



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 041-DETS-IETSI-2021**



**EFICACIA Y SEGURIDAD DE VEMURAFENIB MÁS COBIMETINIB PARA
EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON MELANOMA
MALIGNO AVANZADO O METASTÁSICO, CON MUTACION BRAF
V600E, INOPERABLE Y CON ECOG 0-1**



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Diciembre, 2021



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - 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 e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez – Equipo Técnico Revisor, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

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 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.



LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ASCO	Del inglés, <i>American Society of Clinical Oncology</i> .
CADTH	Del inglés, <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> .
CCA	Del inglés, <i>Cancer Council Australia</i> .
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.
EA	Eventos adversos.
ECA	Ensayo clínico aleatorizado.
EMA	Del inglés, <i>European Medicines Agency</i> .
ESMO	Del inglés, <i>European Society for Medical Oncology</i> .
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria.
FDA	Del inglés, <i>Food and Drug Administration</i> .
GPC	Guía de práctica clínica.
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.
IQWiG	Del alemán, <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
MM	Melanoma maligno.
NCCN	Del inglés, <i>The National Comprehensive Cancer Network</i> .
NICE	Del inglés, <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> .
pCODR	Del inglés, <i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i> .
pERC	Del inglés, <i>pCODR Expert Review Committee</i> .
RS	Revisiones sistemáticas.
RSMA	Revisión sistemática con metaanálisis.
RSMAR	Revisión sistemática con metaanálisis en red.
SG	Sobrevida global.
SIGN	Del inglés, <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> .
SLP	Sobrevida libre de progresión.
SMC	Del inglés, <i>Scottish Medicines Consortium</i> .
TIEE	Tasa de incidencia estandarizada por edad.
V+C	Vemurafenib más cobimetinib.



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	8
A. ANTECEDENTES	8
B. ASPECTOS GENERALES	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	10
III. METODOLOGÍA	13
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	13
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	13
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	14
IV. RESULTADOS	15
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	16
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	18
i. Guías de práctica clínica	18
ii. Evaluación de tecnología sanitaria	26
iii. Revisiones sistemáticas	31
V. DISCUSIÓN	41
VI. CONCLUSIONES	47
VII. RECOMENDACIONES	49
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO	54



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El melanoma maligno (MM), es un tipo de cáncer de piel agresivo que afecta a los melanocitos. El MM representa solo el 4 % de los tumores malignos de la piel, pero es el responsable del 80 % de las muertes por estos tumores.
- Actualmente, la quimioterapia se usa con menos frecuencia que la inmunoterapia o la terapia dirigida. La inmunoterapia inhibe la proteína PD-1; y la terapia dirigida inhibe la proteína mutada BRAF y las proteínas quinasas MEK. A diferencia de la inmunoterapia (que puede usarse para todos los pacientes con MM metastásico), la terapia dirigida está indicada solo para aquellos pacientes con la mutación BRAF V600. La mutación BRAF está presente en el 50 % de los casos de MM y el 70 % de las mutaciones BRAF son de tipo V600E.
- En EsSalud, los pacientes adultos con MM avanzado o metastásico, con mutación BRAF V600E, inoperable y con ECOG 0-1 disponen de la inmunoterapia (nivolumab) y la quimioterapia como tratamientos de primera línea. No obstante, los especialistas en oncología señalan que la terapia dirigida podría ser más eficaz, en aquellos con la mutación BRAF V600E, que las opciones disponibles en EsSalud. De esta forma, sugieren el uso de vemurafenib más cobimetinib (V+C) como tratamiento de primera línea para estos pacientes.
- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad de V+C, comparado con nivolumab o quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con MM avanzado o metastásico, con mutación BRAF V600E, inoperable y con ECOG 0-1.
- Tras la búsqueda de la evidencia, se incluyeron cinco guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la American Society of Clinical Oncology (ASCO), el Cancer Council Australia (CCA), la European Society for Medical Oncology (ESMO) y la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); tres evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) realizadas por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y el Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG); y dos revisiones sistemáticas con metaanálisis en red (RSMAR) desarrolladas por Zoratti et al. 2019 y Pike et al. 2017.
- Sobre las GPC, cuatro guías (NCCN, ASCO, CCA y ESMO) recomiendan nivolumab o V+C como tratamientos de primera línea en pacientes con MM metastásico con mutación BRAF V600. La quinta GPC (SIGN) solo recomienda nivolumab. Ninguna de las guías menciona a la quimioterapia como opción de primera línea. Adicionalmente, las GPC de la CCA y la ESMO señalan que es preferible iniciar la terapia con inhibidores de PD-1 (e.g. nivolumab), en lugar de



inhibidores BRAF y MEK (e.g. V+C); sobre todo en pacientes con buen estado de salud y cuya enfermedad no progrese rápidamente.

- Las tres ETS evaluadas difieren en sus decisiones. El NICE no recomienda el uso de V+C por no ser costo-efectivo. La CADTH recomienda el uso de V+C, pero condicionado a la mejora de la costo-efectividad por su alto costo. Por su parte, el IQWiG concluye que existe beneficio adicional a favor de V+C; pero que la información sobre eventos adversos (EA) presentada por la empresa farmacéutica a IQWiG presenta limitaciones importantes. Dichas limitaciones fueron que la información de EA estuvo incompleta y fue considerada, al igual que los resultados de calidad de vida, como con alto riesgo de sesgo debido a la alta proporción de resultados faltantes de >10 % (calidad de vida) y diferentes periodos de observación. Además, es importante resaltar que todas las ETS evaluaron V+C en comparación con vemurafenib en monoterapia; el cual no está disponible en EsSalud y es diferente a los comparadores señalados en la pregunta PICO del presente dictamen (nivolumab o quimioterapia).
- Sobre las RSMAR, ambos estudios evaluaron la comparación indirecta entre V+C y quimioterapia y solo la RSMAR de Pike et al. evaluó V+C vs. nivolumab. Los resultados de Pike et al. sugieren que V+C sería similar a nivolumab en términos de sobrevida global (SG) e incidencia de EA. Por otro lado, ambas RSMAR sugieren que V+C sería superior a quimioterapia en términos de SG y similar en términos de EA. Para ambas comparaciones indirectas, las RSMAR concluyen que la calidad de vida no pudo ser estimada por la heterogeneidad de los resultados primarios.
- La principal limitación de la comparación indirecta en el metaanálisis en red entre V+C y nivolumab es que se incluyeron ECA que evaluaron poblaciones no comparables entre sí. Estos ECA evaluaron pacientes sin la mutación BRAF V600 (quimioterapia vs. nivolumab), pacientes con la mutación BRAF V600 que progresaron a inmunoterapia (segunda línea) (quimioterapia vs. nivolumab), pacientes con y sin la mutación BRAF V600 en el contexto de primera línea (nivolumab más ipilimumab vs. nivolumab) y pacientes con la mutación BRAF en el contexto de primera línea (V+C vs. vemurafenib; vemurafenib vs quimioterapia). Por lo tanto, los resultados no serían válidos metodológicamente por no haber cumplido con el principio de transitividad para una RSMAR.
- Las limitaciones de la comparación indirecta entre V+C vs. quimioterapia están relacionadas al diseño del EC y los resultados de EA utilizados en el metaanálisis. Para esta comparación indirecta, se utilizaron los resultados de los ECA BRIM-3 (vemurafenib vs. quimioterapia) y CoBRIM (V+C vs. vemurafenib). El ECA BRIM-3 mostró diferencia en la SG a favor de vemurafenib; no obstante, debido al cruce de pacientes del grupo quimioterapia a vemurafenib, no se puede determinar si los resultados observados se deben al tratamiento asignado o a que recibieron ambos tratamientos. Sobre la seguridad, la RSMAR de Pike et al. evaluó solo los resultados



de EA de grado 3 y 4 que requirieron hospitalización. Así, tomó en cuenta solo una parte de los EA grado 3 y 4, y no evaluó los EA serios. Por otra parte, la RSMAR de Zoratti et al. no evaluó la seguridad; y tampoco justificaron por qué no se tomó en cuenta este desenlace; a pesar de que los estudios incluidos en dicha RSMAR sí evaluaron EA.



- Dada las limitaciones de la evidencia, existe incertidumbre en la relación riesgo-beneficio entre V+C y nivolumab o quimioterapia. Aun tomando en cuenta los resultados de los metaanálisis en red, éstos sugieren que no hay diferencia clínicamente relevante en términos de SG y EA entre V+C y nivolumab. Esta última es una de las alternativas disponibles en EsSalud, la cual mostró beneficios clínicos al ser comparado con quimioterapia en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 065-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. En ese sentido, la aprobación de V+C no sería una decisión costo-oportuna considerando la disponibilidad de otra alternativa eficaz, segura y recomendada por las guías de prácticas internacionales.



- Para la toma de decisión, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: *i)* dado que no se cuenta con ECA fase III que comparen V+C vs. nivolumab o quimioterapia, la eficacia y seguridad comparativa de V+C es incierta, *ii)* la evidencia indirecta procedente de metaanálisis en red no mostró diferencias clínicamente relevantes, entre V+C y nivolumab, en la SG y EA, *iii)* aunque los resultados de los metaanálisis en red sugieren diferencias a favor de V+C frente a quimioterapia, presentaron importantes limitaciones que afectan la validez de las estimaciones, *iv)* todas las GPC recomiendan el uso de nivolumab, cuatro de las cinco guías también recomiendan V+C y ninguna guía menciona a la quimioterapia como tratamiento de primera línea, *v)* dos GPC señalaron que es preferible iniciar con anti PD-1 (nivolumab); sobre todo en pacientes con buen estado de salud y cuya enfermedad no progrese rápidamente, y *vi)* actualmente, en EsSalud, la población objetivo del presente dictamen tiene disponible nivolumab como alternativa de tratamiento de primera línea. Así, dada la incertidumbre en la relación riesgo-beneficio con V+C, en comparación con nivolumab o quimioterapia, la aprobación de V+C no sería una decisión costo-oportuna, tomando en cuenta la disponibilidad de un tratamiento eficaz y seguro como nivolumab, que es recomendado por GPC internacionales y con el cual se tienen experiencia de uso en EsSalud.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de vemurafenib más cobimetinib para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma maligno avanzado o metastásico, con mutación BRAF, inoperable y con ECOG 0-1.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación sobre la eficacia y seguridad de vemurafenib más cobimetinib, en comparación con nivolumab o quimioterapia, en pacientes adultos con melanoma maligno avanzado o metastásico, con mutación BRAF V600E, inoperable y con ECOG 0-1. Así, el Dr. Cesar Torres Mattos, médico oncólogo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al IETSI, la solicitud de uso fuera del petitorio de los productos farmacéuticos V+C según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

Población	Pacientes adultos (>18 años), con diagnóstico confirmado de melanoma maligno con mutación BRAF, avanzado o metastásico, inoperable, con ECOG 0-1 y adecuada función hematológica, renal y hepática.
Intervención	Vemurafenib 960 mg diario + cobimetinib 20 mg una vez al día, por 3 semanas, en ciclos de 28 días, hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.
Comparador	Placebo.
Desenlace	Sobrevida libre de progresión. Sobrevida global. Tasa de respuesta objetiva. Duración de la respuesta. Calidad de vida.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Sally Corrales Sequeiros, médica especialista en oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con melanoma maligno avanzado o metastásico, con mutación del gen BRAF V600E, inoperable y con ECOG 0-1.
Intervención	Vemurafenib (960 mg dos veces /día) más cobimetinib (60 mg/día).
Comparador	Nivolumab o quimioterapia.
Desenlace	Sobrevida global. Calidad de vida. Eventos adversos.

B. ASPECTOS GENERALES



El MM, también llamado melanoma o melanoma cutáneo, es un tipo agresivo de cáncer de piel que afecta a los melanocitos. La mayoría se localizan en la piel (95 %) y con menos frecuencia en el ojo (úvea, conjuntiva y cuerpo ciliar), las meninges o superficies mucosas (oral, tubo digestivo, genital) (UpToDate [Internet] 2020a). El MM representa el 4 % de todos los tumores malignos de la piel y es responsable del 80 % de las muertes por este tipo de tumores. Si bien el MM puede aparecer a cualquier edad, alrededor del 50 % de los casos son diagnosticados en pacientes de 35 a 65 años de edad (DynaMed [Internet] 2020a). En el 2018, a nivel mundial, la tasa de incidencia estandarizada por edad (TIEE) estimada fue de 3.1 casos por cada 100,000 habitantes, con más de 280,000 casos nuevos y más de 60,500 muertes. Ese mismo año, para el Perú, la TIEE estimada fue de 2.7 casos por cada 100,000 habitantes, con alrededor de 944 casos nuevos y 355 muertes (GLOBOCAN [Internet] 2020). La sobrevida varía en función del estadio de presentación. Así, la sobrevida a largo plazo para los casos de enfermedad metastásica es menor al 10 % (DynaMed [Internet] 2020b).



El estadio clínico del MM presenta cuatro etapas. En la etapa 0, llamada melanoma *in situ*, la neoplasia está confinada a la epidermis. Las etapas I y II se caracterizan por ser etapas tempranas y ubicadas en la epidermis y dermis. La etapa III se caracteriza por la presencia de metástasis a los ganglios linfáticos regionales cercanos. Finalmente, en la etapa IV se describe la presencia de metástasis a distancia "M1". Esta se subclasifica en orden de pronóstico decreciente en: i) M1a, metástasis a piel, tejido subcutáneo o ganglios en partes distantes del cuerpo; ii) M1b metástasis pulmonares; y iii) M1c otras metástasis viscerales no pulmonares o cualquier metástasis a distancia con un nivel elevado de lactato deshidrogenasa en sangre (DynaMed [Internet] 2020a). Por otro lado, en función de la diseminación, los MM que no se han diseminado más allá del área de la dermis y epidermis son considerados MM en etapas tempranas. Los MM en etapas avanzadas han crecido más profundo en la piel; permitiendo a las células cancerosas ingresar a los vasos linfáticos y diseminarse a áreas regionales (ganglios linfáticos) o partes distantes del cuerpo (Moreno-Ramírez et al. 2009).



La clasificación genómica del MM utiliza información procedente del ADN, ARN y niveles de proteínas del melanoma (Cheng et al. 2018). La proteína sintetizada por el gen BRAF mutado, está implicada en la vía de crecimiento celular; por lo que, su inhibición sería una estrategia para el tratamiento (Davies et al. 2002). La mutación del gen BRAF se reporta en aproximadamente el 50 % de los melanomas cutáneos (Cheng et al. 2018). El 70 % de las mutaciones en el gen BRAF son mutaciones V600E; el 10-20 % son mutaciones V600K; y aproximadamente 10 % son otras mutaciones como V600R o V600D (Cheng et al. 2018). El tratamiento del MM dependerá de la etapa en la que se encuentre según la clasificación clínica y genómica, antes descrita; por lo que, puede iniciarse con una intervención quirúrgica, radioterapia, inmunoterapia o terapia dirigida según el criterio clínico del médico tratante (UpToDate [Internet] 2020b).

Ante un MM avanzado o metastásico, e inoperable; el objetivo del tratamiento es brindar una terapia segura, que prolongue al máximo la sobrevida del paciente y mejore la calidad de vida del paciente. En los últimos 10 años se han planteado nuevas alternativas de tratamiento para estos pacientes, además de la quimioterapia; tales como la inmunoterapia y la terapia dirigida (NCCN 2021a). La inmunoterapia tiene como mecanismo de acción la inhibición de la proteína PD-1 (inhibidor de puntos de control inmunitario) a través de anticuerpos específicos. Por otra parte, la terapia dirigida consiste en la inhibición de la proteína mutada BRAF y las proteínas MEK empleando una serie de anticuerpos específicos (UpToDate [Internet] 2020a). Por otro lado, la quimioterapia (e.g. dacarbazina) actualmente se usa con menos frecuencia, aunque se usó ampliamente antes del desarrollo de la inmunoterapia y las terapias dirigidas. En tanto que, la radioterapia es de uso paliativo para las áreas sintomáticas localizadas de la enfermedad (UpToDate [Internet] 2020a).

