



DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA CUTÁNEO

Guía de Práctica Clínica

DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA CUTÁNEO

Guía de Práctica Clínica

Ismael, Julia Celsa

Terapia de alto costo en el tratamiento del melanoma avanzado / Julia Celsa Ismael ; Maria Celeste Díaz ; Silvana Patricia Cesaroni. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer, 2015.

CD-ROM, PDF

ISBN 978-987-3945-15-1

1. Cáncer. 2. Enfermedad de la Piel. 3. Política sobre Drogas. I. Díaz, Maria Celeste II. Cesaroni, Silvana Patricia III. Título
CDD 616.994

Instituto Nacional del Cáncer
Ministerio de Salud de la Nación
Av. Julio A. Roca 781 – Piso 10
Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Bs. As.
Argentina
www.msal.gov.ar/inc
inc@msal.gov.ar

Este documento puede ser reproducido en forma parcial sin permiso especial, pero mencionando la fuente de información.

Fecha última revisión del documento: mayo 2015

Se estima actualización de la presente revisión en 2 años.

Autoridades

Presidenta de la Nación

Dra. Cristina Fernández de Kirchner

Ministro de Salud de la Nación

Dr. Daniel G. Gollan

Director del Instituto Nacional del Cáncer

Dra. Graciela Jacob

Coordinador General

Dr. Pablo Adrián Pesce

Coordinador Administrativo

Lic. Diego Ferrer Fresquet

Consejo Ejecutivo del Instituto Nacional del Cáncer

Dr. Eduardo Cazap

Dr. Ricardo Kirchuk

Dr. Javier Osatnik

Dra. Luisa Rafailovici

Ac. Dr. Roberto Pradier (Miembro Honorario)

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Dra. Julia Ismael

Dra. Celeste Díaz

Dra. Silvana Cesaroni

Autores

Dra. Silvana Cesaroni

Dra. María Celeste Díaz

Dra. Julia Ismael

Agradecimientos

Agradecemos a todos los profesionales e instituciones que hicieron posible este trabajo. Al revisor externo, Dr. Antonio C. Buzaid (MD), director general del Centro de Oncología Ermírio Antonio de Moraes, ex director fundador del Hospital Sirio Libanés y ex médico asistente del Hospital Yale New Haven y el MD Anderson Cancer Center dentro de la unidad de melanoma y el departamento del sarcoma, por su tiempo y dedicación para evaluar el este documento.

Al asesoramiento técnico de la Dra. Mónica Confalone; el soporte documental de la Biblioteca de la Academia Nacional de Medicina, y al panel de expertos por la participación durante el proceso de acuerdo.

Índice

Resumen ejecutivo.	9
Introducción: alcance y objetivos.	15
Incidencia	17
Definición del problema.....	18
Revisión bibliográfica.	19
Metodología	19
Sinopsis	19
Enfermedad localizada. Interferón pegilado.	20
Enfermedad metastásica.	30
Quimioterapia.	39
Temozolamida.....	39
Vemurafenib	41
Dabrafenib.....	48
Inmunoterapia.	57
Ipilimumab.....	57
Guías de práctica clínica.	71
Algoritmo propuesto.	78
Glosario	79
Anexos.....	81
Bibliografía	88

La presente guía representa la posición del Instituto Nacional del Cáncer Argentino en referencia a la temática propuesta. Las recomendaciones son producto de una cuidadosa evaluación de la evidencia disponible. En ningún caso reemplaza el juicio clínico del médico tratante. Este documento no sustituye el criterio médico en la toma de las decisiones apropiadas para cada caso individual, la consulta del paciente, la familia o cuidadores.

... Resumen ejecutivo

Introducción

Este documento es un resumen de la evidencia actual, ordenada y ponderada según estándares internacionales anexado a las últimas recomendaciones de diversas sociedades médicas.

Objetivo

Esta guía propone aportar herramientas para la toma de decisiones en la práctica diaria. En esta ocasión, se abordarán los siguientes tópicos: temozolamida, vemurafenib, dabrafenib e ipilimumab para el tratamiento del melanoma cutáneo metastásico o localmente avanzado irreseccable e interferón pegilado en estadios iniciales de la enfermedad. Este documento busca responder a la demanda del Banco Nacional de Drogas para drogas aprobadas en nuestro país por la ANMAT.

Metodología

Para esta guía se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática e independiente. Para esta búsqueda bibliográfica electrónica se consultó las bases de datos de Medline, Lilacs, la Biblioteca Cochrane y la base de datos de la Universidad de York. Se consultaron fuentes primarias- trabajos randomizados y controlados - y secundarias - revisiones sistemáticas y metanálisis realizados con una metodología clara; evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios fármaco-económicos. Se sintetizó la información encontrada y se la analizó. Los desacuerdos se derimieron mediante consenso de los investigadores.

Una vez finalizado este proceso, se reunió a un panel de expertos de diversas especialidades afines a esta patología, provenientes tanto del ámbito público como del privado de todo país; autoridades del Ministerio de Salud Nacional (la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica-ANMAT y el Banco Nacional de Drogas.

Encuadrados en la metodología Delphi, se realizaron dos rondas de preguntas y una reunión presencial, arribándose a los consensos con recomendaciones según lo previsto en el sistema GRADE.

Un revisor externo realizará la valoración de la guía de acuerdo a lo previsto en el AGREE II.

Público destinatario

Médicos oncólogos, dermatólogos, clínicos y de familia; farmacéuticos relacionados con el Ministerio de Salud de la Nación.

Preguntas de investigación

1. ¿El Interferón pegilado es seguro y eficaz (SVG) versus placebo para el tratamiento adyuvante de estadio II-III de melanoma operado?
2. ¿El tratamiento quimioterápico con temozolamida es seguro y eficaz (SVG) para el tratamiento de la enfermedad metastásica de melanoma?
3. ¿La terapia con Vemurafenib versus placebo es segura y eficaz en pacientes portadores de melanoma avanzado con mutación BRAF V600 presente?
4. ¿La terapia con Dabrafenib versus placebo es segura y eficaz en pacientes portadores de melanoma avanzado con mutación BRAF V600 presente?
5. ¿El tratamiento con ipilimumab es seguro y eficaz en pacientes con melanoma cutáneo avanzado?

Desarrollo

Interferón pegilado

Los ensayos clínicos realizados por la EORTC en melanoma han demostrado los beneficios de la sobrevida libre de recurrencia (SLR) en el tratamiento adyuvante, lo que ha dado lugar a la aprobación por los agentes reguladores de esta droga para el tratamiento adyuvante del melanoma en estadio III en los Estados Unidos por la FDA.

El estudio de Eggermont y col, 2008 (EORTC 18991) investigó el uso de IFN pegilado 2b en 1256 pacientes con melanoma resecao estadio III de la AJCC, con compromiso ganglionar, en un estudio aleatorizado fase III que incluye terapia de inducción con dosis algo mayores (Peg-IFN α 2b SC 6 Kg/kg semanal durante 8 semanas) seguido de dosis de mantenimiento por 5 años (inyecciones semanales SC 3/kg por 5 años) comparado y con observación. Recientemente, se presentaron 7,6 años de seguimiento de datos (Eggermont y col, 2012) mostrando una mejor SLR en la rama de tratamiento con diferencia en la SVG y SLM.

El análisis de subgrupos reveló que los pacientes con metástasis ganglionares microscópicas y primarios ulcerados parecían obtener mayores beneficios en términos de SLR / SVG y SLM. Un análisis conjunto de los mencionados ensayos prospectivos EORTC 18952 y EORTC 18991 publicado por Eggermont y col, 2012, el cual contó con 2644 pacientes estratificados según su compromiso ganglionar, sugiere fuertemente que el interferón adyuvante podría ser efectivo en pacientes con alto riesgo de recaída y baja carga tumoral, es decir, con afectación ganglionar microscópica o ganglios negativos, especialmente si el tumor primario se encontraba ulcerado.

Los pacientes en estadio III con enfermedad macroscópica ganglionar no parecieron beneficiarse con el Interferón.

El ensayo de Grob y col, 2010 comparó en 898 paciente de riesgo intermedio, de forma prospectiva (Breslow mayor o igual a 1,5mm con ganglios clínicamente negativos) la dupla interferón alfa versus interferón pegilado. No hubo beneficios entre las ramas en sobrevida libre de recurrencia, libre de metástasis ni global. Hallaron mayor proporción de eventos adversos serios para la rama de IFN pegilado. Podría considerarse, mientras se espera la validación prospectiva de estos datos, la posibilidad de indicar IFN alfa a dosis intermedias. Según la rama de dos años de tratamiento del ensayo EORTC 18952, en los pacientes con alto riesgo de recaída y baja carga tumoral, especialmente en pacientes con tumores primarios ulcerados, la última recomendación sería posible.

Vemurafenib

Estudio de Fase III, BRIM- 3, Chapman y col. 2011 en 1º Línea. Chapman y col. en el año 2011 publicaron un ECA multicéntrico en el cual 675 pacientes sin tratamiento previo para melanoma metastásico que fueron randomizados al recibir vemurafenib 960 mg dos veces por día o dacarbazina 1000 mg/m² cada 3 semanas. Las características basales de ambas ramas fueron similares. Con un 95% de los pacientes estadio IV. Los puntos finales evaluados primarios fueron SVG y SLP, los secundarios TRO y tiempo a la respuesta. En base a estos resultados preliminares se les permitió a los pacientes asignados a la rama dacarbazina cruzarse a la rama vemurafenib. En el año 2014 Mc Arthur y col. publicaron datos del BRIM 3 actualizados sobre SVG con punto de corte 2/2012 se había producido un 25% de entrecruzamiento. El HR de muerte a favor de vemurafenib cuando se analizaron los datos del entrecruzamiento censurados fue de 0,70 (IC 95% 0,57 - 0,87) y cuando se evaluaron sin censurar fue de 0,76 (IC95% 0,63 - 0,93).

Debido a que la mediana del tiempo a la respuesta en la rama vemurafenib fue de 1,45 meses (Chapman 2011) se podría considerar una droga útil en pacientes en los que se requiera rápida respuesta.

La tasa de efectos adversos y la suspensión o disminución de la dosis debida a efectos adversos fueron mayores en los pacientes de la rama vemurafenib en relación a la rama dacarbazina. Hay que tener en cuenta que la mediana de seguimiento fue diferente en ambas ramas (vemurafenib 12,5 meses; dacarbazina 9,5 meses).

Dabrafenib

Estadio III o metastásico y mutación BRAF V 600 fue evaluada en 2 estudios (BREAK 3 y BREAK 2). Fase II. Ascierto y col. 2013 (BREAK II) estudio fase II, multicéntrico de una sola rama en el cual 92 pacientes con melanoma MTS y mutación BRAF V600 E o K, con o sin tratamiento previo recibieron dabrafenib 150 mg dos veces por día. El punto final primario evaluado fue la TRO evaluada por el investigador, la cual fue del 59%.

Ensayo de Fase III. Hauschild y col. 2012 (BREAK III) multicéntrico y abierto, en el cual 250 pacientes con melanoma estadio III o IV con mutación BRAF V600E fueron randomizados al recibir dabrafenib o dacarbazina cada 3 semanas EV. Los pacientes incluidos solamente podían haber recibido interleuquina 2 para tratamiento de estadio III o IV. Las características basales de ambas ramas fueron similares. El punto final primario evaluado fue la SLP evaluada por el investigador y los secundarios SLP (evaluada por comité independiente ciego), SVG, TRO (evaluada por investigador y por comité independiente), duración de la respuesta y seguridad. La progresión de la enfermedad debía confirmarse con la evaluación de un comité independiente. A los pacientes de la rama dacarbazina se les permitió cruzarse a la rama dabrafenib una vez que la progresión de la enfermedad fuera confirmada de manera independiente (estudios por imágenes).

Fecha de corte de datos 12/2011. Un 44% de pacientes se habían cruzado a la rama dabrafenib por presentar progresión de la enfermedad. La mediana de SLP, evaluada por el investigador, y la mediana de SLP, evaluada de manera independiente, fue para la rama dabrafenib de 6,7 meses y para la rama dacarbazina de 2,9 meses con un HR de 0,35 (IC95% 0,2-0,61). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la SVG entre ambas ramas. La mediana de duración de la respuesta en la rama que recibió dabrafenib evaluada por el investigador fue de 5,6 meses y de 5,5 meses en la evaluación independiente.

En el año 2013 Hauschild y col presentaron los datos actualizados del BREAK 3 con punto de corte en Junio 2012. El HR de SLP fue 0,37 (IC95% 0,23-0,57) la mediana de SLP en la rama dabrafenib fue de 6,9 meses y la rama dacarbazina 2,7 meses, el HR de muerte no fue estadísticamente significativo. Debido a que no se alcanzó la mediana de SVG se realizó otro análisis en diciembre 2012 (36 de los 63 pacientes de la rama dacarbazina se habían cruzado de rama) sin observarse diferencias significativas en la mediana de SVG entre ambas ramas tanto con los datos ajustados por entrecruzamiento como con los datos sin ajustar.

En el año 2014 Hauschild y col. presentaron datos actualizados sobre el estudio BREAK 3 en el congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO). No se observaron diferencias significativas en la mediana de SVG entre ambas ramas.

En relación a la efectividad no se observaron diferencias significativas entre la rama dabrafenib y dacarbazina frente a un punto final robusto como la SVG si en la SLP a favor de dabrafenib.

