



**PERÚ**

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA N.º 003-DETS-IETSI-2020**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE COBIMETINIB MÁS VEMURAFENIB PARA  
EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON MELANOMA  
METASTÁSICO NO RESECABLE CON PROGRESIÓN A NIVOLUMAB Y  
QUIMIOTERAPIA CON MUTACIÓN BRAF V600E**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS  
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN - IETSI  
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

*Agosto, 2020*



## EQUIPO REDACTOR



1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
5. Paola Andrea Rivera Ramírez – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.



## REVISORES CLINICOS

- Sally Corrales Sequeiros - Médica asistente del servicio de oncología médica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

## CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de cobimetinib más vemurafenib para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico no resecable con progresión a nivolumab y quimioterapia con mutación BRAF V600E. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 003-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú. 2020.

## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS



BRISA	Base regional de informes de evaluación de tecnologías en salud de las Américas
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CTLA-4	Proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (por sus siglas en inglés)
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
ECA	Ensayos clínicos controlados aleatorizados
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ERG	Grupo revisor de evidencia
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ETS	Evaluaciones de tecnología sanitaria
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GPC	Guías de práctica clínica
ICER	<i>Institute for Clinical and Economic Review</i>
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IQWiG	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i> (por sus siglas en alemán)
LDH	Lactato deshidrogenasa
MAP	Vía de activación por mitógenos (por sus siglas en inglés)
MAPK	Proteína quinasa activada por mitógenos (por sus siglas en inglés)
NCCN	<i>National comprehensive cancer network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NWMA	Meta-análisis en red (por sus siglas en inglés)
pCODR	<i>Pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
PD-1	Proteína de muerte celular programada 1 (por sus siglas en inglés)
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RS	Revisiones sistemáticas
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>



## CONTENIDO



<b>I. RESUMEN EJECUTIVO</b> .....	<b>5</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>8</b>
A. ANTECEDENTES.....	8
B. ASPECTOS GENERALES.....	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS .....	11
<b>III. METODOLOGÍA</b> .....	<b>14</b>
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	14
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	15
<b>IV. RESULTADOS</b> .....	<b>16</b>
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	17
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	19
i. Guías de práctica clínica.....	19
ii. Evaluación de tecnologías sanitarias.....	23
<b>V. DISCUSIÓN</b> .....	<b>29</b>
<b>VI. CONCLUSIONES</b> .....	<b>32</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES</b> .....	<b>34</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>35</b>
<b>IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO</b> .....	<b>38</b>



## I. RESUMEN EJECUTIVO



- El melanoma es un tumor maligno que afecta a los melanocitos y es característicamente agresivo. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95 %) y con menos frecuencia (5 %) en mucosas (oral, tubo digestivo, genital), retina o meninges. Alrededor de 50 % de los casos recién diagnosticados se presentan en pacientes de 35 a 65 años de edad. En el 2018, a nivel mundial se estimó que la tasa de incidencia estandarizada por edad fue de 3.1 casos por cada 100,000 habitantes en tanto que para el Perú la tasa de incidencia estandarizada por edad estimada fue de 2.7 casos por cada 100,000 habitantes, reportándose 321 casos nuevos en hombres y 317 casos nuevos en mujeres.
- Los estadios clínicos de la enfermedad describen cuatro etapas en el desarrollo de melanoma, siendo la última etapa, IV, que describe la presencia de metástasis a distancia "M1". La clasificación genómica, de acuerdo a las mutaciones más frecuentes definen cuatro grupos según la presencia o ausencia de mutaciones en los genes principales BRAF, RAS y NF1. Por su parte, la mutación BRAF es la más frecuentemente encontrada reportándose en cerca del 50 % de los melanomas cutáneos. El esquema de tratamiento empleado dependerá de la etapa en la que se encuentre el paciente al momento del diagnóstico según la clasificación clínica y genómica.
- En el contexto de EsSalud, los pacientes diagnosticados con melanoma metastásico disponen de opciones terapéuticas como nivolumab o quimioterapia (dacarbazina, entre otros agentes citotóxicos). No obstante, en algunos pacientes, la neoplasia persiste y crece (a pesar de recibir el tratamiento correspondiente) y presentan además la mutación BRAF V600E, para los cuales no habría un tratamiento específico disponible más allá de la quimioterapia o mejor terapia de soporte. Es por ello, que los médicos especialistas de la institución sugieren el uso de cobimetinib más vemurafenib para el tratamiento dirigido a este tipo de mutación en pacientes con melanoma metastásico que progresan a quimioterapia y nivolumab.
- Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de cobimetinib más vemurafenib, comparado con quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico no resecable con progresión a nivolumab y quimioterapia con mutación BRAF V600E. Los desenlaces de interés incluyen: supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos.





- Para responder a la pregunta PICO de interés se llevó a cabo una búsqueda sistemática de literatura publicada hasta febrero del 2020. La evidencia considerada en el presente dictamen incluye tres guías de práctica clínica (GPC): la guía de NCCN (National Comprehensive Cancer Network [NCCN], 2019), la guía de European Society for Medical Oncology (ESMO) (Michielin et al., 2019) y la guía de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, 2017), y tres evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) desarrolladas por la National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2018), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, 2017a) y por pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) (CADTH pCODR, 2016). Debido a que, hasta la fecha, la población de interés no está descrita dentro de ninguna GPC, se considerará como evidencia indirecta a las recomendaciones establecidas para pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF que progresan a nivolumab con o sin progresión a quimioterapia.



- Con respecto a las GPC, solo la guía de NCCN recomienda el uso de cobimetinib más vemurafenib para los pacientes con melanoma metastásico no resecable que progresaron a nivolumab con o sin progresión a quimioterapia, con mutación BRAF. No obstante, emplea evidencia que no corresponde con la población para dicha recomendación, debido a que el estudio de respaldo evaluó a pacientes que no han recibido tratamiento previo, es decir que utilizaron cobimetinib más vemurafenib como primera línea de tratamiento (estudio CoBRIM). Por su parte, la guía de ESMO recomienda de manera general el uso de inhibidores de BRAF/MEK para esta misma población, sin embargo, los estudios de respaldo muestran evidencia de medicamentos que no corresponden a cobimetinib más vemurafenib. Por otro lado, la guía de SIGN no recomienda el uso de esta tecnología dentro de las opciones terapéuticas, no obstante, recomienda fuertemente la terapia paliativa para estos pacientes.



- En relación a la ETS de NICE, esta no recomendó el uso de cobimetinib más vemurafenib para la población de interés del presente dictamen preliminar, para ello utilizó evidencia procedente de la generalización de resultados obtenidos de una población distinta (estudio CoBRIM) así como el análisis de costo efectividad que mostró que la intervención no era costo-efectiva para el sistema sanitario de Inglaterra. Por su parte, la ETS de CADTH, que correspondió a una revisión rápida para responder a una pregunta de investigación similar a la planteada en la pregunta PICO del presente dictamen, encontró solo tres estudios del tipo análisis retrospectivo -de baja calidad- que no brindaron información referente a uso de cobimetinib más vemurafenib, sino a otros inhibidores de BRAF. Finalmente, la ETS de pCODR, no recomienda el uso de cobimetinib más vemurafenib debido a que no

existe evidencia suficiente que respalde el uso de esta tecnología en pacientes con melanoma metastásico o no resecable con mutación BRAF V600.



- En resumen, no se encontró evidencia directa o proveniente de ensayos clínicos aleatorizados fase III que responda a la pregunta PICO para el presente dictamen, en ese sentido existe incertidumbre sobre el balance riesgo beneficio de cobimetinib más vemurafenib comparado con quimioterapia en pacientes adultos con melanoma metastásico no resecable con progresión a nivolumab y quimioterapia con mutación BRAF V600E. En consecuencia, se necesitan estudios comparativos para poder determinar si el esquema cobimetinib más vemurafenib es más eficaz y seguro que la quimioterapia disponible actualmente en EsSalud.



- De este modo, hasta la fecha no existe evidencia proveniente de ensayos clínicos que respalden el uso de cobimetinib más vemurafenib comparado con quimioterapia para la población de interés de nuestra pregunta PICO. Debido a esta insuficiencia, no es posible demostrar que la terapia con cobimetinib más vemurafenib es superior en términos de eficacia y seguridad que la quimioterapia para pacientes con melanoma metastásico no resecable que progresaron a quimioterapia y nivolumab con mutación BRAF V600. Por lo tanto, no se tienen los argumentos técnicos necesarios para demostrar la superioridad de cobimetinib más vemurafenib comparado con quimioterapia para estos pacientes.
- Por lo expuesto, el Instituto de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de cobimetinib más vemurafenib para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico no resecable con progresión a nivolumab y quimioterapia.

## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad del cobimetinib más vemurafenib, comparado con quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico no resecable con progresión a nivolumab y quimioterapia con mutación BRAF V600E. Así, el Dr. Miguel Ángel Ticona Castro, Oncólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de producto cobimetinib más vemurafenib según la siguiente pregunta PICO inicial:

#### Pregunta PICO inicial de la Red Prestacional Rebagliati

<b>Población</b>	Paciente adulto diagnóstico melanoma metastásico con mutación BRAF V600E, ECOG 0-1
<b>Intervención</b>	Cobimetinib + vemurafenib
<b>Comparador</b>	Vemurafenib o quimioterapia o cuidado paliativo
<b>Desenlace</b>	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron reuniones técnicas con la médica especialista en oncología Dra. Sally Corrales Sequeiros, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

#### Pregunta PICO validada con especialista

<b>Población</b>	Pacientes adultos con melanoma metastásico no resecable con progresión a nivolumab y quimioterapia con mutación BRAF V600E
<b>Intervención</b>	Cobimetinib + vemurafenib
<b>Comparador</b>	Quimioterapia
<b>Desenlace</b>	- Sobrevida global - Calidad de vida - Eventos adversos

## B. ASPECTOS GENERALES



El melanoma es un tumor maligno que afecta a los melanocitos y es característicamente agresivo. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95 %) y con menos frecuencia (5 %) en mucosas (oral, tubo digestivo, genital), retina o meninges. Esta patología representa 4 % de todos los tumores malignos de la piel, aunque es el responsable del 80 % de las muertes por este tipo de tumores. Si bien el melanoma puede presentarse a cualquier edad, alrededor de 50 % de los casos recién diagnosticados se presentan en pacientes de 35 a 65 años de edad (DynaMed [Internet], 2020a). En los últimos años la incidencia de melanoma ha ido en aumento en todo el mundo. En el 2018, a nivel mundial se estimó que la tasa de incidencia estandarizada por edad fue de 3.1 casos por cada 100,000 habitantes en tanto que para el Perú la tasa de incidencia estandarizada por edad estimada fue de 2.7 casos por cada 100,000 habitantes, reportándose 321 casos nuevos en hombres y 317 casos nuevos en mujeres (GLOBOCAN [Internet], 2018). En relación a la mortalidad, esta varía en función del estadio de presentación, es así que para los casos de enfermedad metastásica la supervivencia a largo plazo es <10 % (DynaMed [Internet], 2020a).



Los estadios clínicos del melanoma se describen en cuatro etapas: etapa 0, llamada melanoma *in situ* y esta confinada a la epidermis, etapa I y II, que se caracteriza por ser una etapa temprana y localizada a la piel –epidermis y dermis-, etapa III, esta se define por la presencia de metástasis a los ganglios linfáticos regionales cercanos, y, la etapa IV, que describe la presencia de metástasis a distancia “M1” y se subclasifica en orden de pronóstico decreciente en: i) M1a piel distante, subcutánea o metástasis ganglionares, ii) M1b metástasis pulmonares o M1c otras metástasis viscerales no pulmonares o cualquier metástasis a distancia con un nivel elevado de lactato deshidrogenasa en sangre (DynaMed [Internet], 2020a). Para esta última etapa (IV) las tasas de supervivencia a un año van de 59 % en la enfermedad M1a a 41 % en la enfermedad M1c, no obstante, estos porcentajes han ido cambiando con el ingreso de las inmunoterapias o terapias dirigidas (Martí, 2003).



En la clasificación genómica del melanoma se utilizó información procedente del ADN, ARN y niveles de proteínas del melanoma con el fin de catalogar las alteraciones somáticas presentes en este tipo de cáncer y evaluar su significado clínico-biológico. Por su parte, la mutación BRAF es la más frecuentemente encontrada reportándose en cerca del 50 % de los melanomas cutáneos. Al respecto, los pacientes en estadio IV con mutación BRAF V600, especialmente para aquellos en M1c, presentan una mediana de supervivencia de 15.9 meses y la tasa de supervivencia a los 12 meses alcanza el 58 % (Martí, 2003).

En cuanto al tratamiento del melanoma, los enfoques de tratamiento incluyen intervención quirúrgica, inmunoterapia utilizando inhibidores de proteínas punto de control<sup>1</sup>, inmunoterapia dirigida (inhibición de los genes BRAF y/o MEK) para la inhibición dirigida de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK, por sus siglas en inglés) y radioterapia a otros sitios sintomáticos de metástasis. Aunque la quimioterapia citotóxica se usó ampliamente antes del desarrollo de la inmunoterapia de inhibición de punto de control y las terapias dirigidas, no tiene una función establecida para los pacientes con melanoma metastásico. El esquema de tratamiento empleado dependerá de la etapa en la que se encuentre el paciente al momento del diagnóstico según la clasificación clínica y genómica, antes descrita, por lo que puede iniciarse desde una intervención quirúrgica, radioterapias, inmunoterapias o terapias dirigidas según el criterio clínico del médico tratante. Para los pacientes con enfermedad metastásica no resecable<sup>2</sup> las opciones terapéuticas que se proponen son el uso de la inmunoterapia para la inhibición de un punto de control con anticuerpos anti PD-1 (muerte celular programada) como, nivolumab. Para los casos de pacientes que presentan la mutación V600 en el gen BRAF (50 % de los casos aproximadamente) que activa la vía MAPK lo que resulta en tumorigénesis, se propone la inhibición del gen BRAF, así como del gen MEK (para reducir la resistencia y toxicidad al tratamiento) empleando una serie de anticuerpos dirigidos a estos genes.

En el contexto de EsSalud, los pacientes diagnosticados con melanoma metastásico disponen de opciones terapéuticas como nivolumab (con autorización de uso como medicamento fuera de petitorio, Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 065-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016) o quimioterapia (dacarbazina, entre otros agentes citotóxicos). Los pacientes con melanoma metastásico reciben un tratamiento desde su diagnóstico y son seguidos para evaluar su respuesta a la terapia. A pesar de ello, un grupo de pacientes progresa por lo cual es importante investigar la presencia de mutaciones específicas que afecten su tratamiento. En ese sentido, si bien, hasta el momento, la institución no realiza el diagnóstico de la mutación BRAF V600E para los pacientes con melanoma, es posible que un grupo de pacientes pueda tener acceso a dichos exámenes de manera externa a fin de mejorar su diagnóstico específico. En este contexto, existe un grupo de pacientes que progresa a quimioterapia y nivolumab, y, además presentan la mutación BRAF V600E pero no disponen de alguna alternativa de tratamiento farmacológico específico más que quimioterapia o mejor terapia de soporte. Es por ello, que los médicos especialistas de la institución sugieren el uso de cobimetinib más vemurafenib

<sup>1</sup> Una proteína de punto de control (*checkpoint*) previene que las células normales sean destruidas por los linfocitos del propio cuerpo. Este sistema es aprovechado por las células cancerosas que también llevan en su superficie proteínas checkpoint y son protegidas de la destrucción linfocitaria. Se han desarrollado una serie de productos que inhiben estas proteínas checkpoint en las células cancerosas y de este modo son destruidas por el sistema inmune.

<sup>2</sup> No resecable: que no se puede extraer por medio de cirugía.

para el tratamiento dirigido a este tipo de mutación en pacientes con melanoma metastásico que progresan a quimioterapia y nivolumab.



En ese sentido, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del cobimetinib más vemurafenib, comparado con quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico no resecable con progresión a nivolumab y quimioterapia con mutación BRAF V600E.

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

#### Cobimetinib

Cobimetinib (Cotellic®) es un inhibidor reversible de una proteína implicada en la estimulación de la división celular normal llamada MEK. En el melanoma con la mutación BRAF V600, se produce una forma anormal de proteína BRAF, que activa a MEK, esto alienta el desarrollo del cáncer al permitir la división descontrolada de células cancerosas. Cobimetinib funciona bloqueando directamente las proteínas MEK para evitar su activación por la forma BRAF lo que ralentiza el crecimiento y la propagación del cáncer (Food and Drug Administration, 2020).

Cobimetinib (Cotellic®) ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en el año 2015 (Food and Drug Administration, 2020), en combinación con vemurafenib, para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico, irresecable, con la mutación BRAF V600E o V600K. Ese mismo año, fue aprobada también por la European Medicines Agency (EMA) (European Medicines Agency, 2020), para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico irresecable con mutación BRAF V600. La dosis aprobada y recomendada por ambas agencias es de 60 mg/día (3 cápsulas de 20 mg) administradas vía oral durante 21 días, seguido este periodo de un descanso del tratamiento de 7 días (días 22-28) lo que corresponde a un ciclo de 28 días (European Medicines Agency, 2020; Food and Drug Administration, 2020).

