib recibieron una terapia subsecuente, principalmente ipilimumab (26% y 28%).

A la fecha de corte, fallecieron 271 pacientes del grupo de vemurafenib y 259 del grupo de dacarbazina; en la población por intención a tratar, la mediana de SG de vemurafenib fue mayor a la de dacarbazina, con o sin la censura de los pacientes que cruzaron de grupo:

- al considerar el cruzamiento censurado, se observó la mediana de SG con vemurafenib 13.6 meses (IC95% 12.0-15.4) vs 9.7 meses (IC95% 7.9-12.8) con dacarbazina (HR 0.81; IC95% 0.7-1.0; p=0.03);
- al no censurar el cruzamiento se observó que la mediana de SG con vemurafenib fue 13.6 meses (IC95% 12.0-15.4) vs 10.3 meses (9.1-12.8) con dacarbazina (HR 0.81; IC95% 0.7-1.0; p=0.01). La tasa de supervivencia a los 1, 2, 3 y 4 años de seguimiento fue 55.7%, 30.2%, 20.8% y 17.0% con vemurafenib; y 46.0%, 24.5%, 18.9% y 15.6% con dacarbazina, respectivamente.



Limitaciones del ensayo clínico:

- El estudio BRIM-3 se completó para agosto de 2015, en el último análisis de SG se demostró que vemurafenib prolonga ligeramente la mediana de SG en comparación con dacarbazina, sin embargo, la estimación del IC del HR cruza por el valor nulo, restándole contundencia estadística (HR 0.81; IC95% 0.7-1.0).
- En el análisis por subgrupos se estima un HR con IC a favor de vemurafenib, pero tendría que considerarse el uso en pacientes con características muy específicas (edad ≥ 65 años, LDH basal elevado, ECOG 1, sin tratamiento adyuvante), limitando la validez externa.
- El diseño de etiqueta abierta, el cruzamiento de grupo y los tratamientos posteriores, pueden alterar los resultados de SG en ambos grupos. Los autores

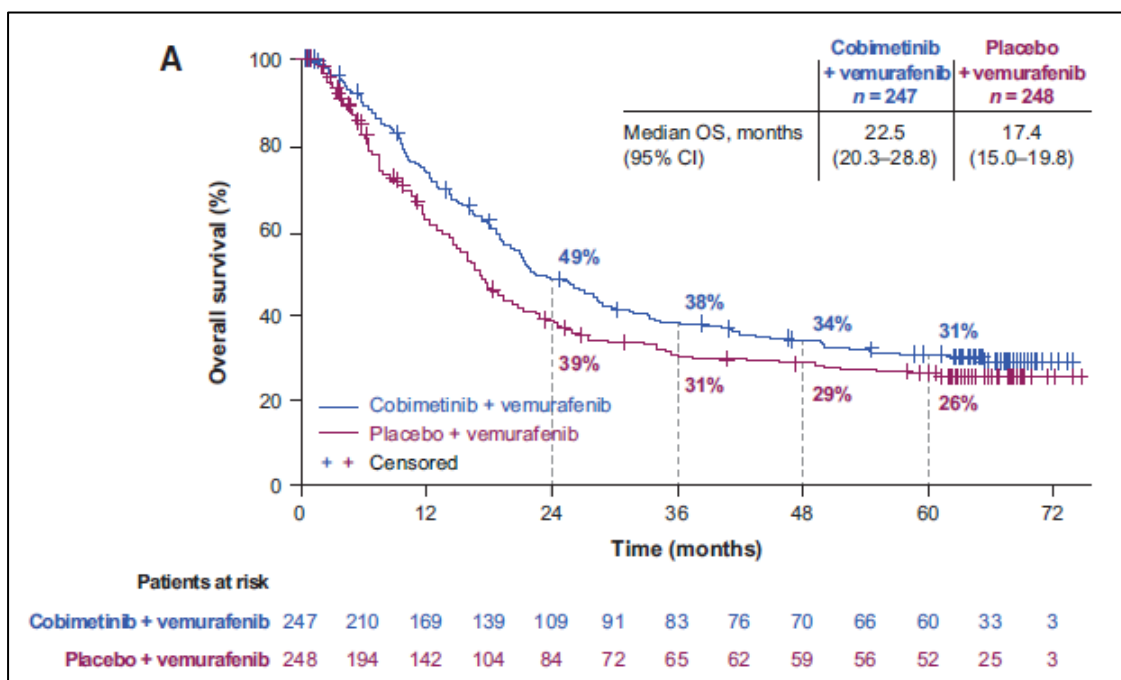
analizaron la influencia de censurar o no el cruzamiento, encontrando resultados similares.

Ascierto y col. (2021)²⁹ reportaron el seguimiento a largo plazo del estudio coBRIM, con al menos 5 años de seguimiento desde la aleatorización del último paciente.

CoBRIM es un ensayo clínico aleatorizado, de fase 3, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, que comparó la eficacia y seguridad de vemurafenib más cobimetinib vs vemurafenib más placebo en pacientes con melanoma irsecable estadio IIIC-IV con mutación BRAF V600 sin tratamiento previo, ECOG 0-1, adecuada función hematológica, hepática, renal y cardíaca. Entre enero-2013 y enero-2014, se enrolaron 495 pacientes, 247 en el grupo de vemurafenib+cobimetinib y 248 en el grupo de vemurafenib + placebo.

A la fecha de corte (21 Jul 2019), la mediana de tiempo de seguimiento en el grupo de tratamiento combinado fue 21.2 meses (RIC 10.4-59.0) vs 16.6 meses (RIC 7.3-42.5) con vemurafenib solo. La principal causa de discontinuación de tratamiento fue la progresión de la enfermedad (58% vs 76%), seguido de los eventos adversos (17% vs 9%); los tratamientos posteriores a la progresión incluyeron inmunoterapia (34% vs 41%), terapia dirigida (16% vs 18%) y quimioterapia (14% vs 16%).

Respecto a la SG, a la fecha de corte, fallecieron el 64% del grupo de tratamiento combinado y el 67% del grupo de vemurafenib solo; la mediana de SG con el tratamiento combinado fue 22.5 meses (IC95% 20.3-28.8) vs 17.4 meses (IC95% 15.0-19.8) con vemurafenib solo (HR 0.80, IC95% 0.64-0.99). Las tasas de supervivencia 38% vs 31% en el tercer año, 34% vs 29% en el cuarto año, y de 31% vs 26% en el quinto año. En el análisis por subgrupos se observa que la significancia estadística del beneficio sobre la SG persiste en pacientes con estadio M1c basal, edad ≥ 65 años, raza blanca, procedencia europea, ECOG 1, LDH basal normal, sin terapia adyuvante previa.



²⁹ Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, Ribas A, Liskay G, Maio M, et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. Clin Cancer Res. 2021 Oct 1;27(19):5225-5235. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0809. PMID: 34158360.

Respecto a la SLP, 79% de pacientes del tratamiento combinado y 83% del grupo de vemurafenib presentaron progresión de la enfermedad, las medianas de SLP fueron 12.6 meses (IC95% 9.5-14.8) vs 7.2 meses (IC95% 5.6-7.5).

Limitaciones del ensayo clínico:

- El estudio coBRIM se completó para julio de 2019, en el último análisis de SG se demostró que vemurafenib+cobimetinib prolonga la mediana de SG en 5.1 meses más en comparación con vemurafenib + placebo, si bien la estimación del IC del HR no cruza por el valor nulo, la cercanía del límite superior (HR 0.80, IC95% 0.64-0.99) le resta contundencia estadística.
- En el análisis por subgrupos se estima un HR con IC a favor de vemurafenib, pero tendría que considerarse el uso en pacientes con características muy específicas, limitando la validez externa.
- El cruzamiento de grupo y los tratamientos posteriores, pueden alterar los resultados de SG en ambos grupos; a la fecha de corte, el 100% de pacientes de cada grupo discontinuaron el tratamiento, por lo que el efecto en la SG no puede atribuirse exclusivamente a los tratamientos iniciales.

6.3 Estudios observacionales

Schouwenburg y col. (2018)³⁰ realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de identificar los factores pronósticos asociados con los desenlaces clínicos en pacientes con melanoma metastásico estadio IIIc-IV con mutación BRAF V600 en tratamiento con vemurafenib entre julio-2012 y junio-2015 en la práctica clínica de Holanda.