Ipilimumab

La evidencia de la eficacia de Ipilimumab en 1era línea proviene de un ensayo fase II inicial (MDX010-08) con 72 pacientes donde se evaluó la combinación con DTIC 250 mg/m² + Ipilimumab 3 mg/kg vs Ipilimumab (Hersh y col, 2009). El objetivo primario fue la tasa de respuesta a favor de la combinación 14,3% (IC95% 4,8-30,3) vs 5,4% (IC95% 0,7-18,2) con Ipilimumab monoterapia. La mediana de SVG fue

14,3 meses (95% IC, 10,2–18,8) vs 11,4 meses (IC95% 6,1–15,6) a favor de la combinación, resultados a interpretar con cautela ya que se permitió entrecruzamiento de ramas. Un análisis retrospectivo de SVG del ensayo fase II de Weber y col, 2009 en el subgrupo de pacientes sin tratamiento previo demostró una mediana de SVG de 30,5 con tasa de SVG de 69,4%, 62,9%, y 56,9% a 12, 18, and 24 meses (Thompson y col, 2012).

El ensayo fase III de Robert y col, 2011 se evaluó la eficacia y seguridad de Ipilimumab a dosis de 10 mg/kg + DTIC vs DTIC. Se demostró un beneficio de 2,1 meses en el punto final primario SVG para pacientes tratados con Ipilimumab 10 mg/kg+DTIC en comparación con DTIC; $p=0,0001$. No hubo diferencias ES en la tasa de control de enfermedad entre las ramas (33,2% vs 30,2%). Hubo mayor discontinuación del tratamiento en relación a la toxicidad en la rama combinada vs DTIC (38,5% vs 8%). El análisis del tiempo ajustado por calidad sin síntomas de enfermedad o toxicidad del tratamiento (Q-TWiST) favorece Ipilimumab con una diferencia de 0,50 meses ($P=0,0326$) luego de 1 año pero estos resultados son de difícil interpretación dado el bajo número de pacientes vivos luego del año (menos de la mitad). La diferencia en favor de Ipilimumab aumenta en el grupo de pacientes sobrevivientes más allá del año.

Los datos de eficacia para la dosis de Ipilimumab monoterapia a 3 mg/kg en este escenario clínico están limitados a dos estudios retrospectivos observacionales (CA184-332 y CA184-338), los cuales no proveen datos de eficacia comparativos (no randomizados) con riesgo de sesgo así como tampoco se cuenta con datos contra comparadores como DTIC o Vemurafenib. La terapia con Ipilimumab en 1era línea se encuentra aprobada como una opción de tratamiento por FDA, EMA, NHS/NICE. Teniendo en cuenta el beneficio aportado en SVG, la ausencia de comparadores eficaces en los ensayos clínicos aportados y el elevado porcentaje de toxicidad relacionada (aunque reversible y manejable adecuadamente siguiendo las guías de tratamiento desarrolladas) el balance riesgo beneficio es considerado positivo constituyendo un tratamiento costo-efectivo (considerando también la limitación del análisis económico aportado mediante comparaciones indirectas), siempre y cuando se provea el descuento en el esquema de acceso para pacientes (NHS/NICE).

Recomendaciones

Interferón pegilado

Se recomienda tratamiento con interferón α 2b en pacientes con melanoma reseado y afectación ganglionar. Basados en la evidencia, los pacientes que han sido operados de melanoma estadio IIb-III N1 (microscópico) con primario ulcerado sin antecedentes de enfermedad autoinmune ni trastornos psiquiátricos podrían tener beneficio con interferón pegilado en sobrevida libre de recurrencia, de metástasis a distancia aunque con mayores riesgos de deterioro en la calidad de vida y de eventos adversos serios (cuando se compara con interferón alfa). **Recomendación Nivel 2C (Recomendación débil, calidad de la evidencia moderada)**

Temozolamida

No hallamos evidencia para recomendar su uso para el tratamiento de melanoma avanzado metastásico en lugar de dacarbazina.

Vemurafenib

Se sugiere como monoterapia en pacientes con melanoma cutáneo no reseable o metastásico con mutación BRAF V600 positiva y función renal, hepática, hematológica y cardiaca adecuadas; estado funcional de 0 o 1 y sin metástasis cerebrales activas. **Recomendación Nivel 2b (Recomendación débil, calidad de la evidencia moderada)** Se recomienda realizar controles dermatológicos, cardiológicos y oftalmológicos.

Dabrafenib

Se sugiere como monoterapia en pacientes con melanoma cutáneo no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 positiva y función renal, hepática, hematológica y cardíaca adecuadas, estado funcional de 0 o 1 y sin metástasis cerebrales activas. **Recomendación Nivel 2b (Recomendación débil, calidad de la evidencia moderada)** Se recomienda realizar controles dermatológicos, cardiológicos y oftalmológicos.

Ipilimumab

Se sugiere uso de Ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico o no resecable con buen estado funcional, enfermedad medible y sin enfermedad sintomática o de alto volumen que requiera rápida respuesta (sin LDH elevada), sin metástasis cerebrales y sin enfermedad autoinmune activa bajo tratamiento inmunosupresor que contraindique su uso. **Primera línea: Grado 2b Segunda línea: Grado 2ª.**

Preguntas al panel de expertos Delphi

1. Paciente BRAF (+) con melanoma cutáneo avanzado irresecable (Estadio III) o metastásico (Estadio IV) asintomático o con pocos síntomas, bajo volumen de enfermedad, LDH normal y PS 0-1 ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas usted indicaría en función de su práctica diaria? 1ª línea: Vemurafenib; Dabrafenib; Interleuquina 2 altas dosis; Ipilimumab; Quimioterapia; conducta expectante; Sugiero ingreso a ensayo clínico cuando esté disponible.
Hubo acuerdo en ambas rondas en indicar ipilimumab en este escenario clínico, seguido de inhibidores de BRAF.
2. Paciente BRAF (+) con melanoma cutáneo avanzado irresecable (Estadio III) o metastásico (Estadio IV) SINTOMATICO o con ALTO volumen de enfermedad, LDH normal y PS 0-1 ¿Que tratamiento de 1ª línea indicaría? Vemurafenib; Dabrafenib; Interleuquina 2 altas dosis; Ipilimumab; Quimioterapia; conducta expectante; Sugiero ingreso a ensayo clínico cuando esté disponible.
Hubo acuerdo en ambas rondas en indicar en este subgrupo de pacientes inhibidores de BRAF: vemurafenib o dabrafenib
3. Paciente BRAF (-) con melanoma cutáneo avanzado irresecable (Estadio III) o metastásico (Estadio IV) asintomático o con pocos síntomas, bajo volumen de enfermedad, LDH normal y PS 0-1 ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas usted indicaría en función de su práctica diaria? 1ª línea. Indique una sola opción. Ipilimumab, Inmunoterapia Interleuquina-2; ensayo clínico cuando esté disponible; quimioterapia monodroga; otro (especificar) La indicación fue ipilimumab en ambas rondas
4. Paciente BRAF (-) con melanoma cutáneo avanzado irresecable (Estadio III) o metastásico (Estadio IV) SINTOMATICO o con ALTO bajo volumen de enfermedad, LDH normal y PS 0-1 ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas usted indicaría en función de su práctica diaria? 1ª línea. Indique una sola opción. Ipilimumab, Inmunoterapia Interleuquina-2; ensayo clínico cuando esté disponible; quimioterapia monodroga; otro (especificar). La opción más votada fue ensayo clínico, seguido ipilimumab, también mencionaron el uso de quimioterapia combinada.
5. En pacientes con melanoma localizado estadio IIb-III, resecado ¿Cuál es su opción de preferencia como terapia adyuvante en la práctica habitual? Interferón alfa por un año (mes inicial de 5 días a la semana, luego cada tres semanas); observación; Interferón pegilado; Sugiero el ingreso a un ensayo clínico. Hubo acuerdo en sugerir interferón por un año seguido de la opción de invitar al ingreso a un ensayo clínico.

Otros comentarios del panel de expertos

En el proceso de discusión surgió una recomendación sobre el paciente con melanoma avanzado. Este debe recibir el mejor cuidado de soporte clínico en forma simultánea a cualquier terapia; el médico tratante debe estar atento a los síntomas, estratificarlos en el riesgo para el tratamiento oportuno, y adecuarlo a los mismos.

La derivación al médico de cuidados paliativos debe ser temprana en el cuidado de estos pacientes, ya que el punto final sobre calidad de vida es cardinal en todo paciente oncológico, especialmente en aquellos sin chances de curación. Todo médico a cargo de pacientes con esta patología debe estar muy bien entrenado en valorar el estado funcional del paciente tanto sea Performance, Status o Score de Karnofsky.

... Introducción: alcance y objetivos

El melanoma maligno es considerado uno de los cánceres más agresivos a nivel dermatológico. A nivel mundial, su incidencia se encuentra en aumento siendo los factores ambientales algunos de los posibles determinantes. El principal responsable del melanoma es la radiación ultravioleta, fundamentalmente, por excesiva ó inadecuada exposición al sol o a fuentes artificiales como es el caso de las camas solares.

Se ha observado que el melanoma aparece con más frecuencia en zonas del cuerpo expuestas al sol y que hay mayor número de melanomas en latitudes más cercanas al ecuador. Por ejemplo, Australia es el país con mayor incidencia de melanoma debido a que la mayoría de la población tiene la piel clara y la latitud condiciona una gran exposición solar.

No hay predilección por sexo; la incidencia es similar en hombre y mujeres. Sin embargo, la localización suele ser diferente: en las mujeres jóvenes predomina en miembros inferiores y en los varones mayores en cara, cuello, hombros y tronco en general. La distribución de las localizaciones puede tener alguna relación con las áreas de piel expuestas al sol.

El riesgo de aparición de melanoma es 20 veces mayor en personas de raza blanca que en las de raza negra. Hacia el interior de la raza blanca, el riesgo varía en función del fototipo. Se entiende por fototipo a la capacidad para broncearse de cada persona, a su color de piel, cabellos y ojos.

Las personas con mayor propensión a las quemaduras solares, que casi nunca se broncean con el sol, tienen un fototipo bajo y más riesgo de melanoma.

En relación al tratamiento, la cirugía continúa considerándose la piedra angular para el tratamiento, especialmente en las etapas iniciales. Detectado a tiempo, se lo observa como curable; no así la enfermedad metastásica.

Entre los tratamientos disponibles para la enfermedad avanzada se encuentran: la metastasectomía, la inmunoterapia, la inhibición selectiva de la vía de la MAP quinasa, la quimioterapia sistémica o perfusión local aislada de miembros y la radioterapia de los sitios de metástasis sintomáticas. La autoridad regulatoria argentina ANMAT - aprobó drogas de alto costo para el tratamiento de esta patología, entre ellas ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib, temozolamida e interferón pegilado. Estas son las drogas que se reviarán en el presente documento.

En Argentina no existe un proceso de estandarización sobre manejo de las patologías tumorales por parte del Estado Nacional, principal financiador de este tipo de prácticas. Generar un documento con recomendaciones destinado al manejo de enfermedades con mayor impacto sobre el sistema de salud ofrecería a los financiadores un marco académico con el fin de ordenar los procedimientos necesarios, re pensar la planificación del tratamiento, y por consiguiente mejorar previsión de los prestadores en las prácticas a realizar.

Una Tecnología Sanitaria se define como el conjunto de medicamentos, dispositivos y procedimientos médicos o quirúrgicos usados en la atención sanitaria, incluyendo a sus sistemas organizativos y de soporte. En el caso particular del Instituto Nacional del Cáncer corresponde aquellos procedimientos que obedecen a la prescripción y uso de medicamentos y prácticas médicas denominadas como de alto costo.

La Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) consiste en el proceso de análisis e investigación dirigido a estimar el valor y contribución relativos de cada tecnología sanitaria a la mejora de la salud individual y colectiva, teniendo además en cuenta su impacto económico y social, pero fundamentalmente

adaptándolo al contexto local. Se constituye en un puente entre el conocimiento científico y el proceso de toma de decisiones. Es una herramienta clave para orientar la toma de decisiones de manera racional, basada en métodos científicos. Se realizan valoraciones objetivas de los impactos: sanitario, social, ético, organizativo y económico de las técnicas y procedimientos de uso médico-sanitario que contribuyan a sustentar sobre bases científicas las decisiones de las autoridades.

Se promueve que la adopción, difusión y utilización de las tecnologías en salud de acuerdo con criterios definidos de eficacia, seguridad, efectividad, eficiencia y contexto según procedimientos científicos

Las recomendaciones del INC buscan resolver preguntas médicas (sobree seguridad y eficacia) en la prescripción de drogas oncológicas de alto costo por parte del Banco Nacional de Drogas.

Hemos definido procedimientos estandarizados para la elaboración de los informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en el formato de Guías de Práctica Clínica. Es nuestro objetivo generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible y con el consenso de expertos en el área en cuestión, las cuales se desarrollan mediante un proceso sistemático, y el análisis de los resultados aplicables a sujetos bajo la cobertura del Banco Nacional de Drogas.

El procedimiento de cómo se arriban a las conclusiones es transparente y claro. Cabe aclarar que el presente documento es material de consulta; no implica obligación en ningún caso. Sólo es una herramienta orientada al/ los médico/s y profesionales involucrados en la planificación de la atención de pacientes.

En esta guía se encontraran las diferentes terapias de alto costo aprobadas en nuestro país para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico y adyuvancia para el estadio II-III.

A continuación (Tabla 1) detallamos las terapias aprobadas por la autoridad regulatoria ANMAT al momento de escribir el presente documento.