En el Perú, cobimetinib cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación de Cotellic®, a favor de Roche Farma (Perú) S.A. Sin embargo, no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA, 2018) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud.

## Vemurafenib

Vemurafenib es un inhibidor de la forma mutada de BRAF, una proteína (serina/treonina quinasa) implicada en la estimulación de la división celular a través de la vía de activación por mitógenos (Mitogen activated pathway, MAP) (LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]., 2012). En los tumores de melanoma con la mutación BRAF V600, existe una forma anormal de BRAF que desempeña un papel en el desarrollo del cáncer al permitir la división incontrolada de las células tumorales. Al bloquear la acción del BRAF anormal, ayuda a frenar el crecimiento y la propagación del cáncer. Vemurafenib ha mostrado efectos antitumorales en modelos celulares y animales de melanomas con BRAF V600E mutado (DynaMed [Internet], 2020b).

Vemurafenib (Zelboraf®) ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en el año 2011 (Food and Drug Administration, 2020) para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico irreseccable con la mutación BRAF V600E y por la European Medicines Agency (EMA) en el año 2012 (European Medicines Agency, 2020), para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con melanoma metastásico irreseccable con mutación BRAF V600. La dosis aprobada y recomendada por ambas agencias es de 1920 mg/día equivalente a tomar 960 mg (4 cápsulas de 240 mg) dos veces al día, administradas vía oral. El tratamiento continúa hasta progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad sea inaceptable. (European Medicines Agency, 2020; Food and Drug Administration, 2020).

En el Perú, vemurafenib cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación de Zelboraf®, a favor de Roche Farma (Perú) S.A. Sin embargo, tampoco forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA, 2018) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud.

**Tabla 1.** Registro sanitario de cobimetinib y vemurafenib en el Perú

Producto	Registro Sanitario (RS)	Fecha de vencimiento de RS	Nombre	Laboratorio	Presentación (unidad)
<b>Cobimetinib</b>	EE03425	30/06/2021	Cotellic®	Roche Farma (Perú) SA	Comprimido de 22.2 mg
<b>Vemurafenib</b>	EE00023	14/01/2018*	Zelboraf®	Roche Farma (Perú) SA	Comprimido de 240 mg

(\*) En la página web de DIGEMID se aclara lo siguiente respecto a la fecha de vencimiento del RS: "La vigencia del Registro Sanitario de este producto, se tendrá por prorrogado hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria, respecto a la solicitud de Reinscripción presentada (Segunda Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2011-SA y Primera Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2013-SA)". Obtenido de la página web de DIGEMID <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 003-DETS-IETSI-2020  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE COBIMETINIB MÁS VEMURAFENIB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON MELANOMA  
METASTÁSICO NO RESECABLE CON PROGRESIÓN A NIVOLUMAB Y QUIMIOTERAPIA CON MUTACIÓN BRAF V600E

En relación a los costos de los medicamentos, según los datos del Sistema SAP de EsSalud, el precio de vemurafenib de 240 mg (unidad) es de S/ 158.34. No se encontró información sobre el precio de cobimetinib a nivel institucional. Por otro lado, a través del observatorio de precios de DIGEMID (<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>), en el mercado peruano, el precio de vemurafenib 240 mg (unidad) es de S/ 134.18 y de cobimetinib 20 mg (unidad) es de S/ 267.77 (fecha de acceso al observatorio de precios de DIGEMID: 02/03/2020).

De este modo, considerando las dosis recomendadas en la etiqueta aprobada por la FDA y los precios según el observatorio de precios de DIGEMID, se estima que el costo por tratamiento al año de una persona con melanoma metastásico con mutación en BRAF V600E, que requeriría 819 comprimidos de cobimetinib 20 mg y 2920 comprimidos de vemurafenib 240 mg, sería S/ 611,109.23. Esto considerando un tratamiento sin progresión de enfermedad o discontinuidad por toxicidad inaceptable.



## II. METODOLOGÍA

### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre eficacia y seguridad del cobimetinib más vemurafenib, comparado con quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico no resecable con progresión a nivolumab y quimioterapia con mutación BRAF V600E. Se utilizaron las bases de datos The Cochrane Library, PubMed, LILACS y el metabuscador TRIP Database. Priorizando evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA).

Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica incluyendo la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG por sus siglas en alemán), Base regional de informes de evaluación de tecnologías en salud de las Américas (BRISA) y páginas web de organizaciones especializadas en el manejo de melanoma. Se realizó una búsqueda adicional en la página web de clinicaltrial.gov para poder identificar ensayos clínicos en curso, corroborar los resultados y eventos adversos reportados en las publicaciones y de este modo disminuir el sesgo de publicación.



La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (del tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (del tipo ensayos clínicos aleatorizados).

### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención y tipos de publicaciones de interés. Se emplearon términos MeSH<sup>3</sup>, términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con

<sup>3</sup> Término MeSH: Es el acrónimo de Medical Subject Headings, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda.

Las estrategias de búsqueda en PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS junto con los resultados obtenidos se encuentran en las tablas 1, 2 y 3 del material suplementario.



### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

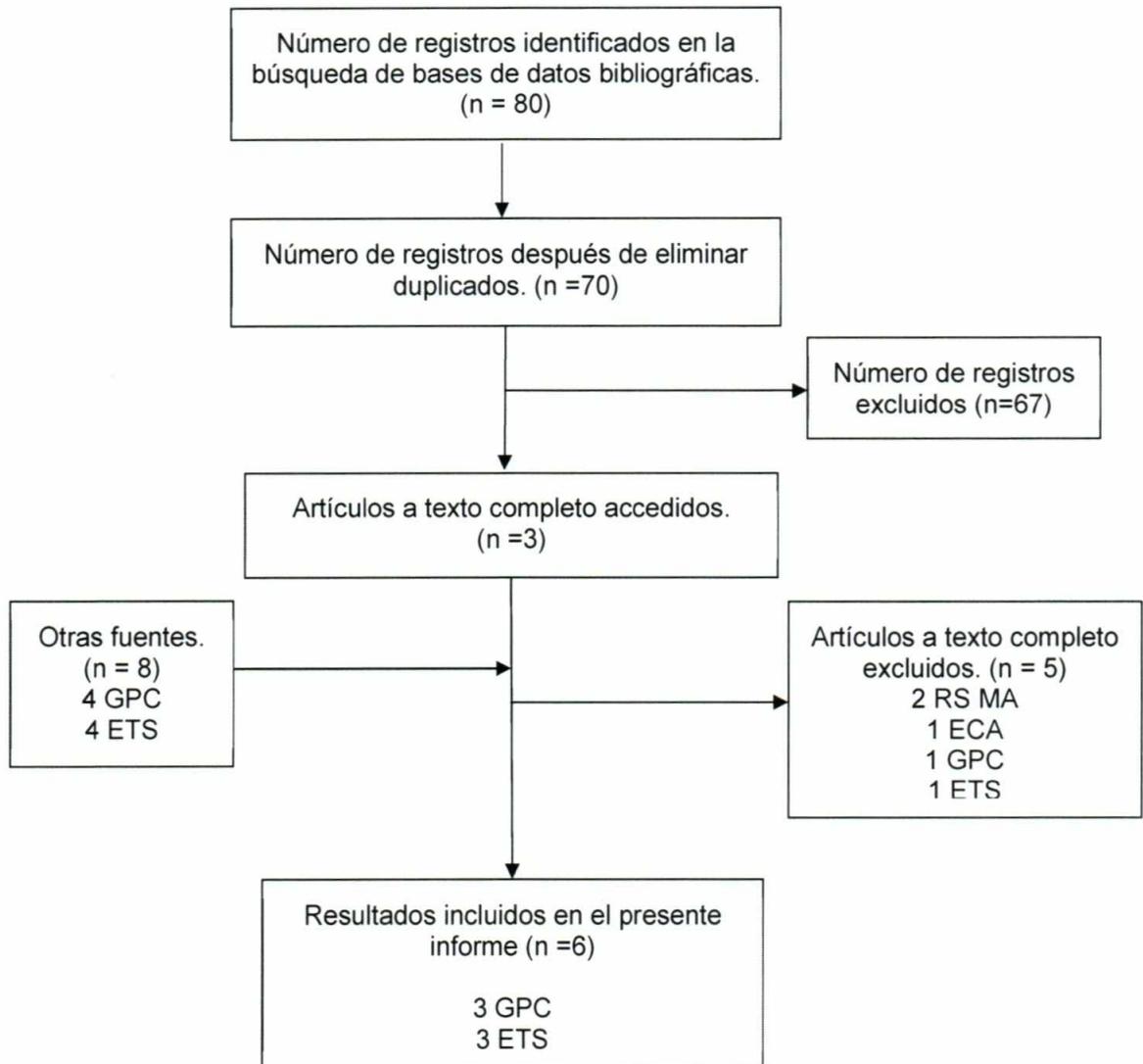
La búsqueda bibliográfica se centró en GPC, ETS y revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos, con y sin meta-análisis publicadas en los últimos cinco años, así también, ECA fase III que respondieran de manera específica a la pregunta PICO de interés para el presente dictamen. Se incluyeron publicaciones en idioma inglés y español.