Se incluyeron 626 pacientes, la mediana de edad fue 59 años (23-90), la mediana de tiempo de seguimiento fue 35.8 meses (IC95% 32-39.5), la mayoría de pacientes tuvo enfermedad en estadio M1c (83%), el 19% tuvo ECOG ≥ 2 , y el 19% tuvo metástasis cerebral sintomática. El 81% recibió vemurafenib como primera línea de tratamiento (n=506), el resto recibió tratamiento previo con: ipilimumab (6%), quimioterapia (3%), dabrafenib (2%), vemurafenib (1%), terapia en ensayo clínico (1%) o múltiples regímenes (7%). Al corte del estudio, 95% de pacientes discontinuaron el tratamiento con vemurafenib, principalmente por progresión de la enfermedad (58%) y eventos adversos (17%); los tratamientos posteriores fueron: ipilimumab (20%), dabrafenib (9%), anti-PD1 (7%), combinación de inhibidores de BRAF+MEK (2%), quimioterapia (2%) y vemurafenib (1%).

Respecto a las medidas de efectividad, la mediana de tiempo hasta la siguiente terapia (THST) fue 4.7 meses (IC95% 4.4-5.1), y la mediana de SG fue 7.3 meses (IC95% 6.6-8.0); además, las tasas de supervivencia al primer y segundo año fueron 32% y 15%, respectivamente. En la regresión multivariable de Cox se evidenció los siguientes factores pronósticos de la SG: ECOG (1 o ≥ 2); el nivel de LDH ($\geq 1x$ a $< 2x$ LSN, o $\geq 2x$ LSN); la metástasis cerebral sintomática; y más de tres órganos comprometidos. Se catalogaron a los pacientes en 6 grupos de acuerdo a la presencia de los factores de riesgo (0 factores, 1, 2, 3, 4 y 5-6 factores), se evidenció que el grupo sin factores de riesgo (n=50) tuvo una mediana de THST de 7.1 meses y una mediana de SG de 15.4 meses; alrededor del 70% de pacientes tuvieron dos o más factores de riesgo; los pacientes que tuvieron 3 factores de riesgo presentaron una mediana de SG de 5.1

³⁰ Schouwenburg MG, Jochems A, Leeneman B, Franken MG, van den Eertwegh AJM, Haanen JBAG, et al Vemurafenib in BRAF-mutant metastatic melanoma patients in real-world clinical practice: prognostic factors associated with clinical outcomes. Melanoma Res. 2018 Aug;28(4):326-332. doi: 10.1097/CMR.0000000000000453. PMID: 29750749.

meses, y los pacientes con 5 o 6 factores de riesgo (n=56) tuvieron una mediana de SG de 4.1 meses.

Los autores mencionan como limitaciones que la metodología retrospectiva es más propensa a perder datos en comparación con los ensayos clínicos, la puntuación de riesgo clínico no pudo calcularse para el 23% de los pacientes porque faltaban datos sobre uno o más de los factores de riesgo seleccionados. Además, resaltan que vemurafenib se utiliza habitualmente para el alivio de los síntomas en pacientes no aptos con una alta carga de enfermedad, el énfasis se pone principalmente en la mejora de la calidad de vida.

Álamo y col. (2021)³¹ realizaron un estudio transversal con el objetivo de evaluar la efectividad del tratamiento combinado de vemurafenib+cobimetinib en términos de durabilidad, en pacientes con melanoma avanzado con mutación BRAF V600 que iniciaron el tratamiento combinado entre mayo-2018 y marzo-2019 en 15 centros de salud de España.

Se consideró una respuesta clínica durable cuando el paciente presentó respuesta completa (RC) o tuvo respuesta parcial (RP) al menos por 12 meses; se consideró respuesta clínica no durable cuando el paciente presentó enfermedad estable (EE), enfermedad progresiva (EP), o respuesta clínica menor a 12 meses. Se incluyeron 48 pacientes, solo 41 fueron evaluables para el desenlace primario; 12 pacientes (29.3%) presentaron RC; 19 pacientes (46.3%) RP; 5 pacientes (12.2%) EE; y 5 pacientes (12.2%) EP. La mediana de duración de la respuesta en pacientes con RC fue 7.3 meses (6.8-12.1), RP 4.8 meses (1.0-16.0), EE 7.3 meses (7.0-7.4), y la mediana de tiempo de progresión de la enfermedad fue 3.5 meses (2.6-5.5).

De acuerdo a la durabilidad de la respuesta clínica, 12 pacientes (29.3%) fueron considerados con respuesta durable, y 29 pacientes (70.7%) respuesta no durable. Se comparó las características demográficas, evidenciándose que el IMC fue mayor en el grupo con respuesta no durable (29.2 vs 24.4, p=0.028); en relación a las características del tratamiento, se observó una ligera mayor adherencia al tratamiento en los pacientes con respuesta durable (100% vs 66.7%, p=0.129), así como una mayor frecuencia de modificación de dosis (66.7% vs 51.7%, p=0.497) por toxicidad o necesidad clínica.

Los autores consideran como principal limitación el diseño retrospectivo, otra limitación fue el bajo número de pacientes incluidos en el estudio; además, señalan que no se puede concluir con claridad que el IMC sea un factor asociado a las respuestas duraderas o no duraderas, ya que el estudio no se diseñó específicamente para identificar los factores asociados a las respuestas clínicas duraderas.

Orlova y col. (2021)³² realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de evaluar los resultados clínicos en el mundo real, así como los patrones de tratamiento asociados al uso de terapia dirigida con inhibidores de BRAF y MEK en pacientes con melanoma irrecable o metastásico con mutación BRAF V600 en diversas líneas de tratamiento.

Se incluyeron 382 pacientes de 12 centros de salud de Rusia, enrolados de octubre-2018 a abril-2019. La media de la edad fue 49.0 años, 55.3% fueron mujeres, se dividió a los pacientes en dos grupos: monoterapia con inhibidores de BRAF y terapia

³¹ Álamo MDC, Ochendusko S, Crespo G, Corral M, Oramas J, Sancho P, et al. Durable Response to Vemurafenib and Cobimetinib for the Treatment of BRAF-Mutated Metastatic Melanoma in Routine Clinical Practice. *Onco Targets Ther.* 2021 Nov 27;14:5345-5352. doi: 10.2147/OTT.S325208. PMID: 34866914; PMCID: PMC8636950.

³² Orlova KV, Ledin EV, Zhukova NV, Orlova RV, Karabina EV, Volkonskiy MV, et al. Real-World Experience with Targeted Therapy in BRAF Mutant Advanced Melanoma Patients: Results from a Multicenter Retrospective Observational Study Advanced Melanoma in Russia (Experience) (ADMIRE). *Cancers (Basel).* 2021 May 21;13(11):2529. doi: 10.3390/cancers13112529

combinada con inhibidores de BRAF y MEK. De los 382 pacientes, 59% recibieron terapia dirigida como primera línea de tratamiento (n=225), 38.7% con BRAFi en monoterapia (n=87; dabrafenib o vemurafenib) y 61.3% con terapia combinada (n=138; dabrafenib+trametinib o vemurafenib+cobimetinib). El 52.6% de pacientes tuvo metástasis cerebral.

Se evidenció que la tasa de respuesta objetiva (ORR) fue de 49.5% en toda la población; 51.6% en el tratamiento de primera línea, con un correspondiente 39.1% para la monoterapia con BRAFi y 59.4% para la terapia combinada; adicionalmente, la tasa de control de enfermedad fue del 74.3% para toda la población, 74.7% en el tratamiento de primera línea, 65.5% con BRAFi en monoterapia y 80.4% con terapia combinada.

Al considerar los niveles de LDH se observó diferencias en la SG acorde al valor de LDH; los pacientes con LDH normal tuvieron una mediana de SG de 24.0 meses (IC95% 16.1-43.0); LDH menor de 2x LSN, mediana de SG de 19.9 meses (13.5-29.6); y LDH mayor de 2x LSN, mediana de SG de 14.8 meses (7.2-20.5). Además, al considerar el tipo de mutación, se observó que la mediana de SG para pacientes con mutación BRAF V600E fue 20.5 meses, mientras que para las otras mutaciones (K, R, etc) fue 11.9 meses (HR 0.57; IC95% 0.34-0.94; p=0.0268). Otro factor importante fue el tipo de terapia inicial, se observó que los pacientes que recibieron inmunoterapia (anti-PD1) antes de terapia dirigida, tuvieron una SG mayor que los pacientes que recibieron terapia dirigida antes de la inmunoterapia (HR 2.79; IC95% 1.30-5.96; p=0.0061; mediana de SG no evaluable).