En el contexto de EsSalud, los pacientes diagnosticados con MM avanzado o metastásico, con mutación del gen BRAF y ECOG 0-1, disponen de la inmunoterapia con nivolumab o la quimioterapia como opciones de tratamiento de primera línea (EsSalud 2021). Cabe mencionar que, nivolumab, al ser comparado con quimioterapia, mostró ser superior en términos de SG y EA (IETSI-EsSalud 2016). Por tal motivo, en el 2016, nivolumab fue aprobado por el IETSI como medicamento de uso fuera de petitorio para los pacientes con MM avanzado o metastásico, e inoperable mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 065-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Esta aprobación incluye el uso de nivolumab en pacientes con y sin la mutación del gen BRAF. En este contexto, los médicos especialistas en oncología sugieren que la terapia dirigida (con acción anti BRAF y anti MEK) podría ser más eficaz que los actuales tratamientos disponibles en EsSalud (nivolumab y quimioterapia) para los pacientes con MM con la mutación BRAF V600E. Así, sugieren el uso de V+C como tratamiento de primera línea para estos pacientes.

En ese sentido, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de V+C, comparado con nivolumab o quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con MM avanzado o metastásico, con mutación BRAFV600E, inoperable y con ECOG 0-1.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Vemurafenib

Vemurafenib (Zelboraf®) 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 (LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. 2012). La proteína mutada de BRAF desempeña un papel



en el desarrollo del cáncer al permitir la división incontrolada de las células tumorales. De este modo, el mecanismo de acción de vemurafenib se centra en bloquear la proteína mutada BRAF con el fin de frenar el crecimiento y la propagación del MM (DynaMed [Internet], 2020b).



Vemurafenib ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA), en 2011, para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico inoperable con la mutación BRAF V600E (Food and Drug Administration [Internet] 2020) y por la *European Medicines Agency* (EMA), en 2012, para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con melanoma metastásico inoperable con mutación BRAF V600 (European Medicines Agency, 2020). La dosis aprobada y recomendada por ambas agencias es de 1920 mg/día (en dos dosis de 960 mg) administrados por 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).

Cobimetinib

Cobimetinib (Cotellic®) es un inhibidor reversible de las proteínas llamadas MEK (MEK-1 y MEK-2) implicadas en la estimulación de la división celular normal. En el melanoma con la mutación BRAF V600 se produce una forma anormal de proteína BRAF que activa a las proteínas MEK. Esto alienta el desarrollo del cáncer al permitir la división no controlada de células cancerosas. Cobimetinib funciona bloqueando directamente las proteínas MEK para evitar su activación por la forma mutada de BRAF, lo que ralentiza el crecimiento y la propagación del cáncer (Food and Drug Administration 2020).

Cobimetinib (Cotellic®) ha sido aprobado por la FDA en el año 2015 para ser usado en combinación con vemurafenib en el tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico, inoperable, con la mutación BRAF V600E o V600K (Food and Drug Administration 2020). Ese mismo año, cobimetinib fue aprobado también por la EMA para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico inoperable con mutación BRAF V600 (European Medicines Agency 2020). La dosis aprobada y recomendada por ambas agencias es de 60 mg/día administrada por vía oral durante 21 días, seguido de un periodo de descanso del tratamiento de 7 días (European Medicines Agency 2020; Food and Drug Administration 2020).

En el Perú, vemurafenib y cobimetinib cuentan con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), bajo las denominaciones de Zelboraf® y Cotellic®, respectivamente. Vemurafenib y cobimetinib no forman parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSa 2018), ni del Petitorio farmacológico de EsSalud (EsSalud 2021).

Tabla 3. Registro sanitario de cobimetinib y vemurafenib en el Perú

Producto	Registro Sanitario (RS)	Fecha de vencimiento o de RS	Laboratorio	Presentación (unidad)	Costo **
Vemurafenib	EE00023	14/01/2018*	Roche Farma (Perú) SA	Comprimido de 240 mg	S/ 158.34
Cobimetinib	EE03425	30/06/2021	Roche Farma (Perú) SA	Comprimido de 20 mg	S/ 269.77

(*) 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, con fecha de acceso 09.07.2021.

<http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

(**) Costo: se consultaron los costos en la base de datos Sistema SAP de EsSalud. Solo se encontró disponible el costo de vemurafenib. El costo de cobimetinib se consultó a través del observatorio de precios de DIGEMID (<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>) con fecha de acceso 09.07.2021.

De este modo, considerando las dosis recomendadas en las etiquetas aprobadas por la FDA y los precios de vemurafenib (según el sistema SAP) y cobimetinib (según el observatorio de precios de DIGEMID), se estima que, para el tratamiento anual de una persona con MM avanzado o metastásico, inoperable y con mutación del gen BRAF, se requerirían 2920 comprimidos de vemurafenib de 240 mg y 819 comprimidos de cobimetinib de 20 mg. Por lo tanto, el costo del tratamiento anual, sin progresión de enfermedad o discontinuidad por toxicidad inaceptable, sería de S/ 683,294.43.

Por otra parte, es importante mencionar los costos de nivolumab (comparador de mayor costo de la pregunta PICO). Según los registros del sistema SAP de EsSalud, el costo actual de nivolumab es de S/ 2,202.18 a S/ 2,247.12 por un vial de 4 ml (40 mg). Tomando en cuenta la indicación de uso evaluada en el Dictamen Preliminar N° 065-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016 para el tratamiento de un paciente de 60 kg, se necesitarían de 5 viales. Por lo tanto, el costo de una sola dosis sería de S/ 11,202.18 a S/ 11,235.60, el costo anual sería de S/ 268,852.32 a S/ 269,654.40.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de V+C, comparado con nivolumab o quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con MM avanzado o metastásico, con mutación BRAF V600E, inoperable y con ECOG 0-1.



La búsqueda sistemática se realizó en las principales bases de datos PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC); incluyendo el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), el *Institute for Quality and Efficiency in Healthcare* (IQWiG por sus siglas en alemán), la Base Regional de Informes de evaluación de tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Además, se realizó una búsqueda de GPC de las principales sociedades o instituciones especializadas en melanoma como la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la *European Society for Medical Oncology* (ESMO), el *Cancer Council Australia* (CCA) y la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) en el portal [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) del *National Institutes of Health* (<https://clinicaltrials.gov/>) para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA



Para que la búsqueda de información sea específica, pero lo suficientemente sensible para obtener la evidencia científica que permita responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados con la población y la intervención de interés. Se emplearon términos MeSH¹, así también términos generales de lenguaje libre junto con 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 la Tabla 1, 2 y 3 del Material suplementario.

¹ 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.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados; luego se importaron al aplicativo web Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>).

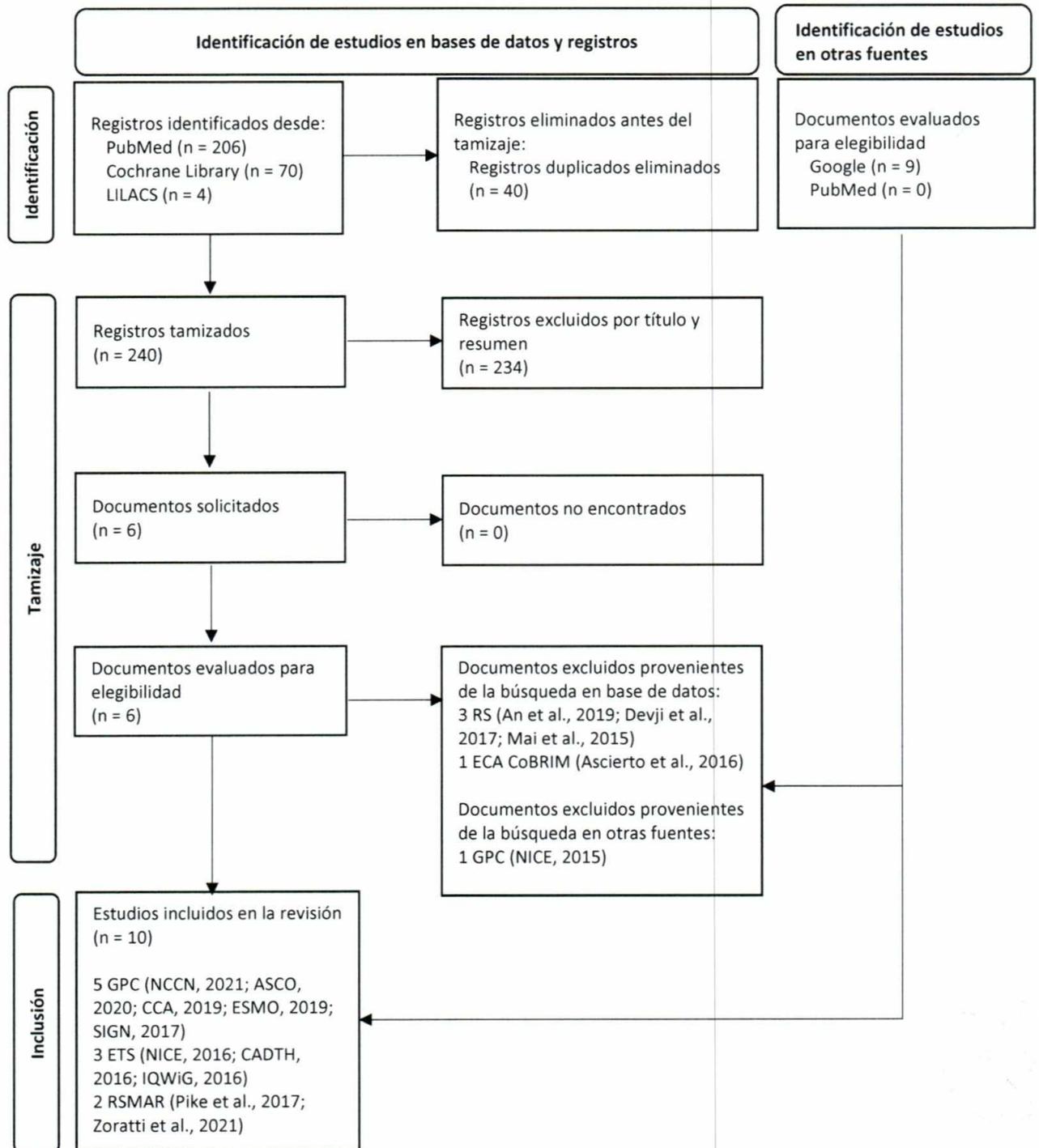
La selección de los estudios se llevó a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores del Equipo Técnico del IETSI de forma ciega e independiente; y consistió en la evaluación de los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO. Esta primera fase permitió preseleccionar aquellos documentos que serían evaluados a texto completo. La segunda fase fue realizada por un único evaluador; y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1).

Se incluyeron GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos, con y sin metaanálisis y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III, que respondieran a la pregunta PICO de interés para el presente dictamen. Al no identificar ECA de fase III que correspondieran con la pregunta PICO, se optó por ampliar los criterios de selección; incluyendo ECA de fase II con grupo control, estudios observacionales comparativos o comparaciones indirectas (metaanálisis en red) que evaluaran la pregunta PICO de interés. Se incluyeron documentos en inglés o español según la fuente consultada.



IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; RSMAR: revisión sistemática con metaanálisis en red, ECA: ensayo clínico aleatorizado, NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; ESMO: *European Society for Medical Oncology*, ASCO: *American Society of Clinical Oncology*, CCA: *Cancer Council Australia*, SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; IQWiG: *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica con respecto al uso de V+C como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con MM avanzado o metastásico, con mutación BRAF V600E, inoperable y con ECOG 0-1. A continuación, se presenta la evidencia incluida siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.



Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). “*Cutaneous Melanoma. Version 2.2021*” (NCCN 2021a).
- Cancer Council Australia (CCA). “Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma” (Cancer Council Australia [Internet] 2019).
- American Society of Clinical Oncology (ASCO). “Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline” (Seth et al. 2020).
- 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 porque, a la fecha de su publicación (julio de 2015), aún no se había aprobado la tecnología en evaluación, específicamente cobimetinib (fecha de aprobación de cobimetinib por parte de la EMA: nov, 2015).



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). “*Cobimetinib (Cotellic) and vemurafenib (Zelboraf)*” (CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), 2016).
- The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG, por sus siglas en alemán). “[A15-52] *Cobimetinib - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V*” (IQWiG [Internet] 2016a).

Revisiones sistemáticas

Publicaciones 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).
- 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).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

- An et al., 2019. “*Comparative efficacy and safety of combination therapies for advanced melanoma: a network meta-analysis*” (An y Liu 2019).
- Mai et al., 2015. “*Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: a comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials*”(Mai et al. 2015).
- Devji et al., 2017. “*Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced BRAF-Mutated Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials*” (Devji et al. 2017).

Estas RS con metaanálisis fueron excluidas porque evaluaron los tratamientos anti BRAF y anti MEK según el grupo terapéutico. Por lo tanto, no brindan información específica sobre la eficacia y seguridad comparativa de V+C.



Ensayo clínico aleatorizado

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Ascierto et al., 2016. "Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial" (Ascierto et al. 2016).

Este estudio no fue incluido porque no evalúa la comparación de interés (V+C vs. nivolumab o quimioterapia), sino la intervención de interés comparado con vemurafenib en monoterapia.

Estudios en desarrollo o no publicados

Hasta la fecha del presente dictamen preliminar, no se encontraron registros de ensayos clínicos en curso (ClinicalTrials.gov) que evaluaran V+C, en comparación con nivolumab o quimioterapia como tratamientos de primera línea para pacientes con melanoma maligno con mutación del gen BRAF V600E.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). "Cutaneous Melanoma. Version 2.2021" (NCCN 2021a)

Esta GPC fue desarrollada por la NCCN para el diagnóstico y manejo del melanoma cutáneo. Las recomendaciones de esta guía fueron formuladas empleando un sistema de gradación que las clasifica en 4 categorías (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.

Recomendaciones

La NCCN recomienda el uso de nivolumab como tratamiento de primera línea para pacientes con MM metastásico o inoperable (grado de recomendación: categoría 1²). Asimismo, recomienda el uso de V+C como tratamiento de primera línea para pacientes con MM metastásico o inoperable si la mutación BRAF V600E está presente (grado de recomendación: categoría 1). Ambos tratamientos, se encuentran dentro de las opciones preferentes. Respecto a la quimioterapia, la guía no menciona su uso como tratamiento de primera línea para los pacientes con MM metastásico.

² Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada.

La evidencia de soporte para la recomendación de uso de nivolumab consistió en dos ECA llamados CheckMate 037 (Larkin et al. 2018; Weber et al. 2015) y CheckMate 066 (Ascierto et al. 2019; Robert et al. 2015). El primer ECA evaluó nivolumab en comparación con quimioterapia en pacientes con MM metastásico que progresan a inmunoterapia; y el segundo, nivolumab en comparación con quimioterapia en pacientes con MM metastásico sin tratamiento previo.