La selección de estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de títulos y resúmenes de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica. Esta revisión fue realizada por dos evaluadores independientes, para así poder preseleccionar los estudios y/o seleccionar aquellos que requieran más información para decidir su inclusión. La segunda fase consistió en aplicar nuevamente los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados para una revisión extensa y completa de la evidencia.



### III. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujograma de selección de Bibliografía Encontrada (David Moher, 2009)



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, RS=revisión sistemática, MA= Meta análisis, ECA=ensayo clínico controlado aleatorizado

## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de cobimetinib más vemurafenib comparado con quimioterapia como tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico no resecable con progresión a nivolumab y quimioterapia con mutación BRAF V600E. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

### Guías de práctica clínica:

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). “*Cutaneous Melanoma*”. (National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2019)
- European Society for Medical Oncology (ESMO). “*Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*”. Version actualizada en el 2019. (Michielin et al., 2019)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). “*Cutaneous melanoma- A national clinical guideline*”.(Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2017)



#### Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - NG14 “*Melanoma: assessment and management*”. (NICE, 2015)



Esta GPC no se incluyó debido a que a la fecha de su publicación (julio, 2015) aún no se había aprobado la tecnología en evaluación, específicamente cobimetinib (fecha de aprobación nov, 2015), por lo que es de esperar que los autores no incluyan a esta tecnología dentro la evaluación de la evidencia para la formulación de sus recomendaciones. Debido a ello esta GPC no provee de evidencia relevante para la presente evaluación.

## Evaluación de tecnologías sanitarias:

### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia



- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). “*Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma*” (TA: 414). (NICE, 2016)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). “*BRAF targeted therapy after immunotherapy for patients with metastatic melanoma: a review of clinical effectiveness*”. (CADTH, 2017a)
- CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). “*Cobimetinib (Cotellic) and vemurafenib (Zelboraf)*”. (CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), 2016)



### Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). “*BRAF targeted therapy for patients with melanoma and active brain metastases: a review of clinical effectiveness*”. (CADTH, 2017b)

Esta ETS fue excluida debido a que no correspondía con la pregunta PICO, específicamente para la población de interés.



## Revisiones sistemáticas:

### Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

- Zoratti et al., 2019. “*Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma*”. (Zoratti et al., 2019)

Esta revisión sistemática con meta-análisis en red fue excluida debido a que no evaluó a la población de interés según la pregunta PICO o como evidencia indirecta a pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF que progresan a nivolumab con o sin tratamiento de quimioterapia.

- Pike et al., 2017. “Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting”. (Pike et al., 2017)



Esta revisión sistemática con meta-análisis en red fue excluida debido a que no evaluó a la población de interés según la pregunta PICO o como evidencia indirecta a pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF que progresan a nivolumab con o sin tratamiento de quimioterapia.

### Ensayo clínico aleatorizado:

#### Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

- Larkin et al., 2014. “Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma”. (Larkin et al., 2014)



Este ECA fue excluido debido a que evaluó una población de estudio diferente, es decir a pacientes sin antecedentes de inmunoterapia como primera línea de tratamiento, lo cual es distinto a lo planteado por la pregunta PICO de presente dictamen.

### Estudios en desarrollo o no publicados:

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.



## B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. Guías de práctica clínica

**National Comprehensive Cancer Network (NCCN). “Cutaneous Melanoma”. (National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2019)**

Esta GPC fue desarrollada por la *National Comprehensive Cancer Network* para el diagnóstico y manejo del melanoma cutáneo. Las recomendaciones de esta guía fueron



formuladas empleando un sistema de gradación que las clasifica en cuatro categorías<sup>4</sup> (1, 2A, 2B y 3) de acuerdo a la calidad de la evidencia científica y al consenso de expertos que forman parte de comité elaborador de la guía. De los 43 miembros del panel elaborador de la guía, uno declaró tener conflicto de interés con la compañía farmacéutica que produce cobimetinib y/o vemurafenib, como se muestra en el siguiente enlace: <https://www.nccn.org/disclosures/PanelDisclosureList.aspx?MeetingId=0&GroupId=590>.

Esta GPC recomienda el uso de cobimetinib más vemurafenib en pacientes con melanoma metastásico como segunda línea o terapia subsecuente (nivel de recomendación 2A); sin embargo, la evidencia que sustenta esta recomendación se realizó en otra población. La evidencia se trata del estudio llamado CoBRIM, un ECA de fase III, que compara el uso combinado de cobimetinib más vemurafenib y la monoterapia con vemurafenib, en pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF sin antecedentes de tratamiento previo; es decir, utilizado como primera línea de tratamiento (Larkin et al., 2014). Por lo tanto, dicha recomendación no tiene un sustento sólido dado que la evidencia brinda información para el contexto de primera línea. Por otro lado, la guía también recomienda el uso de quimioterapia para el tratamiento de pacientes que no son elegibles para ninguna de las opciones (inmunoterapia o terapia dirigida) debido a la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o comorbilidades. Asimismo, los autores recomiendan que para brindar la quimioterapia se debe evaluar caso por caso, siendo así útil en ciertas circunstancias. Dicha recomendación se valoró como 2B sobre la base de los estudios de fase III (Middleton et al., 2000; Rao et al., 2006), que comparan agentes quimioterapéuticos en estos pacientes y otros estudios observacionales.



Esta GPC, según los criterios establecidos en el dominio 3 del instrumento AGREE II que evalúa la calidad metodológica de las GPC, presenta ciertas limitaciones en su metodología como son la falta de una descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia y así como la falta de revisores externos. Los detalles respecto a la elaboración y metodología de actualización se encuentran en la página web de la organización <https://www.nccn.org>.



En resumen, si bien la guía recomienda el uso de cobimetinib más vemurafenib como segunda línea de tratamiento, esta recomendación se sustenta sobre un estudio que evalúa

<sup>4</sup> Nivel de las recomendaciones basado en el nivel de evidencia y consenso, según la NCCN

<b>Categoría 1</b>	Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada
<b>Categoría 2A</b>	Basado en evidencia de nivel inferior, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada
<b>Categoría 2B</b>	Basado en evidencia de nivel inferior, hay consenso de NCCN de que la intervención es apropiada
<b>Categoría 3</b>	Basado en evidencia de cualquier nivel, existe un gran desacuerdo de NCCN de que la intervención es apropiada

pacientes que reciben cobimetinib más vemurafenib comparados con vemurafenib en monoterapia, en primera línea, es decir una población diferente a la pregunta PICO. Asimismo, la guía recomienda el uso de la quimioterapia como alternativa de tratamiento en ciertos pacientes que progresan o tienen contraindicación al tratamiento de primera línea.



**European Society for Medical Oncology (ESMO). “Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”. Versión actualizada en el 2019 (Michielin et al., 2019)**

Esta GPC fue desarrollada por la European Society for Medical Oncology para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con melanoma cutáneo, la cual representa la versión actualizada del documento publicado en el año 2002. Para la evaluación del nivel de la evidencia y grados de recomendación se utilizó el sistema adaptado de la Infectious Diseases Society of America-United State Public Health Service Grading System<sup>5</sup>, que cataloga la evidencia en cinco niveles (I, II, III, IV y V) siendo “I” el de mayor nivel de la evidencia, y los grados de recomendación con 5 niveles también, siendo A: fuertemente recomendado y E: no recomendado.