Los autores pudieron establecer la siguiente comparación entre los ECA y el presente estudio en el mundo real, en relación a la terapia combinada:

	COMBI-d/v [2]	coBRIM	Real-World Experience (ADMIRE)		
Drugs	D+T	V+C	D+T and V+C	D+T and V+C	D+T and V+C
Line of therapy	first	first	first	second	third or higher
N	563	247	138/225	49/88	24/69
ORR, %	68	70	59.4	55.1	50
Median PFS (95% CI), months	11.1 (9.5-12.9)	12.3 (9.5-13.4)	9.2 (8.1-10.1)	9.4 (5.5-13.1)	7.4 (4.7-9.1)
24-month PFS, (95% CI), %	31% (27-35)	32%	17.1 (9.9-26.1)	19.0 (5.1-39.4)	13.2 (2.7-32.2)
Median OS (95% CI), months	25.9 (22.6-31.5)	22.5 (20.3-28.8)	22.6 (19.0-34.9)	16.1 (14.8-ND) (not defined)	17.1 (9.9-ND)
24 month OS, %	52% (48-57)	49%	47.2% (34.1-59.2)	43.4% (22.2-63.0)	20.6% (1.4-55.4)

Los autores manifiestan dentro de las limitaciones que las revisiones retrospectivas de las historias clínicas están sujetas a limitaciones metodológicas y operativas inherentes, incluyendo datos incompletos, el período de observación que limita la cantidad total de datos de seguimiento disponibles y la posible subnotificación de los EA. Además,

resaltan que, a diferencia de los ensayos clínicos controlados, las evaluaciones de los tumores no se realizaron necesariamente según los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), sino que se basaron en el juicio clínico del médico tratante según la práctica clínica.

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

Greco y col. (2019)³³ realizaron una revisión sistemática con meta-análisis con el propósito de comparar la eficacia y seguridad del tratamiento combinado de inhibidores de BRAF y MEK vs inhibidores de BRAF en monoterapia, en pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF V600. Recolectaron información hasta marzo-2019, incluyeron 05 ECAs (n=2,307) para evaluar eficacia y 03 ECAs (n=1,776) para seguridad.

En relación a los resultados de seguridad se observó:

- Los ensayos clínicos seleccionados establecieron comparaciones de encorafenib+binimetinib, dabrafenib+trametinib y vemurafenib+cobimetinib, vs vemurafenib en monoterapia.
- Pirexia (todos los grados): RR 1.27, IC95% 0.59-2.73
 - encorafenib+binimetinib vs vemurafenib: RR 0.65, IC95% 0.45-0.95*
 - vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib: RR 1.21, IC95% 0.90-1.63
 - dabrafenib+trametinib vs vemurafenib: RR 2.51, IC95% 2.00-3.15*
- Vómitos (todos los grados): RR 1.91, IC95% 1.56-2.33*
 - vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib: RR 1.86, IC95% 1.27-2.72*
 - dabrafenib+trametinib vs vemurafenib: RR 1.90, IC95% 1.41-2.56*
 - encorafenib+binimetinib vs vemurafenib: RR 1.97, IC95% 1.32-2.96*
- Diarrea (todos los grados): RR 1.19, IC95% 0.73-1.94
 - dabrafenib+trametinib vs vemurafenib: RR 0.85, IC95% 0.70-1.05
 - encorafenib+binimetinib vs vemurafenib: RR 1.08, IC95% 0.82-1.42
 - vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib: RR 1.84, IC95% 1.50-2.25*
- Elevación de TGP (todos los grados): RR 1.16, IC95% 0.73-1.85
 - dabrafenib+trametinib vs vemurafenib: RR 0.78, IC95% 0.55-1.11
 - encorafenib+binimetinib vs vemurafenib: RR 1.45, IC95% 0.76-2.77
 - vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib: RR 1.48, IC95% 1.06-2.08*
- Rash (todos los grados): RR 0.61, IC95% 0.37-1.14
 - encorafenib+binimetinib vs vemurafenib: RR 0.48, IC95% 0.32-0.73*
 - dabrafenib+trametinib vs vemurafenib: RR 0.51, IC95% 0.40-0.64*
 - vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib: RR 1.08, IC95% 0.87-1.34
- Papiloma de piel (todos los grados): RR 0.26, IC95% 0.09-0.76*
 - dabrafenib+trametinib vs vemurafenib: RR 0.07, IC95% 0.03-0.17*
 - encorafenib+binimetinib vs vemurafenib: RR 0.38, IC95% 0.20-0.71*
 - vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib: RR 0.55, IC95% 0.31-0.97*
- Eritrodisestesia palmoplantar (todos los grados): RR 0.52, IC95% 0.13-2.00
 - dabrafenib+trametinib vs vemurafenib: RR 0.16, IC95% 0.09-0.28*
 - encorafenib+binimetinib vs vemurafenib: RR 0.48, IC95% 0.26-0.91*
 - vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib: RR 1.90, IC95% 0.86-4.17
- Hipertensión (todos los grados): RR 1.25, IC95% 0.86-1.83
 - encorafenib+binimetinib vs vemurafenib: RR 0.97, IC95% 0.55-1.71
 - dabrafenib+trametinib vs vemurafenib: RR 1.09, IC95% 0.85-1.41

³³ Greco A, Safi D, Swami U, Ginader T, Milhem M, Zakharia Y. Efficacy and Adverse Events in Metastatic Melanoma Patients Treated with Combination BRAF Plus MEK Inhibitors Versus BRAF Inhibitors: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2019 Dec 5;11(12):1950. doi: 10.3390/cancers11121950. PMID: 31817473; PMCID: PMC696686.

- vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib: RR 1.96, IC95% 1.18-3.26*
- (*) resultado con significancia estadística
- No hubo diferencia estadística para resultados combinados ni en resultados individuales de fatiga, cefalea, mialgia y edema periférico.

7.2 Ensayos clínicos aleatorizados

Chapman y col. (2017)³⁴ presentaron los resultados finales del ensayo clínico BRIM-3, un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, de etiqueta abierta, multicéntrico, controlado con agente activo, que comparó la eficacia y seguridad de vemurafenib vs dacarbazina en pacientes con melanoma irresecable estadio IIIc-IV con mutación BRAF V600 sin tratamiento previo. Entre enero-2010 y diciembre-2010 se enrolaron 675 pacientes (vemurafenib, n=337; dacarbazina, n=338), a la fecha del bloqueo de datos (14 Ago 2015), todos los pacientes descontinuaron el tratamiento, principalmente por progresión de la enfermedad (75.5%) y eventos adversos (4.8%). El reporte de EA fue similar a las publicaciones previas.

El 99% de pacientes del grupo de vemurafenib y el 93% del grupo de dacarbazina notificaron al menos un EA. Los EA más frecuentes con vemurafenib fueron: erupción cutánea, artralgia, alopecia, fatiga, reacción de fotosensibilidad, náuseas, diarrea, cefalea, hiperqueratosis, papiloma cutáneo, prurito, piel seca, disminución del apetito, dolor en las extremidades, pirexia, vómitos y carcinoma de células escamosas de la piel. Los EA más frecuentes con dacarbazina fueron náuseas, fatiga, vómitos y estreñimiento.

Table 3. Most common AEs occurring in ≥20% of patients in either arm, regardless of attribution to study drug

AEs, n (%)	Dacarbazine (n=287)	Vemurafenib (n=336)
≥1 AE	266 (93)	334 (99)
Most common AEs		
Rash (combined terms) ^a	16 (6)	239 (71)
Arthralgia	11 (4)	189 (56)
Alopecia	7 (2)	162 (48)
Fatigue	101 (35)	159 (47)
Photosensitivity reaction	13 (5)	136 (40)
Nausea	128 (45)	132 (39)
Diarrhoea	36 (13)	124 (37)
Headache	29 (10)	114 (34)
Hyperkeratosis	1 (<1)	99 (29)
Skin papilloma	1 (<1)	97 (29)
Pruritus	5 (2)	86 (26)
Dry skin	2 (<1)	80 (24)
Decreased appetite	24 (8)	76 (23)
Pain in extremity	19 (7)	76 (23)
Pyrexia	28 (10)	75 (22)
Vomiting	77 (27)	74 (22)
Squamous cell carcinoma of the skin	2 (<1)	66 (20)
Constipation	72 (25)	53 (16)

³⁴ Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Ribas A, Hogg D, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol.* 2017 Oct 1;28(10):2581-2587. doi: 10.1093/annonc/mdx339. PMID: 28961848; PMCID: PMC5834156.