La evidencia de respaldo de V+C consistió en un ECA de fase III llamado CoBRIM (NCT01689519), que evaluó el uso de V+C, comparado con vemurafenib, como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF V600E (Ascierto et al. 2016; Dréno et al. 2017; Larkin et al. 2014). Según describieron los autores de la guía, dicho ECA mostró diferencias estadísticamente significativas en términos de SG entre ambos grupos de intervención, con una mediana de SG de 22.3 meses vs. 17.4 meses ($p=0.005$), a favor de la terapia con V+C.

Análisis crítico

La guía recomienda el uso de nivolumab (uno de los comparadores de la pregunta PICO de interés) para todos los pacientes con MM indistinto de la mutación BRAF, y V+C (si los pacientes tuvieran la mutación BRAF V600), con el mismo grado de recomendación. Cabe precisar que la guía no se establece un orden de preferencia entre uno y otro; y que de los comparadores descritos en la pregunta PICO del presente dictamen, solo nivolumab es considerado como una alternativa. En ese sentido, para la NCCN ambos medicamentos (nivolumab y V+C) serían opciones adecuadas para la población de interés del presente dictamen.

Con respecto a la metodología, esta GPC no describe los criterios utilizados para seleccionar la evidencia de soporte y carece de la revisión externa por pares antes de su publicación. Al no describir los criterios para la selección de la evidencia, no es posible evaluar las razones de porque ciertos estudios se incluyeron y otros quedaron fuera del cuerpo de la evidencia. Esto introduce riesgo de sesgo en la selección de evidencia. Por otro lado, la falta de una revisión por pares externos antes de su publicación no permite que se verifique la información o se evalúe la aplicabilidad de la guía por parte de un grupo independiente antes de su publicación.

Con respecto a los conflictos de interés, de los 48 miembros del panel elaborador de la guía, uno declaró tener conflicto de interés con la compañía farmacéutica que produce cobimetinib y vemurafenib, como se muestra en su página web³. No obstante, se debe precisar que la NCCN señala que en casos de conflictos de interés los panelistas no participaron de las discusiones sobre temas en los que existe conflicto de interés (NCCN

³ <https://www.nccn.org/disclosures/PanelDisclosureList.aspx?MeetingId=0&GroupId=590> (actualizado 02-01-2021) fecha de acceso: 01-02-2021.

2021b). Los detalles respecto a la elaboración y metodología de actualización se encuentran en el portal web de la organización <https://www.nccn.org>.

Cancer Council Australia (CCA). “Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma” (Cancer Council Australia [Internet] 2019)

Esta GPC fue desarrollada por el *Cancer Council Australia*, el *Melanoma Institute Australia* y el *Skin Cancer College Australasia*. Estas tres entidades se unieron para llevar a cabo la elaboración de recomendaciones sobre el diagnóstico y manejo del melanoma en Australia y Nueva Zelanda. Para el desarrollo de la guía, el comité a cargo y los subcomités elaboraron preguntas clínicas y para responder a dichas preguntas clínicas, se realizaron búsquedas sistemáticas de la literatura y adaptación de otras GPC. Las búsquedas se realizaron en PubMed, Embase, Trip Database, *Database of Abstracts of Reviews of Effects and Health Technology Assessment*, *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, CINAHL y Psychinfo. La evidencia y grados de recomendación se valoraron según lo establecido por la *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*.

Recomendaciones

La guía recomienda el uso de inhibidores de PD-1 como tratamiento de primera línea en pacientes con MM inoperable y metastásico (grado de recomendación: B⁴). Asimismo, recomienda el uso de un inhibidor de BRAF combinado con un inhibidor de MEK como primera línea de tratamiento en paciente con MM metastásico con mutación BRAF V600 (grado de recomendación: B⁴). Por otro lado, la guía no menciona el uso de la quimioterapia como opción de primera línea para los pacientes con MM metastásico.

Sobre el uso de inhibidores de PD-1, la evidencia de soporte se valoró como nivel II⁵. Específicamente sobre nivolumab, la evidencia de soporte fue el ECA CheckMate 066 (Ascierto et al. 2019; Robert et al. 2015) que evaluó nivolumab, comparado con quimioterapia, en pacientes con MM metastásico sin tratamiento previo.

En referencia al uso de un inhibidor de BRAF combinado con un inhibidor de MEK, la evidencia de soporte, valorada como nivel II, incluyó estudios que evaluaron V+C, así como otros inhibidores de BRAF y MEK. Específicamente, sobre V+C, la evidencia de soporte consistió en un ECA fase III, llamado CoBRIM, que comparó V+C vs. vemurafenib en monoterapia, como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF V600E (Ascierto et al. 2016; Larkin et al. 2014). Según describieron los autores, los resultados de este estudio mostraron una mejora en la SG a favor de V+C (48 % vs. 38 %, HR 0.70, p=0.005).

En referencia a estas recomendaciones, el comité elaborador de la guía presentó recomendaciones adicionales llamadas *practice points* (basados en consenso de

⁴ Se puede confiar en el conjunto de pruebas para guiar la práctica en la mayoría de las situaciones.

⁵ Un ensayo controlado aleatorio.

expertos), con las cuales busca complementar las recomendaciones principales. Así, presentaron dos *practice points* sobre la elección de la terapia de primera línea. El primero (*practice point #6*) describe lo siguiente: *basados en comparaciones de ensayos cruzados fase III, se pueden lograr respuestas más duraderas y posiblemente valores más altos de supervivencia histórica a largo plazo con la terapia basada en anti-PD-1 en comparación con los inhibidores de BRAF y MEK como tratamiento de primera línea primera línea.* El segundo (*practice point #7*) describe: *la terapia basada en anti-PD-1 debe administrarse como terapia de primera línea en lugar de ser subsecuente a la terapia basada en inhibidores de BRAF.* Con ambos *practice point*, el comité manifiesta que, en su opinión, es preferible optar por los inhibidores de PD-1 (como nivolumab) en lugar de inhibidores de BRAF y MEK, como terapia de primera línea en pacientes con MM metastásico e inoperable (que incluye a aquellos con la mutación BRAF).

Análisis crítico

La guía recomienda el uso de inhibidores de PD-1 (que incluye a nivolumab, comparador descrito en la pregunta PICO del presente dictamen), así como de inhibidores de BRAF y MEK (que incluye a V+C) como tratamientos de primera línea de tratamiento para pacientes con MM metastásico. Cabe resaltar que la población a la que va dirigida la recomendación de uso de inhibidores PD-1 (pacientes con MM avanzado o metastásico, inoperable) incluye a aquellos con la mutación BRAF V600E, que es la población objetivo del presente dictamen.

En referencia a la metodología, esta GPC describe la utilización de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia y los criterios para la sección de la misma; indica la relación entre cada una de las recomendaciones y la evidencia de respaldo; menciona la realización de una consulta pública antes de su publicación; describe un proceso dinámico de actualización de la GPC (actualización independiente de cada pregunta clínica a cargo de cada subcomité); y detalla las consideraciones sobre los beneficios en la salud, los efectos secundarios y los riesgos evidenciado, por ejemplo, a través de los *practice point*. Sin embargo, describe parcialmente las fortalezas y limitaciones de la evidencia de respaldo, ya que, si bien describe el diseño de los estudios, la relevancia de los desenlaces, magnitud del beneficio vs. magnitud del daño; no se describe las limitaciones metodológicas de los estudios de soporte. Este último aspecto puede influir en la solidez de las recomendaciones.

Respecto a la financiación de la guía, los autores declararon que el *Skin Cancer College Australia* proporcionó fondos para permitir el empleo de un profesional adicional a tiempo completo (no se detalla especialidad) en el equipo de la revisión sistemática. Por otro lado, de los 80 miembros elaboradores de la guía, 5 declararon tener conflictos de interés (Cancer Council Australia [Internet] 2018). De los 9 miembros del subcomité responsables de la pregunta clínica relacionada a la terapia sistémica en pacientes con melanoma avanzado o metastásico, dos declararon tener vínculos con la empresa productora de vemurafenib y cobimetinib. Al respecto, la guía define que de ser necesario se

implementaron estrategias para el manejo de conflictos de interés al momento de realizar las recomendaciones. Así, refieren que dependiendo del tipo de conflicto de interés (e.g. pecuniario persona, pecuniario no persona, interés no pecuniario, personal familiar) el miembro del panel no debe participar o puede participar a menos que, excepcionalmente, el comité de gestión de la guía decida lo contrario (Cancer Council Australia 2021). No obstante, no se detalla la partición o abstención de cada miembro del comité elaborador de esta guía.

American Society of Clinical Oncology (ASCO). “Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline” (Seth et al. 2020)

Esta GPC fue desarrollada por la ASCO para el manejo del melanoma a través de la terapia sistémica. El panel elaborador de la guía estuvo conformado por expertos clínicos multidisciplinarios (oncólogos, radioterapeutas, quirúrgicos y comunitarios), así como por dos representantes de pacientes y un metodólogo representante de la ASCO. La guía se desarrolló siguiendo los parámetros establecidos en el manual de la ASCO (ASCO 2019). La búsqueda sistemática de la información se llevó a cabo en PubMed y en el Registro Cochrane de ensayos clínicos. La calidad de los ECA seleccionados fue evaluada mediante métodos basados en la herramienta *Cochrane Risk of Bias*. El nivel de evidencia y grado de recomendación se evaluaron mediante la adaptación de las herramientas *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, *United States Preventive Services Task Force (USPSTF)* y *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*.

Recomendaciones

Recomendación 3.2: La guía recomienda el uso de nivolumab o V+C dentro de las 6 opciones de tratamientos propuestos como primera línea para los pacientes con MM metastásico inoperable con mutación BRAF V600 (grado de recomendación: fuerte⁶, nivel de evidencia: alta⁷). Cabe señalar que la guía no menciona a la quimioterapia como tratamiento de primera línea para los pacientes con MM.

La evidencia de soporte para esta recomendación consistió en una RS con metaanálisis que evaluó terapias sistémicas para el tratamiento del melanoma metastásico, tales como terapias con inhibidores de BRAF y MEK (en comparación con inhibidores de BRAF), inhibidores de PD-1 (en comparación con quimioterapia), entre otros tipos de terapias (Pasquali et al. 2018). Los autores también identificaron ECA relacionados a estos fármacos, y refirieron que éstos fueron, en su mayoría, los mismos que se incluyeron en la RS. Los autores de la guía señalaron que la terapia con inhibidores de BRAF y MEK sería

⁶ Existe una gran confianza en que la recomendación refleja las mejores prácticas. Basada en evidencia sólida de un verdadero efecto neto, resultados consistentes, preocupaciones menores o ninguna sobre la calidad del estudio y/o el alcance del acuerdo de los panelistas.

⁷ Gran confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. Es muy poco probable que la investigación adicional cambie la magnitud o la dirección de este efecto neto.



superior que la monoterapia con inhibidores BRAF en términos de sobrevida libre de progresión (SLP) y SG, aunque con aumento potencial de la toxicidad. Además, indicaron que cualquiera de los 3 inhibidores de BRAF y MEK recomendados (entre ellos, V+C), serían opciones de tratamiento razonables. No obstante, también comentaron que, hasta el momento, no tienen suficiente evidencia para informar qué combinación de anti BRAF y MEK utilizar prioritariamente. Además, refieren que las dos opciones de anti PD-1 (una de ellas nivolumab) serían válidas de utilizar.

Análisis crítico

En relación a la metodología, esta GPC describe la utilización de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia y los criterios para la sección de la misma, la realización de una revisión externa por pares antes de su publicación, el proceso de actualización de la guía (indicando que ASCO determinará la necesidad de actualizar la guía en función una revisión formal de la literatura emergente), la relación entre cada una de las recomendaciones y la evidencia de respaldo, y las consideraciones sobre los beneficios y riesgos en la salud. Sin embargo, se describen parcialmente las fortalezas y limitaciones de la evidencia de soporte, es decir, se detalla la evaluación de sesgo de los ECA incluidos, pero no se evalúa la calidad metodológica de la RS con metaanálisis identificada (principal evidencia de la recomendación dirigida a la población de interés del presente dictamen).



Respecto al financiamiento para el desarrollo de la guía, se indicó que este estuvo íntegramente a cargo de la ASCO. En referencia al conflicto de interés, 5 de los 23 autores declararon tener conflicto de interés con la empresa productora de vemurafenib y cobimetinib. Al respecto, la guía refiere que se aplicaron las políticas establecidas para el conflicto de interés en el desarrollo de GPC establecidos por la ASCO, la cuales están publicadas en su portal web (<https://www.asco.org/about-asco/legal/conflict-interest-coi>).

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)



Esta GPC fue desarrollada por la ESMO para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con melanoma. 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*.

Recomendaciones

La guía recomienda el uso de inhibidores de PD-1 (nivolumab u otro inhibidor de PD-1) dentro de las opciones para la primera línea de tratamiento de todos los pacientes con MM, y el uso de la combinación de inhibidores de BRAF y MEK para los que presenten la

mutación BRAF (grado de recomendación: B⁸; nivel de evidencia: II⁹). Así también, la ESMO recomienda que el uso de inhibidores de PD-1 (o PD-1 + inhibidor de CTLA-4) es el estándar de atención de primera línea para todos los pacientes con MM, independientemente de su estado BRAF (grado de recomendación: A¹⁰; nivel de evidencia: II). Por otra parte, la guía no menciona a la quimioterapia como opción de primera línea para estos pacientes.

La evidencia que respalda el uso de inhibidores de PD-1 para ambas recomendaciones consiste en ECA que evalúan nivolumab entre otros inhibidores de PD-1. Respecto a nivolumab, la evidencia correspondió a dos a los estudios CheckMate 066 (Robert et al. 2015) y CheckMate 067 (Wolchok et al. 2017). El primero evaluó nivolumab vs. quimioterapia en pacientes con MM metastásico sin tratamiento previo. El segundo evaluó nivolumab más ipilimumab vs. nivolumab en pacientes con MM metastásico sin tratamiento previo con y sin la mutación BRAF.

La evidencia relacionada al uso de inhibidores de BRAF y MEK consistió en un ECA de fase III llamado CoBRIM (Larkin et al. 2014). Los autores de la guía señalaron que este estudio mostró evidencia a favor de V+C, en comparación con vemurafenib en monoterapia, en términos de SG para pacientes con MM metastásico con mutación BRAF V600.

Sobre estas recomendaciones, los autores señalaron que si bien no hay estudios que comparen directamente estos dos enfoques de tratamientos (inhibidores de BRAF y MEK versus inhibidores PD-1), debe considerarse en primer lugar a la inmunoterapia. Para ello, indicaron que es importante que los pacientes estén en buen estado de salud para que se les pueda administrar inhibidores de PD-1 de manera segura durante los primeros meses, con tumores que no progresan muy rápidamente y que no amenazan de inmediato un órgano o función importante.

Análisis crítico

La guía de la ESMO, recomienda el uso de inhibidores de BRAF y MEK (que incluye a V+C) e inhibidores de PD-1 (que incluye a nivolumab uno de los comparadores de la pregunta PICO de interés) como tratamientos de primera línea en pacientes con MM metastásico con mutación BRAF. Si bien no se estableció un orden de preferencia entre uno y otro, se recomienda como estándar de atención para la primera línea de tratamiento el uso de inhibidores de PD-1, como lo es nivolumab.

En relación a la metodología, esta guía presenta la relación entre cada una de las recomendaciones y la evidencia de respaldo, describe las consideraciones sobre los

⁸ Evidencia fuerte o moderada de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.

⁹ 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.