Respecto a la pregunta PICO de interés, ESMO recomienda el uso de medicamentos con acción anti BRAF/MEK (como lo son cobimetinib más vemurafenib) si estos no fueron usados en la primera línea de tratamiento (grado de recomendación I, A); no obstante, ESMO no especifica si se trata de cobimetinib más vemurafenib. Asimismo, la bibliografía que respalda ésta recomendación corresponde a un estudio *post hoc* que nos habla de otros medicamentos, es decir no hacen referencia a cobimetinib más vemurafenib

<sup>5</sup> Nivel de evidencia y grado de recomendación utilizados por ESMO

Nivel de evidencia	
I	Pruebas de al menos un gran ensayo aleatorizado y controlado de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o meta análisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.
II	Ensayos aleatorios pequeños o ensayos aleatorios grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica más baja) o meta análisis de dichos ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios prospectivos de cohorte.
IV	Estudios de cohorte retrospectivos o estudios de casos y controles.
V	Estudios sin grupo de control, informes de casos, opiniones de expertos.
Grado de recomendación	
A	Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable.
B	Evidencia fuerte o moderada de eficacia pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.), opcional.
D	Evidencia moderada contra la eficacia o para el resultado adverso, generalmente no recomendado.
E	Pruebas sólidas contra la eficacia o para el resultado adverso, nunca recomendado.



(Schadendorf et al., 2017). Respecto a la quimioterapia, esta se plantea como alternativa paliativa para aquellos que no respondan a ninguna de las líneas de tratamiento o cuando no estén disponibles ensayos clínicos u otros medicamentos aprobados (grado de recomendación II, C); sin embargo, no se señala alguna referencia bibliográfica específica.



De acuerdo con los criterios del dominio III del instrumento de evaluación AGREE II, que evalúa el rigor metodológico, esta GPC utiliza métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, presenta los criterios para la sección de la misma y describe la revisión externa por pares antes de su publicación. Sin embargo, no se presenta la relación entre cada una de las recomendaciones y la evidencia de respaldo para todas las recomendaciones, tampoco se describe de manera clara las fortalezas y limitaciones de la evidencia de respaldo, ni las consideraciones sobre los beneficios en la salud, los efectos secundarios y los riesgos. Los detalles de la metodología de elaboración de la guía se encuentran en su página web: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-guidelines-methodology>. Con respecto a los conflictos de interés, cuatro de los autores de la guía declararon tener conflictos de interés con la compañía farmacéutica Roche, la cual produce cobimetinib y vemurafenib.

En resumen, esta guía si bien recomienda de manera general el uso de anti-BRAF/MEK para pacientes que progresen a inmunoterapia, la bibliografía empleada para dicha recomendación no hace referencia al uso de cobimetinib más vemurafenib, sino a otros medicamentos. Por su parte, la quimioterapia se plantea como alternativa paliativa para aquellos que no respondan a los tratamientos previos.

### **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 146. “Cutaneous melanoma - A national clinical guideline”. (SIGN, 2017)**

Esta GPC fue desarrollada por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network para el diagnóstico, manejo y seguimiento de pacientes con melanoma cutáneo, la cual representa la versión actualizada del documento publicado en julio del 2003 (SIGN 72). El sistema de gradación que emplea para valorar la evidencia comprende ocho niveles (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3 y 4), siendo 1++ el mayor nivel de evidencia, en tanto que la gradación de las recomendaciones es valorada como fuerte o condicional. En cuanto a la metodología de realización, SIGN se encuentra acreditado por NICE respecto al proceso utilizado para la elaboración de la guía, el cual se encuentra disponible en su documento SIGN 50: A guideline developer’s handbook, 2015 edition ([www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html](http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html)).

Con respecto a la información relevante para la pregunta PICO de interés, SIGN recomienda un cuidado paliativo especializado para los pacientes con melanoma

metastásico en diferentes momentos durante su enfermedad y como opción de tratamiento para los pacientes que no responden a ninguna terapia. Dicha recomendación se valora como fuerte y se sostiene sobre evidencia de nivel 1+ (Addington-Hall et al., 1992; Hearn & Higginson, 1998; Jordhøy et al., 2000; Raftery et al., 1996). Por otro lado, SIGN no recomienda, entre las opciones terapéuticas, el uso de cobimetinib más vemurafenib para pacientes con melanoma metastásico irresecable con mutación BRAF V600. Cabe resaltar que en la guía no se realiza ninguna recomendación sobre el uso de la combinación de medicamentos (cobimetinib más vemurafenib) para ninguna de las condiciones clínicas evaluadas.



Esta GPC, en conformidad con los criterios establecidos en el dominio 3 del instrumento AGREE II, describe la utilización de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia y los criterios para la sección de la misma según su manual SIGN 50. Además, indica la relación entre cada una de las recomendaciones y la evidencia de respaldo, describe la realización de una revisión externa por pares antes de su publicación y describe un cronograma de actualización de la GPC. Sin embargo, no se describen de manera clara las fortalezas y limitaciones de la evidencia de respaldo, ni las consideraciones sobre los beneficios en la salud, los efectos secundarios y los riesgos. Con respecto a los conflictos de interés, los autores declararon no tenerlos.



En resumen, esta guía no realiza una recomendación sobre el uso de cobimetinib más vemurafenib en pacientes con melanoma metastásico que progresaron a quimioterapia y nivolumab con mutación del gen BRAF V600E. Además, para el grupo de pacientes con melanoma metastásico con la mutación BRAF V600 recomienda otros medicamentos que no son motivo de la presente evaluación.

## ii. Evaluación de tecnologías sanitarias



**National Institute for Health and Care Excellence (NICE). “Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma” (TA: 414). (NICE, 2016)**

Esta ETS desarrollada por NICE expone los resultados de la evaluación de uso de cobimetinib más vemurafenib en pacientes adultos con melanoma metastásico irresecable con mutación BRAF V600. El comité evaluador consideró la evidencia presentada por la compañía que produce cobimetinib y vemurafenib, Roche, la revisión de la evidencia por parte del grupo revisor de evidencia (ERG), la participación de la National Health Service (NHS), así como la opinión de expertos clínicos y de sociedades especializadas como la

asociación de dermatólogos británicos. En esta evaluación, NICE optó por no recomendar el uso de esta combinación de medicamentos dentro de su autorización de comercialización para tratar a estos pacientes.



Desde el aspecto clínico, el comité analizó el manejo actual de los pacientes con melanoma metastásico y consideró la opinión de los representantes de pacientes en relación a los aspectos importantes para ellos, concluyendo que los síntomas y el efecto sobre la calidad de vida varían entre las personas con melanoma avanzado, además de que las personas desean tener opciones de tratamiento que prolonguen la vida. Así mismo los expertos clínicos expusieron su posición frente a los tratamientos actuales en el NHS como fueron inmunoterapia (con nivolumab, entre otros) y un inhibidor dirigido a BRAF (como vemurafenib, entre otros). Estos afirmaron que el 70 % de los pacientes con mutación BRAF V600 reciben inmunoterapia de primera línea y que los inhibidores BRAF generalmente se usarían en primera línea solo en personas con enfermedad de rápido progreso, alta carga o altos niveles de lactato deshidrogenasa (LDH). Los expertos clínicos consideran que los inhibidores de BRAF serían igualmente efectivos antes o después de la inmunoterapia. Al respecto, el comité concluyó de manera general que la mayoría de los pacientes con mutación BRAF V600 tendrían entonces una terapia dirigida en algún momento de su tratamiento.



En cuanto a la evaluación de la eficacia y la población objetivo, el comité pone de manifiesto que en la práctica clínica de Inglaterra, la población de pacientes con melanoma metastásico no resecable con mutación BRAF V600 recibe en su mayoría como primera línea inmunoterapia con anti PD-1 (como nivolumab, entre otros) sin embargo se discutió la posibilidad de aceptar la evidencia del estudio presentado por la compañía, un ECA de fase III llamado CoBRIM (Larkin et al., 2014), que evalúa una población diferente a la mayormente presente en Inglaterra, es decir evaluó a pacientes sin antecedente de haber recibido inmunoterapia con anti PD-1. Luego de discutirlo y tomando la opinión del experto clínico de que no considera que la efectividad clínica de cobimetinib más vemurafenib difiera si se toma antes o después de la inmunoterapia, el comité consideró que la evidencia de CoBRIM podría ser generalizable a pacientes con melanoma que han sido o no tratados con inmunoterapia y procedió a evaluarla. Al respecto, debemos resaltar que sería muy subjetivo considerar solo la opinión de un experto para poder extrapolar los resultados de un estudio a una población diferente. Es más, el establecimiento de los esquemas de tratamiento empleando diferentes medicamentos en muchas enfermedades oncológicas es o debería ser sobre la base de estudios que sugieran líneas de tratamiento que brinden mejores resultados en función de desenlaces clínicamente relevantes. A pesar de ello, la evidencia presentada no fue suficientemente determinante para recomendar el uso de cobimetinib más vemurafenib en estos pacientes.