Tabla 1	ANMAT	FDA	DOSIS	INDICACIÓN
Temozolamida <i>Temodal</i>	Disposición: 6134 08/09/2011	15/03/2005	5, 20, 100, 140, 180 y 250mg ³ Cápsulas. Administración: VO 200mg/m ² /día durante 5 días cada 28 días ⁴ . Pacientes pre-tratados dosis inicial 150mg/m ²	Primera línea para pacientes con melanoma avanzado metastásico.
Vemurafenib <i>Zelboraf</i>	Disposición: 5955 10/10/2012	17/08/2011	960mg 2 veces por día. VO.	Indicado como monoterapia para tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 positiva.
Dabrafenib <i>Tanfilar</i> Glaxo	Disposición: 3796 05/06/2014	05/2013 Mutación BRAF V600E 2014	150 mg 2 veces por día VO.	Tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600.
Ipilimumab <i>Yervoy</i> BMS	Disposición: 7312 26/10/2011	25/03/2011	3mg/kg E.V durante 90 minutos cada 3 semanas hasta un total de 4 dosis.	Tratamiento de pacientes con melanoma no extirpable o metastásico.
IFN pegilado	0533/14 04/02/2013	2011	6mcg/kg/semanal subcutáneo para 8 dosis seguidas por 3 mcg/kg/ semana hasta un máximo de 5 años, pre medicar con paracetamol.	Tratamiento adyuvante del melanoma con compromiso ganglionar micro o macroscópico dentro de los 84 días de resección quirúrgica definitiva incluyendo linfadenectomía radical.

¹ Disposición ANMAT de aprobación del prospecto vigente.

² Fecha de aprobación FDA para la indicación descripta.

³ Dosis de presentación.

⁴ Dosis recomendada de tratamiento para la indicación descripta.

... Incidencia

Más de 60.000 personas en los EE.UU. desarrollarán melanoma este año, y se estima que 8.000 morirán a causa de ésta enfermedad. Para fines del 2015, el número estimado de nuevos casos de melanoma en los Estados Unidos es de 73.870 para ambos sexos, con predominio en hombres (42.670 nuevos casos) por sobre los 31.200 casos nuevos previstos en las mujeres. El total de defunciones estimadas a causa de esta enfermedad será de 9.940, de las cuáles 6.640 pertenecen a hombres y 3.300 a mujeres. El melanoma representa menos del 5% de los casos de cáncer de piel, pero es la causa de la mayor parte de las defunciones¹. La mortalidad en la República Argentina por esta patología está en aumento con proporciones similares a las arriba descriptas.

Durante el periodo 1.997 - 2.001, la muerte por cáncer de piel fue del 0,7% del total de muertes por cáncer. Se registraron un total de 1.066 defunciones en hombres, siendo esta causa la más frecuente luego de los 50 años. En cuanto a las mujeres se registraron 703 defunciones en el mismo período. Entre 2.002 y 2.007, la tasa de mortalidad ajustada por edad según población mundial fue de 1.220 en hombres y 928 en mujeres, para el período 2.007-2.011 ésta se elevó a 1.393 en hombres y 964 en mujeres².

Según lo reportado por la Sociedad Argentina de Dermatología y Fundación del Cáncer de Piel y el Registro Argentino de Melanoma Cutáneo³, se registraron 8000 casos de melanoma maligno durante el período 2002 - 2015⁴

... Definición del problema

El melanoma maligno es uno de los tipos de cáncer más agresivos a nivel dermatológico. El pronóstico de los pacientes con melanoma metastásico (estadio IV) es muy pobre, con una mediana de supervivencia de 6 a 9 meses, y una supervivencia pasada los 5 años del 5 al 10%. Su incidencia se encuentra en aumento en todo el mundo.

La cirugía continúa erigiéndose como piedra angular del tratamiento curativo en etapas iniciales. La enfermedad metastásica es incurable, probablemente debido a que este tipo de patología responde poco a la mayoría de los tratamientos quimioterápicos sistémicos.

Una serie de nuevos enfoques, que se encuentran en evaluación y han mostrado resultados prometedores, se encuentran en proceso de implementación. Sin embargo, se los asocia con un aumento en la toxicidad del tratamiento y su costo.

Los objetivos principales del tratamiento en estos pacientes son el aumento de la supervivencia global y la disminución de la carga de enfermedad, con la consiguiente mejoría en la calidad de vida.

La elección y la secuencia de los tratamientos apropiados para un paciente se basan en la extensión de la enfermedad, las características moleculares del tumor, el estado funcional del paciente y en sus comorbilidades. Los pacientes con estado funcional (ECOG PS) mayor a 2 deberían recibir tratamiento paliativo exclusivo basado en el mejor procedimiento de soporte clínico.

Los tratamientos que producen beneficios clínicos incluyen metastasectomía, inmunoterapia, inhibición selectiva de la vía de la MAP quinasa, quimioterapia sistémica o perfusión local aislada de miembros y radioterapia de los sitios de metástasis sintomáticos.

La quimioterapia no ha mostrado aumentos en la supervivencia global y la tasa de respuesta es baja. La poliquimioterapia y la quimio-inmunoterapia si bien tienen mayores tasas de respuesta son más tóxicas.

El tratamiento con altas dosis de interleuquina-2 (IL-2) fue la primera terapia que modificó el pronóstico de pacientes seleccionados con melanoma avanzado o metastásico, aunque su elevada toxicidad hace que deba ser utilizada por médicos con experiencia en el manejo de los efectos adversos.

Durante los últimos años se produjeron avances en el tratamiento del melanoma cutáneo avanzado o metastásico relacionados con la inmunoterapia y las terapias dirigidas contra un blanco molecular.

En relación a estos nuevos fármacos, aquellos que se encuentran aprobados por la ANMAT para el tratamiento de melanoma irresecable o metastásico son: ipilimumab, vemurafenib y dabrafenib. En tanto que el interferón pegilado se encuentra aprobado como una opción de tratamiento adyuvante (enfermedad reseca).

... Revisión bibliográfica

Metodología

Se realizó una búsqueda electrónica de publicaciones tanto en idioma español como inglés, sin filtros referidos al año de subpublicación. Los tipos de estudios buscados fueron ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas, metanálisis y estudios de costo efectividad. La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases: PubMed clinical queries, LILACS, The Cochrane library, Tripdatabase y búsquedas manuales en NICE, AHR, SIGN, SMC, HTA de NIHR, CIGNA, AETNA, así como google. El límite en el proceso de búsqueda fue desde enero de 2010 a mayo 2015.

Términos MESH

Interferón pegilado: (pegylated[All Fields] AND ("interferons"[MeSH Terms] OR "interferons"[All Fields] OR "interferon"[All Fields])) AND ("melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields])

Temozolamida: ("temozolomide"[Supplementary Concept] OR "temozolomide"[All Fields]) AND ("melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields])

Vemurafenib: ("PLX4032"[Supplementary Concept] OR "PLX4032"[All Fields] OR "vemurafenib"[All Fields]) AND ("melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields])

Dabrafenib: ("dabrafenib"[Supplementary Concept] OR "dabrafenib"[All Fields]) AND ("melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields])

Ipilimumab: ("ipilimumab"[Supplementary Concept] OR "ipilimumab"[All Fields]) AND ("melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields])

De todos los artículos hallados, se realizó una primera selección mediante abstracts, en dónde se verificaba si cumplían con los criterios exigidos de inclusión. Se analizó la calidad a través de Jadad para ECA, SIGN para revisiones sistemáticas, metanálisis y AGREE para las guías de práctica clínica.

Sinopsis

Tabla 2															
Sitios de Búsquedas	Interferon pegilado			Temozolamida			Vemurafenib			Dabrafenib			Ipilimumab		
	Hallados	Con sid.	Incluidos	Hallados	Con sid.	Incluidos	Hallados	Con sid.	Incluidos	Hallados	Con sid.	Incluidos	Hallados	Con sid.	Incluidos
Cochrane	20	4	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TRIP DATABASE RS GPC ETS	16	1	1	39	18	7	113	0	0	40	0	0	29	11	11
	0	0	0	17	8	4	0	0	0	0	0	0	5	1	0
	16	1	1	22	10	3	0			0	0		9	1	1
	0	0	0	0	0	0	7	3	3	5	4	4	15	9	6
LILACS	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
PUBMED RS GPC	27	2	2	68	11	2	0	0	0	5		0	166	11	0
PUBMED ECA	18	5	4	71	7	7	12	3	3	8		3	33	11	6
Búsqueda Manual	4	4	4	1	1	1	4	2	2	3		3			
ESMO 2013	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1
NCCN ^{v3.2015}	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1
ASCO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NICE	0	0	0	0	0	0	1		1	1		1	2	2	2
IECS	0	0	0	0	0	0							1	1	0
TOTALES	103	19	17	225	58	27			11			13			

... Enfermedad localizada. Interferón pegilado.

La cirugía es el tratamiento de elección para estadíos iniciales. La detección temprana de esta patología y la escisión amplia se asocian a tasas de supervivencia a 5 años superiores al 90% y 80% para el estadio I y II, respectivamente⁵.

La Adyuvancia es el tratamiento de la enfermedad micrometastásica, es decir el tratamiento de pacientes sin enfermedad evidente por estudios complementarios pero con riesgo considerable de recurrencia.

La decisión de recomendar o no el tratamiento adyuvante depende del riesgo de recurrencia de la enfermedad, basado en el estadio a la hora del diagnóstico. El estadio es una variable pronóstica importante, la cuál debe realizarse según la estadificación de la AJCC (American Joint Committee on Cancer⁶); que los agrupa según TNM (T de tumor; N de compromiso ganglionar del inglés "node" y M de metástasis). Referido al tumor (T): el espesor; el aumento del índice mitótico y la presencia de ulceración son los parámetros a tener en cuenta. Respecto del compromiso ganglionar (N), constituyen el estadio III de la enfermedad, el cual se subdivide en compromiso ganglionar micro o macroscópico.

A la fecha existen publicadas diferentes recomendaciones basadas en revisiones sistemáticas de la literatura, y en consenso de expertos. La Sociedad de Inmunoterapia en Cáncer (STIC) publicó una reciente guía por Kaufman y col, 2013⁷. En esta guía los pacientes con estadio II de melanoma tienen una sobrevida de 80%- o superior - y pueden acceder a la curación con cirugía. Identifican un subgrupo de alto riesgo basados en la profundidad (espesor mayor a 4 mm), presencia de ulceración y alto índice mitótico (definido por ≥ 1 mitosis por mm^2). La recomendación del panel para estos pacientes es el manejo por parte de un equipo multidisciplinario. En tanto que los individuos afectados por el melanoma con tumores primarios con Breslow alto (mayor a 4 mm) o afectación de los ganglios regionales tienen un pronóstico desalentador, con sólo 30 a 50% de sobrevida pasado los 5 años.

El Interferón alfa mostró beneficios al a hora de prolongar la sobrevida libre de progresión (SLP) y la sobrevida global en pacientes candidatos a tratamiento adyuvante, y está aprobado por las diferentes autoridades regulatorias para el tratamiento adyuvante de melanoma. Su uso se basa en la efectividad probada a partir de ensayos clínicos con diferentes diseños, dosis de IFN y definición de subgrupos de alto riesgo de la patología. Su mecanismo de acción tanto en modelos animales como celulares, se atribuye a las células efectoras del sistema inmune del huésped más que un efecto directo sobre las células tumorales^{8 9}. En el modelo murino, se demostró correlato entre las vías de señalización intactas del sistema inmune del huésped para la acción del interferón alfa en la regresión tumoral, por el contrario, si estas se encuentran ausentes, el crecimiento tumoral no es inhibido por IFN α .

El ensayo clínico de Kirkwood y col, 1996¹⁰ (**ECOG 1684**) incluyó pacientes con tumores resecaados T4 (estadío IIb) ó N1 (estadío III) que utilizó altas dosis de IFN 20 MU/m²/día EV por 5 días a la semana durante el primer mes seguido de 10 MU/m²/día, subcutáneo, 3 días por semana por 48 semanas. La mediana de SLE en la rama experimental fue de 1,72 años (IC 95% 1,07 a 2,88) versus observación 0,98 años (IC 95% 0,50 a 1,65). La mediana de sobrevida global fue de 3,82 años (IC 95% 2,34 a 7,08) para IFN mientras que para la rama de observación 2,78 años (IC 95% 1,83 a 4,03). Ocurrieron 81 muertes entre los 143 pacientes de IFN y 90 entre los 137 pacientes de observación. Estos datos le valieron su aprobación por la agencia regulatoria de Estados Unidos, FDA. El análisis multivariado identificó factores clínicos de mayor beneficio: Breslow superior a 4 mm, intervalo menor a 30 días desde la cirugía al inicio del tratamiento y edad menor a 50 años. En la publicación de los datos maduros, el beneficio en sobrevida no fue sostenido¹¹. El beneficio parece limitado a pacientes con compromiso ganglionar, aunque los pacientes con T4No representaron un pequeño número, motivo por el cuál no puede evaluarse con exactitud la magnitud del beneficio.

Contrariamente, el estudio de **ECOG 1690**¹² publicado por Kirkwood y col, 2000 de tres ramas comparando IFN altas versus bajas dosis versus observación, no pudo demostrar beneficio en sobrevida. A diferencia del anterior (ECOG 1684), los pacientes con ganglios clínicamente negativos no requirieron disección ganglionar. Por lo que cerca de un 25% de los pacientes no tenían confirmación histológica de compromiso o no ganglionar.

Posteriormente un tercer estudio **ECOG 1694**¹³, de Kirkwood y col, 2001 comparó IFN altas dosis con una vacuna gangliosídica conjugada (GM2-KLH QS21). Los pacientes incluidos fueron también T4 ó N1 (estadios IIB y III). Luego de un corto seguimiento debido a cierre prematuro del estudio, se observó que los pacientes tratados con IFN en altas dosis presentaban diferencias significativas favorables respecto a la sobrevida global. Posteriormente se vió que la vacuna no era mejor que observación.

Un estudio alemán y austríaco¹⁴ (Hauschild y col, 2010) incluyó pacientes de riesgo intermedio o alto con Breslow de al menos 1,5 mm con ganglios negativos (y centinela evaluado). Mostró una modesta prolongación del período libre de recaída con IFN-alfa2a en dosis bajas (3 MU/m²/día subcutáneo, 3 días por semana por 18 versus 60 meses) aunque fracasaron en su intento de impactar favorablemente en la sobrevida. Estos ensayos motivaron la aprobación en algunos países de Europa de IFN en bajas dosis, para este subgrupo de pacientes. Frente a este pobre beneficio, no se justifica suficientemente el uso generalizado de IFN alfa en bajas dosis.