¹⁰ Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable.

beneficios en la salud, los efectos secundarios y los riesgos para la elaboración de las recomendaciones, y fue evaluada por pares externos antes de su publicación. Además, refiere que las guías elaboradas por ESMO siguen los lineamientos establecidos en su manual de operaciones estándar (ESMO 2020). Este documento describe un proceso de actualización menor (eUpdate) y un proceso de actualización de la guía completa, en función de la aparición de nueva evidencia relevante; y métodos de formulación de las recomendaciones a través de conferencias de consenso. No obstante, no se especifica los métodos para la búsqueda de la evidencia o los criterios para la selección de la misma, utilizados por el panel elaborador de esta guía. Debido a ello no es posible valorar las características y/o razones de porque ciertos estudios se incluyeron y otros quedaron fuera del cuerpo de la evidencia. Por tal motivo se incrementa el riesgo de sesgo de la selección de la evidencia.

Por otro lado, el financiamiento de la guía estuvo a cargo de la ESMO y, según lo declarado, no se recibieron apoyos económicos externos. En referencia al conflicto de interés, de los 5 autores principales de la guía, 4 declararon tener conflicto de interés con la empresa productora de vemurafenib y cobimetinib. Al respecto, en el documento de la guía de ESMO no se hace referencia a como se manejaron los conflictos de interés durante la elaboración de las recomendaciones. Por lo tanto, existe el riesgo de beneficiar a dicho tratamiento.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). “Cutaneous melanoma- A national clinical guideline SIGN146”. (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2017)

Esta GPC fue desarrollada por la SIGN para el diagnóstico, manejo y seguimiento de pacientes con melanoma cutáneo. El panel elaborador de la guía estuvo conformado por un grupo multidisciplinario de profesionales de la salud y utilizaron la metodología basada en una revisión sistemática de la evidencia. La búsqueda de la literatura se llevó a cabo en Cochrane Library, Medline, Embase, CINAHL, y PsycINFO. La selección de la información se centró en RS, ECA, estudios observacionales, estudios de diagnóstico y estudios económicos. La metodología empleada sigue los lineamientos descritos en el documento SIGN 50: *A guideline developer's handbook* (SIGN-Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2019).

Recomendaciones

La guía de SIGN recomienda el uso de nivolumab dentro de las alternativas de tratamiento de primera línea para pacientes con MM avanzado o metastásico, inoperable (grado de recomendación: fuerte¹¹; nivel de evidencia: 1+¹²).

¹¹ El grupo de desarrollo de la guía confía en que, para la gran mayoría de las personas, la intervención (o intervenciones) ofrecerá mayor beneficio que daño.

¹² basado en metaanálisis, revisiones sistemáticas o ECA bien realizados con bajo riesgo de sesgo

La evidencia de soporte consistió en tres ECAs: CheckMate 037 (Weber et al. 2015), CheckMate 066 (Robert et al. 2015) y CheckMate 067 (Larkin et al. 2015) y un análisis agrupado de ocho ECA de pacientes con melanoma metastásico del *Eastern Cooperative Oncology Group* (Manola et al. 2000). Estos ECAs evaluaron nivolumab vs. quimioterapia en pacientes con MM metastásico que progresan a inmunoterapia (CheckMate 037), nivolumab vs. quimioterapia en pacientes con MM metastásico sin tratamiento previo (CheckMate 066) y nivolumab más ipilimumab vs. nivolumab en pacientes con MM metastásico sin tratamiento (CheckMate 067).

Por otro lado, la guía no menciona a V+C o la quimioterapia como alternativas de primera línea para los pacientes con MM metastásico.

Análisis crítico

Respecto a la metodología, esta guía desarrollada por SIGN describe la utilización de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, 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, describe un cronograma de actualización de la GPC señalando una probable actualización en 3 años, considera los beneficios en la salud, los efectos secundarios y los riesgos al momento en la elaboración de las recomendaciones y describe los métodos¹³ para la formulación de las recomendaciones.

Con respecto al financiamiento de la guía, no se describe alguna fuente de financiamiento económico externo a la de SIGN. Por otra parte, de los 18 miembros del comité elaborador de la guía, ninguno declaró tener conflictos de interés con la empresa productora de vemurafenib y cobimetinib.

ii. Evaluación de tecnología sanitaria

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)

En esta ETS, NICE hace una evaluación del uso de V+C como tratamiento de primera línea para pacientes con MM inoperable o metastásico con mutación BRAF V600. El comité a cargo evaluó la evidencia presentada por la compañía farmacéutica y la del grupo independiente que revisó la evidencia clínica. Asimismo, consideraron la naturaleza de la enfermedad, la opinión de los representantes de pacientes y de expertos clínicos al momento de tomar la decisión sobre el uso de V+C dentro del contexto de salud del Reino

¹³ Descrito en su manual metodológico SIGN 50: A guideline developer's handbook (SIGN-Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2019).

Unido. De este modo, NICE optó por no recomendar el uso de V+C como tratamiento para el MM inoperable o metastásico con mutación BRAF V600.

En relación al contexto de evaluación, para NICE el mejor comparador de V+C fue vemurafenib u otro inhibidor de BRAF en monoterapia. El comité de NICE indicó que, en el Reino Unido, los pacientes con mutación BRAF V600 podrían recibir inmunoterapia (anti PD-1) o terapia dirigida con inhibidores de BRAF (e. g. vemurafenib) como opciones de primera línea. Los expertos clínicos señalaron que el 70 % de estos pacientes recibiría inmunoterapia en primera línea y que los inhibidores de BRAF se usarían generalmente en los casos con alta carga de enfermedad o de progresión rápida. En este sentido, siendo V+C una terapia dirigida combinada, el comité consideró que las monoterapias con vemurafenib u otro inhibidor de BRAF disponibles serían los mejores comparadores para V+C. De esta forma, el medicamento comparador para V+C establecido por el NICE difieren de los comparadores descritos en la pregunta PICO del presente dictamen y que están disponibles en EsSalud (nivolumab o quimioterapia), además estaría dirigido a la población que usaría vemurafenib (pacientes con progresión rápida o alta carga de enfermedad).

Con respecto a la eficacia, el comité analizó los resultados del estudio CoBRIM. Este estudio corresponde a un ECA de fase III que evaluó la eficacia y seguridad de V+C, comparado con vemurafenib en monoterapia, como tratamiento de primera línea en pacientes con MM metastásico con mutación BRAF V600E. El comité examinó los resultados de CoBRIM presentados por la empresa farmacéutica y señaló que la combinación de V+C aumentó la SG en 4.9 meses en comparación con vemurafenib en monoterapia (mediana de supervivencia de 22.3 y 17.4 meses, respectivamente). El comité concluyó que V+C es clínicamente eficaz en comparación con vemurafenib en monoterapia.

En relación a la seguridad, el comité comentó que según las características del producto se debe monitorizar el tratamiento para detectar alteraciones visuales y de la función cardíaca. No obstante, no hizo mayor énfasis en la comparación de los perfiles de seguridad entre ambos tratamientos.

En relación a la costo-efectividad, se evaluaron las estimaciones presentadas por la empresa y el comité de expertos, que consideraron los precios de listas de cada medicamento. Se comparó el esquema de V+C versus la monoterapia con vemurafenib o dabrafenib. El comité señaló que incluso teniendo en cuenta las consideraciones sobre el final de la vida (consideraciones sobre tratamientos que prolongan la vida de las personas con una esperanza de vida corta), las estimaciones de la costo-efectividad de V+C en comparación con vemurafenib estaban por encima del rango considerado como uso rentable de los recursos del sistema de salud del Reino Unido. Además, comentó que incluso con un costo de cobimetinib casi nulo, el esquema de tratamiento no sería costo-

efectivo para su sistema de salud. Así, llegó a la conclusión de que no podía recomendar V+C por no ser costo-efectivo para el sistema de salud del Reino Unido.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). “Cobimetinib (Cotellic) and vemurafenib (Zelboraf)” (CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), 2016)



Este documento, *pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)*, fue desarrollado por el comité de expertos *pCODR Expert Review Committee (pERC)* de la agencia canadiense CADTH. Su objetivo fue evaluar el uso de V+C como tratamiento en pacientes con MM, inoperable, metastásico y con mutación BRAF V600. Las recomendaciones establecidas fueron desarrolladas por expertos en oncología y se basaron en la evidencia clínica, análisis de la costo-efectividad y la perspectiva del paciente. Cabe mencionar que las recomendaciones brindadas en esta ETS sirven como guía de decisión para el reembolso económico de los gastos realizados en el tratamiento de un paciente a través del sistema de salud canadiense. De esta manera, el comité pERC recomendó el reembolso de V+C en pacientes con MM avanzado o metastásico, inoperable, con mutación BRAF V600 y con buen estado de desempeño bajo la condición de que se mejore la costo-efectividad.

Es importante señalar que el contexto en el que CADTH evaluó V+C es un contexto distinto al de EsSalud, específicamente por los medicamentos comparadores disponibles. El comité de pERC evaluó el uso de V+C en pacientes con MM metastásico, inoperable y con mutación BRAF V600 que han recibido (o no) inmunoterapia previamente. De las dos poblaciones que evalúa esta ETS, una corresponde a la población de interés para el presente dictamen (pacientes que no ha recibido tratamiento previo, es decir en el contexto de primera línea). En el contexto canadiense, el mejor comparador para evaluar el uso de V+C en estos pacientes es vemurafenib en monoterapia. Esto difiere de los medicamentos disponibles en EsSalud (nivolumab y quimioterapia) que son los comparadores en la pregunta PICO del presente dictamen.



En relación a la eficacia clínica, el comité evaluó el estudio CoBRIM, el cual comparó V+C y vemurafenib en monoterapia en pacientes con MM metastásico, inoperable y con mutación BRAF V600, como tratamiento de primera línea. Así, señaló que existe un beneficio clínico importante en términos de SLP y SG a favor de V+C. Por tal motivo el comité concluyó que V+C ofrecía beneficios clínicamente relevantes. Asimismo, en relación a la calidad de vida, el comité resaltó un beneficio en términos de calidad de vida, aunque manifestó que la evidencia procedente del estudio CoBRIM era limitada.



En relación a la seguridad, el comité describió que en el estudio CoBRIM se reportaron algunos eventos a favor y en contra del uso de V+C. El comité señaló que, hubo mayor incidencia de EA, para la terapia con V+C, relacionados a retinopatía serosa central, diarrea, fotosensibilidad, reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo; y menor incidencia de EA relacionados a queratocantomas, carcinoma de células escamosas

y artralgia, comparados con vemurafenib. De este modo, el comité concluyó que las toxicidades asociadas al tratamiento con V+C fueron manejables.

Con respecto a la evaluación económica, el comité evaluó las estimaciones de la costo-efectividad de V+C en comparación con vemurafenib en monoterapia. Si bien se presentaron otros dos modelos económicos adicionales (V+C vs. otro inhibidor de BRAF; V+C vs. otra combinación con acción anti BRAF y anti MEK), estos fueron desestimados debido a que el comité consideró que estas estimaciones eran muy inciertas puesto que se basaban en comparaciones indirectas derivados de metaanálisis en red. Tras la evaluación, el comité concluyó que el tratamiento con V+C, en comparación con vemurafenib en monoterapia, no era costo-efectivo. Resaltó, que incluso, la monoterapia con vemurafenib representaba un tratamiento de alto costo para el contexto canadiense. Por esta razón, la recomendación final condiciona su uso a la mejora de la costo-efectividad, es decir una reducción en el precio de V+C. El comité señaló que los costos de V+C debían ser, por lo menos, similares a los de otros fármacos similares (con acción anti BRAF y anti MEK) disponibles en el contexto canadiense con el objetivo de que sean costo-efectivos y puedan ser reembolsados.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). “[A15-52] Cobimetinib - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V” (IQWiG [Internet] 2016a)

Esta ETS elaborada por IQWiG tuvo por objetivo evaluar el beneficio adicional de V+C en pacientes adultos con melanoma inoperable o metastásico con mutación BRAF V600. La evaluación utilizó resultados relevantes para el paciente sobre la base de la información proporcionada por la empresa farmacéutica a IQWiG. De esta forma, el comité a cargo concluyó que, existe un beneficio adicional considerable a favor del uso de V+C en comparación con vemurafenib en monoterapia en pacientes con melanoma inoperable o metastásico con mutación BRAF V600.

Es importante mencionar que, de manera similar a las ETS de NICE y CADTH descritas previamente, IQWiG considera a vemurafenib en monoterapia como el mejor comparador para V+C y no a nivolumab o quimioterapia sin especificar las razones (comparadores de la pregunta PICO del presente dictamen). De esta forma, el marco de evaluación de V+C para IQWiG difiere al de EsSalud.

Sobre la evidencia, la empresa farmacéutica presentó a IQWiG resultados de SG, calidad de vida y EA de diferentes periodos de seguimiento del estudio CoBRIM. La información presentada correspondió a resultados de SG de 17 meses (hasta el 9 de mayo de 2014), 24 meses (hasta el 16 de enero de 2015) y 32 meses (hasta el 28 de agosto de 2015) de seguimiento; de calidad de vida de 17 y 24 meses de seguimiento; y de EA sólo de 21 meses de seguimiento (hasta el 19 de setiembre de 2014). Debido a las diferencias en el tiempo de seguimiento entre los desenlaces, el comité consideró que no se podía evaluar

los beneficios y daños con los datos correspondientes al mayor tiempo de seguimiento (hasta 32 meses). Así, el comité optó por evaluar los resultados de SG y calidad de vida a los 24 meses, y de los EA a los 21 meses de seguimiento, indicando que la información sobre la seguridad estuvo incompleta.



Sobre la eficacia clínica, el comité señaló un beneficio a favor de V+C en términos de SG en comparación con vemurafenib en monoterapia. Además, calificó que el desenlace de SG tenía bajo riesgo de sesgo mientras que los desenlaces de calidad de vida y EA tenían alto riesgo de sesgo. El comité informó que en aquellos que recibieron V+C no se alcanzó la mediana de la SG (IC 95 %: 20.7 a ND¹⁴), mientras que en aquellos que recibieron vemurafenib en monoterapia fue de 17 meses (IC 95 %: 15 a ND); con un HR de morir de 0.65 (IC 95 %: 0.49 a 0.87; p=0.003). Cabe mencionar que con un mayor tiempo de seguimiento (hasta el 28 de agosto de 2015, 32 meses) las diferencias encontradas en la SG entre V+C y vemurafenib fueron menores, es decir, el HR de morir fue de 0.70 (IC 95 %: 0.55 a 0.90; p=0.005), con una mediana de SG de 22.3 meses (IC95 %: 20.3 a ND) para V+C y una mediana de SG de 17.4 meses (IC 95 %: 15.0 a 19.8) para vemurafenib en monoterapia (Ascierto et al. 2016).



En relación a la seguridad, si bien el comité de IQWiG concluyó que no se ha probado que V+C proporcione daño (mayor o menor) en comparación con vemurafenib en monoterapia, destacó que los datos de seguridad presentados por la empresa farmacéutica estuvieron incompletos. Se describió que ciertos EA se producen más con el uso de V+C (fotosensibilidad, diarrea, náuseas, vómitos, retinopatía serosa/desprendimiento de retina) y otros se producen menos con el uso de V+C (alopecia, hiperqueratosis y neoplasias benignas, malignas y no especificadas) en comparación con vemurafenib en monoterapia. Por lo cual el perfil de seguridad de V+C y vemurafenib serían similares según el criterio del comité de IQWiG. Es importante resaltar que los datos de seguridad presentados por la empresa farmacéutica correspondieron a un periodo de tiempo más corto (21 meses de seguimiento) que los presentados para la eficacia (hasta 32 meses de seguimiento), por lo que IQWiG consideró que la información de la seguridad estaba incompleta.



De este modo, el comité de IQWiG concluyó que existen indicios de un beneficio adicional menor para V+C en comparación con vemurafenib en monoterapia para los pacientes con melanoma inoperable o metastásico con mutación BRAF V600.