Brevemente comentaremos los resultados de la evaluación en relación a la eficacia clínica, el comité evaluó los resultados de CoBRIM y señaló que, en el último corte de datos de la presentación de la compañía, la combinación de cobimetinib más vemurafenib aumentó la supervivencia general en 4.9 meses en comparación con vemurafenib solo. Adicionalmente la compañía intentó presentar a dabrafenib en monoterapia como un mejor comparador basándose en los resultados de un meta-análisis en red (NWMA) respecto a comparaciones indirectas entre cobimetinib más vemurafenib vs dabrafenib, el comité concluyó que teniendo en cuenta la potencia de heterogeneidad inexplorada entre los ensayos y el número limitado de ensayos en la red la comparación indirecta solo ofrece una considerable incertidumbre respecto a esta comparación.

En relación a los comparadores para la tecnología en evaluación, el comité acordó en tomar como comparador a vemurafenib o dabrafenib en monoterapia debido a que, según la opinión de los expertos clínicos, tendrían similar efectividad clínica y las personas experimentarían reacciones adversas con cualquiera de ellas. En este punto, cabe resaltar que el comparador empleado por esta agencia evaluadora es diferente al planteado por nuestra pregunta PICO, de tal modo las conclusiones y resultados aquí no son extrapolables al contexto de EsSalud.



En relación al análisis costo efectivo, la compañía presentó sus modelos de costo-efectividad comparando la combinación cobimetinib más vemurafenib con la monoterapia con vemurafenib, para ser evaluados por el ERG y el comité. El comité concluyó que los costos de vemurafenib como monoterapia ya habían sido ajustados y que vemurafenib en combinación con cobimetinib representaban un alto costo, asimismo respecto a los beneficios clínicos como la calidad de vida, se tenía solo información de los pacientes en primera línea más no información de la calidad de vida de los pacientes que progresan al tratamiento. Es debido a esta incertidumbre que el ERG y la compañía presentaron diferentes estimaciones del valor de utilidad para estas personas. Así, la estimación brindada de costo efectividad más probable, dado por el *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER), fue de más de £100,00.00 libras por QALY (años de vida ajustados por calidad) ganado.



En conclusión, el comité de NICE no recomienda el uso de cobimetinib más vemurafenib para los pacientes melanoma metastásico no resecable con mutación BRAF V600. En la práctica clínica, los pacientes en Inglaterra con melanoma metastásico no resecable y mutación BRAF V600 reciben inmunoterapia (anti PD-1) previamente, similar a la población de nuestra pregunta PICO. En este contexto, el comité acepta considerar la evidencia del estudio CoBRIM, que evalúa una población diferente de pacientes, pacientes sin antecedentes de tratamiento con anti PD-1 (como nivolumab). Al evaluar los resultados de



En conclusión, esta evaluación rápida, elaborada por CADTH, si bien plantea una pregunta PICO similar a la del presente dictamen, específicamente en función de la población de interés, no muestra evidencia en función al uso de cobimetinib más vemurafenib sino de otros medicamentos con acción anti BRAF, además de que la evidencia es de baja calidad y no concluyente.



**CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). “Cobimetinib (Cotellic) and vemurafenib (Zelboraf)”. 2016**

Esta ETS, desarrollada por pCODR a través de su comité de expertos (pERC), evaluó el tratamiento con cobimetinib más vemurafenib y elaboró recomendaciones como guía de decisión para el reembolso, basándose en la evidencia clínica, análisis costo efectividad y las perspectivas del paciente. De esta forma, esta serie de recomendaciones brindan alcances respecto a los tratamientos recomendados por los expertos en oncología. Estas recomendaciones sirven como guía para proceder al reembolso económico de los gastos realizados por el tratamiento que recibe un paciente a través de su sistema de salud.



El comité de pCODR evaluó la terapia con cobimetinib más vemurafenib en pacientes con melanoma no resecable, metastásico, con mutación BRAF V600. Para ello utilizó evidencia procedente de una búsqueda sistemática de la literatura, la información y modelo económico presentado por el fabricante (Hoffmann-La Roche LT). Asimismo, consideró la perspectiva de los representantes de pacientes. El comité refirió que el marco de las recomendaciones se centró en cuatro aspectos principales: beneficio clínico, costo-efectividad, valoración del paciente y viabilidad de la recomendación.



Se desarrolló una evaluación del uso de cobimetinib más vemurafenib en pacientes en general con melanoma metastásico no resecable con mutación BRAF V600 que han recibido (o no) inmunoterapia previamente. En específico, para nuestra población de interés, pacientes con progresión a inmunoterapia, pCODR no recomienda el reembolso del uso de cobimetinib más vemurafenib en pacientes que progresan luego del tratamiento con inmunoterapia (como nivolumab, por ejemplo) debido a que no existe evidencia suficiente de respaldo que el uso de esta terapia en pacientes con melanoma metastásico no resecable con mutación BRAF V600 que progresan a inmunoterapia, sea efectiva. Sin embargo, si lo recomienda para otro grupo de pacientes, diferente a nuestra población de interés, que no han recibido tratamiento previo con inmunoterapia. Toda la evidencia presentada y discutida está en torno a este último grupo de pacientes que no corresponden el grupo de evaluación de nuestra pregunta PICO por lo cual no es de relevancia para el presente dictamen.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 003-DETS-IETSI-2020  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE COBIMETINIB MÁS VEMURAFENIB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON MELANOMA  
METASTÁSICO NO RESECABLE CON PROGRESIÓN A NIVOLUMAB Y QUIMIOTERAPIA CON MUTACIÓN BRAF V600E

En conclusión, esta ETS no recomienda el reembolso de la terapia con cobimetinib más vemurafenib en pacientes con melanoma metastásico no resecable que ha recibido previamente inmunoterapia. pCODR toma esta decisión porque no se tiene evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados para poder evaluar la eficacia y seguridad de cobimetinib más vemurafenib en la población de interés.



#### IV. DISCUSIÓN



El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible en torno a la eficacia y seguridad de cobimetinib más vemurafenib, comparado con quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico no resecable con progresión a nivolumab y quimioterapia con mutación BRAF V600E. Los desenlaces de interés fueron la supervivencia global, la calidad de vida y los eventos adversos. De este modo, la búsqueda sistemática de la literatura hasta febrero del 2020, identificó 3 GPC, descritas a continuación: la guía de NCCN (National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2019), la guía de ESMO (Michielin et al., 2019) y la guía de SIGN (SIGN, 2017), y tres ETSS desarrolladas por NICE (NICE, 2018), CADTH (CADTH, 2017a) y por pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) (CADTH pCODR, 2016).



Con respecto a las GPC, hasta la fecha, la población de interés no está descrita dentro de ninguna GPC. Debido a ello, las recomendaciones establecidas para pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF que progresan a nivolumab con o sin progresión a quimioterapia serán consideradas como evidencia indirecta. Tomando en cuenta lo descrito anteriormente, no existe uniformidad en cuanto a las recomendaciones planteadas en las guías respecto al uso de cobimetinib más vemurafenib para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico no resecable que progresaron a nivolumab y tienen la mutación BRAF V600. Así, la guía de NCCN recomienda el uso de cobimetinib más vemurafenib como segunda línea de tratamiento o terapia subsecuente, pero sustenta dicha recomendación con un estudio que evalúa pacientes sin tratamiento previo y que reciben en primera línea cobimetinib más vemurafenib, comparado con la monoterapia con vemurafenib, distintos a la población de interés. En consecuencia, dicha recomendación no tiene un sustento sólido o no se aplicaría para la población de interés del presente dictamen. Por su parte, la guía de ESMO recomienda de manera general el uso de anti BRAF/MEK para el tratamiento de nuestra población de interés, sin embargo, los estudios de respaldo muestran evidencia respecto a tecnologías distintas a cobimetinib más vemurafenib; es decir, otros medicamentos no relevantes para el presente dictamen. Finalmente, la guía de SIGN no recomienda el uso de esta tecnología dentro de las opciones terapéuticas, no obstante, recomienda fuertemente la terapia paliativa para estos pacientes. En relación a quimioterapia, las guías de NCCN y ESMO recomiendan el uso de la quimioterapia para pacientes que progresan a inmunoterapia o inhibidores BRAF como opción terapéutica, según evaluación caso a caso, o como alternativa paliativa. Por su parte, la guía de SIGN recomienda un cuidado paliativo especializado como opción de tratamiento para los pacientes que no responden a ninguna terapia.