Se notificaron EA graves en el 49% de pacientes con vemurafenib y el 18% con dacarbazina. El tratamiento se interrumpió debido a los EA en 7% de pacientes del grupo de vemurafenib y en el 2% del grupo de dacarbazina. Se notificó carcinoma de células escamosas de la piel en el 20% de pacientes con vemurafenib vs <1% con dacarbazina; queratoacantoma en 11% de pacientes con vemurafenib vs 1% con dacarbazina.

Ascierto y col. (2021)³⁵ reportaron el seguimiento a largo plazo del estudio coBRIM, un ensayo clínico aleatorizado, de fase 3, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, que comparó la eficacia y seguridad de vemurafenib más cobimetinib vs vemurafenib más placebo en pacientes con melanoma irreseccable estadio IIIC-IV con mutación BRAF V600 sin tratamiento previo. Entre enero-2013 y enero-2014, se enrolaron 495 pacientes, 247 en el grupo de vemurafenib+cobimetinib y 248 en el grupo de vemurafenib + placebo; a la fecha de corte (21 Jul 2019), la principal causa de discontinuación de tratamiento fue la progresión de la enfermedad (58% vs 76%) y los eventos adversos (17% vs 9%).

Se reportó al menos un EA de cualquier grado en el 99% de pacientes del grupo de tratamiento combinado y en 98% del grupo de monoterapia con vemurafenib. Los eventos de grado 3 se presentaron en 78% de pacientes con vemurafenib+cobimetinib y en 63% con vemurafenib. La diferencia en las tasas de EA de grado ≥ 3 entre los grupos se atribuyó en gran medida a las anomalías de laboratorio: GGTP aumentada (15% vs 10%), TGP aumentada (12% vs 6%) y CPK aumentada (12% vs <1%).

Los EA de especial interés, monitorizados activamente por protocolo, fueron:

- desprendimiento de retina o retinopatía serosa central (27% vs 5%)
- fotosensibilidad de grado ≥ 3 (4% vs 0)
- anomalías de laboratorio hepático de grado ≥ 3 (25% vs 15%)
- reducción de la fracción de eyección de grado ≥ 2 (13% vs 4%)
- elevación de la CPK de grado ≥ 3 (12% vs 1%)

Se produjeron EA graves en 42% de pacientes con vemurafenib+cobimetinib y en 29% con vemurafenib. Se produjeron EA de grado 5 en 6/248 pacientes (2%) en el grupo de vemurafenib+cobimetinib (paro cardíaco, neumonía, muerte, coma desconocido, colitis por *Clostridium difficile* e infarto de miocardio) y en 5/245 pacientes (2%) en el grupo de placebo más vemurafenib (insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar, atelectasia, muerte desconocida y accidente cerebrovascular hemorrágico).

7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)³⁶

El CENAFyT, al 11 de mayo 2022, tiene los siguientes registros de reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo vemurafenib y cobimetinib:

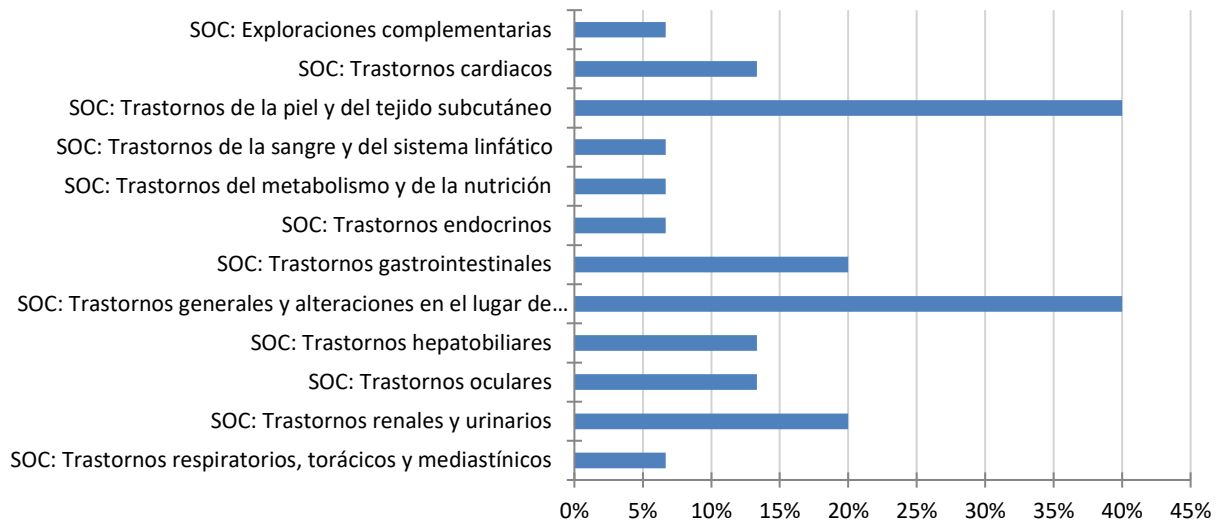
	VEMURAFENIB	COBIMETINIB
Periodo	2015-2021	2017-2020
N° casos	15	9

³⁵ Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, Ribas A, Liskay G, Maio M, et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. Clin Cancer Res. 2021 Oct 1;27(19):5225-5235. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0809. PMID: 34158360.

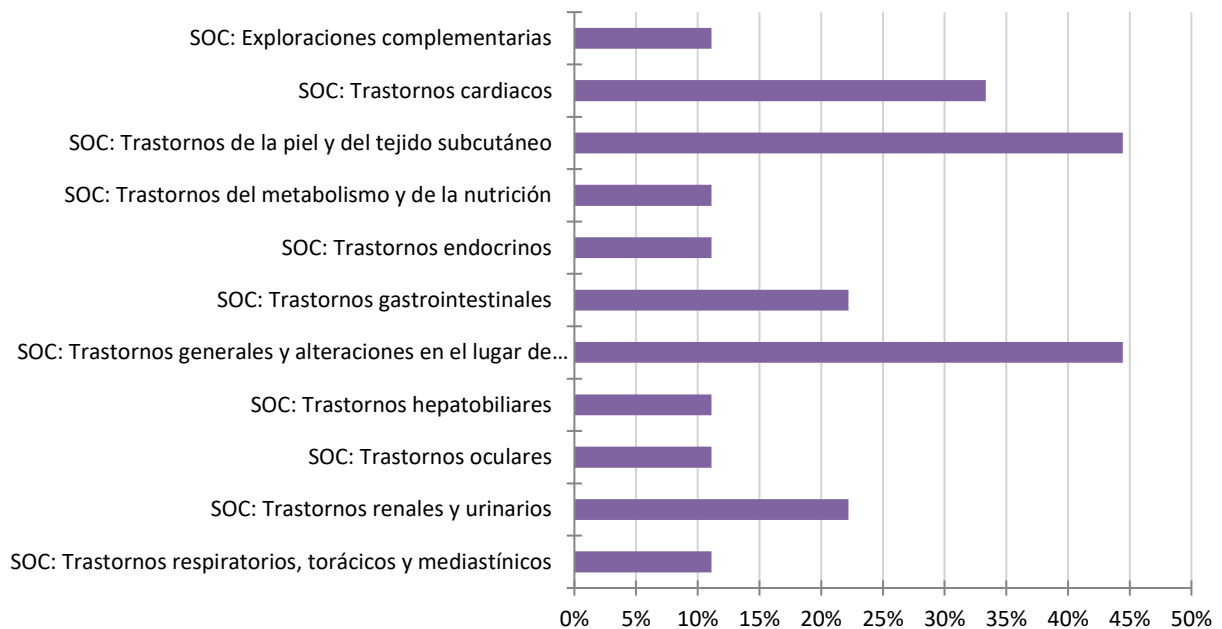
³⁶ MINSA. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. [Internet] [actualizado 11 May 22, citado 12 May 22]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

N° SRAM	29	21
N° casos serios	10 (66.7%)	7 (77.8%)
N° casos fatales	3 (20%)	2 (22.2%)