Posterior a esta evaluación, la empresa farmacéutica presentó información adicional del estudio CoBRIM, por lo que el comité de IQWiG evaluó dicha evidencia adicional y presentó una adenda a la conclusión final tres meses más tarde (IQWiG [Internet] 2016b). La información adicional correspondió a síntomas y calidad de vida de 32 meses de seguimiento (hasta el 28 de agosto de 2015) y EA de 33 meses de seguimiento (hasta el 30 de setiembre de 2015). Si bien el comité de IQWiG señaló que la evidencia adicional

¹⁴ ND: No determinado



evaluada (síntomas, calidad de vida y EA) fue valorada como con alto riesgo de sesgo, refirió que los resultados mostraron efectos positivos adicionales para V+C en tres aspectos: en la calidad de vida (estado de salud global y funcionamiento físico) en pacientes <65 años; los síntomas como insomnio; y neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos), en comparación con el expediente presentado previamente. Respecto a los EA serios, los nuevos datos presentados no mostraron diferencias entre V+C y vemurafenib (HR 1.2; IC 95 %: 0.88 a 1.64), pero describió un mayor daño con V+C para el síntoma de diarrea que se valoró como "considerable".

De este modo, el comité de IQWiG concluye que existe un beneficio adicional considerable a favor del uso de V+C en pacientes con melanoma inoperable o metastásico con mutación BRAF V600. Adicionalmente, se debe tomar en cuenta que, si bien esta ETS evaluó la intervención y la población de interés para el presente dictamen, no incluye entre sus comparadores a nivolumab o quimioterapia, medicamentos que son alternativas disponibles en EsSalud.

iii. Revisiones sistemáticas

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

El objetivo de esta revisión sistemática con metaanálisis en red (RSMAR) fue estimar la eficacia relativa de las terapias sistémicas de primera línea para los pacientes con MM metastásico con mutación BRAF. Dentro de los tratamientos evaluados se incluyó a V+C, nivolumab y quimioterapia. Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos de Medline, Embase y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) hasta noviembre de 2018. Los artículos no se limitaron en idioma o fecha. La revisión y selección de estudios se desarrolló por dos investigadores independientes. Se incluyeron ECA de pacientes con melanoma avanzado o metastásico tratados con terapia dirigida (anti BRAF y MEK) o inmunológica (anti PD-1o CTLA-4) en el contexto de primera línea. Los efectos relativos del tratamiento se estimaron mediante metaanálisis en red bayesianas de efectos fijos para estimar razones de riesgo instantáneos o HR de la SLP y la SG.

Respecto a la pregunta PICO de interés, la presente RSMAR no identificó ningún estudio primario que comparara de manera directa V+C vs. nivolumab o quimioterapia para los pacientes con MM avanzado o metastásico, inoperable, con mutación BRAF. Por lo que, analizamos los resultados de las comparaciones indirectas entre V+C y nivolumab; y entre V+C y quimioterapia. El desenlace de eficacia fue la SG, para el cual se estimó el HR con intervalos de credibilidad del 95 % (ICred del 95 %). En esta RSMAR no se evaluó el desenlace de seguridad o calidad de vida.



a) *Comparación indirecta entre V+C vs. anti-PD1 (nivolumab y pembrolizumab)*

Debido a que esta RSMAR no evaluó V+C vs. nivolumab, sino, que comparó V+C vs. antiPD-1 (nivolumab y pembrolizumab en conjunto), dichos resultados no son de utilidad para responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Por tal motivo nos centraremos solo en la comparación indirecta entre V+C y quimioterapia.

b) *Comparación indirecta entre V+C vs. quimioterapia*

Para esta comparación indirecta se utilizaron dos ECA. El primero, un ECA fase III llamado CoBRIM, que evaluó V+C vs. vemurafenib en monoterapia (Ascierto et al. 2016; Larkin et al. 2014). El segundo, un ECA fase III llamado BRIM-3, que evaluó vemurafenib vs. quimioterapia (P. B. Chapman et al. 2017; Paul B. Chapman et al. 2011; McArthur et al. 2014). Para esta comparación indirecta, el comparador común fue vemurafenib.

Resultados

Los resultados de la SG a través del metaanálisis en red informaron una reducción del 44 % en el *hazard* de muerte (HR 0.56; ICred del 95 %: 0.41 a 0.77) en aquellos que recibieron V+C en comparación con aquellos que recibieron quimioterapia. Este resultado se considera estadísticamente significativo puesto que el ICred no cruza el valor nulo.

Dada la diferencia estadísticamente significativa reportada entre V+C y quimioterapia, se describirá brevemente cada uno de los ECA considerados para dicha comparación indirecta y poder valorar sus características metodológicas.

Estudio BRIM-3

Este es un ECA de fase III, de etiqueta abierta, financiado por la empresa farmacéutica productora de vemurafenib y cobimetinib; que evaluó la eficacia y seguridad de vemurafenib, en comparación con la quimioterapia, como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF V600.

Se incluyeron pacientes con MM avanzado o metastásico, inoperable, con mutación BRAF V600, sin tratamiento previo, con ECOG 0-1, de 18 años a más y ambos sexos. Se excluyeron a pacientes que hayan tenido historia de cáncer dentro de los últimos 5 años (excepto por carcinoma de células basales o de células escamosas de la piel, o carcinoma del cuello uterino), metástasis activa al sistema nervioso central o antecedente de meningitis carcinomatosa. Los desenlaces de interés fueron, SG y EA.

Los 675 pacientes incluidos fueron aleatorizados 1:1 a recibir vemurafenib (960 mg dos veces al día vía oral) o quimioterapia (dacarbazina 1000 mg/m² por vía intravenosa cada 3 semanas). Los resultados de este ECA fueron publicados por Chapman et al. en el 2011 (resultados interinos), McArthur et al. en el 2014 y Chapman et al. en el 2017 (resultados



finales). Tras la obtención de los resultados interinos, se realizó una enmienda al protocolo en enero del 2011, que permitió el cruzamiento (*cross over*), es decir que los pacientes asignados al grupo de quimioterapia crucen hacia el grupo vemurafenib y viceversa (McArthur et al. 2014 y Chapman et al. en el 2017). A continuación, se describirán las publicaciones de BRIM-3 incluidas por esta RSMAR.



- *Chapman et al., 2011. "Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation"* (Paul B. Chapman et al. 2011). A los seis meses de seguimiento, Chapman et al. reportaron una tasa de supervivencia del 84 % (IC 95 %: 78 a 89) para vemurafenib y 64 % (IC 95 %: 56 a 73) para quimioterapia, con HR 0.37 (IC 95 %: 0.26 a 0.55; $p < 0.001$) a favor de vemurafenib. Los EA grado 3 en el grupo vemurafenib vs. quimioterapia fueron: artralgia (3 % vs. <1 %), rash (8 % vs. 0 %), fatiga (2 % vs. 2 %), carcinoma de células escamosas cutáneas (12 % vs. <1 %), queratocantomas (6 % vs. 0 %), náusea (1 % vs. 2 %), prurito (1 % vs. 0 %), hiperqueratosis (1 % vs. 0 %), diarrea (<1 % vs. <1 %), dolor de cabeza (<1 % vs. 0 %), vómitos (1 % vs. 1 %) y neutropenia (0 % vs. 5 %). Los EA grado 4 ocurrieron en <1 % vs. 3 %; y EA grado 5 en el 0 % vs. <1 % para el grupo que recibió vemurafenib frente a quimioterapia, respectivamente. No se reporta el número de EA serios.
- *McArthur et al., 2014. "Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study"* (McArthur et al. 2014). McArthur et al. presentaron resultados de SG, SLP y EA, tras una mediana de seguimiento de 12.5 meses (rango: 7.7 a 16.0) para el grupo vemurafenib y 9.5 meses (rango: 3.1 a 14.7) para el grupo quimioterapia. El análisis de la eficacia se realizó considerando el cruzamiento (data censurada al cruzamiento) y por intención a tratar (sin considerar la censura al cruzamiento); y la seguridad en función del tratamiento recibido. Así, 83 de 338 pacientes del grupo quimioterapia cruzaron a recibir vemurafenib entre enero del 2011 y febrero del 2012.



Los resultados de SG se mostraron a favor de vemurafenib en comparación con quimioterapia. La mediana de la SG estimada por intención a tratar fue de 13.6 meses (IC 95 %: 12.0 a 15.2) en el grupo de vemurafenib y de 10.3 meses (IC 95 %: 9.1 a 12.8) para el grupo quimioterapia, HR 0.76 (IC 95 %: 0.63 a 0.93; $p = 0.0068$). Por otra parte, la mediana de la SG considerando la censura al cruzamiento fue de 13.6 meses (IC 95 %: 12.0 a 15.2) en el grupo de vemurafenib y de 9.7 meses (7.9 a 12.8) en el grupo quimioterapia, el HR 0.70 (IC 95 %: 0.57 a 0.87; $p = 0.0008$).



En referencia a la seguridad, no se describió el número de EA serios, todos los EA de grado 3 y 4 reportados (a excepción de neutropenia) fueron en mayor medida para vemurafenib comparado con quimioterapia. Los EA de grado 3 para

vemurafenib vs. quimioterapia fueron: carcinoma de células escamosas cutáneas 19 % vs. <1 %, fotosensibilidad 4 % vs. 0 %, papiloma de piel <1 % vs. 0 %, nuevo melanoma primario 2 % vs. 0 %, artralgia 6 % vs. 1 %, rash 9 % vs. 0 %, incremento de enzimas hepáticas 10 % vs. 2 %, fatiga 3 % vs. 2 %, náuseas 2 % vs. 2 % y neutropenia 0 % vs. 6 %, respectivamente.



- *Chapman et al. 2017 – “Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study”* (P. B. Chapman et al. 2017). Este estudio presenta los resultados finales del estudio BRIM-3 (hasta el 15 de agosto de 2015, donde todos los pacientes de ambos brazos habían abandonado el estudio). La mediana del seguimiento para la población por intención a tratar fue de 13.4 meses (rango: 0.4 a 59.6) para el grupo vemurafenib y de 9.2 meses (rango: 0 a 56.2) para el grupo de quimioterapia. Además, 84 de 338 pacientes del grupo de quimioterapia pasaron al tratamiento con vemurafenib. De igual manera, Chapman et al. refirieron que la eficacia en términos de SG fue analizada considerando la censura en el momento del cruzamiento y por intención a tratar.

Con referencia a la SG, los resultados presentados mostraron diferencias entre vemurafenib y quimioterapia. La mediana de SG por intención a tratar fue de 13.6 meses (IC 95 %: 12.0 a 15.4) para vemurafenib y de 10.3 meses (IC 95 %: 9.1 a 12.8) para quimioterapia; HR de 0.81 (IC 95 %: 0.68 a 0.96; p=0.01). Por otro lado, la mediana de SG considerando la censura en el momento del cruzamiento fue de 13.6 meses (IC 95 %: 12.0 a 15.4) para vemurafenib en y 9.7 meses (IC del 95 %: 7.9 a 12.8) para quimioterapia; HR 0.81 (IC 95 %: 0.67 a 0.98; p=0.03).

En relación a la seguridad, se reportaron mayores eventos EA serios en el grupo que recibió vemurafenib. Los resultados mostraron 49 % de EA serios para el grupo que recibió vemurafenib y 18 % de EA serios para el grupo que recibió quimioterapia. Los EA serios para vemurafenib fueron: carcinoma de células escamosas de piel 20 %, queratocantomas 11 %, carcinoma de células basales 3 % y melanoma maligno 2 %. En tanto, para quimioterapia fueron: carcinoma de células escamosas de piel <1 %, queratocantomas 1 % y carcinoma de células basales <1 %. Por otro lado, el 7.4 % del grupo vemurafenib y 1.7 % de pacientes del grupo quimioterapia, descontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos.



En síntesis, para el estudio BRIM-3, los resultados relacionados a la SG han ido cambiando en función de los análisis interinos y final. Con el transcurso del tiempo de seguimiento, las diferencias encontradas en la SG, entre los grupos evaluados, se hicieron cada vez menores.

En referencia a las limitaciones que afectan la validez interna del estudio, para el desenlace de SG el diseño de etiqueta abierta del estudio no afecta sustancialmente la medida del desenlace debido a que no es un desenlace subjetivo. Sin embargo, la modificación en el

diseño del estudio que permite el cruce entre tratamientos, introduce sesgo en las medidas de los desenlaces que son evaluados en la población por intención a tratar. Esto debido a que, en el análisis por intención a tratar, los participantes del estudio son evaluados según el grupo al que fueron asignados originalmente; no obstante, cierto número de sujetos recibieron subsecuente un tratamiento diferente al que fueron asignados; de esta forma los resultados obtenidos podrían verse influenciados por haber recibido ambos tratamientos y no solo por vemurafenib o quimioterapia.

Estudio CoBRIM

Este es un ECA de fase III, doble ciego, financiado por la empresa farmacéutica productora de vemurafenib y cobimetinib; que evaluó la eficacia y seguridad de V+C vs. vemurafenib en monoterapia como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF V600.

Se incluyeron pacientes con MM avanzado o metastásico, no resecable, con mutación BRAF V600, sin tratamiento previo, de 18 años a más y ambos sexos. Se excluyeron a pacientes que recibieran radioterapia paliativa dentro de los 14 días previos a la primera dosis los tratamientos de intervención, con lesiones del sistema nervioso central activa, con antecedente de fibrosarcoma de desarrollo acelerado, malignidad activa distinta al melanoma, antecedente de patología retinianas, riesgo de desprendimiento de retina y otros relacionados a problemas oculares. Los desenlaces de interés fueron, SG y EA.

Un total de 495 pacientes fueron aleatoriamente asignados en proporción de 1:1 a recibir V+C (60 mg/día vía oral por 21 días y 7 días de descanso más 960 mg dos veces al día vía oral) o vemurafenib (960 mg dos veces al día vía oral más placebo). A continuación, se describirán las publicaciones de CoBRIM incluidas por esta RSMAR:

- *Larkin et al., 2014. "Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma"* (Larkin et al. 2014). De los 495 sujetos incluidos, 247 recibieron V+C y 248 vemurafenib. Los resultados de eficacia se analizaron por intención a tratar y los resultados de seguridad de acuerdo al tratamiento recibido. La mediana de seguimiento fue de 7.3 meses (rango: 0.5 a 16.5). En relación a la SG, la tasa de SG a los 9 meses fue 81 % (IC 95 %: 75 a 87) para el grupo V+C y 73 % (IC 95 %: 65 a 80) para el grupo vemurafenib (HR 0.65, IC 95 %: 0.42 a 1.00; p=0.046). No obstante, hasta ese momento, no se pudo determinar la mediana de la SG para ninguno de los dos grupos.

En relación a la seguridad, no se describió el número de EA serios, pero se reportaron los EA de grado 3, 4 y 5. Para los grupos V+C y vemurafenib las incidencias de EA grado 3 fueron 49 % vs. 49 %, los EA grado 4 fueron 13 % vs. 9 % y EA de grado 5 fueron 2.3 % vs. 1.3 %, respectivamente. Los EA grado 4, para ambos grupos, estuvieron relacionados a *rash*, incremento de aspartato amino

transferasa, incremento de creatinina quinasa, desprendimiento de retina. Para V+C, los EA grado 5 estuvieron relacionados a desordenes cardiacos, hemorragia cerebral, hemiparesias, neumonía, astenia y fatiga. Para vemurafenib los EA grado 5 estuvieron relacionados a falla cardiaca, embolismo pulmonar y fatiga.