En relación a las ETS, la ETS de NICE no recomienda el uso de cobimetinib más vemurafenib para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico irresecable con mutación BRAF V600. El comité señaló que la población de interés y que generalmente se presenta en la práctica clínica de Inglaterra son pacientes con antecedentes de haber recibido inmunoterapia, similar a los pacientes de nuestra pregunta PICO, que además para nuestro caso son aquellos que progresaron a pesar de la quimioterapia e inmunoterapia con nivolumab. Sin embargo, el comité evaluador aceptó como generalizables los resultados del estudio CoBRIM (ECA fase III) provenientes de una población claramente diferente (pacientes sin antecedentes de tratamiento con inmunoterapia). Cabe mencionar que, si bien esta decisión se apoyó en la opinión de los expertos clínicos, esta puede ser subjetiva y además claramente debatible dado que los resultados procedentes de una población no tendrían por qué ser similares para otra población con características distintas, tal como lo comentaremos más adelante. Aun así, los resultados de CoBRIM no fueron lo suficientemente determinantes para lograr la recomendación de uso, debido a que el análisis de costo-efectividad de cobimetinib más vemurafenib en comparación con la monoterapia con vemurafenib mostró que la intervención no era costo-efectiva para el sistema sanitario de Inglaterra.

Con respecto a la extrapolación de datos del estudio CoBRIM, provenientes de pacientes que recibieron el medicamento cobimetinib más vemurafenib en primera línea, hacia resultados esperados como segunda línea de tratamiento, debemos comentar lo siguiente: Los esquemas de tratamiento que se establecen en las diferentes guías para distintas enfermedades siempre toman en consideración instaurar un cierto orden para recibir las intervenciones terapéuticas o también llamados líneas de tratamiento, en la medida que la evidencia lo respalde. Es así que, diversos estudios buscan establecer las mejores líneas de tratamiento que sean las más efectivas desde un punto de vista clínicamente relevante para el paciente. Para ser más específicos, en el caso de melanoma metastásico con mutación BRAF V600 se está llevando a cabo un reciente ensayo clínico de fase II que está proyectado a completarse el 2021 titulado “*Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study (SECOMBIT)*” NCT02631447, que evaluará cuál es la mejor línea de tratamiento para estos pacientes, considerando aquellos que comienzan con inmunoterapia para luego recibir terapia dirigida anti BRAF o viceversa. Este estudio y otros como el estudio retrospectivo de Aya et al., cuyo objetivo fue comparar los resultados de dos cohortes diferentes de pacientes tratados con inhibidores de BRAF para luego recibir inmunoterapia o la secuencia inversa (Aya et al., 2017) demostrarían la importancia de las líneas de tratamiento, por lo que no se debería esperar o asumir similares respuestas clínicas en el paciente si se administra un tratamiento antes o después de otro, como se consideró para la ETS de NICE.





En relación a la ETS de CADTH, esta correspondió a una evaluación rápida para responder a una pregunta de investigación: “¿Cuál es la efectividad clínica de la terapia dirigida contra BRAF en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF positiva que han recibido inmunoterapia como primera línea?”, bastante similar al presente dictamen, sobretudo en relación a la población de interés. No obstante, los estudios encontrados no mostraron evidencia en función al uso de cobimetinib más vemurafenib sino a otros medicamentos con acción anti BRAF, resultando además evidencia de baja calidad y no concluyente.

Con respecto a la ETS de pCODR, este documento corresponde a una evaluación del uso de cobimetinib más vemurafenib para la formulación de una serie de recomendaciones respecto a los tratamientos recomendados por los expertos en oncología que sirven como guía para proceder al reembolso económico de los gastos realizados por el paciente a través de su sistema de salud. Las recomendaciones planteadas fueron hechas para pacientes en general con melanoma metastásico no resecable con mutación BRAF V600 que han o no recibido inmunoterapia previamente. Para nuestra población de interés, pacientes con progresión a inmunoterapia, pCODR no recomienda el reembolso del uso de cobimetinib más vemurafenib, debido a que no existe evidencia suficiente que respalde el uso de esta terapia sea efectiva en pacientes con melanoma metastásico no resecable con mutación BRAF V600 que progresan a inmunoterapia.



En resumen, no se encontró evidencia que responda directamente a la pregunta PICO del presente dictamen. En ese sentido, existe incertidumbre sobre el balance riesgo beneficio de cobimetinib más vemurafenib comparado quimioterapia en la población de interés. En consecuencia, debido al alto costo de cobimetinib más vemurafenib, el costo-oportunidad no puede asumirse como favorable para EsSalud. Esto es importante porque financiar tecnologías que no han probado ser más eficaces o seguras para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF se traduciría en un gasto que hasta el momento no es posible justificar técnicamente. En este sentido, se necesitan estudios comparativos para poder determinar si el esquema cobimetinib más vemurafenib es más eficaz y seguro que la quimioterapia (actualmente disponible en EsSalud) en la población de interés.



Por todo lo expuesto, basados en que no existe evidencia suficiente, proveniente de ensayos clínicos, que respalden que el uso de cobimetinib más vemurafenib sea mejor que la quimioterapia para pacientes con melanoma metastásico no resecable que progresaron a quimioterapia y nivolumab con mutación BRAF V600, no se tienen los argumentos técnicos necesarios para afirmar que cobimetinib más vemurafenib es superior a quimioterapia en estos pacientes.

## V. CONCLUSIONES



- El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la evidencia disponible en relación a la eficacia y seguridad del cobimetinib más vemurafenib, comparado con quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico no resecable con progresión a nivolumab y quimioterapia con mutación BRAF V600E.

- Luego de la búsqueda sistemática de la literatura no se encontraron estudios de tipo ensayo clínicos aleatorizados, o revisiones sistemáticas que respondieran a la pregunta PICO de interés. Sin embargo, se identificaron tres GPC y tres ETS.

- La GPC de NCCN recomienda de manera explícita el uso de cobimetinib más vemurafenib para los pacientes con melanoma metastásico no resecable con mutación BRAF que progresaron a nivolumab. No obstante emplea evidencia que no corresponde con la población para dicha recomendación, debido a que el estudio de respaldo evalúa a pacientes que no han recibido tratamiento previo, es decir, lo utilizaron como primera línea de tratamiento. Por su parte, la guía de ESMO, si bien recomienda de manera general el uso de medicamentos anti-BRAF/MEK para pacientes que progresen a inmunoterapia, la bibliografía empleada para dicha recomendación no hace referencia al uso de cobimetinib más vemurafenib, sino a otros medicamentos. Por otro lado, la guía de SIGN no recomienda el uso de esta tecnología dentro de las opciones terapéuticas, no obstante, recomienda fuertemente la terapia paliativa para estos pacientes



- En relación a la ETS de NICE, esta no recomendó el uso de cobimetinib más vemurafenib para nuestra población de interés, para ello utilizó evidencia procedente del estudio CoBRIM (resultados obtenidos de una población distinta y que se generalizaron para esta población) así como el análisis de costo efectividad que mostró que la intervención no era costo-efectiva para el sistema sanitario de Inglaterra.



- La ETS de CADTH, que correspondió a una revisión rápida para responder a una pregunta de investigación similar a la planteada en la pregunta PICO del presente dictamen, encontró solo tres estudios del tipo análisis retrospectivo, de baja calidad, que no brindaron información referente a uso de cobimetinib más vemurafenib, sino a otros inhibidores de BRAF.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 003-DETS-IETSI-2020  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE COBIMETINIB MÁS VEMURAFENIB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON MELANOMA  
METASTÁSICO NO RESECABLE CON PROGRESIÓN A NIVOLUMAB Y QUIMIOTERAPIA CON MUTACIÓN BRAF V600E



- La ETS de pCODR, no recomienda el uso de cobimetinib más vemurafenib debido a que no existe evidencia suficiente que respalde el uso de esta tecnología en nuestra población de interés.
- En resumen, no se encontró evidencia que responda a la pregunta PICO para el presente dictamen, en ese sentido existe incertidumbre sobre el balance riesgo beneficio de cobimetinib más vemurafenib comparado con quimioterapia en la población de interés. En consecuencia, se necesitan estudios comparativos para poder determinar si el esquema cobimetinib más vemurafenib es más eficaz y seguro que la quimioterapia disponible actualmente en EsSalud.
- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de cobimetinib más vemurafenib para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico no resecable con progresión a nivolumab y quimioterapia.



## VI. RECOMENDACIONES



El equipo evaluador se mantiene en actitud de espera a la aparición de nueva evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados fase III, de buena calidad metodológica que aporten información sólida y consistente acerca de la eficacia y seguridad de cobimetinib más vemurafenib en pacientes con melanoma metastásico no resecable con progresión a nivolumab y quimioterapia.