Reaction (MedDRA) - VEMURAFENIB



Reaction (MedDRA) - COBIMETINB



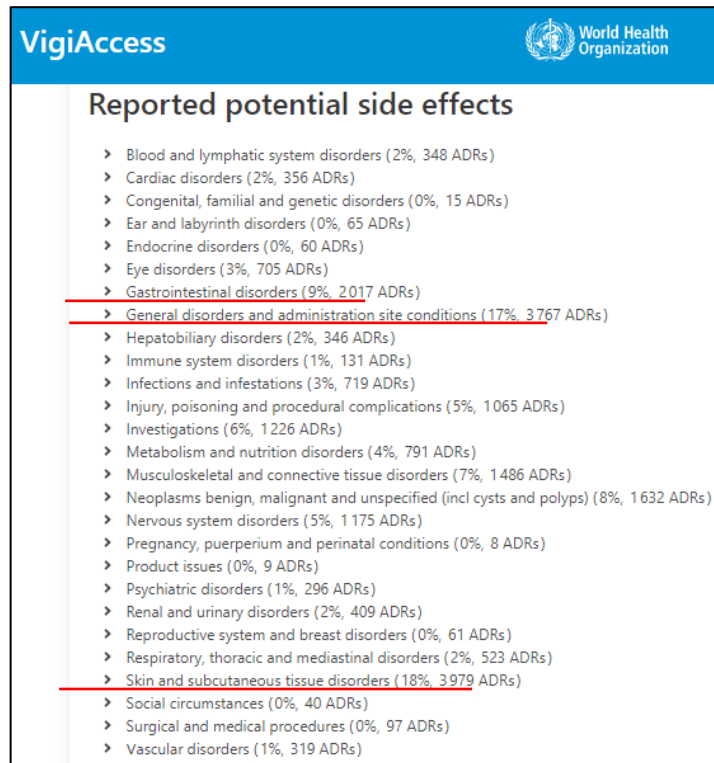
7.4 VigiAccess³⁷

³⁷ WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [citado 11 May 22]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

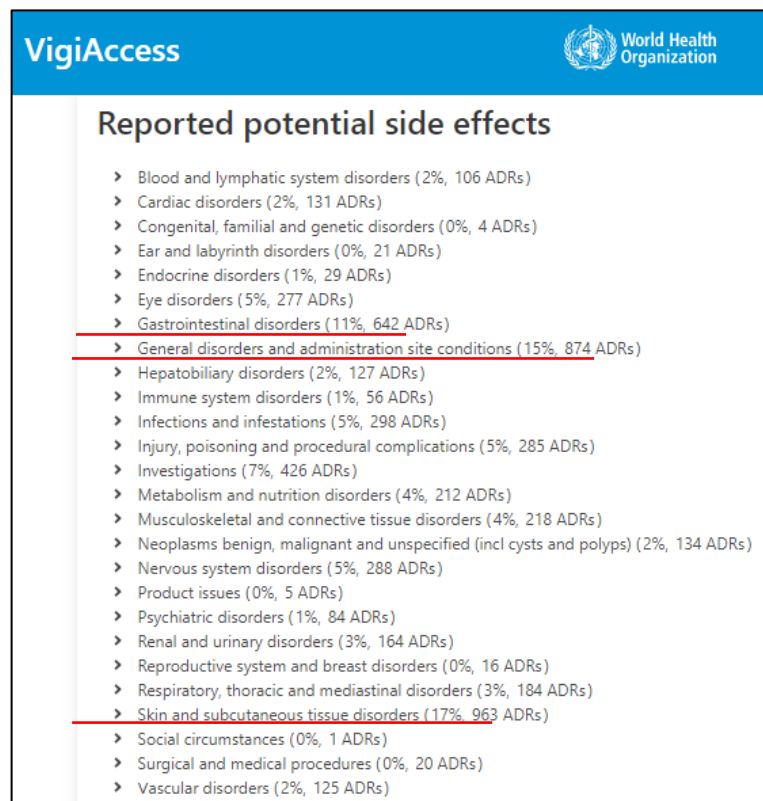


En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) se observa registros de reportes de sospechas de reacciones adversas asociados a los principios activos vemurafenib y cobimetinib, divididos de la siguiente forma:

VEMURAFENIB: 9,788 casos de RAM; 21,645 sospechas de RAM; de 2011 a 2022



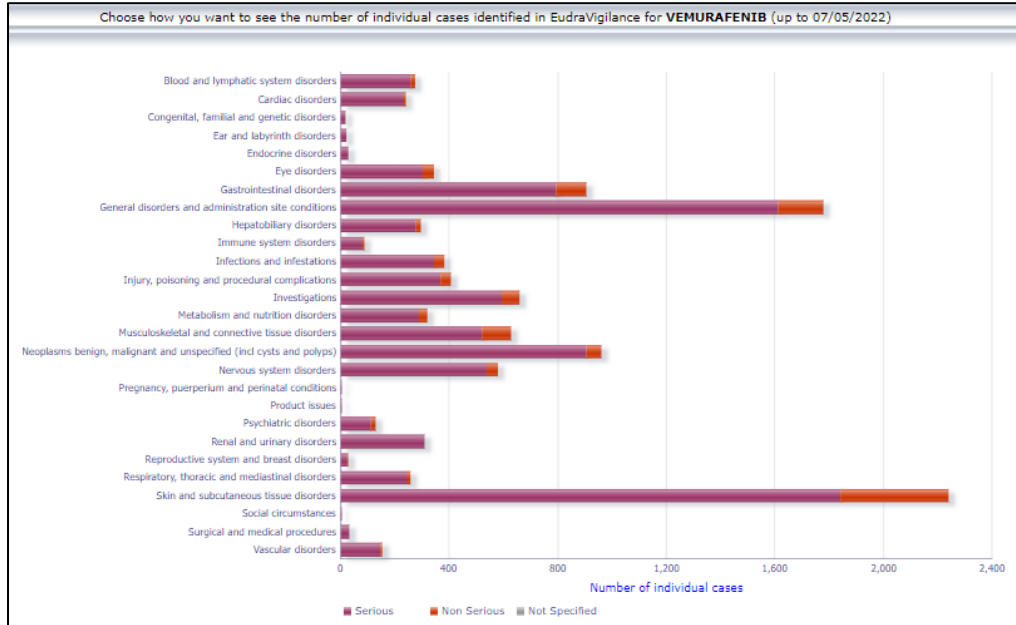
COBIMETINIB: 2,570 casos de RAM; 5,690 sospechas de RAM; de 2014 a 2022



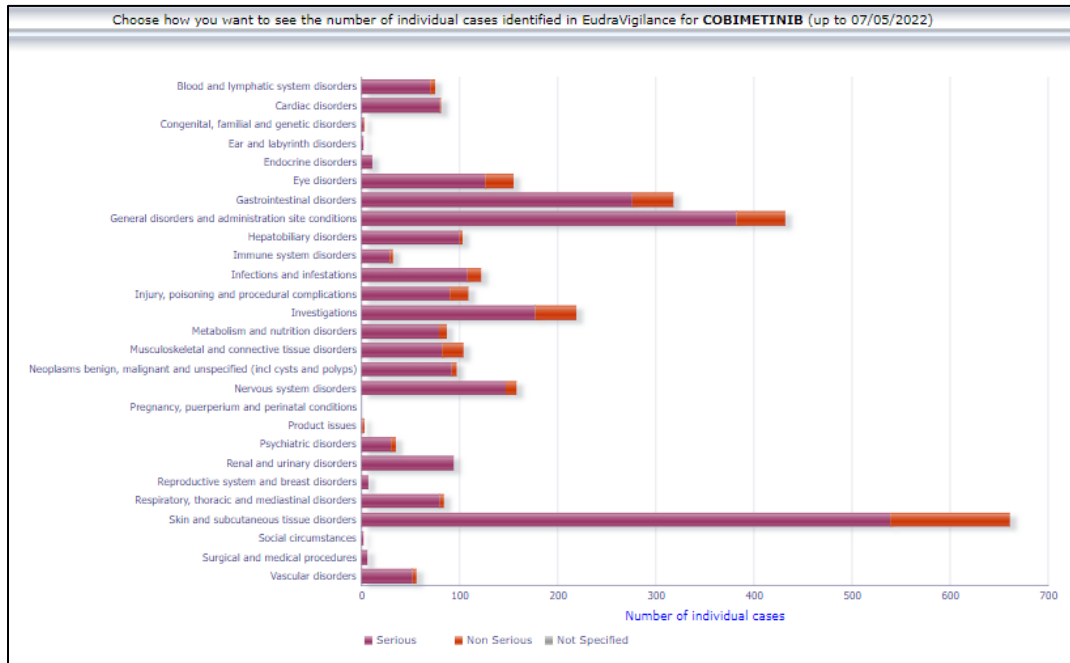
7.5 EudraVigilance³⁸

En la base de datos EudraVigilance de la Agencia Europea de Medicamentos se observa registros de reportes de sospechas de reacciones adversas asociados a los principios activos vemurafenib y cobimetinib, divididos de la siguiente forma:

VEMURAFENIB: 5,289 casos de RAM y 9,892 sospechas de RAM serias



COBIMETINIB: 1,468 casos de RAM y 2,663 sospechas de RAM serias



8. DATOS DE CONSUMO

³⁸ EMA. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. EudraVigilance. [Internet] [citado 11 May 22]. Disponibles en: <https://www.adrreports.eu/es/index.html>

En la base de datos de disponibilidad de productos farmacéuticos del SISMED³⁹, se encuentra registro vigente de Vemurafenib 240 mg Tableta en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN); no se encuentra disponibilidad de Cobimetinib 20 mg Tableta. El consumo de Vemurafenib 240 mg Tab en el INEN se describe a continuación:

Periodo	Cantidad
2020	1,472
2021	6,989
Ene-Mar 22	2,437

9. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

El equipo técnico de Evaluaciones Económicas de LA DIGEMID⁴⁰ realizó el análisis de costo-efectividad para Vemurafenib, Vemurafenib + Cobimetinib y Dacarbazina en el tratamiento de pacientes con melanoma maligno irreseccable o metastásico con BRAF V600 mutado.