- *Ascierto et al., 2016. "Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial" (Ascierto et al. 2016).* Ascierto et al. publicaron los resultados del estudio CoBRIM tras alcanzar la proporción de fallecidos de 52 % (establecido en el protocolo) para el análisis final de la SG (28 de agosto de 2015). Así, la mediana de SG fue de 22.3 meses (IC 95 %: 20.3 a ND) para el grupo que recibió V+C y de 17.4 meses (IC 95 %: 15 a 19.8) para el grupo que recibió vemurafenib en monoterapia (HR 0.70; IC 95 %: 0.55 a 0.90; p=0.005).

En relación a la seguridad, el 37 % del grupo V+C y el 28 % del grupo vemurafenib reportaron EA serios. Los EA de grado 4 ocurrieron en el 15.8 % de los pacientes que recibieron V+C y 9.8 % de los pacientes que recibieron vemurafenib, los EA grado 5 ocurrieron en el 2 % de pacientes que recibieron V+C y 1.2 % de los pacientes que recibieron vemurafenib.



Adicionalmente, se consultaron los datos de seguridad registrados en ClinicalTrials.gov (fecha de consulta: 29 de octubre de 2021). Los datos mostraron que el 42.34 % de aquellos que recibieron V+C y 28.98 % de aquellos que recibieron vemurafenib en monoterapia presentaron EA serios. Para el grupo que recibió V+C, los EA serios estuvieron relacionados a infarto al miocardio, corioretinopatía, diarrea, obstrucción intestinal, neoplasias, hemorragia cerebral, injuria renal aguda, embolismo pulmonar, principalmente. Para el grupo que recibió vemurafenib, los EA serios estuvieron relacionados a falla cardiaca, uveítis, hemorragia intestinal, erisipelas, queratocantomas, adenocarcinomas de pulmón, injuria renal aguda, efusión pleural, entre los principales.



En síntesis, los primeros resultados publicados del estudio CoBRIM no mostraron diferencias estadísticamente significativas en términos de SG entre V+C y vemurafenib en monoterapia. No obstante, en los resultados finales, hubo aproximadamente 5 meses de diferencia en la SG, a favor de V+C (22.3 vs. 17.4 meses). En relación a la seguridad, ninguna de las publicaciones sobre el ECA CoBRIM, incluidos en esta RSMAR, presentaron datos de EA serios. Adicionalmente, para mayor información, se consultaron los resultados publicados en ClinicalTrials.gov, sobre la seguridad de los medicamentos evaluados en el ECA CoBRIM. Estos datos mostraron una incidencia de EA serios relevante para V+C en comparación con vemurafenib (42.34 % vs. 28.98 %, respectivamente). Por otro lado, en relación a la validez interna del ECA CoBRIM, dado que el diseño del estudio fue doble ciego, se asignó aleatoriamente el tratamiento para cada paciente a través de un generador de secuencias aleatorias, hubo ocultamiento de la

asignación, se reportaron los resultados de los desenlaces según lo establecido en la metodología y se reportaron pérdidas de menos del 10 %, se considera bajo el riesgo de sesgo de selección, realización y desgaste. Sin embargo, no refieren si aquellos responsables de la medición de los desenlaces estaban cegados a los tratamientos evaluados, y no se reportaron los EA serios en la publicación del estudio.



Análisis crítico

En esta RSMAR realizada por Zoratti et al. se realizó la comparación indirecta entre V+C y quimioterapia; no obstante, no se evaluó la comparación entre V+C y nivolumab (también comparador de la pregunta PICO de interés).

Dado que, los estudios utilizados para evaluar V+C vs. quimioterapia (BRIM-3 y CoBRIM) evaluaron a poblaciones similares y que el comparador común entre ambos estudios (vemurafenib) se administró en dosis y tiempos iguales, se cumple con la característica de transitividad para esta comparación indirecta. No obstante, existen otros aspectos a tener en cuenta; en primer lugar, en relación a los estudios primarios incluidos (BRIM-3 y CoBRIM). Estos ensayos clínicos fueron distintos en aspectos del diseño (p.ej. cegamiento, cruce del tratamiento, análisis por intención a tratar); lo cual introduce sesgo en las estimaciones realizadas. En segundo lugar, sobre la duplicidad de la información, Zoratti et al. consideraron dos publicaciones de CoBRIM (Ascierto et al. 2016; Larkin et al. 2014) y tres publicaciones de BRIM-3 (P. B. Chapman et al. 2017; Paul B. Chapman et al. 2011; McArthur et al. 2014), de modo que, artificialmente se aumentaría el tamaño de la muestra y con ello es más probable encontrar diferencias estadísticamente significativas en la SG entre las terapias V+C y quimioterapia. Así, tomando en cuenta estos aspectos que influyen en la calidad de las estimaciones reportadas, no se podría asegurar que los resultados presentados para la comparación indirecta entre V+C y quimioterapia sean confiables. Por otro lado, esta RSMAR no evaluó la seguridad, al respecto, los autores no justificaron por qué no se tomó en cuenta este desenlace, considerando que los estudios primarios reportaron eventos adversos.



Pike et al., 2017. "Múltiple 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 RSMAR, si bien incluye los mismos ECA para la comparación indirecta entre V+C y quimioterapia que la RSMAR de Zoratti et al., fue incluida como parte del presente dictamen preliminar dado que evaluó V+C vs. nivolumab y además no solo analizó la eficacia sino también seguridad. De este modo, esta RSMAR tuvo por objetivo evaluar la eficacia relativa y la rentabilidad de siete fármacos utilizados para el tratamiento de pacientes con MM avanzado en el contexto noruego. Para efectos del presente dictamen, nos centramos en la evaluación de la eficacia y seguridad de los tratamientos, dejando de lado la evaluación económica.



La búsqueda sistemática se limitó a ensayos clínicos publicados entre el 2000 al 2017 (los autores consideraron la fecha en que ingresaron al mercado los medicamentos evaluados). Para ello, utilizaron las bases de datos: Ovid Medline, Embase, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Central), Web of Science, PubMed y Google Scholar. Adicionalmente, Pike et al. señalaron que se pusieron en contacto con las empresas farmacéuticas que comercializan o representan a los medicamentos evaluados para obtener información adicional como: artículos publicados, resúmenes/carteles, que cumplieran con sus criterios de inclusión. La revisión y selección de estudios se desarrolló por dos investigadores independientes. Se incluyeron ECA que evaluaron la SG, SLP, la calidad de vida relacionada con la salud y los EA en pacientes de 18 años o más con MM avanzado. Para la extracción de datos, un revisor extrajo los datos de los artículos incluidos y otro revisor verificó estos resultados. Adicionalmente, se revisaron ensayos clínicos en curso en ClinicalTrials.gov y en la plataforma internacional de registros de ensayos clínicos de la OMS en agosto de 2015.

El metaanálisis en red se desarrolló mediante un método bayesiano basado en la simulación de Markov Chain Monte Carlo. Se estimó el HR de la SG, el riesgo relativo (RR) para eventos adversos y los correspondientes ICred del 95 % utilizando un modelo de efectos aleatorios. Evaluaron la inconsistencia entre la evidencia directa e indirecta mediante "node-splitting" y calcularon las estimaciones directas e indirectas del efecto y los correspondientes valores p bayesianos de inconsistencia. Además, indicaron que no se realizaron imputaciones para los datos faltantes de la SG y EA. Los análisis estadísticos se basaron en el principio de intención de tratar. Todas las estimaciones de metaanálisis en red se realizaron utilizando Winbugs versión 1.4.3 (Imperial College y MRC, Reino Unido).

Similar a la RSMAR de Zoratti et al., la presente RSMAR no identificó ningún estudio primario que comparara de manera directa V+C vs. nivolumab o quimioterapia para los pacientes con MM avanzado o metastásico, inoperable y con mutación BRAF V600. Por lo que, analizamos los resultados de las comparaciones indirectas.

Los desenlaces de interés para la pregunta PICO del presente dictamen fueron la SG, calidad de vida y EA. La evaluación de EA consideró aquellos EA de grado 3 y 4 que requirieron hospitalización. A continuación, se describen los ECA incluidos en cada comparación indirecta.

a) *Comparación indirecta entre V+C vs. nivolumab*

Para esta comparación indirecta se incluyeron los ECA: CheckMate 037 (nivolumab vs. quimioterapia), CheckMate 066 (nivolumab vs. quimioterapia), CheckMate 067 (nivolumab más ipilimumab vs. nivolumab), BRIM-3 (quimioterapia vs. vemurafenib) y CoBRIM (vemurafenib vs. vemurafenib más cobimetinib). Cabe mencionar que el estudio CheckMate 037 (Weber et al. 2015) evaluó a pacientes con MM metastásico con la mutación BRAF pero que progresó a inmunoterapia con anti CTLA-4 (contexto segunda



línea); CheckMate 066 (Robert et al. 2015), pacientes con MM metastásico sin la mutación BRAF; CheckMate 067 (Larkin et al. 2015), pacientes con MM metastásico con y sin la mutación BRAF en el contexto de primera línea; y BRIM-3 así como CoBRIM, pacientes con MM metastásico con mutación BRAF en el contexto de primera línea.

b) *Comparación indirecta entre V+C vs. quimioterapia*

Para esta comparación indirecta se utilizaron dos ECAs: BRIM-3 (quimioterapia vs. vemurafenib) y CoBRIM (vemurafenib vs. V+C), siendo el comparador común vemurafenib. Para BRIM-3 se incluyeron dos publicaciones (Paul B. Chapman et al. 2011; McArthur et al. 2014) y para CoBRIM se incluyó solo una (Larkin et al. 2014). Cabe resaltar que ambos ECA (BRIM-3 y CoBRIM) fueron descritos a detalle previamente en la RSMAR de Zoratti et al.

Resultados

En relación a la SG, los resultados del metaanálisis en red no mostraron diferencia estadísticamente significativa entre V+C y nivolumab (HR 1.11; ICred 95 %: 0.50 a 2.36); no obstante, si mostraron diferencia estadísticamente significativa en la SG a favor de V+C en comparación con quimioterapia (HR 0.50; ICred del 95 %: 0.26 a 0.96).

Sobre la calidad de vida, los autores señalaron que no pudieron estimar los resultados de calidad de vida para cada una de las comparaciones en el metaanálisis en red, debido a dos razones: falta de información y heterogeneidad (en la forma de medir la calidad de vida) entre los diferentes estudios. De este modo, no se presentó información sobre las estimaciones de la calidad de vida para V+C en comparación con nivolumab o quimioterapia.

En relación a la seguridad, los resultados del metaanálisis en red no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre V+C y nivolumab (RR 1.79, ICred 95 %: 0.33 a 9.90), ni entre V+C y quimioterapia (RR 1.1; ICred 95 %: 0.23 a 5.08).

Dado que los estudios primarios, que sirvieron de base para las comparaciones indirectas, incluidos en la RSMAR Pike et al. son similares a los incluidos en la RSMAR de Zoratti et al. y estos ya fueron descritos previamente, no se detallarán en esta sección del dictamen.

Análisis crítico

Sobre la comparación indirecta entre V+C y nivolumab, se observó que los ECA incluidos evaluaron poblaciones distintas entre sí. Para llegar a esta comparación indirecta, se utilizaron una serie de ECA que compararon V+C vs. vemurafenib, vemurafenib vs. quimioterapia, quimioterapia vs. nivolumab. Empleando más de un comparador intermedio. Esto permitió incluir ECA que evaluaron otros medicamentos y poblaciones que no comparten las mismas características. Así, por ejemplo, el ECA CheckMate 037 evaluó nivolumab en el contexto de segunda línea en pacientes con MM, el ECA CheckMate 066



evaluó nivolumab en el contexto de primera línea en pacientes con MM metastásico sin la mutación BRAF, el ECA CheckMate 067 evaluó nivolumab en primera línea en pacientes con MM metastásico con y sin la mutación BRAF, en tanto que los otros ECA incluidos en la red relacionados a vemurafenib y V+C (BRIM-3 y CoBRIM) evaluaron pacientes con MM metastásico con la mutación BRAF en el contexto de primera línea. De esta manera, debido a que las poblaciones evaluadas fueron diferentes, no se cumple la característica de transitividad; y por lo cual existe incertidumbre en las estimaciones entre V+C y nivolumab.



En la comparación indirecta entre V+C vs. quimioterapia se cumple la característica de transitividad; no obstante, existen otros aspectos a considerar que pueden influir en la calidad de las estimaciones presentadas. Para esta comparación se emplearon dos ECA (BRIM-3 y CoBRIM) los cuales a través de un comparador común (vemurafenib) permitieron realizar la comparación indirecta entre V+C y quimioterapia. En ambos estudios primarios (BRIM-3 y CoBRIM) las poblaciones evaluadas y el esquema utilizado con vemurafenib fueron similares. Por tal motivo, se cumple la característica de transitividad. No obstante, similar a lo señalado para la RSMAR de Zoratti et al., existen otros aspectos que pueden afectar la calidad de las estimaciones brindadas. Primero, que los estudios BRIM-3 y CoBRIM fueron distintos en aspectos del diseño (p.ej. cegamiento, cruzamiento, análisis por intención a tratar); introduciendo sesgo en las estimaciones indirectas realizadas. Segundo, las estimaciones indirectas de la SG (HR) mostraron un intervalo de credibilidad bastante amplio y muy cercano a la unidad (de no diferencia), mucho más amplio al reportado por Zoratti et al. Cabe mencionar que, en esta RSMAR, Pike et al. incluyeron menos estudios del mismo ECA (dos publicaciones relacionadas a BRIM-3) a diferencia de la RSMAR de Zoratti et al. Tomando en cuenta este aspecto, el intervalo de credibilidad estimado en esta RSMAR podría ser aún más amplio si no se duplicara la información del estudio BRIM-3.



Finalmente, en esta RSMAR solo se tomó en cuenta una parte de los EA grado 3 y 4 (los que requirieron hospitalización) y no se evaluaron los EA serios, dado que no fueron evaluados como tales dentro de la RSMAR. De este modo, considerando estos aspectos y su influencia en las estimaciones reportadas, no se puede determinar que las estimaciones realizadas para esta comparación indirecta (V+C vs. quimioterapia) sean confiables. Adicionalmente, debemos comentar que tras la publicación de esta RSMAR se publicaron más datos sobre EA para los ECA BRIM-3 (P. B. Chapman et al. 2017) y CoBRIM (Ascierto et al. 2016), a través de artículos científicos y en ClinicalTrials.gov. Estos datos mostraron diferencias relevantes en la incidencia de EA serios entre V+C y vemurafenib (CoBRIM), así como entre vemurafenib y quimioterapia (BRIM-3), lo cual podría modificar las estimaciones realizadas por Pike et al. hacia un perfil no favorable para V+C al ser comparado con la quimioterapia.



V. DISCUSIÓN

Se realizó una evaluación de la mejor evidencia disponible hasta marzo del 2021 sobre la eficacia y seguridad de V+C, en comparación con nivolumab o quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con MM avanzado o metastásico, con mutación BRAFV600E, inoperable y con ECOG 0-1. Los desenlaces de interés fueron SG, calidad de vida y EA.

Luego de la búsqueda de la literatura se identificaron cinco GPC elaboradas por NCCN, ASCO, CCA, ESMO y SIGN; tres ETS desarrolladas por NICE, CADTH e IQWiG. No se identificaron ECA o estudios observacionales comparativos que evaluaran de manera directa V+C vs. nivolumab o quimioterapia en la población de interés del presente dictamen, por lo que se optó por incluir comparaciones indirectas a través de RSMAR que respondieran a la pregunta PICO. Así, se incluyeron las dos RSMAR desarrollados por Zoratti et al. 2019 y Pike et al. 2017.