El estudio **ECOG 1697**¹⁵ evaluó el tratamiento adyuvante corto por 4 semanas en total con IFN alfa, sin mantenimiento. Randomizó pacientes con estadio IIA de melanoma resecaado luego de 4 semanas con IFNa en altas dosis a observación versus mantenimiento por un año. En el análisis interino (con 1150 pacientes ingresados) no hallaron ningún beneficio en las variables evaluadas (SLP ni SVG) con el tratamiento de curso corto.

Dada la elevada toxicidad del tratamiento con IFN en altas dosis, resulta interesante evaluar dosis intermedias de IFN. Estas dosis intermedias de IFN alfa fueron exploradas en el estudio **EORTC 18952** (Eggermont y col, 2005) europeo¹⁶, multicéntrico y randomizado que comparó tres ramas: observación (n= 279), IFN alfa 10MU SC x 5/7 días por 4 semanas y luego 10 o 5 MU SC 3 veces por semana por 13 meses (n= 553) o 25 meses más (n = 556), respectivamente. Ingresaron 1388 pacientes con tumores primarios con estadio IIB (Breslow igual o mayor a 4 mm) y III con afectación ganglionar microscópica y macroscópica. El objetivo primario fue intervalo libre de metástasis. Los análisis fueron por intención de tratar. Tras una mediana de seguimiento de 4,65 años se registraron 760 metástasis a distancia y 681 muertes. Se observó una tendencia favorable en cuanto a intervalo libre de metástasis 7,2% (HR 0,83; IC 97,5 % 0,66 - 1,03) y de 5,4% en sobrevida global en la rama tratada por 25 meses. Este beneficio ocurrió especialmente en los pacientes con menor carga tumoral (afectación ganglionar microscópica), jerarquizando la importancia del volumen bajo de enfermedad y la duración del tratamiento. Si bien la toxicidad fue aceptable, el 18% de los pacientes debieron ser retirados del estudio debido a toxicidad o por pedido de los mismos debido a efectos secundarios.

Los estudios con bajas dosis mostraron beneficio en SLP, aunque el mismo se pierde al discontinuar el tratamiento, sugiriendo que los tratamientos prolongados pueden tener algún beneficio potencial. Esto motivó el estudio de fase III **DeCOG**¹⁷ que comparó 18 versus 60 meses de tratamiento adyuvante con IFN alfa en bajas dosis, sin hallar beneficio alguno en los puntos finales analizados (sobrevida libre de recurrencia, SVG, ni sobrevida libre de metástasis).

El tratamiento con IFN se asocia a toxicidad como granulocitopenia, hepato-toxicidad, astenia, moderada a severa depresión, déficit cognitivo, disfunción tiroidea y fenómenos autoinmunes (entre las más frecuentes manifestaciones se encuentran vitíligo y disfunción tiroidea). En la actualidad, no se cuenta con factores predictivos de la ocurrencia de las mismas, por lo que el uso de IFN alfa cualquiera sea su dosis, afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes, especialmente en pacientes de edad avanzada así como en dosis intermedias o altas.

La indicación de tratamiento adyuvante con este tipo de droga debe valorarse según el balance riesgo-beneficio. No hay un rol para la quimioterapia, ni la bio-quimioterapia como tratamiento adyuvante.

RANDOMIZADOS FASE II- III						
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados	JADAD
<p>Eggermont y col¹⁸ Lancet 2008 EORTC 18991 Registrado en ClinicalTrials.gov, número NCT00006249</p>	<p>N: 1.256 (incluidos 1221) Población: pacientes con melanoma resecado en estadio III (Tx N1-2 Mo). Provenientes de 99 centros de 17 países. Estratificados (técnica de minimización) por afectación ganglionar microscópica (N1) frente macroscópica (N2), número de ganglios positivos, ulceración y espesor del tumor, sexo y centro. Exclusión: melanoma ocular o mucoso; MTS a distancia o en tránsito, enf autoinmune Diseño: Randomizado 1:1 central (secuencia generada por computadora), abierto, revisión central ciega</p>	<p>Primario: sobrevida libre de MTS (SLM) Secundarios: sobrevida libre de recurrencia (SLR) y SVG por ITT</p>	<p>1ª análisis interino (450 muertes o MTS a distancia) Abril 2005, 2ª análisis interino 31 marzo 2006</p>	<p>Experimental: IFN pegilado alfa-2b (n = 627) 6mg/kg por semana durante 8 semanas (inducción) y luego 3mg/kg por semana (mantenimiento) por 5 años Control: observación (n = 629)</p>	<p>Grupo de IFN 608 ptes y observación 613 ptes se incluyeron en el análisis de seguridad. Abril 2005. Edad mediana 50 años (11% >65 años). A 12 meses sólo 50% continuó recibiendo IFN PEG; a 4 años 22,5% Mediana de duración del tratamiento con IFN pegilado alfa-2b fue de 12 meses (IC 3,8-33,4). A 3,8 años de seguimiento, 328 recurrencias en el grupo de IFN vs 368 en el grupo de observación (HR 0,82; IC95% 0,71-0,96; p= 0,01); la tasa de SLP a 4 años fue de 45,6% en grupo IFN y 38,9% para observación. No hubo diferencias en SVG entre los grupos. Los pacientes con enfermedad ganglionar microscópica tuvieron mayores beneficios en SLR y SLM, aunque sin significancia estadística. Seguridad: Rama experimental: 191 ptes (31%) discontinuó tratamiento por toxicidad; 51 ptes pidieron retirarse. Rama control: Ninguna toxicidad y 19 ptes se retiraron. EA Grado 3 en 246 ptes (40%) en grupo IFN y 60 (10%) en el grupo observación; grado 4 en 32 ptes (5%) para IFN y 14 (2%) en el grupo de observación. Los EA Grado 3-4 más frecuentes para IFN fueron fatiga (97 pacientes, 16%), hepatotoxicidad (66ptes, 11%) y depresión (39 ptes, 6%). Requirieron suspensión del tto debido a toxicidad 191 ptes (31%)</p>	<p>3 LIMITACIONES: Al inicio el paciente podía presentar recaída local, operarse y luego retomar el tratamiento con IFN. Fue enmendado por alerta de FDA y EMA. Sólo beneficio en SLP, no traducido en SVG.</p>
<p>Eggermont AM y col¹⁹ Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. J Clin Oncol 2012; 30:3810.</p>	<p>Mismo estudio EORTC 18991</p>				<p>Mediana de seguimiento 7,6 años: 384 recurrencias o muertes en PEG-IFN-α-2b vs 406 de observación (HR 0,87; IC95% 0,76-1,00; p= 0,055); Tasa de SLR 7 años fue del 39,1% vs 34,6%. No hubo diferencia en SVG (p= 0,57). Estadio III-N1 ulcerado SLR (HR 0,72; IC99% 0,46-1,13; p= 0,06), SLM (HR 0,65; IC99% 0,41-1,04; p=0,02) y SVG (HR 0,59; IC99% 0,35-0,97, p= 0,006) en favor de PEG-IFN-α-2b. PEG-IFN-α-2b debió suspenderse debido a</p>	

					toxicidad en 37% de los pacientes. El beneficio observado en el reporte anterior no pudo sostenerse a largo plazo. Los pacientes con melanoma ulcerado y carga de enfermedad más baja tenían el mayor beneficio.	
<p>J. J. Grob²⁰ y col Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b (36 months) versus low-dose interferon alfa-2b (18 months) in melanoma patients without macro-metastatic nodes: EADO trial.</p>	<p>N: 898 Población: ptes con melanoma resecaado \geq 1,5 mm de espesor y sin ganglios clínicamente detectables (riesgo intermedio) Diseño: En este estudio multicéntrico, abierto, prospectivo aleatorizado de fase III, Estratificación según centros y realización de ganglio centinela (no era estándar en 2003 y por lo tanto era opcional) Las comparaciones se realizaron por intención de tratar usando Cox modelos proporcionales.</p>	<p>Punto final primario supervivencia libre de recaída (SLR), Secundarios: SV libre de metástasis a distancia (SLM), la SV global (SG) y eventos adversos graves de grado 3 a 4 (SAE).</p>	<p>Junio 2003 a Noviembre 2005</p>	<p>Randomizada 01:1 Experimentales: (n: 453) PEG-IFN (100 mcg sc una vez por semana durante 36 meses). Control: (n: 443) IFNα (3 MU sc 3 veces por semana durante 18 meses)</p>	<p>De 898 pts enrolados, 896 fueron elegibles para evaluación después de una mediana de seguimiento de 4,7 años. Ganglio centinela se realizó en 68,2% Sin diferencias en SLR (PEG-IFN 66,2% vs IFN 64,8%, p = 0,43; HR 0,91; IC95% 0,73-1,15) ni SLM (71,3% vs 72,6%, p = 0,86; HR 1,02; IC95% 0,80-1,32) o la SVG (77,0% vs 78,4%, p = 0,55; HR 1,09; IC95% 0,82-1,45) Mayor proporción de SAE grado 3-4 en la rama de PEG-IFN (44,6% vs 26,6% en los primeros 18 meses) que impactó en la mediana de la duración del tratamiento (17,8 meses para IFN; 19,2 para PEG-IFN, solamente 28% completaron el tratamiento 36 meses). Conclusiones: en dosis bajas PEG-IFN no mostraron superioridad sobre dosis baja convencional IFN. Los intentos de aumentar la exposición al tratamiento con PEG-IFN en 3 años se vieron obstaculizados por una alta tasa de abandono del mismo, posiblemente vinculado a SAEs con PEG-IFN.</p>	<p>3</p>
<p>Bottomley A y col²² Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma: a phase III randomized controlled trial of health-related quality of life and symptoms by the EORTC Melanoma Group. J Clin Oncol. 2009</p>	<p>Mismo estudio EORTC 18991 Reporte del efecto sobre la calidad de vida de IN pegilado versus observación en melanoma estadio III</p>				<p>Luego de 3,8 años de seguimiento medio para el punto final primario SLR, el riesgo se redujo en un 18% (HR = 0,82; p = 0,01) en la rama de PEG-IFN-alfa- vs observación. Diferencias significativas estadísticas y clínicas ocurrieron en la rama de tratamiento con PEG-IFN alfa-2b en vs observación, mostrando disminución del HR de QoL a los 3 meses (-11,6 puntos; IC99% -8,2 a -15) y a 2 años (-10,5 puntos; IC99% -6,6 a -14,4) Otras escalas también mostraron diferencias ES entre las puntuaciones al comparar ambas ramas. Desde un punto de vista clínico, se encontraron diferencias importantes por cinco escalas: dos escalas de funcionamiento (funcionamiento social) y 3</p>	

DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA CUTÁNEO

			escalas de síntomas (pérdida de apetito, fatiga y disnea), con la rama de PEG-IFN-alfa-2b se obtienen los peores resultados en todas ellas. Si bien prolonga la SLR, empeora en forma significativa la QoL	
REVISIONES METANALISIS				
	Materiales y Métodos	Periodo	Resultados	SIGN
Davar D²², Tarhini AA, Kirkwood JM. Adjuvant therapy for melanoma. Cancer J. 2012	Estrategia de búsqueda y Criterios de Selección: Una estrategia de búsqueda sistemática se realizó utilizando el MEDLINE, EMBASE, Cancerlit, Cochrane, ISI, and sitio web bases de datos científicas para los artículos publicados entre el Los títulos MeSH utilizadas incluyeron "melanoma, avanzado" y "melanoma, adyuvante" o "melanoma, interferón".	1 de enero de 2002 y el 1 de noviembre de 2011.	Bajas dosis de IFN pegilado α2b se comparó con bajas dosis de IFN en un estudio prospectivo de fase III Asociación Europea de Dermatología y Oncología (Ensayo EADO) que incluyó ptes con melanoma resecaado estadio IIA-IIIb (Breslow 1,5 mm, sin enfermedad ganglionar clínicamente detectable). Los pacientes fueron asignados al azar a cualquiera de bajas dosis IFN (3 MU SC 3 veces por semana) durante 18 meses o dosis baja de IFN pegilado α2b (100µg/Kg de SC semanal) durante 36 meses. No hay diferencias entre los grupos en términos de SLR, SVG ni SLM aunque los resultados fueron probablemente afectados por la tasa de abandono del 72% secundaria a los eventos adversos graves en el IFN pegilado α2b (44,6% vs 26,6%).	Modera da
Eggermont AM y col²³, Ulceration of primary melanoma and responsiveness to adjuvant interferon therapy: Analysis of the adjuvant trials EORTC18952 and EORTC18991 in 2,644 patients.	Ulceración en tumor primario implica peor pronóstico. Análisis conjunto de 2 ensayos fase III (EORTC18952 con IFN estándar y 18991 IFN pegilado). Población: EIIb y III Analizan el valor predictivo de Ulceración para el tratamiento con IFN en la SLR, SLM y SVG en general, y según el estadio (IIB, III-N1 o N2 microscópico o macroscópico).		Comparación (PEG) IFN alfaα2b vs observación respecto SLR, SLM y SVG redujo el riesgo (HR) en -16%, -13% y -8%. El beneficio en SLR, SLM y SVG fue HR: 0,85 (p = 0,004), HR: 0,89 (p = 0,04) y HR: 0,94 (p = 0,36), respectivamente. Entre 2644 pts aleatorizados, 849 tenían primario ulcerado, 1336 sin ulceración, y 459 desconocida. En el grupo con ulceración el impacto fue mucho mayor que en el grupo sin ella en SLR (prueba de interacción: p= 0,02), SLM (p <0,001). Las mayores reducciones se produjeron en pts con Ulceración y estadios IIB/III-N1; en ausencia de ulceración la reducción fue nula. La consistencia en el impacto del tratamiento se observó en ambos ensayos. El impacto del tratamiento fue > en el grupo de ulceración (n = 849) en comparación con el grupo sin ella (n = 1336) de SLR (prueba de interacción: p = 0,02), SLM (p <0,001) y SVG (p < 0,001). Se observaron las > reducciones del riesgo en ptes con ulceración y estadio IIB/III-N1, con HR estimada para SLR, SLM y SVG de 0,69 (p= 0,003), 0,59 (p <0,0001) y 0,58 (p <0,0001), respectivamente. La eficacia de IFN / PEG-IFN fue < en ptes en estadio III-N2 con ulceración e inexistente en pacientes sin ulceración. No había coherencia entre los datos de ambos ensayos. Análisis post hoc de EORTC1892 y EORTC18991 indican que ptes con ulceración son más sensibles al IFN. Esta hipótesis se pondrá a prueba en el ensayo EORTC18081, que compara PEG-IFN α2b versus observación en pts con primarias ≥ 1 mm.	Modera da
Wheatley K y col²⁴ Interferon α as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-	Análisis de datos individuales. Subgrupos: edad, sexo	Puntos finales: SLR, SVG, con OR e IC95%. Se dividieron por dosis de IFN: Alta (20 MU/m ²),	LIMITACION ES: No utiliza IFN PEGILADO Intervalo libre de recurrencia (ILR) fue proporcionado por 10 de los 13 ensayos de IFN vs sin IFN 6067 pacientes (ILR disponible para el 85%) fueron incluidos en el análisis, con más de 3700 y 3000 eventos para SLR y la SVG. Hubo un beneficio ES para IFN tanto para ILR (OR 0,87,	Modera do

DRUGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA CUTÁNEO

<p>analysis of randomised trials. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings</p>		<p>intermedia (5-10 MU), baja (3 MU) y muy baja (1 MU).</p>		<p>IC95% 0,81-0,93, p= 0,0006) y SVG (0,9, 0,84-0,97, p= 0,008). No hubo diferencias de acuerdo con la dosis (tendencia p > 0,1) o duración de IFN. Esta ventaja de SV proporcional se traduce en un beneficio absoluto de aproximadamente 3% (IC95% 1% -5%) a los 5 años. El efecto de IFN no difirió con la edad, el género, sitio del tumor, el espesor de Breslow, compromiso ganglionar clínico o estadio de la enfermedad. Sólo para ulceración existió evidencia de interacción (p = 0,03); ptes con tumores ulcerados tenían un > beneficio de IFN (ILR OR= 0,76; SVG OR= 0,77) vs aquellos sin ulceración (ILR OR= 0,94; SVG OR= 0,98). Este metanálisis proporciona evidencia de que IFN adyuvante reduce significativamente el riesgo de recaída y mejora la SVG, aunque el beneficio de supervivencia absoluto es relativamente pequeño. Este análisis no obstante, no aclara la óptima dosis (alta, media o baja) de IFN. Dado el gran número de análisis de subgrupos realizado, el aumento del beneficio aparente en pacientes con ulceración requiere confirmación. No hay relaciones financieras importantes a revelar.</p>
<p>Mocellin S y col²⁵ Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis J Natl Cancer Inst. 2010 Apr 7;102(7):493-501. AccessionNumber 12010003099</p>	<p>N: 8122 pacientes. Metanálisis. Incluyó datos de 14 ensayos aleatorios publicados entre 1990 y 2008 Búsqueda: MEDLINE, EMBASE, CANCELIT, Cochrane, página ASCO (American Society of Clinical Oncology) sin restricción de lenguaje. Selección de estudios:</p>	<p>Objetivo: determinar si el tratamiento con IFNα tiene algún beneficio comparado con otro régimen u observación en pacientes con melanoma de alto riesgo</p>	<p>En 12 de los 14 ensayos, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a IFNa vs observación o placebo; en los otros 2 ECAs, IFNa se comparó con una vacuna GM2-KLH que se consideraba inactivo.</p>	<p>SLE con IFNa se prolongó significativamente en general (HR recidiva 0,82; IC95% 0,77-0,87; I²=24%; 14 ECAs). Estos resultados fueron consistentes entre diferentes subgrupos de ptes o en base a la dosis IFNa y el esquema y no hubo heterogeneidad ES entre los ensayos clínicos. SVG (para los que se disponía de datos para 12 de 14 ensayos) mejoró significativamente con IFNa (HR muerte 0,89; IC95% 0,83-0,96; I²=18%; 12 ECAs). El análisis de sensibilidad no evidenció ningún subgrupo de mayor beneficio. El sesgo de publicación no fue significativo (Begg's test p=0.04). La revisión concluyó que en pacientes con melanoma cutáneo de alto riesgo, el tratamiento adyuvante con IFNα mostró mejoras ES en la SLP y SVG. Esta conclusión refleja los resultados de la revisión, pero la calidad desconocida de los ensayos incluidos y la posibilidad de sesgo en la revisión sugieren que las conclusiones de los autores deben ser interpretados con cautela.</p>

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS

<p>Kaufman HL y col The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. Nat Rev Clin Oncol 2013; 10:588.</p>	<p>GPC realizada por un panel multidisciplinario, realiza revisión sistemática de la literatura, valoración crítica de la misma. Sigue la pautas IOM</p>	<p>ESTADIO II: En su mayoría el panel recomienda en pacientes con estadio II y criterios de alto riesgo tratamiento con IFN α2b por un año. Aunque también sugieren participación en ensayos clínicos (asumiendo la disponibilidad y elegibilidad de estos pacientes en los mismos) u observación. Pocos panelistas (5%) sugieren tratamiento individualizado en estos ptes. Ninguno sugiere IFN pegilado-α2b en EII de alto riesgo. Pacientes con EII de alto riesgo tratados con IFN-α2b deben tener buen PS sin evidencia de depresión mayor, historia de enfermedad psiquiátrica ni desórdenes inmunológicos. Pacientes en tratamiento con IFN-α2b con toxicidad inmanejable pese a reducción de dosis de 67-75% deben discontinuar el tratamiento, ó ante recurrencia o al completar un año de tratamiento. En el análisis de la evidencia: existen datos limitados sobre la utilidad de inmunoterapia en estadio II de bajo riesgo, sí hay ensayos con foco en los pacientes con factores de riesgo. Un estudio (Grob y col, 1998) prospectivo de 499 pacientes con melanoma Breslow > 1,5 mm y sin metástasis ganglionares clínicamente detectables, fueron asignados al azar a 18 meses de IFN2b sc u observación demostró una mejoría significativa en la SLR (p = 0,038) y una clara tendencia hacia una mejor SVG (p = 0,059) en los pacientes que recibieron IFN adyuvante α2b. En otro ensayo, Hansson y col, 2011 randomizaron 855 ptes a observación o 4 semanas inducción con IFN2b seguida de 1 ó 2 años de terapia de mantenimiento con IFN2b. Ese ensayo mostró una mejoría en la SLR en los pacientes que recibieron de 1 año de mantenimiento con IFNα2 (HR= 0,77; IC95% 0,63 a 0,96; P= 0,034), pero ningún beneficio en la SVG (HR= 0,91, IC95% 0,74-1,10; p= 0,642). Varios</p>
--	--	---

	<p>otros estudios prospectivos aleatorizados examinaron IFN2b en una variedad de dosis y esquemas de tratamiento en pacientes con alto riesgo de melanoma en estadio II, pero ninguno ha demostrado un beneficio en SVG. Estos estudios se complicaron por la falta de una definición estandarizada sobre el 'alto riesgo'. 23 dosis diferentes IFN2b y esquemas, incluyéndose casos con otros fármacos en combinación.</p> <p>ESTADIO III: Pregunta clínica: ¿cuál es el uso apropiado de inmunoterapia en el tratamiento del estadio III de melanoma?</p> <p>EIII representa un grupo heterogéneo de ptes con tasas de SVG a 5 años que van desde 30% a 80%. En el caso de los ptes con melanoma EII se sugiere evaluación por un equipo multidisciplinario. La evaluación tumoral incluye características patológicas del tumor primario, los ganglios linfáticos afectados, de imágenes, niveles de LDH sérica y evaluación del estado funcional. El estado ganglionar debe ser determinado con base en el examen físico, biopsia del centinela y/o de la linfadenectomía. El panel identificó 2 agentes de inmunoterapia con potencial beneficio clínico en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en EIII: IFN2b e IFN2b pegilado.</p> <p>Compromiso ganglionar microscópico (N1a) posiblemente tenga un comportamiento diferente a N1b ó N2–N3. Por mayoría (52,2%) del panel recomienda un año de IFNα2b para estos pacientes con compromiso ganglionar microscópico. Una minoría (21,7%) recomienda curso corto de IFN-α2b. Bio-QT (cisplatino, vinblastina, dacarbazina, bajas dosis de IL-2 e IFNα2b) el 4,3% y ningún tratamiento adicional (observación) el 21,7%. Todos recomendarían a los pacientes ingresar a un ensayo clínico y ninguno recomienda IFN pegilado.</p> <p>Un ECA prospectivo (Eggermont y col, 2008) demuestra beneficio en la SLR en ptes con enfermedad ganglionar microscópica tratados con IFN pegilado-α2b. Un análisis post-hoc de ese estudio (Eggermont y col, 2012) sugirió también que tumores primarios ulceradas pudieran tener más beneficios clínicos con esta droga. En este análisis, los pacientes con ulceración del melanoma primario (n = 849) se compararon con ptes sin ulceración del melanoma primario (n= 1,336), y los pacientes con ulceración demostraron una mejora significativa en SLR (p = 0,02), la SLM (P <0,001) y la SVG (p <0,001). El análisis también encontró que la mayor reducción en el riesgo se observó en los pacientes con melanomas primarios ulceradas que fueron clasificados como estadio IIb-III N1, lo que demuestra un HR de 0,58 para el beneficio de SVG (p <0,0001). Por lo tanto, los pacientes con tumores primarios ulcerados y aquellos con enfermedad ganglionar microscópica se podrían considerar IFN 2b pegilado en base a datos de nivel B.</p> <p>Enfermedad ganglionar macroscópica:</p> <p>Pacientes N1b y N2–N3 tienen mayor riesgo de recurrencia y el panel recomienda considerar 1 año de IFN-α2b adyuvante (72,7%). Una minoría curso corto de IFN-α2b (9,1%), observación (9,1%), radioterapia adyuvante (4,5%) y bio-QT (4,5%). Ningún panelista recomendó IFN PEG-α2b en pacientes con compromiso macroscópico ganglionar.</p> <p>Con base en el consenso y la revisión de la literatura, que incluye varios metaanálisis de los resultados clínicos para 2b interferón, el panel consideró que había un nivel de datos que apoyan el uso de IFN2b en estos pacientes. La participación en ensayos clínicos apropiados fue considerada como una alternativa aceptable.</p> <p>Revisión de la evidencia:</p> <p>El estudio ECOG 1684 prospectivo aleatorizado demostró un beneficio en la SLR y en general para los pacientes con melanoma en EIII tratados con un año de IFN-α2b. Estudios de seguimiento a largo plazo confirman un beneficio en SLR, pero no logró demostrar una SVG. Otros ECAs posteriores confirmaron un beneficio en SVG, pero el beneficio en SVG fue inconsistente. Varios metaanálisis evaluaron los beneficios clínicos de IFN2b y hallaron un beneficio en SLR y una tendencia hacia mejor SVG. El panel considera en general los datos para proporcionar evidencia A para un beneficio en SLR con el apoyo de nivel B para una mejora en la SVG del tratamiento con IFN2b. El IFN2b-pegilado fue aprobado por la FDA basado en la mejora de la SLR en pacientes con enfermedad ganglionar microscópica. Un análisis post-hoc sugirió también que los tumores primarios que albergan ulceración tenían más probabilidades de beneficiarse de IFN pegilado α2b. El Panel considera que se trata de datos de nivel B en apoyo de IFN2b pegilado.</p> <p><i>El panel también sugiere que los médicos deben considerar la presencia de depresión subyacente y enfermedad autoinmune como una contraindicación potencial para el tratamiento con IFN2b y vigilar de cerca a estos pacientes si se utiliza IFN2b.</i></p>
<p>Uptodate²⁶ Adjuvant treatment</p>	<p>El tratamiento primario del melanoma es la resección quirúrgica; Sin embargo, los subgrupos de pacientes con mayor riesgo de recurrencia se pueden definir en base a las características del tumor primario (espesor, índice mitótico, ulceración) o la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos.</p> <p>Múltiples ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento adyuvante con IFN alfa puede prolongar la SLR y la SVG en grupos de alto riesgo, a pesar de dicho tratamiento puede estar asociada con una toxicidad significativa. Debido al potencial de toxicidad severa, adyuvancia con IFNa debe limitarse a pacientes con un buen estado general, sin depresión significativa o una historia psiquiátrica y sin antecedentes de enfermedad autoinmune.</p>

		<p>Para los pacientes con bajo riesgo de recurrencia (sin compromiso de los ganglios linfáticos y el tumor ≤ 4 mm de grosor sin ulceración o ≤ 2 mm de grosor con ulceración, estadio IIA) no sugerimos usar la terapia adyuvante ya que hay una alta probabilidad de cura y no hay pruebas de que la terapia adyuvante mejora el pronóstico</p> <p>Para los pacientes con mayor riesgo de recurrencia en base a las características del tumor primario (> 4 mm de espesor, la presencia de ulceración, o un índice mitótico ≥ 1 / mm²) pero sin metástasis en los ganglios linfáticos (estadios IIB o IIC), sugerimos adyuvancia con IFNa (Grado 2B). Las opciones alternativas incluyen la participación en un ensayo clínico, bioquimioterapia, u observación.</p> <p>Para los pacientes con compromiso de los ganglios linfáticos regionales (estadio III), la extensión de la enfermedad ganglionar debe incorporarse en la recomendación de tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si la enfermedad se limita al compromiso microscópico de un solo ganglio linfático (enfermedad N1a) sugerimos IFNa adyuvante (Grado 2B). Las alternativas incluyen la participación en ensayos clínicos o de observación. • Si existe afectación macroscópica de un ganglio linfático o compromiso de más de un ganglio (N1b, N2, N3 o enfermedad) recomendamos IFNa adyuvante (Grado 1B). Las alternativas incluyen la participación en ensayos clínicos, especialmente los ensayos con rama control activa. <p>Para los pacientes que son candidatos para adyuvante IFNa, sugerimos un año de terapia con el esquema alta dosis utilizada en el ensayo ECOG 1684 (Grado 2C). Este ensayo utilizó IFNa EV (20 MU / m² 5 días por semana durante 4 semanas) seguido por 10 MU / m² por SC trisemanal durante un período adicional de 11 meses. Esquemas alternativos (dosis más bajas, menor duración de la terapia, o en combinación con otros agentes) no han demostrado ser igualmente eficaces, y por lo tanto, no se recomiendan. Un estudio clínico a gran escala sugiere que IFNa pegilado es una alternativa para los pacientes con afectación ganglionar.</p>
--	--	---

Análisis de la evidencia:

Conclusiones sobre el interferón pegilado

El IFN pegilado fue utilizado primeramente en el tratamiento de la hepatitis B y C. Datos de estudios de fase I/II fármaco-cinéticos en hepatitis y en oncología sustentan su capacidad de mantener niveles de dosis terapéutica con inyecciones subcutáneas una vez a la semana. Ensayos clínicos realizados por la EORTC en melanoma han demostrado beneficios en sobrevida libre de recurrencia (SLR) en el tratamiento adyuvante que ha dado lugar a la aprobación por los agentes reguladores para el tratamiento adyuvante del melanoma en estadio III en Estados Unidos por FDA.