Respecto al análisis de SG, en base a los resultados de eficacia de los ensayos coBRIM y BRIM-3, y los costos estimados para cada alternativa, se obtuvo que el uso de vemurafenib+cobimetinib reporta un costo medio por AVG de S/ 284,626.52 (escenario base); así mismo, para vemurafenib solo se obtuvo que el costo medio efectivo por AVG fue de S/ 276,073.84 (escenario base); se observó que en ningún escenario (base, optimista o conservador), los tratamientos mencionados reflejen condiciones favorables para ser considerados costo-efectivos (los ICER sobrepasan ampliamente el umbral). En contraste, para el comparador dacarbazina se obtuvo un costo medio por AVG menor al umbral, e igual a S/ 1,715.61, denotando ser un tratamiento costo-efectivo, cumpliéndose este hecho en todos los escenarios evaluados.

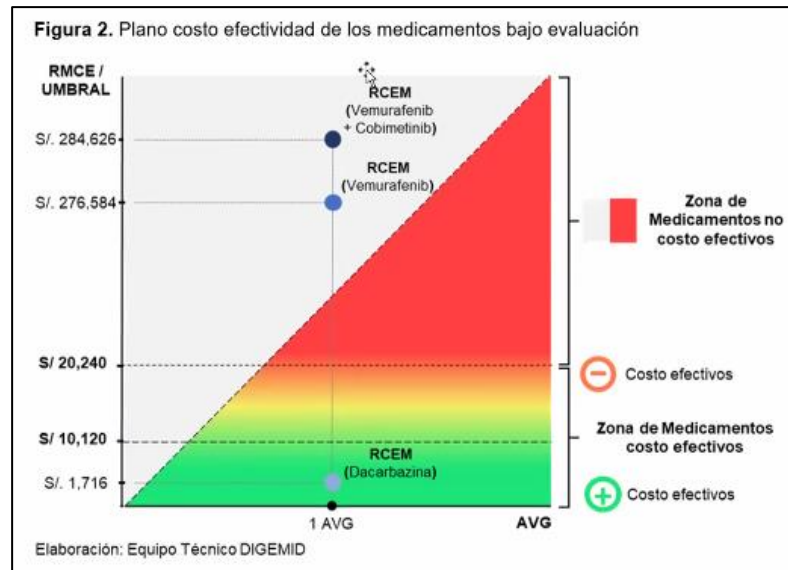
Cuadro 4. Ratios de Costo Efectividad Medio por Año de Vida Ganado (AVG)

Medicamento	Ensayo Clínico	Eficacia	Costos	Ratio Costo Efectividad Medio (RCEM) por AVG
Vemurafenib + Cobimetinib	coBRIM	22.50 (meses)	S/ 533,674.72	284,626.52
Vemurafenib	BRIM - 3	13.60 (meses)	S/ 313,462.00	276,584.12
Dacarbazina		9.70 (meses)	S/1,386.79	1,715.61

Elaboración: Equipo Técnico DIGEMID

³⁹ MINSA. Gestión de la Información del Sistema Integrado de Suministro Público de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos Y Productos Sanitarios – SISMED. DIGEMID. [Internet] [citado 11 May 22]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/

⁴⁰ MINSA-DIGEMID. Análisis de costo efectividad para Vemurafenib (240 mg tableta) con Cobimetinib (20 mg tableta), en el tratamiento de pacientes con melanoma maligno irreseccable o metastásico con BRAF V600 mutado. Evaluación Económica de Tecnología Sanitaria N.º 007-2022-LC-Medicamentos Oncológicos. Lima, Perú. Mayo de 2022.



Los evaluadores concluyeron que no se halla evidencia alguna que permita sostener que vemurafenib solo o en combinación con cobimetinib, podrían ser considerados costo-efectivos; con respecto al comparador, se halla evidencia que sostiene que dacarbazina puede ser considerado costo-efectivo.

10. RESUMEN

- El melanoma es una neoplasia de los melanocitos, células productoras de melanina en la capa basal de la epidermis; a pesar de representar sólo el 1% de los cánceres de piel, el melanoma ocasiona más del 80% de muertes por cáncer de piel. De acuerdo con la clasificación morfológica tradicional del melanoma, existen cuatro subtipos principales de melanoma cutáneo invasivo: extensión superficial, melanoma nodular, lentiginoso acral y lentigo maligno. Para los melanomas cutáneos ≤ 1 mm de profundidad, la supervivencia a los 10 años es superior al 80% según el tipo y la ubicación, pero los melanomas más invasivos y metastásicos se asocian con un mal pronóstico a los 5 años. Algunos melanomas albergan alteraciones genómicas somáticas, conocidas como mutaciones impulsoras oncogénicas, que respaldan la transformación, el crecimiento y la progresión de los tumores. Las mutaciones asociadas con el melanoma incluyen BRAF, KIT, NRAS y, con menos frecuencia, NRTK, ALK y ROS1. Las mutaciones BRAF se han detectado en aproximadamente el 50% de los melanomas; las mutaciones BRAF pueden estar asociadas con las características clínicas del melanoma en pacientes con piel expuesta al sol de forma intermitente, edad más joven y ubicación en el tronco. El reporte de GLOBOCAN del 2020 estima que, en el Perú hubo 1,282 nuevos casos de melanoma de piel, con una tasa de incidencia de 3.9 casos/100 mil habitantes, un total de 3,708 casos de cáncer en los últimos 5 años, y una tasa de mortalidad de 1.1 defunciones/100 mil habitantes.
- Vemurafenib es un inhibidor de la quinasa BRAF; las mutaciones en el gen BRAF dan lugar a la activación de las proteínas BRAF, las cuales actúan promoviendo la proliferación celular en ausencia de los factores de crecimiento; vemurafenib puede inhibir de forma potente las quinasas BRAF con mutaciones activadoras en el codón 600 ocasionando antiproliferación celular. Vemurafenib tiene una biodisponibilidad de 64%, $T_{m\acute{a}x}$ de 4 horas, los alimentos aumentan la Bd; su volumen de distribución es de 91L, se une a las proteínas en $>99\%$; el metabolismo principal es por CYP3A4 seguido de reacciones de fase II; la excreción es 94% por vía biliar y el tiempo de vida media es 51.6 horas.