Sobre las GPC, cuatro guías (NCCN, CCA, ASCO y ESMO) recomendaron nivolumab o V+C como tratamientos de primera línea en pacientes con MM metastásico con mutación BRAF V600; y una guía (SIGN) recomendó solamente nivolumab. En las primeras cuatro guías, ambos medicamentos fueron recomendados con similar grado de recomendación. Debemos resaltar que, si bien ninguna de ellas presentó una jerarquía de preferencia entre uno y otro medicamento, la guía de la ESMO recomienda a los inhibidores de PD-1 como el tratamiento estándar de primera línea para los pacientes con MM metastásico, y además, los comités elaboradores de las guías de la CCA y ESMO señalaron que es preferible iniciar la terapia de primera línea con inhibidores de PD-1 (p. ej. nivolumab) en lugar de inhibidores de BRAF y MEK (p. ej. V+C), sobre todo en pacientes con buen estado de salud (característica de la población objetivo del presente dictamen) y cuya enfermedad no progrese rápidamente. Por otro lado, en relación a la quimioterapia, ninguna de las guías evaluadas mencionó este tratamiento como opción de primera línea para los pacientes con MM metastásico; por lo cual, de los comparadores de la pregunta PICO solo nivolumab es considerado como una alternativa. De este modo, el tratamiento con nivolumab (alternativa actualmente disponible en EsSalud) es recomendado por las GPC internacionales.

En relación a las ETS, las tres ETS evaluadas fueron disímiles en sus decisiones, y toman dichas decisiones en un contexto distinto al de EsSalud. Si bien, todas las ETS evaluaron el ECA CoBRIM como evidencia de base, la CADTH optó por recomendar V+C; pero, condicionado a un descuento en el precio del medicamento. IQWiG concluyó que existe beneficio adicional a favor de V+C; pero que la información sobre eventos adversos (EA) presenta limitaciones importantes. En tanto que, NICE no recomendó V+C, en pacientes con MM avanzado o metastásico con mutación BRAF V600. Para las tres ETS el mejor comparador de V+C fue vemurafenib en monoterapia; este comparador difiere a los de la pregunta PICO del presente dictamen. Cabe mencionar que en el documento de NICE (NICE, 2016), los expertos clínicos señalaron que, en su contexto de salud, el 70 % de los



pacientes con MM avanzado con mutación BRAF V600 reciben inmunoterapia (e. g. nivolumab) de primera línea y que los inhibidores de BRAF se usarían generalmente solo en personas con progresión rápida, alta carga de enfermedad o niveles elevados de lactato deshidrogenasa. Por lo que, a pesar de disponer de nivolumab como tratamiento comparador optaron por elegir a un medicamento, también disponible, con similar mecanismo de acción, es decir a vemurafenib. De este modo, las ETS evaluaron la intervención y la población de interés; sin embargo, no incluyen entre sus comparadores a nivolumab o quimioterapia, medicamentos que son alternativas disponibles, y con las que se tiene experiencia de uso para estos pacientes, en EsSalud.

Es importante mencionar cuales fueron las limitaciones de la evidencia descritas por IQWiG en su evaluación de V+C. IQWiG señaló que la empresa farmacéutica presentó información incompleta sobre los EA. Los datos de SG correspondieron a 32 meses de seguimiento, pero los de EA correspondieron a 21 meses de seguimiento. Posterior a la evaluación de IQWiG, la empresa farmacéutica presentó información adicional sobre síntomas, calidad de vida y EA. Esta información adicional, contenía datos de un periodo de seguimiento mayor (33 meses) a los presentados inicialmente; sin embargo, fue considerada como con alto riesgo de sesgo por parte del IQWiG, debido a la alta proporción de valores faltantes (>10 %) (síntomas y calidad de vida) y porque los EA de cada brazo del estudio CoBRIM se evaluaron en diferentes periodos de tiempo.



Si bien IQWiG, con los datos evaluados, concluye que los perfiles de seguridad entre V+C y vemurafenib serían similares; información más reciente¹⁵ muestra diferencias significativas en la seguridad entre estos dos fármacos. Es importante tomar en cuenta que actualmente, con un mayor tiempo de seguimiento (4 años luego de la evaluación de IQWiG), los reportes en ClinicalTrials.gov del estudio CoBRIM sobre la incidencia de EA serios (actualizados el 16 de setiembre de 2020) muestran una mayor incidencia de EA serios para el grupo V+C (42 %), comparado con el grupo vemurafenib (29 %), lo que representó un mayor riesgo de EA serios con el uso de V+C (RR 1.32; IC 95 %: 1.11 a 1.57; p=0.002¹⁶).



La ETS de CADTH optó por aprobar el reembolso de la terapia con V+C como primera línea de tratamiento para los pacientes con MM avanzado o metastásico, inoperable, con mutación BRAF V600 y con buen estado de desempeño. Sin embargo, indicaron que la aprobación de este tratamiento, estaba condicionado a la mejora de la costo-efectividad, es decir una reducción en el precio de V+C para tener, por lo menos, un costo semejante al de otros fármacos similares disponibles en el contexto canadiense.

Por otro lado, la ETS de NICE no recomendó el uso de V+C porque tras el análisis de costos, este esquema de tratamiento no resultó ser costo-efectivo. Tampoco se consideró

¹⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01689519>

¹⁶ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi 105 143 71 174*

Datos del estudio CoBRIM NCT01689519 obtenidos de ClinicalTrials.gov el 01.03.2021, fecha de última actualización del estudio: 16.09.2020.

un ajuste de precios para V+C, porque al ser vemurafenib en monoterapia un tratamiento costoso, aunque se ofreciera cobimetinib de manera gratuita esto no mejoraría la costo-efectividad del esquema V+C, tal como refirió el comité de NICE. De este modo, para el Reino Unido, quedaba disponible vemurafenib en monoterapia. Esto nos muestra que, aun para la capacidad de pago de países desarrollados como el Reino Unido, el beneficio que se puede atribuir a V+C no justifica el precio propuesto por el fabricante. De este modo, para NICE lo más adecuado fue seguir brindando los tratamientos actualmente disponibles en su sistema de salud (inhibidores de BRAF).

Adicionalmente, cabe mencionar que la SMC, entidad evaluadora de tecnologías sanitarias, recibió una solicitud de evaluación de V+C por parte de la empresa farmacéutica, pero ésta no presentó la evidencia necesaria. La SMC en el año 2016 recibió la solicitud para la evaluación de V+C, como primera línea de tratamiento para pacientes adultos con MM inoperable o metastásico con mutación BRAF V600. No obstante, la SMC emitió un comunicado indicando que no recomendaba el uso de V+C dentro del sistema de salud escocés, debido a que la empresa farmacéutica solicitante no presentó la información requerida para dicha evaluación (SMC Scottish Medicines Consortium 2016). En ese sentido, llama la atención que la entidad responsable de producir y comercializar vemurafenib y cobimetinib, e interesada en dicha evaluación, no haya continuado con el procedimiento; generando así incertidumbre respecto a la eficacia y seguridad de este tratamiento.

Sobre las RSMAR, ambas RSMAR evaluaron la comparación indirecta entre V+C y quimioterapia; no obstante, solo la RSMAR de Pike et al. evaluó la comparación entre V+C y nivolumab. La RSMAR de Pike et al., además de la SG, evaluó la calidad de vida y los EA. Los resultados de la comparación indirecta entre V+C y nivolumab, sugieren que V+C sería similar a nivolumab en términos de SG e incidencia de EA; y se concluye que la calidad de vida no puede ser estimada por la heterogeneidad de los resultados primarios. Esta comparación indirecta se realizó utilizando estudios que compararon V+C vs. vemurafenib, vemurafenib vs. quimioterapia y quimioterapia vs. nivolumab.

Una limitación importante que afecta de manera transversal los estimados de SG y EA de esta comparación indirecta fue el incumplimiento de la transitividad. La RSMAR de Pike et al. incluyó ECA que evaluaron poblaciones diferentes, por ejemplo: un estudio evaluó pacientes con MM metastásico sin la mutación BRAF (Robert et al. 2015); otro estudio, pacientes con la mutación BRAF y que progresaron a inmunoterapias previas (es decir en el contexto de segunda línea) (Weber et al. 2015); otro estudio, pacientes con y sin la mutación BRAF en el contexto de primera línea (Larkin et al. 2015); y otros dos estudios, pacientes con la mutación BRAF en el contexto de primera línea (Larkin et al. 2014; McArthur et al. 2014). De esta forma, dado que se incluyeron estudios con poblaciones diferentes entre sí, incluso pacientes sin la mutación BRAF, no se puede determinar que los estimados obtenidos de la comparación indirecta entre ambos tratamientos sean confiables o reflejen un posible efecto para la población de interés del presente dictamen

(pacientes con MM avanzado o metastásico, con mutación BRAFV600E, inoperable y con ECOG 0-1), por lo cual existe incertidumbre en los resultados obtenidos.

En relación a la comparación indirecta entre V+C y quimioterapia, ambas RSMAR sugieren un beneficio en términos de SG a favor de V+C en comparación con quimioterapia, y similares perfiles de seguridad. Se utilizaron solo dos ECA para esta comparación: el ECA CoBRIM (V+C vs. vemurafenib) y el ECA BRIM-3 (vemurafenib vs. quimioterapia), siendo vemurafenib el comparador común.

Si bien los resultados de ambas RSMAR sugieren diferencias en la SG a favor de V+C, en comparación con quimioterapia, se debe tener presente las características de los ECA incluidos para esta comparación indirecta. El estudio BRIM-3 mostró diferencia en la SG entre vemurafenib y quimioterapia; sin embargo, el intervalo de confianza estuvo muy cercano al valor nulo (HR 0.81; IC del 95 %: 0.68 a 0.96; p=0.01). Además, tomando en cuenta que se permitió el cruce (*crossover*) entre tratamientos, la estimación de la SG realizada a través de un análisis por intención a tratar tiene alto riesgo de sesgo; puesto que, no se puede determinar que el efecto observado se deba solo al uso de ambos tratamientos o solo uno de ellos (vemurafenib o quimioterapia). Además de lo señalado, dado que estos resultados derivan de comparaciones indirectas, es necesario que dichos resultados sean confirmados con estudios de alta calidad metodológica que comparen directamente V+C vs. quimioterapia.

Sobre la seguridad, si bien los resultados sugieren similares perfiles de seguridad entre V+C y quimioterapia, no se evaluaron EA serios. La RSMAR de Pike et al. evaluó la data de EA de grado 3 y 4 que requirieron hospitalización, reportados en los estudios incluidos. Es de notar que se evaluó solo una parte de los EA grado 3 y 4, y no evaluó los EA serios. Más aun, debemos comentar que tras la publicación de esta RSMAR se publicaron más datos sobre EA para los ECA BRIM-3 (P. B. Chapman et al. 2017) y CoBRIM (Ascierto et al. 2016), a través de artículos científicos y en ClinicalTrials.gov. Estos nuevos datos muestran diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de EA serios entre aquellos pacientes que recibieron V+C (37 %) y vemurafenib (28 %) (RR 1.23; IC 95 %: 1.03 a 1.47; p=0.025)¹⁷ procedentes del estudio CoBRIM, y en la incidencia de EA serios entre aquellos pacientes que recibieron vemurafenib (49 %) y quimioterapia (18 %) (RR 1.80; IC 95 %: 1.58 a 2.07; p<0.001)¹⁸ procedentes del estudio BRIM-3. Cabe mencionar que los datos registrados en ClinicalTrials.gov son los mismos a los publicados por Chapman et al. 2017 para el estudio BRIM-3, pero diferentes a los publicados por Ascierto et al. 2016 para el estudio CoBRIM. Los datos actuales del estudio CoBRIM registrados en ClinicaTrial.gov (actualizados el 16 de setiembre de 2020) muestran una mayor incidencia de EA serios en el grupo que recibió V+C (42 %) comparado con el grupo que recibió vemurafenib (29 %) (RR 1.32, IC 95 %: 1.11 a 1.57; p=0.002)¹⁹. Todo ello indicaría que las

¹⁷ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi 92 155 69 179*

¹⁸ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi 165 171 52 235*

¹⁹ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi 105 143 71 174*

brechas en la incidencia de EA serios podrían aumentar con el paso del tiempo. Cabe mencionar que la RSMAR de Zoratti et al. no evaluó la seguridad, al respecto, los autores no justificaron por qué no se tomó en cuenta este desenlace, considerando que los estudios primarios incluidos en dicha RSMAR sí evaluaron EA.



Si bien la comparación indirecta entre V+C y quimioterapia cumplió con la característica de transitividad en ambas RSMAR, existen otros aspectos importantes a considerar que pueden afectar los estimados obtenidos. En primer lugar, los estudios que sirvieron de base para las estimaciones indirectas, presentaron diferencias en aspectos del diseño (p.ej. cegamiento, cruce del tratamiento, análisis por intención a tratar); introduciendo sesgo en las estimaciones realizadas. En segundo lugar, sobre la duplicidad de la información, la RSMAR de Zoratti et al. consideró dos publicaciones del estudio CoBRIM y tres publicaciones del estudio BRIM-3, y la RSMAR de Pike et al. incluyó dos publicaciones del estudio BRIM-3; incrementando artificialmente el tamaño de muestra (debido a la duplicidad de los datos) y, con ello, aumentando la probabilidad de obtener diferencias en la SG estadísticamente significativa entre los tratamientos con V+C y quimioterapia. Cabe resaltar, que la RSMAR de Pike et al., que incluye menos publicaciones del mismo ECA, presenta estimaciones de la SG con un intervalo de credibilidad más amplio que el reportado por la RSMAR de Zoratti et al. y muy cercano a la unidad (de no diferencia). Es de notar que el intervalo de credibilidad podría ser aún más amplio si no se duplicara la información del estudio BRIM-3. De esta forma, las diferencias en aspectos del diseño de los estudios primarios y la duplicidad de la información incluida en las RSMAR disminuyen la confianza en las estimaciones indirectas presentadas.

Además de las limitaciones descritas en ambas RSMAR, es preciso mencionar que, dado que estos resultados derivan de comparaciones indirectas, son solo resultados preliminares, por lo que es necesario que estos sean confirmados con estudios de alta calidad metodológica que comparen directamente V+C vs. nivolumab o quimioterapia.

Adicionalmente, se observó que el costo de tratamiento anual con V+C es aproximadamente más del doble que el costo del tratamiento anual con nivolumab, el cual es el tratamiento disponible en EsSalud, con el que se tiene experiencia de uso, y es, a diferencia de la quimioterapia, recomendado por la GPC internacionales. En este sentido, el IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable el uso de V+C para cumplir con el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorga a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar una tecnología como V+C que no ha probado ser más eficaz o segura que las alternativas actualmente utilizadas sería un gasto que no es posible justificar técnicamente. Incluso, en países desarrollados, como el Reino Unido, no es financiado como tratamiento de primera línea para pacientes con MM metastásico.