Para los pacientes de bajo riesgo (Estadio I o IIA) generalmente se desaconseja tratamiento adyuvante, excepto en el contexto de ensayos clínicos. En tanto que los pacientes con factores de alto riesgo (espesor > 4 mm o ulceración) y con ganglios negativos (estadio IIB o IIC) tendrían indicación de adyuvancia con IFN alfa por un año, inclusión en ensayo clínico o inclusive observación. No hay evidencia que avale el uso de IFN pegilado en este subgrupo.

El estudio de Eggermont y col, 2008 (**EORTC 18991**) investigó el uso de IFN pegilado 2b en 1256 pacientes con melanoma resecado estadio III de la AJCC, con compromiso ganglionar, en un estudio aleatorizado fase III que incluye terapia de inducción con dosis algo mayores (Peg-IFN α 2b SC 6 Kg/kg semanal durante 8 semanas) seguido de dosis de mantenimiento por 5 años (inyecciones semanales SC 3/kg por 5 años) comparado con observación. Recientemente presentaron 7,6 años de seguimiento de datos (Eggermont y col, 2012) mostrando una mejor SLR en la rama de tratamiento con diferencia en la SVG y SLM. El análisis de subgrupos reveló que los pacientes con metástasis ganglionares microscópicas y primarios ulcerados parecían obtener los mayores beneficios términos de SLR / SVG y SLM.

Un análisis conjunto de los mencionados ensayos prospectivos EORTC 18952 y EORTC 18991 publicado por Eggermont y col, 2012, el cual contó con 2644 pacientes estratificados según su compromiso ganglionar sugiere fuertemente que el interferón adyuvante podría ser efectivo en pacientes con alto riesgo de recaída y baja carga tumoral, es decir con afectación ganglionar microscópica o ganglios negativos, especialmente si el tumor primario se encontraba ulcerado. Los pacientes en estadio III con enfermedad macroscópica ganglionar no parecieron beneficiarse con el Interferón.

Esta hipótesis se está evaluando actualmente en el marco de un ensayo prospectivo multicéntrico internacional: **EORTC 18081**²⁷ es un ensayo prospectivo que aleatoriza a los pacientes con tumores primarios ulcerados a IFN pegilado α 2b versus observación.

Los pacientes con compromiso ganglionar microscópico tienen mayor riesgo de recurrencia que aquellos sin compromiso ganglionar; las opciones de tratamiento incluyen IFN alfa, IFN pegilado, participación en ensayos clínicos u observación. Por acuerdo de expertos (STIC), la mayoría sugiere IFN alfa en altas dosis por un año, y participación en ensayo clínico u observación.

El ensayo de Grob y col, 2010 comparó en 898 pacientes riesgo intermedio (Breslow mayor o igual a 1,5mm con ganglios clínicamente negativos), en forma prospectiva interferón alfa versus interferón pegilado. No hubo beneficios entre las ramas en sobrevida libre de recurrencia, libre de metástasis ni tampoco global. Hallaron mayor proporción de eventos adversos serios para la rama de IFN pegilado (44,6% versus 26,6%), que impactó en la mediana de duración del tratamiento (sólo 28% completó los 36 meses planificados para IFN pegilado). Bottomley A y col, 2009 reportaron datos de calidad de vida provenientes de este mismo ensayo (EORTC18991), medidas con diferentes escalas: la calidad de vida se observó clínica y estadísticamente comprometida en la rama del interferón pegilado cuando es comparada en referencia a la observación.

Un metaanálisis con más de 6000 pacientes presentado en la reunión de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) por Wheatley K y col en el año 2007, mostró que independientemente de la dosis y de la duración del tratamiento, el IFN alfa aumenta además de la sobrevida libre de progresión, la sobrevida global particularmente en aquellos pacientes que presentaron melanomas ulcerados. De todos modos, Si bien el impacto en sobrevida resultó significativo fue muy modesto (3%). Otro metaanálisis más reciente de Mocellin y col, 2010, que incluyó más de 8000 pacientes en 14 ensayos diferentes, llegó a similares conclusiones no pudiéndose identificar el mejor esquema de tratamiento o un subgrupo de pacientes con beneficios significativos.

Por el momento, el uso de IFN pegilado α 2b en la enfermedad ganglionar microscópica (AJCC IIIA), con primario ulcerado, puede considerarse como una alternativa a las altas dosis de interferón en los pacientes que no sean candidatos a las mismas, no considerándose un tratamiento estándar. La duración adecuada del tratamiento con IFN pegilado no está bien definida; la mediana de duración de tratamiento en los ensayos de EORTC fue de 16 a 18 meses, aunque la intención fue tratarlos por 5 años.

En el caso de pacientes con compromiso ganglionar macroscópico, la recomendación de IFN alfa adyuvante constituye el tratamiento estándar a menos que se incluya en un ensayo clínico.

Podría considerarse- mientras se espera la validación prospectiva de estos datos - la posibilidad de indicar IFN alfa a dosis intermedias según la rama de dos años de tratamiento del ensayo **EORTC 18952**, en los pacientes con alto riesgo de recaída y baja carga tumoral, particularmente en pacientes con tumores primarios ulcerados.

Recomendación para interferón pegilado

Se recomienda tratamiento con interferón α 2b en pacientes con melanoma resecaado y afectación ganglionar. Basados en la evidencia los pacientes que han sido operados de melanoma estadio IIb-III N₁ (microscópico), con primario ulcerado y sin antecedentes de enfermedad autoinmune ni trastornos psiquiátricos, podrían tener beneficio con interferón pegilado en sobrevida libre de recurrencia; de metástasis a distancia aunque con mayores riesgos de deterioro en la calidad de vida y de eventos adversos serios (cuando se compara con interferón alfa).

Recomendación Nivel 2C (recomendación débil, calidad de la evidencia moderada)

... Enfermedad metastásica

Aunque la incidencia del melanoma maligno está aumentando, la mayoría de los casos se diagnostican en una fase temprana. En ese contexto, la escisión quirúrgica es curativa en la mayoría de los casos, y los pacientes con alto riesgo de desarrollar la enfermedad metastásica pueden beneficiarse de la terapia adyuvante con interferón alfa²⁸.

RANDOMIZADOS FASE II- III						
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados	JADAD
<p>Middleton MR y col²⁹ Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol. 2000</p>	<p>N: 305, provenientes de 34 centros de todo el mundo Población: melanoma avanzado MTS, PS 0-2, enfermedad medible (sin RT en sitio medible). Exclusión: melanoma ocular, MTS cerebrales, enfermedad no medible Diseño: ECA fase III</p>	<p>Punto final primario: SVG Secundarios: SLP, TRO, seguridad, QoL y fármaco-cinética de ambas drogas DTIC y TMZ y sus metabolitos, 5-(3-methyltriazen-1-yl)imidazole-4-carboximide (MTIC). Objetivo: Comparar la SVG de TMZ vs DTIC y confirmar la seguridad y tolerancia de TMZ</p>	<p>16 de Julio de 1995 a 25 de Febrero de 1997</p>	<p>Randomizados 1:1 Experimental: TMZ vs dosis inicial 200mg/m²/d por 5 días cada 28d Control: (n: 136) DTIC EV dosis inicial 250mg/m²/d por 5 días cada 21 días. LIMITACION ES: 10 pacientes en TMZ y 8 en DTIC resultaron ilegibles</p>	<p>SV mediana en población por ITT 7,7 meses para TMZ vs 6,4 meses para aquellos con DTIC (HR 1,18; IC95% 0,92-1,52). Mediana de SLP fue ES superior en la rama de TMZ (1,9 meses) vs DTIC (1,5 meses) (p =0,012; HR 1,37; IC95% 1,07-1,75). Seguridad: no hubo diferencias significativas. TMZ mielosupresión no acumulativa, transitoria tardía (día 28 del ciclo). El más frecuente EA no hematológico: náuseas y vómitos moderados QoL: TMZ mejora la QoL; > proporción de pacientes mostraron mejoría o mantenimiento del estado funcional a la semana 12. La exposición sistémica (AUC) del metabolito activo MTIC fue superior luego de la administración oral de TMZ que luego de DTIC parenteral.</p>	<p>3 (no ciego) Estudio NEGATIVO</p>
<p>Patel PM y col³⁰ Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). Eur J Cancer 2011</p>	<p>N: 859 Población: melanoma metastásico o irresecable, enfermedad evaluable (no sólo por PET), PS 0-1. Incluyeron melanoma mucoso. Exclusión: tratamiento previo para enfermedad MTS Diseño: Randomizado EudraCT 2004-000654-23 número número de registro NCI NCT00005052.</p>	<p>Punto final primario: SVG según ITT Secundario: SLP, seguridad y TRO OBJETIVO: Comparar la eficacia de esquema extendido de TMZ vs DTIC dosis estándar en una población de pacientes con melanoma estadio IV.</p>	<p>Octubre 2004 a Mayo 2007</p>	<p>Randomizados 1:1 Experimental: TMZ oral a 150 mg/m²/d por 7 días consecutivos c/2 sem Control: (n: 430) DTIC infusión EV 1000 mg/m²/d en el día 1 cada 3 semanas.</p>	<p>Mediana SVG 9,1 meses grupo de TMZ y 9,4 meses grupo DTIC; HR 1,00 (IC95% 0,86-1,17; p=0,99). Mediana SLP 2,3 meses TMZ y 2,2 meses en el grupo DTIC; HR 0,92 (IC95% 0,80-1,06; p=0,27). TRO > en el grupo de TMZ que en la rama DTIC (14,5% vs 9,8%), pero la mediana de duración de respuesta fue > para DTIC. Seguridad: El esquema extendido con TMZ tuvo más efectos secundarios vs DTIC agente único. Toxicidades no</p>	<p>3 (no ciego) Estudio NEGATIVO</p>

DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA CUTÁNEO

					hematológicas más frecuentes reportadas en ambos grupos fueron náuseas, fatiga y vómitos y constipación.	
Kiebert GM y col² , Health-related quality of life in patients with advanced metastatic melanoma: results of a randomized phase III study comparing temozolomide with dacarbazine. Cancer Invest. 2003.	Análisis de SV basado en el estudio de Fase III comparando TMZ vs DTIC La HRQoL se evaluó en el día 1 del ciclo 1 y después de cada ciclo de tratamiento posterior mediante la escala EORTC QLQ-C-30. La QoL se comparó entre los grupos en las semanas 12 y 24.			Los pacientes fueron aleatorizados para recibir TMZ VO x 5 días c/ 4 semanas o DTIC EV durante 5 días c/ 3 semanas.	SEMANA 12: Ptes tratados con TMZ tuvieron significativo mejor PS, menos fatiga y trastornos del sueño que los tratados con DTIC. Todos los sub-ítems de EORTC QLQ-C30 fueron mejores para TMZ en semana 12 (excepto 2). SEMANA 24, se mantuvieron superiores para TMZ excepto diarrea. El análisis de cambio en los parámetros mostraron mejoría ES en el bienestar emocional, trastornos del sueño y funcionamiento cognitivo (3,9; p= 0,06). DTIC: tuvieron deterioro en la mayoría de los ítems en la semana 12. El deterioro en el funcionamiento físico se acercó a la significación estadística (-6,8; p= 0,06). Semana 24: Ptes tratados con DTIC mejoraron en la sub-escala de funcionamiento emocional y se deterioraron en la física, aunque muchas de las puntuaciones de los síntomas mejoraron. Estos resultados sugieren que el tratamiento con TMZ conduce a mejoras funcionales importantes y la disminución de los síntomas en comparación con DTIC.	
Chiaroni y col² Central nervous system failure in melanoma patients: results of a randomised, multicentre phase 3 study of temozolomide- and dacarbazine-based regimens. Br J Cancer 2011	N: 150 Población: MTS en SNC vírgenes de tratamiento Diseño: muticéntrico, randomizado, abierto fase III.	Punto final primario: tiempo a las MTS cerebrales (desde la randomización a la evidencia de lesión MTS en SNC) Punto final secundario: SLP y SVG	Junio 2003 a Junio 2007	Randomizados 1:1 TMZ 200mg/m ² /d; D1-5 ó DTIC 800mg/m ² EV D1 +cisplatino 75 mg/m ² EV D1 + interleuquina -2 (3 MU 2 veces al día; D9-18) c/28 días (CTI y	149 pacientes fueron elegibles para análisis por ITT (CTI: n=74, CDI: n=75). Incidencia acumulativa a un año de MTS en SNC fue 20,6% para CTI y 31,1% para CDI (p= 0,22). Rama CTI, 24 ptes (32%) y rama CDI 34 (45%) desarrollaron MTS en SNC. 31 ptes murieron por PE temprana (antes de la evaluación planeada). SV Mediana: 8,4 meses	

DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA CUTÁNEO

				CDI).	para CTI y 8,7 meses en rama CDI; ptes con MTS cerebrales SV 13,5 meses para CTI y 11,5 meses para la rama CDI. Sin diferencias en toxicidad. La incidencia de fallos en SNC no se redujo significativamente ni cambió tampoco el curso de la enfermedad con la sustitución de DTIC por TMZ del régimen. Ptes con MTS cerebrales no tuvieron peor pronóstico que otros sitios.	
TEMOZOLAMIDA EN COMBINACIÓN						
Kaufmann R y col³³ Temozolomide in combination with interferon- α versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2005	N: 294 vírgenes de tratamiento Población: pacientes con melanoma metastásico (IV de la AJCC), KPS \geq 60 Diseño: ensayo prospectivo, NO CIEGO, no estratificado, aleatorizado, multicéntrico. Objetivo: Evaluar la combinación de un agente alquilante (TMZ) más Sorafenib, un inhibidor multiquinasas.	Punto final primario: TRO, SVG Secundarios: Seguridad.	Octubre 1998 a diciembre 2001	Rama experimental: TMZ oral 200 mg/m ² /d; D1-5 cada 28 días en combinación con subcutánea IFN- α (5 MU / m ² ; días 1, 3 y 5 cada semana). Rama control: TMZ oral sola (200 mg/m ² /d; día 1 al 5 cada 28 días)	282 ptes elegibles para un análisis ITT, 271 ptes fueron tratados según el protocolo. TRQ: En la rama de IFN- α + TMZ, 33 de 137 ptes (24,1%) respondieron al tratamiento (RP o RC) En el grupo de monoterapia, en 18 de 134 ptes (13,4%), alguna respuesta. TRO fue significativamente > en el grupo de combinación (P = 0,036). Tiempo medio SV: 8,4 meses para ptes con TMZ (IC95% 7,7-9,27) y 9,7 meses para la combinación (IC95% 8,26-11,18; p= 0,16 no ES). Dosis modificaciones y prolongaciones del intervalo debido a toxicidad hematológica fueron significativamente más frecuentes en TMZ+IFN α (p<0,001).	3 No ciego
Kottschade Lay col³⁴ A randomized phase 2 study of temozolomide and bevacizumab or nab-paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in patients with unresectable stage IV melanoma: a North Central Cancer Treatment Group study, No775. Cancer. 2013	N: 93 Población: Pacientes con melanoma MTS vírgenes de tratamiento. Diseño: Fase II randomizado, se estimaron 41 pacientes por rama.	Punto final primario: SLP al 6 mes (SLP6), se consideró como tasa de efectividad al >60% Punto final secundario: seguridad, SVG	15 agosto 2008 al 12 de enero 2010	Randomizados: Régimen TB: TMZ 200mg/m ² D1-5 + bevacizumab 10mg/kg EV D1 y D15 c/28d Régimen ABC: nab-paclitaxel 100mg/m ² o 80mg/m ² (reducción dosis por toxicidad) D1, 8 y 15, bevacizumab (10mg/kg D1 y D15) + Carboplatino AUC 6 D1, o AUC 5 (reducción dosis por toxicidad) c/28d	La mayoría de los pacientes tenían enfermedad M1c (20 TB y 26 ABC). Mediana SLP y SVG con ABC fueron 6,7 meses y 13,9 meses, respectivamente. Mediana de tiempo de SLP y la mediana de SV para TB fueron 3,8 meses y 12,3 meses respectivamente. Toxicidades graves más comunes (\geq grado 3) en ambos regímenes fueron citopenias, fatiga y trombosis. La tasa SLP6 era 32,8% (IC95% 21,1% -51,2%) para TB y el 56,1% (IC90%: 44,7% -70,4%) para ABC. Añadir bevacizumab a nab-paclitaxel y carboplatino presenta actividad en SLP aunque con elevada toxicidad.	2 LIMIT ACIO NES NO FUE DISEÑO ADO para compa rar eficacia entre ambos regimenes, sino la factibilidad
von Moos R y col³⁵	N: 62 enrolados en 9 centros suizos.	Punto final primario:	Enero 2008 a abril 2009	TMZ 150 mg/m ² días 1-	Edad media 59 años Estabilización de	N/A

DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA CUTÁNEO

<p>First-line temozolomide combined with bevacizumab in metastatic melanoma: a multicentre phase II trial (SAKK 50/07). Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Ann Oncol. 2012</p>	<p>Población: Pacientes con melanoma metastásico no tratados previamente, PS 0-2. Sin contraindicaciones para recibir bevacizumab Diseño: Fase II NO RANDOMIZADO, no controlado</p>	<p>estabilización de enfermedad [RC, RP o EE] en la semana 12 Puntos finales secundarios: TRO, SLP, SVG y los eventos adversos Objetivo: evaluar si añadir bevacizumab a TMZ mejora la eficacia del tratamiento para melanoma estadio IV.</p>		<p>7 VO y bevacizumab 10 mg/kg EV día 1 cada 2 semanas hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable</p>	<p>enfermedad a 12 sem fue 52% (RP 10 pacientes y EE 22 pacientes). TRO fue del 16,1% Confirmado (RP 1 paciente y RP 9 pacientes). Mediana de SLP y SVG fueron 4,2 y 9,6 meses. SVG fue > en BRAF V600E nativo (12,0 vs 9,2 meses, p = 0,014) El punto final primario fue alcanzado mostrando actividad de esta combinación bevacizumab/TMZ con perfil de toxicidad favorable. Respuesta y la SVG fueron mayores en los pacientes BRAF de tipo nativo.</p>	<p>NO RAND OMIZ ADO, no controlado</p>
<p>Lian B y col²⁶ Phase II randomized trial comparing high-dose IFN-α2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. Clin Cancer Res. 2013</p>	<p>N: 189 Población: Melanoma mucoso estadio II-III luego de la cirugía Diseño: Fase II, comparando la eficacia y seguridad de altas dosis de IFN-α2b (HDI) y TMZ como tratamiento adyuvante</p>	<p>Punto final primario: sobrevida libre de recaída Punto final secundario: SVG y seguridad.</p>	<p>Enero 2007 a julio 2009</p>	<p>Randomizados a 3 grupos: Grupo A: observación (Cirugía sola). Grupo B: HDI (tratado con 15×10^6 U/m²/d IFN-α2b, seguido de 9×10^6 U IFN-α2b), y Grupo C: TMZ (200 mg/m²/d) + cisplatino (75mg/m²)</p>	<p>Mediana de seguimiento de 26,8 meses, mediana de SLE fue de 5,4 - 9,4 y 20,8 meses para el grupo A, B y C, respectivamente. Mediana de SVG estimada para el grupo A, B y C fue 21,2 - 40,4 y 48,7 meses, respectivamente. Los pacientes tratados con TMZ y cisplatino mostraron mejoras significativas en SLE (p<0,001) y la SVG (p <0,01) que los tratados con HDI o cirugía sola. Las toxicidades fueron generalmente leves a moderadas. Tanto la QT basada en TMZ y HDI son eficaces y seguros como terapias adyuvantes para el melanoma de la mucosa resecada en comparación con la observación sola. Sin embargo, HDI tiende a ser menos eficaz que QT basada en TMZ con respecto a RFS. Esquemas con TMZ y cisplatino podrían ser una opción para los pacientes con melanoma mucoso resecado.</p>	<p>3</p>

REVISIONES METANÁLISIS

	Lista de control Metodología SIGN	Puntos finales	Periodo	Ramas	Resultados	SIGN
<p>Quirt I y col²⁷ Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. Oncologist. 2007 Sep</p>	<p>Aborda una pregunta de investigación claramente definida. Dos personas seleccionaron los estudios y se utilizaron los datos allí publicados. Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura Se describe claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. Lista los estudios incluidos y excluidos.</p>	<p>TRO, SLP, SVG, QoL y seguridad.</p>	<p>Límite temporal : 1980 a 2005.</p>	<p>Bases consultadas: MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library. Términos de búsqueda: melanoma, clinical trial, random, temozolomide, temodal,</p>	<p>2 ECA fase III y 3 fase II. Además fueron revisados ensayos fase I o II que investigaran TMZ como agente único, TMZ + IFNα y TMZ + talidomida. Una comparación directa de TMZ y DTIC demostró igual eficacia para las TRO y SVG (no estadísticamente significativa). Hubo beneficio ES en SLP; la diferencia en el momento de la primera evaluación formal de la enfermedad entre las ramas puede haber contribuido a esta diferencia, ya que los pacientes</p>	<p>Aceptable (+)</p>

	<p>Proporciona las características de los estudios incluidos. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada. Se declara conflictos de intereses.</p>			<p>and temodar También comunicaciones de ASCO (American Society of Clinical Oncology Annual Meeting) desde 1996 a 2005.</p>	<p>de la rama DTIC fueron sometidos a la primera evaluación formal para la progresión de la enfermedad 2 semanas antes que los pacientes de TMZ. Un segundo estudio fase III comparando TMZ como agente único con TMZ + IFN indica una TRO significativamente > para la rama de tratamiento de combinación, pero ninguna diferencia en SVG. Además son requeridos estudios de fase III para confirmar si hay un beneficio asociado con la combinación de TMZ e IFN o talidomida.</p>	
<p>Ives NJ y col⁸ Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2621 patients.</p>	<p>Aborda una pregunta de investigación claramente definida. Dos personas seleccionaron los estudios y se utilizaron los datos allí publicados. Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura. Se describe claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. Proporciona las características de los estudios incluidos. La calidad científica de los estudios incluidos no fue evaluada y documentada. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales. No se evaluó la probabilidad de sesgo de la publicación. Se declara conflictos de interés. Sin embargo, es importante aclarar que el análisis en cuestión era algo limitado. El número de ensayos no proporcionó datos suficientes para permitir el análisis, y por lo tanto, hubo heterogeneidad significativa entre los ensayos para algunas medidas de resultado. Por otro lado, los intervalos de confianza fueron amplios para algunos ensayos, lo que redujo la confianza de los resultados. Hubo diferencias considerables en los</p>	<p>Puntos finales primarios: TRO (definida por RP y RC), duración de rta, SVG o mediana de SV y toxicidad. Puntos finales secundarios: toxicidad, tiempo a la progresión de enfermedad, QoL, SVG y tiempo al fallo del tratamiento. Toxicidad hematológica fue definida como G3 o mayor (trombocitopenia, neutropenia, o leucopenia).</p>	<p>Entre 1966 y Septiembre de 2006.</p>	<p>Bases consultadas: Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, LILACS y páginas web. Revistas médicas y presentaciones a congresos se revisaron en forma manual.</p>	<p>Criterios de inclusión: ECA que comparen bio-QT (inmunoterapia con IFNα y/o IL-2) más QT vs QT sola para el tto de melanoma estadio IV Características de los estudios incluidos. Los ECA incluidos utilizaron diferentes dosis y regímenes de DTIC, TMZ, vindesina, aranoza, cisplatino, carmustina, TMX y vinblastina solos o en diferentes combinaciones. La mayoría de agente único utilizó DTIC más IFNα; mientras que los combinados principalmente IFNα- IL-2 (DTIC + Cisplatino) Las duraciones del tratamiento fueron variables. No mencionan como seleccionaron los estudios a incluir. Evaluación de calidad: No afirman que realizaron evaluación de calidad Extracción de datos: 2 revisores independientes extrajeron los datos sobre variables dicotómicas: (TRO, SLP, SVG y toxicidad), para el cálculo de odds ratios (ORs) con IC95%. Diferencias de medianas en variables continuas fueron calculadas por ej.: duración de respuesta. Discrepancias resueltas por consenso o 3º evaluador. Método de síntesis: Mantel-Haenszel para agrupar los odd ratios de TRO y toxicidad. Diferencias de medianas para variables continuas fueron agrupadas según su peso con error standard de IC95%. Análisis de sub-grupos por tipo de inmunoterapia (IFN-α ó IFN-α + IL-2). Análisis de sensibilidad se realizó para eliminar los ECA más heterogéneos, usando el Test de heterogeneidad de χ^2 Resultados: 18 ECAs (n=2621</p>	<p>¿Cuál es su evaluación general de la calidad metodológica de esta revisión? Aceptable (+)</p>