- Cobimetinib es un inhibidor de la ruta de las proteínquinas activadas por mitógenos (MAPK) dirigiéndose a la quinasa activada por mitógenos reguladora de la señal extracelular (MEK) 1 y MEK 2, lo que provoca una inhibición de la fosforilación de ERK 1/2, bloqueando la proliferación celular. Cobimetinib tiene una Bd de 46%, T_{máx} de 2.4 horas, los alimentos no alteran la Bd; su volumen de distribución es de 806L, se une a las proteínas en 94.8%; el metabolismo principal es por CYP3A4 y glucurodinación; la excreción es por vía biliar y el tiempo de vida media es 43.6 horas.
- Vemurafenib se encuentra aprobado por la FDA y EMA para el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600; en tanto que, cobimetinib se encuentra aprobado para el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600, en combinación con vemurafenib.
- Vemarafenib y cobiminitib no se encuentran incluidos en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.
- En los sumarios y guías de práctica clínica se recomienda el uso de vemurafenib con o sin cobiminitib como un tratamiento específico en la primera o segunda línea para el melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600; otra opción de tratamiento es la inmunoterapia con agente anti-PD1 con o sin ipilimumab.
- En el informe de ETS de **NICE (UK, 2015)** sobre el uso de vemurafenib en el tratamiento de primera línea del melanoma metastásico o localmente avanzado con mutación BRAF V600, el comité evaluador concluyó que vemurafenib está recomendada como una opción de tratamiento sólo si el fabricante proporciona el descuento acordado en el plan de acceso para pacientes. **NICE (UK, 2016)** en la evaluación de vemurafebib+cobimetinib en el tratamiento del melanoma avanzado irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600, el comité concluyó que cobimetinib en combinación con vemurafenib no está recomendado dado que no es costo-efectivo para los recursos del sistema de salud de Inglaterra. La ETS del **IECS (Argentina, 2017)** sobre la eficacia, seguridad y cobertura de vemurafenib+cobimetinib en melanoma avanzado sin tratamiento previo, concluyó que hay evidencia de moderada calidad que sustente el uso de vemurafenib+cobimetinib como primera línea de tratamiento, sin embargo, se condiciona su financiación pública o privada solo después de alcanzar un acuerdo en el precio de venta. El **IETSI (Perú, 2021)** evaluó la eficacia y seguridad de vemurafenib+cobimetinib, comparado con nivolumab o quimioterapia, para el tratamiento de melanoma maligno avanzado o metastásico, con mutación BRAF V600E; concluyó que, dada la incertidumbre en la relación riesgo-beneficio con vemurafenib+cobimetinib, la aprobación no sería una decisión costo-oportuna, tomando en cuenta la disponibilidad de un tratamiento de primera línea eficaz y seguro como nivolumab.
- Se encontraron tres revisiones sistemáticas, una de ellas publicada el 2019 por **Zoratti y col**, realizaron un MAR para establecer comparaciones indirectas entre la terapia dirigida y la inmunoterapia en pacientes con melanoma avanzado con mutación BRAF sin tratamiento previo; seleccionaron 25 publicaciones basadas en 15 ensayos clínicos; evidenciaron que vemurafenib (V) y vemurafenib+cobimetinib (V+C) tuvieron mayor beneficio en la SG en comparación a dacarbazina; además, V+C fue superior a V solo (HR 0.68; IC95% 0.52-0.87), V fue inferior a nivolumab/pembrolizumab (HR 1.74; IC95% 1.28-2.37), y no hubo diferencia entre V+C vs nivolumab/pembrolizumab (HR 1.22; IC95% 0.82-1.82). La RS de **Ascierto y col. (2020)** identificó los subgrupos de pacientes con distintos resultados de SG post progresión (GSpp) en base a 4 ECAs de V o V+C en la primera línea de tratamiento; el mayor beneficio de SGpp se observó en pacientes con LDH normal, con diferentes estadios de la enfermedad; al considerar el

tratamiento inicial, resalta que los pacientes que tuvieron estadio basal IIIC, M1a y M1b e iniciaron con dacarbazina, presentaron mayor tiempo de SGpp (mediana 13.3 meses) en comparación a los otros tratamientos iniciales; en tanto que, los pacientes que tuvieron estadio basal M1c, recibieron inmunoterapia o terapia dirigida post progresión, e iniciaron con C+V, presentaron mayor tiempo de SGpp (mediana 14.4 meses) en comparación a los otros tratamientos iniciales. **Greco y col. (2019)** realizaron un MA para comparar la eficacia y seguridad del tratamiento combinado de inhibidores BRAF+MEK vs inhibidor BRAF solo; en base a 03 ECAs se obtuvo los resultados de seguridad, se evidenció que V+C tuvo mayor toxicidad que V en relación a vómitos, diarrea, elevación de TGP e hipertensión; en tanto que, V tuvo mayor toxicidad que V+C en relación a papiloma de piel; los resultados sobre pirexia, rash, eritrodismestesia palmoplantar y mialgia no fueron concluyentes.

- El informe de resultados finales del ensayo clínico BRIM-3 (**Chapman, 2017**), un ECA de fase 3, de etiqueta abierta, multicéntrico, que comparó la eficacia y seguridad de vemurafenib vs dacarbazina en pacientes con melanoma irreseccable estadio IIIc-IV con mutación BRAF V600 sin tratamiento previo, y que entre enero-2010 y diciembre-2010 enroló 675 pacientes (vemurafenib, n=337; dacarbazina, n=338); evidencia a la fecha del bloqueo de datos (14 Ago 2015) que todos los pacientes de ambos grupos descontinuaron el tratamiento, principalmente por progresión de la enfermedad; un total de 84/338 pacientes cruzaron del grupo de dacarbazina al tratamiento con vemurafenib; en general, 51% del grupo de dacarbazina y el 52% del grupo de vemurafenib recibieron una terapia subsecuente. A la fecha de corte, fallecieron el 80.4% de pacientes del grupo de vemurafenib y el 76.62% del grupo de dacarbazina; en la población por intención a tratar, sin censurar el cruzamiento se observó que la mediana de SG con vemurafenib fue 13.6 meses (IC95% 12.0-15.4) vs 10.3 meses (9.1-12.8) con dacarbazina (HR 0.81; IC95% 0.7-1.0; p=0.01). En el análisis por subgrupos se estima un HR con IC a favor de vemurafenib, pero tendría que considerarse el uso en pacientes con características muy específicas (edad ≥ 65 años, LDH basal elevado, ECOG 1, sin tratamiento adyuvante), limitando la validez externa; además, el diseño de etiqueta abierta, el cruzamiento de grupo y los tratamientos posteriores, pueden alterar los resultados de SG en ambos grupos. Respecto a la seguridad, el 99% de pacientes del grupo de vemurafenib y el 93% del grupo de dacarbazina notificaron al menos un EA; se notificaron EA graves en el 49% de pacientes con vemurafenib y el 18% con dacarbazina; el tratamiento se interrumpió debido a los EA en 7% de pacientes del grupo de vemurafenib y en el 2% del grupo de dacarbazina.
- El reporte del seguimiento a largo plazo del ensayo clínico coBRIM (**Ascierto, 2021**), un ECA de fase 3, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, que comparó la eficacia y seguridad de vemurafenib más cobimetinib (V+C) vs vemurafenib más placebo (V) en pacientes con melanoma irreseccable estadio IIIc-IV con mutación BRAF V600 sin tratamiento previo, y que entre enero-2013 y enero-2014 enroló 495 pacientes, 247 en el grupo de V+C y 248 en el grupo de V; evidenció a la fecha de corte (21 Jul 2019) que la principal causa de discontinuación de tratamiento fue la progresión de la enfermedad (58% vs 76%) seguido de los eventos adversos (17% vs 9%); los tratamientos posteriores a la progresión incluyeron inmunoterapia (34% vs 41%), terapia dirigida (16% vs 18%) y quimioterapia (14% vs 16%). Respecto a la SG, a la fecha de corte, fallecieron el 64% del grupo de V+C y el 67% del grupo de V; la mediana de SG con V+C fue 22.5 meses (IC95% 20.3-28.8) vs 17.4 meses (IC95% 15.0-19.8) con V (HR 0.80, IC95% 0.64-0.99); si bien la estimación del IC del HR no cruza por el valor nulo, la cercanía del límite superior (HR 0.80, IC95% 0.64-0.99) le resta contundencia estadística; además, en el análisis por subgrupos se estima un HR con IC a favor de vemurafenib, pero tendría que considerarse el uso en pacientes con características muy específicas, limitando la validez externa. El cruzamiento de grupo y

los tratamientos posteriores, pueden alterar los resultados de SG en ambos grupos; a la fecha de corte, el 100% de pacientes de cada grupo descontinuaron el tratamiento, por lo que el efecto en la SG no puede atribuirse exclusivamente a los tratamientos iniciales. Respecto a la seguridad, se reportó al menos un EA de cualquier grado en el 99% de pacientes del grupo de V+C y en 98% del grupo de V; los eventos de grado 3 se presentaron en 78% de pacientes con V+C y en 63% con V; se produjeron EA graves en 42% de pacientes con V+C y en 29% con V.