Por lo expuesto, tomando en cuenta que: i) dado que no se cuenta con ECA fase III que comparen V+C frente a nivolumab o quimioterapia, la eficacia y seguridad de V+C es



incierto, ii) la evidencia indirecta procedentes de metaanálisis en red no mostró diferencia en la SG y EA entre V+C y nivolumab, iii) aunque los resultados de los metaanálisis en red sugieren diferencias a favor de V+C frente a quimioterapia, presentaron importantes limitaciones que disminuyen la confianza en las estimaciones, iv) todas las guías recomiendan nivolumab, cuatro de las cinco guías también recomiendan V+C y ninguna guía menciona a la quimioterapia como tratamiento de primera línea, v) dos GPC señalaron que es preferible iniciar con anti PD-1 (nivolumab); sobre todo en pacientes con buen estado de salud y cuya enfermedad no progrese rápidamente, y vi) en EsSalud, la población de interés tiene disponible actualmente nivolumab como alternativa de tratamiento de primera línea, la cual fue aprobada al ser comparada con quimioterapia. Así, dada la incertidumbre en la relación riesgo-beneficio con V+C, en comparación con nivolumab o quimioterapia, la aprobación de V+C no sería una decisión costo-oportuna, tomando en cuenta la disponibilidad de un tratamiento eficaz y seguro como nivolumab, que es recomendado por GPC internacionales y con el cual se tienen experiencia de uso en EsSalud; no se cuenta con el sustento técnico necesario que demuestre que V+C es más eficaz y seguro que nivolumab o quimioterapia (alternativas actualmente disponibles en EsSalud) como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con MM avanzado o metastásico, con mutación BRAF V600E, inoperable y con ECOG 0-1.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tuvo por objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de V+C, comparado con nivolumab o quimioterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con MM avanzado o metastásico, con mutación BRAF, inoperable y con ECOG 0-1. Los desenlaces de interés fueron SG, calidad de vida y eventos adversos.
- Tras la búsqueda de la literatura se identificaron cinco GPC elaboradas por NCCN, CCA, ASCO, ESMO y SIGN; tres ETS desarrolladas por NICE, CADTH e IQWiG. No se identificaron ECA o estudios observacionales comparativos que respondieran a la pregunta PICO. Por tal motivo, se optó por incluir dos estudios que evaluaron de manera indirecta (metaanálisis en red) V+C vs. nivolumab o quimioterapia (la RSMAR de Zoratti et al. 2019 y la RSMAR de Pike et al. 2017).
- Cuatro GPC (NCCN, ASCO, ESMO, CCA) de las cinco evaluadas recomiendan nivolumab o V+C; la guía restante (SIGN), solo nivolumab; y ninguna guía mencionó a la quimioterapia como tratamiento de primera línea. La ESMO recomienda a los inhibidores de PD-1 (nivolumab) como el tratamiento estándar de primera línea para los pacientes con MM metastásico, además, la CCA y la ESMO señalaron que es preferible iniciar con anti PD-1 (nivolumab); sobre todo en pacientes con buen estado de salud y cuya enfermedad no progresa rápidamente.
- Las ETS fueron disimiles en sus recomendaciones. La CADTH condicionó su recomendación a la reducción en el precio del medicamento; IQWiG concluyó que existe beneficio adicional a favor de V+C; pero que la información sobre eventos adversos (EA) presenta limitaciones importantes. Por su parte NICE no recomendó el uso de V+C por no ser costo-efectivo. Es de destacar que las tres ETS no incluyen entre sus comparadores a nivolumab o quimioterapia, medicamentos que son alternativas disponibles y con las que se tienen experiencia de uso en EsSalud.
- Las RSMAR sugieren que V+C es similar a nivolumab en términos de SG y EA. Aunque sugieren diferencias a favor de V+C, en comparación con quimioterapia, las estimaciones indirectas no cumplieron con el criterio de transitividad y presentaron limitaciones que afectan su validez. Además, reportes más recientes muestran una alta incidencia de EA serios para V+C diferentes a los reportados por las RSMAR.
- Dado que la evidencia disponible no ha mostrado que la relación riesgo-beneficio sea favorable a V+C, en comparación con nivolumab o quimioterapia, la aprobación de uso de V+C en EsSalud no sería una decisión costo-oportuna; tomando en cuenta la disponibilidad del tratamiento con nivolumab, el cual fue aprobado al ser



comparado con quimioterapia, eficaz y seguro, recomendado por guías internacionales, con el cual se tiene experiencia de uso y es menos costoso.

- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de vemurafenib más cobimetinib para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma maligno avanzado o metastásico, con mutación BRAF, inoperable y con ECOG 0-1.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda seguir usando el esquema de inmunoterapia con nivolumab o la quimioterapia como opciones de tratamientos de primera línea para los pacientes adultos con MM avanzado o metastásico, con mutación BRAF V600E, inoperable y con ECOG 0-1.

El equipo evaluador se mantiene en actitud de espera a la aparición de nueva evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados de fase III, de buena calidad metodológica que aporten información sólida y consistente acerca de la eficacia y seguridad de V+C en pacientes adultos con melanoma maligno avanzado o metastásico, con mutación BRAF V600E, inoperable y con ECOG 0-1.

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 preliminar, deben enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

An, Qing, y Zhihao Liu. 2019. «Comparative Efficacy and Safety of Combination Therapies for Advanced Melanoma: A Network Meta-Analysis». *BMC Cancer* 19 (1): 43. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5259-8>.

Ascierto, Paolo A., Georgina V. Long, Caroline Robert, Benjamin Brady, Caroline Dutriaux, Anna Maria Di Giacomo, Laurent Mortier, et al. 2019. «Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial». *JAMA Oncology* 5 (2): 187-94. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4514>.

Ascierto, Paolo A., Grant A. McArthur, Brigitte Dréno, Victoria Atkinson, Gabrielle Liskay, Anna Maria Di Giacomo, Mario Mandalà, et al. 2016. «Cobimetinib Combined with Vemurafenib in Advanced BRAF(V600)-Mutant Melanoma (CoBRIM): Updated Efficacy Results from a Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial». *The Lancet. Oncology* 17 (9): 1248-60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30122-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30122-X).

ASCO. 2019. «ASCO Guidelines Methodology Manual». <https://www.asco.org/sites/newwww.asco.org/files/content-files/practice-and-guidelines/documents/2019-Guidelines-Methodology-Manual.pdf>.

Cancer Council Australia. 2021. «A Code of Practice for Declaring and Dealing with Competing Interests». 2021. https://wiki.cancer.org.au/australia/Code_of_Practice_Competing_Interest.

Cancer Council Australia [Internet]. 2018. «Conflict of interest register: Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Melanoma. Last updated: June 2018. Fecha de acceso 03.10.2020». https://wiki.cancer.org.au/australiawiki/images/c/ce/Conflict_of_interest_register_melanoma.pdf.

Cancer Council Australia [Internet]. 2019. «Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma. Fecha de acceso 28.09.2020.» 2019. <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>.

Chapman, P. B., C. Robert, J. Larkin, J. B. Haanen, A. Ribas, D. Hogg, O. Hamid, et al. 2017. «Vemurafenib in Patients with BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Melanoma: Final Overall Survival Results of the Randomized BRIM-3 Study». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (10): 2581-87. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx339>.

Chapman, Paul B., Axel Hauschild, Caroline Robert, John B. Haanen, Paolo Ascierto, James Larkin, Reinhard Dummer, et al. 2011. «Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation». *The New England Journal of Medicine* 364 (26): 2507-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782>.

Cheng, Liang, Antonio Lopez-Beltran, Francesco Massari, Gregory T. MacLennan, y Rodolfo Montironi. 2018. «Molecular Testing for BRAF Mutations to Inform Melanoma Treatment Decisions: A Move toward Precision Medicine». *Modern Pathology* 31 (1): 24-38. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.104>.

Davies, Helen, Graham R. Bignell, Charles Cox, Philip Stephens, Sarah Edkins, Sheila Clegg, Jon Teague, et al. 2002. «Mutations of the BRAF Gene in Human Cancer». *Nature* 417 (6892): 949-54. <https://doi.org/10.1038/nature00766>.



Devji, Tahira, Oren Levine, Binod Neupane, Joseph Beyene, y Feng Xie. 2017. «Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced BRAF-Mutated Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials». *JAMA Oncology* 3 (3): 366-73. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4877>.



Dréno, B., A. Ribas, J. Larkin, P. A. Ascierto, A. Hauschild, L. Thomas, J.-J. Grob, et al. 2017. «Incidence, Course, and Management of Toxicities Associated with Cobimetinib in Combination with Vemurafenib in the CoBRIM Study». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (5): 1137-44. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx040>.

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.» 2020.

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

ESMO. 2020. «ESMO Guidelines Methodology». Acceso de 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-guidelines-methodology>.

EsSalud. 2021. «Petitorio Farmacológico de EsSalud». 2021. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html.

European Medicines Agency. 2020. «Cotellic». Text. European Medicines Agency. 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cotellic>.

Food and Drug Administration. 2020. «Cotellic (Cobimetinib) FDA Approval History». Drugs.Com. Accedido de 2020. <https://www.drugs.com/history/cotellic.html>.

Food and Drug Administration [Internet]. 2020. «Vemurafenib (Zelboraf). FDA Approval History. Acceso 29.9.2020». 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=202429>.

GLOBOCAN [Internet]. 2020. «Estimated Age-Standardized Incidence and Mortality Rates (World) in 2018, Both Sexes, All Ages. Fecha de Acceso: 29.09.2020». CANCER TODAY. 2020. <http://gco.iarc.fr/today/home>.

IETSI-EsSalud. 2016. «Eficacia y seguridad de nivolumab en el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 065-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú.» http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_065_SDEPFYOTS_DET.S.pdf.

IQWiG [Internet]. 2016a. «[A15-52] Cobimetinib - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V». 2016. <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a15-52-cobimetinib-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.7152.html>.

IQWiG [Internet]. 2016b. «[A16-20] Cobimetinib - Addendum zum Auftrag A15-52». 26 de abril de 2016. <https://www.iqwig.de/de/projekte->



ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2016/a16-20-cobimetinib-addendum-zum-auftrag-a15-52.7383.html.



Larkin, James, Paolo A. Ascierto, Brigitte Dréno, Victoria Atkinson, Gabriella Liskay, Michele Maio, Mario Mandalà, et al. 2014. «Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma». *The New England Journal of Medicine* 371 (20): 1867-76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408868>.

Larkin, James, Vanna Chiarion-Sileni, Rene Gonzalez, Jean Jacques Grob, C. Lance Cowey, Christopher D. Lao, Dirk Schadendorf, et al. 2015. «Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Previously Untreated Melanoma». *The New England journal of medicine* 373 (1): 23-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>.

Larkin, James, David Minor, Sandra D'Angelo, Bart Neyns, Michael Smylie, Wilson H. Miller, Ralf Gutzmer, et al. 2018. «Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 36 (4): 383-90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.8023>.

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*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548656/>.



Mai, Ruiqin, Songxia Zhou, Weixiang Zhong, Siming Rong, Zhichao Cong, Yunxian Li, Qizhi Xie, et al. 2015. «Therapeutic Efficacy of Combined BRAF and MEK Inhibition in Metastatic Melanoma: A Comprehensive Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials». *Oncotarget* 6 (29): 28502-12. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4375>.

Manola, Judith, Michael Atkins, Joseph Ibrahim, y John Kirkwood. 2000. «Prognostic Factors in Metastatic Melanoma: A Pooled Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trials». *Journal of Clinical Oncology* 18 (22): 3782-93. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.22.3782>.

McArthur, Grant A, Paul B Chapman, Caroline Robert, James Larkin, John B Haanen, Reinhard Dummer, Antoni Ribas, et al. 2014. «Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study». *The Lancet. Oncology* 15 (3): 323-32. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70012-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70012-9).



Michielin, O., A. C. J. van Akkooi, P. A. Ascierto, R. Dummer, U. Keilholz, y ESMO Guidelines Committee. Electronic address: 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>.

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

Moreno-Ramírez, D., L. de la Cruz, L. Ferrándiz, y F. M. Camacho. 2009. «Melanoma localmente avanzado. Estudio y tratamiento». *Actas Dermo-Sifiliográficas* 100 (9): 767-79. [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(09\)72550-5](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(09)72550-5).

NCCN. 2021a. «Cutaneous Melanoma. Version 2.2021-February 19, 2021.» https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf.

NCCN. 2021b. «Disclosure Policy». NCCN. 2021. <https://www.nccn.org/education-research/nccn-oncology-research-program/disclosure-policy>.

Pasquali, Sandro, Andreas V. Hadjinicolaou, Vanna Chiarion Sileni, Carlo Riccardo Rossi, y Simone Mocellin. 2018. «Systemic Treatments for Metastatic Cutaneous Melanoma». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: CD011123. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011123.pub2>.



Robert, Caroline, Georgina V. Long, Benjamin Brady, Caroline Dutriaux, Michele Maio, Laurent Mortier, Jessica C. Hassel, et al. 2015. «Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation». *The New England Journal of Medicine* 372 (4): 320-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082>.

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

Seth, Rahul, Hans Messersmith, Varinder Kaur, John M. Kirkwood, Ragini Kudchadkar, Jennifer Leigh McQuade, Anthony Provenzano, et al. 2020. «Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, marzo, JCO2000198. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00198>.

SIGN-Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2019. «SIGN 50: A guideline developer's handbook». https://www.sign.ac.uk/assets/sign50_2019.pdf.



SMC Scottish Medicines Consortium. 2016. «cobimetinib (Cotellic®) 20mg film-coated tablets (No: 1191/16)». https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1493/cobimetinib_cotellic_non_sub_final_august_2016_for_website.pdf.

UpToDate [Internet]. 2020a. «Overview of the management of advanced cutaneous melanoma - [Up Date Dec, 2019]». 2020. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/overview-of-the-management-of-advanced-cutaneous-melanoma?search=metastatic%20melanoma&source=search_result&selectedTitle=1~142&usage_type=default&display_rank=1#H186311247.

UpToDate [Internet]. 2020b. «Overview of the management of advanced cutaneous melanoma. Fecha de acceso 13.10.2020». 2020. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/overview-of-the-management-of-advanced-cutaneous-melanoma?search=melanoma&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H186311262.



Weber, Jeffrey S., Sandra P. D'Angelo, David Minor, F. Stephen Hodi, Ralf Gutzmer, Bart Neyns, Christoph Hoeller, et al. 2015. «Nivolumab versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma Who Progressed after Anti-CTLA-4 Treatment (CheckMate 037): A Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial». *The Lancet. Oncology* 16 (4): 375-84. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70076-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70076-8).

Wolchok, Jedd D., Vanna Chiarion-Sileni, Rene Gonzalez, Piotr Rutkowski, Jean-Jacques Grob, C. Lance Cowey, Christopher D. Lao, et al. 2017. «Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma». *The New England Journal of Medicine* 377 (14): 1345-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO:

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 01 de marzo de 2021	
Estrategia	#1 Melanoma[Mesh] OR Melanoma*[tiab] OR Hutchinson*[tiab] OR BRAF[tiab] OR ECOG[tiab]	159709
	#2 (Vemurafenib[Mesh] OR Zelboraf[tiab] OR Vemurafenib[tiab]) AND (Cobimetinib[Supplementary Concept] OR Cobimetinib[tiab] OR Cotellic[tiab])	213
	#3 #1 AND #2	206

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 01 de marzo de 2021	
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1838
	#2 Melanoma*:ti,ab,kw	5544
	#3 Hutchinson*:ti,ab,kw	80
	#4 BRAF:ti,ab,kw	1240
	#5 ECOG:ti,ab,kw	12366
	#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	18221
	#7 MeSH descriptor: [Vemurafenib] explode all trees	46
	#8 Zelboraf:ti,ab,kw	14
	#9 Vemurafenib:ti,ab,kw	208
	#10 #7 OR #8 OR #9	209
	#11 Cobimetinib:ti,ab,kw	125
	#12 Cotellic:ti,ab,kw	6
	#13 #11 OR #12	125
	#14 #10 AND #13	70
	#15 #6 AND #14	70

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS	Resultado
	Fecha de búsqueda: 1 de marzo de 2021	
Estrategia	#1 (MH Vemurafenib OR Zelboraf OR Vemurafenib) AND (Cobimetinib OR Cotellic) [Words]	4