Los médicos especialistas en caso de identificar otras alternativas terapéuticas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano que puedan ser usadas en los pacientes de la pregunta PICO del presente dictamen, deben enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Ackerman, A., Klein, O., McDermott, D. F., Wang, W., Ibrahim, N., Lawrence, D. P., Gunturi, A., Flaherty, K. T., Hodi, F. S., Kefford, R., Menzies, A. M., Atkins, M. B., Long, G. V., & Sullivan, R. J. (2014). Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. *Cancer*, *120*(11), 1695-1701. <https://doi.org/10.1002/cncr.28620>

Ascierto, Paolo A., Simeone, E., Giannarelli, D., Grimaldi, A. M., Romano, A., & Mozzillo, N. (2012). Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: A possible algorithm for clinical use. *Journal of Translational Medicine*, *10*, 107. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-107>

Ascierto, Paolo Antonio, Simeone, E., Sileni, V. C., Del Vecchio, M., Marchetti, P., Cappellini, G. C. A., Ridolfi, R., de Rosa, F., Cognetti, F., Ferraresi, V., Testori, A., Queirolo, P., Bernengo, M. G., Guida, M., Galli, L., Mandalà, M., Cimminiello, C., Rinaldi, G., Carnevale-Schianca, F., & Maio, M. (2014). Sequential treatment with ipilimumab and BRAF inhibitors in patients with metastatic melanoma: Data from the Italian cohort of the ipilimumab expanded access program. *Cancer Investigation*, *32*(4), 144-149. <https://doi.org/10.3109/07357907.2014.885984>



Aya, F., Fernandez-Martinez, A., Gaba, L., Victoria, I., Tosca, M., Pineda, E., Gascon, P., Prat, A., & Arance, A. (2017). Sequential treatment with immunotherapy and BRAF inhibitors in BRAF-mutant advanced melanoma. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, *19*(1), 119-124. <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1514-0>

CADTH. (2017a). *BRAF Targeted Therapy after Immunotherapy for Patients with Metastatic Melanoma: A Review of Clinical Effectiveness*. CADTH Rapid Response Report: Summary With Critical Appraisal. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RC0936%20BRAf%20Therapy%20Final.pdf>



CADTH. (2017b). *BRAF Targeted Therapy for Patients with Melanoma and Active Brain Metastases: A Review of Clinical Effectiveness*. CADTH Rapid Response Report: Summary With Critical Appraisal. <https://www.cadth.ca/brf-targeted-therapy-patients-melanoma-and-active-brain-metastases-review-clinical-effectiveness>

CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). (2016, junio 30). *Cobimetinib (Cotellic) Metastatic Melanoma – Final recommendation*. PCODR expert review committee (pERC). CADTH.Ca. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_cobimetinib\\_cotellic\\_metmela\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_cobimetinib_cotellic_metmela_fn_rec.pdf)

DynaMed [Internet]. (2020a). *Melanoma [Update 04 de diciembre del 2018]*. Ipswich (MA): Servicios de información de EBSCO. 1995 -. Registro No. T115302. Disponible en <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~ T115302>. Se requiere registro e inicio de sesión.

DynaMed [Internet]. (2020b). *Vemurafenib [Update Nov, 2018] Ipswich (MA): Servicios de información de EBSCO. 1995 -. Registro No. T901233.* <https://www.dynamed.com/drug-monograph/vemurafenib#GUID-A50328DE-DCDE-463D-9ACE-1BB8697BC1BE>



European Medicines Agency. (2020). *Cotellic* [Text]. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cotellic>

Food and Drug Administration. (2020, Accedido). *Cotellic (cobimetinib) FDA Approval History.* Drugs.Com. <https://www.drugs.com/history/cotellic.html>

GLOBOCAN [Internet]. (2018). *Cancer Today.* <http://gco.iarc.fr/today/home>

Larkin, J., Ascierto, P. A., Dréno, B., Atkinson, V., Liskay, G., Maio, M., Mandalà, M., Demidov, L., Stryakovsky, D., Thomas, L., de la Cruz-Merino, L., Dutriaux, C., Garbe, C., Sovak, M. A., Chang, I., Choong, N., Hack, S. P., McArthur, G. A., & Ribas, A. (2014). Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *The New England Journal of Medicine*, 371(20), 1867-1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408868>



LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. (2012). *Vemurafenib [Update Jun, 2018].* Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. En *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.* National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548656/>

Martí, R. M. (2003). Tratamiento del melanoma metastásico. *Piel*, 18(4), 216-228. [https://doi.org/10.1016/S0213-9251\(03\)72700-2](https://doi.org/10.1016/S0213-9251(03)72700-2)

Michielin, O., van Akkooi, A. C. J., Ascierto, P. A., Dummer, R., Keilholz, U., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). (2019). Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 30(12), 1884-1901. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411>



Middleton, M. R., Grob, J. J., Aaronson, N., Fierlbeck, G., Tilgen, W., Seiter, S., Gore, M., Aamdal, S., Cebon, J., Coates, A., Dreno, B., Henz, M., Schadendorf, D., Kapp, A., Weiss, J., Fraass, U., Statkevich, P., Muller, M., & Thatcher, N. (2000). Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 18(1), 158-166. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.1.158>

MINSA. (2018). *Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud N° 1361-2018/MINSA.* Lima, Perú.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2019). *NCCN Guidelines: Cutaneous Melanoma.* [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf)

NICE. (2015, julio). *[NG 14] Melanoma: Assessment and management | Guidance | NICE.* <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14>

NICE. (2016). *TA 414: Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma*. Technology appraisal guidance. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta414>

NICE. (2018). *Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis—TA504*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta504/resources/pirfenidone-for-treating-idiopathic-pulmonary-fibrosis-pdf-82606719541957>

Pike, E., Hamidi, V., Saeterdal, I., Odgaard-Jensen, J., & Klemp, M. (2017). Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: A systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting. *BMJ Open*, 7(8). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014880>

Rao, R. D., Holtan, S. G., Ingle, J. N., Croghan, G. A., Kottschade, L. A., Creagan, E. T., Kaur, J. S., Pitot, H. C., & Markovic, S. N. (2006). Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer*, 106(2), 375-382. <https://doi.org/10.1002/cncr.21611>

Schadendorf, D., Long, G. V., Stroiakovski, D., Karaszewska, B., Hauschild, A., Levchenko, E., Chiarion-Sileni, V., Schachter, J., Garbe, C., Dutriaux, C., Gogas, H., Mandalà, M., Haanen, J. B. A. G., Lebbé, C., Mackiewicz, A., Rutkowski, P., Grob, J.-J., Nathan, P., Ribas, A., ... Robert, C. (2017). Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 82, 45-55. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.033>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (2017). *SIGN 146 Melanoma*. <https://www.sign.ac.uk/assets/sign146.pdf>

Zoratti, M. J., Devji, T., Levine, O., Thabane, L., & Xie, F. (2019). Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma. *Cancer Treatment Reviews*, 74, 43-48. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.02.001>



## VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	Search (((Melanoma[Mesh] OR Melanoma[tiab]) AND (Neoplasm Metastasis[Mesh] OR Metasta*[tiab] OR Advanced[tiab])) AND ((Cobimetinib[Supplementary Concept] OR Cobimetinib[tiab] OR Cotellic[tiab]) AND (Vemurafenib[Mesh] OR Vemurafenib[tiab] OR Zelboraf[tiab])))	119
#2	Search (((Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab]) OR (practice guideline[pt] OR guideline[pt] OR guideline[ti] OR (systematic[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (randomized controlled trial[pt] OR (randomized[tiab] AND controlled[tiab] AND trial[tiab])))))	869310
#3	Search (#1 AND #2)	18

Fechas de búsqueda: 26/02/2020

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en the Cochrane Library

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1757
#2	Melanoma:ti,ab,kw	5561
#3	#1 OR #2	5563
#4	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	5050
#5	Metasta*:ti,ab,kw	41697
#7	Advanced:ti,ab,kw	53537
#8	#4 OR #5 OR #6	83253
#9	#3 AND #7	3068
#10	Cobimetinib:ti,ab,kw	119
#11	Cotellic:ti,ab,kw	5
#12	MeSH descriptor: [Vemurafenib] explode all trees	38
#13	Vemurafenib:ti,ab,kw	222
#14	Zelboraf:ti,ab,kw	13
#15	#11 OR #12 OR #13	223
#16	#9 OR #10	119
#17	#14 AND #15	66
#18	#8 AND #16	58

Fechas de búsqueda: 26/02/2020



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 003-DETS-IETSI-2020  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE COBIMETINIB MÁS VEMURAFENIB PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON MELANOMA  
METASTÁSICO NO RESECABLE CON PROGRESIÓN A NIVOLUMAB Y QUIMIOTERAPIA CON MUTACIÓN BRAF V600E

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	(Cobimetinib OR Cotellic) AND (MH Vemurafenib OR Vemurafenib OR Zelboraf) [Words]	4

Fechas de búsqueda: 26/02/2020