- Se recuperaron tres estudios en el mundo real; **Schouwenburg y col. (2018)** realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de identificar los factores pronósticos asociados con los desenlaces clínicos en pacientes con melanoma metastásico estadio IIIc-IV con mutación BRAF V600 en tratamiento con vemurafenib entre julio-2012 y junio-2015 en la práctica clínica de Holanda; incluyeron 626 pacientes, el 81% recibió vemurafenib como primera línea de tratamiento, la mediana de SG fue 7.3 meses (IC95% 6.6-8.0), las tasas de supervivencia al primer y segundo año fueron 32% y 15%, respectivamente; se catalogaron a los pacientes en 6 grupos de acuerdo a la presencia de los factores de riesgo, se evidenció que el grupo sin factores de riesgo (n=50) tuvo una mediana de SG de 15.4 meses; alrededor del 70% de pacientes tuvieron dos o más factores de riesgo; los pacientes que tuvieron 3 factores de riesgo presentaron una mediana de SG de 5.1 meses, y los pacientes con 5 o 6 factores de riesgo (n=56) tuvieron una mediana de SG de 4.1 meses. **Álamo y col. (2021)** realizaron un estudio transversal con el objetivo de evaluar la efectividad del tratamiento combinado de vemurafenib+cobimetinib (V+C) en términos de durabilidad en pacientes con melanoma avanzado con mutación BRAF V600 que iniciaron el tratamiento combinado entre mayo-2018 y marzo-2019 en 15 centros de salud de España; solo 41 fueron evaluables para el desenlace primario, 12 pacientes (29.3%) fueron considerados con respuesta durable, y 29 pacientes (70.7%) respuesta no durable; se observó una ligera mayor adherencia al tratamiento en los pacientes con respuesta durable (100% vs 66.7%, p=0.129), así como una mayor frecuencia de modificación de dosis (66.7% vs 51.7%, p=0.497) por toxicidad o necesidad clínica. **Orlova y col. (2021)** realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de evaluar los resultados clínicos, así como los patrones de tratamiento asociados al uso de terapia dirigida con inhibidores de BRAF y MEK en pacientes con melanoma irrecesable o metastásico con mutación BRAF V600 en diversas líneas de tratamiento; se incluyeron 382 pacientes de 12 centros de salud de Rusia, enrolados de octubre-2018 a abril-2019; 59% recibieron terapia dirigida como primera línea de tratamiento, 38.7% con BRAFi en monoterapia (n=87; dabrafenib o vemurafenib) y 61.3% con terapia combinada (n=138; dabrafenib+trametinib o V+C); la mediana de SG con terapia combinada en primera línea fue 22.6 meses (IC95% 19.0-34.9); al considerar los niveles de LDH se observó que la mediana de SG fue mayor con LDH normal (19.9 meses); los pacientes que recibieron inmunoterapia (anti-PD1) antes de terapia dirigida, tuvieron una SG mayor que los pacientes que recibieron terapia dirigida antes de inmunoterapia (HR 2.79; IC95% 1.30-5.96; p=0.006; mediana de SG no evaluable).
- En la base de datos de reportes de reacciones adversas del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, a la fecha se registran 15 casos de RAM asociados a vemurafenib (V), y 9 casos asociados a cobimetinib (C). Las reacciones adversas más frecuentes fueron: Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración (V=40%; C=44.4%), trastornos de la piel y tejido subcutáneo (V=40%; C=44.4%), trastornos cardiacos (C=33.3%), trastornos gastrointestinales (V=20%; C=22.2%) y trastornos renales y urinarios (V=20%; C=22.2%).
- En la base de datos de disponibilidad de productos farmacéuticos del SISMED se encuentra registro vigente de Vemurafenib 240 mg Tab en el Instituto Nacional de



Enfermedades Neoplásicas (INEN), el consumo en el 2021 fue de 6,989 tabletas, no se encuentra disponibilidad de Cobimetinib 20 mg Tab en el SISMED. Ninguno de los dos medicamentos está autorizado por EsSalud.

- El equipo técnico de Evaluaciones Económicas de la DIGEMID realizó el análisis de costo-efectividad para Vemurafenib, Vemurafenib + Cobimetinib y Dacarbazina en el tratamiento de pacientes con melanoma maligno irreseccable o metastásico con BRAF V600 mutado; los evaluadores concluyeron que no se halla evidencia alguna que permita sostener que vemurafenib solo o en combinación con cobimetinib, podrían ser considerados costo-efectivos.

11. CONCLUSIONES

En base a la revisión, análisis de la evidencia científica y la evaluación económica, que encuentra no costo-efectivo, respecto a los medicamentos Vemurafenib 240 mg Tab y Cobimetinib 20 mg Tab para el tratamiento de pacientes con melanoma maligno irreseccable o metastásico con BRAF V600 mutado; el Equipo Técnico acuerda **no incluir** Vemurafenib 240 mg Tab en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas; adicionalmente, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** la combinación Vemurafenib 240 mg + Cobimetinib 20 mg Tab en la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).





ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
<p>MEDLINE PUBMED</p>	<p>Árbol de búsqueda Resultados</p> <p>(melanoma AND (metastatic OR unresectable) AND BRAF) AND (vemurafenib OR cobimetinib) AND (dacarbazine OR carboplatin OR paclitaxel OR chemotherapy) AND (overall survival OR progression free survival OR quality of life OR adverse event OR safety)</p> <p>("melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields] OR "melanomas"[All Fields] OR "melanoma s"[All Fields]) AND ("metastatically"[All Fields] OR "metastatics"[All Fields] OR "metastatization"[All Fields] OR "metastatize"[All Fields] OR "metastatized"[All Fields] OR "metastatizing"[All Fields] OR "secondary"[MeSH Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields] OR ("unresectability"[All Fields] OR "unresectable"[All Fields] OR "unresected"[All Fields]) AND "BRAF"[All Fields] AND ("vemurafenib"[MeSH Terms] OR "vemurafenib"[All Fields] OR ("cobimetinib"[Supplementary Concept] OR "cobimetinib"[All Fields])) AND ("dacarbazine"[MeSH Terms] OR "dacarbazine"[All Fields] OR "dacarbazin"[All Fields] OR ("carboplatin"[MeSH Terms] OR "carboplatin"[All Fields] OR "carboplatine"[All Fields]) OR ("paclitaxel"[MeSH Terms] OR "paclitaxel"[All Fields] OR "paclitaxel s"[All Fields] OR "paclitaxels"[All Fields]) OR ("chemotherapy s"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields])) AND ("mortality"[MeSH Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "survival"[All Fields] OR "survival"[MeSH Terms] OR "survivability"[All Fields] OR "survivable"[All Fields] OR "survivals"[All Fields] OR "survive"[All Fields] OR "survived"[All Fields] OR "survives"[All Fields] OR "surviving"[All Fields] OR ("progression free survival"[MeSH Terms] OR ("progression free" [All Fields] AND "survival"[All Fields]) OR "progression free survival"[All Fields] OR ("progression"[All Fields] AND "free"[All Fields] AND "survival"[All Fields]) OR "progression free survival"[All Fields] OR ("quality of life"[MeSH Terms] OR ("quality"[All Fields] AND "life"[All Fields]) OR "quality of life"[All Fields] OR ("adverse"[All Fields] OR "adversely"[All Fields] OR "adverses"[All Fields] AND ("event"[All Fields] OR "event s"[All Fields] OR "events"[All Fields])) OR ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields] OR "safeties"[All Fields]))</p> <p>Fecha de búsqueda: Sin restricciones Resultados: 448</p> <p><i>Meta-Analysis, Systematic Review: 11 Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial.: 22 Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study: 73</i></p> <p>melanoma AND (vemurafenib OR cobimetinib) AND (real world OR observational OR retrospective) Resultados: 143</p>	<p>3 RS Ascierio, 2020 Zoratti, 2019 Greco, 2019</p> <p>2 ECA Ascierio, 2021 Chapman, 2017</p> <p>3 OBS Alamo, 2021 Orlova, 2021 Schouwenburg, 2018</p>
	<p>COCHRANE LIBRARY</p>	<p>Melanoma AND (vemurafenib OR cobimetinib) Fecha de búsqueda: Sin restricciones</p> <p>Cochrane Review: 00</p>



TRIPDATABASE	Melanoma AND (vemurafenib OR cobimetinib) Resultados: 1764 Revisiones sistemáticas: 40 Guías de práctica clínica: 78	02 GPC ESMO, 2020 ASCO, 2020
DYNAMED	Melanoma AND (vemurafenib OR cobimetinib) Resultados: 12 sumarios	01
UPTODATE	Melanoma AND (vemurafenib OR cobimetinib)	01
BEST PRACTICE	Melanoma AND (vemurafenib OR cobimetinib)	01
INAHTA	"vemurafenib OR cobimetinib" Resultados: 17	01 ETS IECS, 2017
REDE TSA	"vemurafenib OR cobimetinib" Resultados: 9	01 ETS IETSI, 2021
NICE	"vemurafenib OR cobimetinib" Resultados: 14	02 ETS NICE, 2016 NICE, 2015
NCCN	"melanoma"	01 GPC (2022)