	<p>regímenes de tratamiento entre los ensayos. En este sentido, los datos sobre las características del paciente-a edad, progresión de la enfermedad, entre otros) no eran claros ni suficientes; no había certeza si los mismos podían ser comparados entre sí.s. Tomando en cuenta las anteriores consideraciones, en particular, la falta de evaluación sobre la validez y la heterogeneidad, las conclusiones de los autores deben ser interpretados con cautela ya que pueden no ser confiables. Los autores afirman que en determinadas situaciones clínicas aumentaron las tasas de respuesta. Si bien pueden ser resultados útiles, o esto debe ser considerado junto con cualquier aumento de la toxicidad asociada al presente enfoque.</p>				<p>ptes randomizados, n=2557 analizados) fueron incluidos. El tamaño muestral de los ECAs varió de 18 a 4,05 participantes. Mediana seguimiento: 6,3 a 52 meses. TRO (18 ECA): hubo significativo mejora en TRO con bio-QT vs QT, OR 0,59 (IC95% 0,49 a 0,72). No hubo diferencias entre las bio-QT cuando se realizaron comparaciones indirectas. No hubo heterogeneidad entre los ECAs. SV: 15 ECAs bio-QT no tuvo beneficio en mortalidad vs QT. Heterogeneidad ($X^2=0.006$), pero no fue significativa luego de la remoción de los estudios heterogéneos. Toxicidad (11 ECAs): Ramas bio-QT > trombocitopenia (OR 3,03; IC95% 2,16 a 4,25) y neutropenia/leucopenia (OR 1,71 IC95% 1,25 a 2,34). Hubo heterogeneidad entre los ECAs. Sin diferencias en muertes tóxicas (12 ECAs). Duración de rta y SLP: fue analizada</p>	
<p>Sasse y col⁸⁹ Chemo-immunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma.</p>	<p>N: 2625 Criterios de selección: ECA que compararon QT y QT-inmunoterapia sin límite de edad, diagnóstico con melanoma MTS. Recopilación y análisis de datos: dos autores evaluaron de forma independiente cada estudio para determinar si cumplía con los criterios de selección predefinidos (las diferencias se resolvieron mediante discusión con el equipo de revisión) y para la selección de datos. Se declaran conflictos de interés y analizan el sesgo de la publicación.</p>	<p>Objetivo: Comparar los efectos del tratamiento con quimioterapia e inmunoterapia (QT-inmunoterapia) y QT sola en personas con melanoma maligno metastásico.</p>	<p>Sin restricción de lenguaje.</p>	<p>Estrategia de búsqueda: Cochrane Skin Group Specialised Register (14 febrero 2006), Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library Issue 3, 2005), MEDLINE (2003 a 30 enero 2006), EMBASE (2003 a 20 julio 2005) y LILACS (1982 a 20 febrero 2006). Resúmenes congresos y ensayos en marcha fueron considerados.</p>	<p>Evaluación de la calidad incluyó evaluación de diversos componentes asociados con estimaciones sesgadas del efecto del tratamiento. Siempre que fuera posible, se realiza un metanálisis de los datos extraídos con el fin de calcular el efecto del tratamiento ponderado entre los ensayos. Resultados: 18 ECAs cumplieron los criterios y fueron incluidos en el meta-análisis TRO: > en rama QT-inmunoterapia vs QT. Sin traducción en SVG. No se encontraron diferencias en SVG para añadir inmunoterapia a la QT en el tratamiento sistémico del melanoma MTS, con un HR= 0,89 (IC95% 0,72-1,11, p= 0,31). Seguridad: se encontró > toxicidad hematológica y no hematológica en ptes tratados con QT- inmunoterapia. Conclusiones No hallaron evidencia clara del beneficio en supervivencia de añadir inmunoterapia a la QT con enfermedad MTS.</p>	<p>¿Cuál es su evaluación general de la calidad metodológica de esta revisión? Alta calidad (++)</p>

					Además el uso de la inmunoterapia y la quimioterapia combinadas sólo debe hacerse en el contexto de ensayos clínicos.	
<p>Lui P, Cashin R y col⁴⁰ Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. Cancer Treatment Reviews 2007</p>	<p>N: 48 ECA se incluyeron (7.135 pacientes). MA Calidad de los ensayos fue deficiente. Solamente 11 ensayos informaron métodos adecuados de asignación al azar. 2 ECA describieron adecuadamente el ciego. 19 ECA reportaron cálculos del tamaño de muestra. < 60% de los ECA proporcionó detalles sobre el número de pacientes perdidos durante el seguimiento.</p>				<p>Monoterapia con DTIC (23 ECA, 3.356 pacientes): TRO fue > con DTIC monoterapia que otros tratamientos (odds ratio 1,31 IC95% 1,06 a 1,61). No hubo evidencia de estadística heterogeneidad ($I^2 = 10,7\%$, $p = 0,32$). No hubo diferencia entre monoterapia con DTIC y sin DTIC (odds ratio 1,10; IC del 95%: 0,74 a 1,63; basado en 7 ECA). Terapia adjunta (co-administración de DTIC + un fármaco adicional) fue más efectiva que la DTIC sola (OR = 1,40; IC95% 1,10, 1,79; basadas en 16 ECA). Los IFN más DTIC fue ES más eficaz que la DTIC sola (OR 1,69 IC95% 1,07-2,68; basado en 6 ECA). La mediana de duración de la SV no fue diferente entre las ramas (prueba de Mann-Whitney, $z = 1.18$, $p = 0.24$). La terapia de combinación DTIC (25 ECA, 3.779 pacientes): Ninguno de los ECAs individuales informó diferencias ES en TRO entre la terapia de combinación y otros tratamientos. DTIC +IFN resultó ser más eficaz que los regímenes similares sin IFN (OR 1,57; IC95% 1,15-2.15), pero la mediana de SV no difirieron (prueba de Mann-Whitney, $Z = 1,06$, $p = 0,92$). Allí hubo beneficios adicionales de IL-2 cuando se añade a regímenes incluyendo IFN (OR = 0,83 IC95% 0,58-1,19; basado en 3 ECA). Eventos adversos: Todos menos 2 ECA informaron eventos adversos, pero sólo la mitad de ellos eran extraíble usando datos normalizados de toxicidad de OMS. DTIC fue generalmente bien tolerado. Los principales efectos adversos fueron a náuseas y vómitos. Alopecia, mielosupresión y fatiga fueron mínimos. A > número de agentes, > número y gravedad de los eventos adversos.</p>	Alta
<p>Fatemeh Teimouri y col⁴² Efficacy and side effects of dacarbazine in comparison with temozolomide in the treatment of malignant melanoma: a</p>	<p>Revisión sistemática y exhaustiva de la literatura se llevó a cabo hasta 2012, de forma tal que se pudiera recopilar y revisar todos los ensayos clínicos aleatorios que comparaban el uso de</p>	<p>Objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y los efectos secundarios de la dacarbazina con los de temozolomida a través de un</p>			<p>Tres de cabeza a cabeza ECAs que incluyeron 1.314 pacientes cumplieron con los criterios y fueron incluidos. Comparativa de TMZ con DTIC produjo un riesgo relativo (RR) no significativo de 0,83 (IC95%= 0,26 a 2,64; $p = 0,76$) para respuesta completa, un RR no significativo 1,05 (IC95% 0,85 a</p>	

DRUGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA CUTÁNEO

<p>meta-analysis consisting of 1314 patients. Melanoma Res. Melanoma Res 2013</p>	<p>dacarbazina con la de temozolomida en el tratamiento del melanoma maligno. Revisa dacarbazina y temozolamida</p>	<p>meta-análisis.</p>		<p>1,3 P= 0,65) para EE y un RR no significativo 2,64 (IC95% = 0,97 a 1,36, P = 0,11) para la tasa de control de la enfermedad. El RR para efectos secundarios hematológicos y no hematológicos, como anemia, neutropenia y trombocitopenia, de TMZ en comparación con DTIC en ptes con melanoma fue significativo en todos los casos, pero el RR para linfopenia de TMZ en comparación con DTIC fue 3,79 (IC95 1,38 a 10,39%, P= 0,01). Aunque es más fácil de administrar la medicación oral, de acuerdo con los resultados, no hay ninguna diferencia significativa en la eficacia y los efectos secundarios de estos dos fármacos. Debido al alto costo del tratamiento con TMZ y la > prevalencia de linfopenia con el uso de TMZ, se sugiere el uso de DTIC como el tratamiento de primera elección para el melanoma maligno.</p>	
<p>Palathinkal DM y col⁴² Current systemic therapies for melanoma. Dermatol Surg. 2014</p>	<p>Revisión de la literatura sobre tratamientos sistémicos para el melanoma MTS. Palabras clave incluyen "melanoma avanzado", "terapia sistémica" y "terapia adyuvante", con un enfoque particular en los últimos 20 años. 6 medicamentos están aprobados por FDA para la enfermedad MTS: DTIC, IL-2, vemurafenib, ipilimumab, dabrafenib y trametinib.</p>	<p>OBJETIVO:Revisión de al médico asistencial sobre las diferencias en eficacia, efectos adversos y el costo de las terapias sistémicas disponibles en el tratamiento del melanoma.</p>		<p>Antes de 2011, DTIC e IL-2 eran las únicas terapias aprobadas por FDA para melanoma MTS, El IFN-α es el único agente aprobado para el tratamiento adyuvante. Los nuevos agentes vemurafenib, ipilimumab, dabrafenib y trametinib son los primeros que han mejorado la SVG en estudios de fase III en comparación con otras terapias sistémicas.</p> <p>CONCLUSIÓN: A pesar de los nuevos avances, sigue existiendo una necesidad significativa de mejores terapias con > eficacia a largo plazo y < toxicidad.</p>	
EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS					
<p>Hillner BE y col⁴³ Post hoc economic analysis of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of advanced metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2000</p>	<p>ETS. Se examinaron 2 tratamientos farmacológicos para el cuidado paliativo de ptes con melanoma MTS avanzado. Los 2 tratamientos fueron DTIC EV como agente único y TMZ oral. DTIC se administró EV una vez al día durante 5 días, a una dosis inicial de 250mg/m²/d, c/21 días. TMZ se administró por VO una vez al día x 5 días, dosis inicial: 200 mg/m²/día, y se</p>	<p>Se espera determinar las posibles consecuencias económicas resultantes de TMZ en comparación con DTIC EV para melanoma metastásico. Pacientes y métodos: se realizó un análisis costo-efectividad (CE) utilizando los cocientes de riesgos (CR) del estudio de fase III (Schering 195-018 publicado por Middleton y col, 2000) comparando TMZ 200 mg/m²/día por vía oral durante 5 días cada 28 días con DTIC 250 mg/m²/d IV durante 5 días cada 21 días. Los análisis de sensibilidad evalúan un rango de eficacia de TMZ, los costos—médicos y no médicos directos - y el esquema de DTIC (fraccionado o única dosis).</p> <p>RESULTADOS: el ensayo demostró una tendencia general a favor de la SVG TMZ; mediana del tiempo de supervivencia de los pacientes tratados con DTIC y TMZ fueron 6,4 y 7,7 meses, respectivamente (HR= 1,18; IC95% 0,92-1,52; intención de tratar, P= 0,20). El incremento medio de SVG de TMZ sobre DTIC fue de 1,1 meses. Los costes medios proyectados por paciente fueron mayores con TMZ que DTIC (\$6902 vs 3697 dólares, respectivamente). El incremento relación CE utilizando TMZ era \$36990 por año de vida o \$101 por día de vida ganado. IC95% CE relación varió de -\$65180 (DTIC es más efectiva) a \$18670 por año de vida ganado. Las relaciones de la CE disminuyeron 50% si se incluyeran los costos no médicos directos y el aumento de 50% si la eficacia del DTIC se mantuvo sin cambios si se administra como una sola dosis diaria. El 60% de las simulaciones encontró TMZ con un umbral CE de menos de \$50000 por año de vida ganado.</p>			

	repitió c/28 días.	CONCLUSIÓN: Aunque la eficacia de TMZ vs DTIC no fue estadísticamente significativa, su CE incrementales asociados sería comparable con muchas intervenciones. TMZ para el melanoma MTS ilustra la tensión de confrontar proveedores que eligen entre agentes similares que difieren marcadamente en comodidad y costos.
UpToDate Cytotoxic chemotherapy for metastatic melanoma Jeffrey A Sosman, MD y col⁴⁴ Literature review current through: Mar 2015. This topic last updated: Nov 04, 2014.		La TMZ se ha comparado con DTIC en 2 ECA. En un ECA fase III que incluyó 305 pacientes con MCM, el tratamiento con TMZ se asoció con mejorías NS en SVG y SLP en comparación con DTIC (mediana de 7,7 frente a 6,4 meses y 1,9 meses frente a 1,5 meses, respectivamente) (Middleton y col 2000). Del mismo modo, en un estudio realizado por la EORTC por Patel y col en 859 pacientes con MCM, no hubo diferencia en la SVG o SLP (mediana 9,1 vs 9,4 meses y 2,3 vs 2,2 meses, respectivamente). Diversos enfoques experimentales para mejorar la actividad de la TMZ no han tenido éxito y los datos clínicos no han sido lo suficientemente convincente para lograr que la US Food and Drug Administration (FDA) apruebe este tratamiento para el melanoma metastásico. Combinaciones con DTIC o TMZ: La actividad como agente único de DTIC y su análogo (TMZ) llevaron a su uso en combinación con una variedad de otros agentes. Los estudios iniciales sugirieron que tales combinaciones pueden aumentar la TRO y posiblemente la SVG en comparación con DTIC agente único o TMZ ^{45 46 47 48 49 50} . Sin embargo, los ensayos fase III no han confirmado una ventaja de SVG en comparación con DTIC agente único o TMZ. La falta de mejoría en la SVG se ilustra con los resultados de un ensayo multicéntrico en el que 240 pacientes fueron asignados al azar a la DTIC o una combinación de cisplatino, DTIC, carmustina y tamoxifeno (CBDT) ⁵¹ . Aunque la tasa de respuesta con la combinación de drogas (CBDT) mejoró marginalmente (19 vs 10% en comparación con DTIC solo, p= 0,09), la mediana de SVG fue de 7 meses en ambas ramas de tratamiento. Toxicidad -mielosupresión, náuseas, vómitos, fatiga) - fue más severa con el régimen de combinación.
NCCN v3.2015		En situaciones en que los ensayos clínicos o las nuevas drogas no se encuentren disponibles se pueden utilizar agentes citotóxicos como dacarbazina (DTIC), temozolomida, taxanos, fotemustina, derivados de platino, citoquinas (IFN, IL-2) o sus combinaciones. DTIC todavía se considera un fármaco de referencia en esta situación. En la enfermedad metastásica agresiva, la poliquimioterapia basada en paclitaxel + carboplatino o cisplatino, vindesina + DTIC producen tasas de respuesta parcial y EE en un número significativo de pacientes. A pesar de una mejor tasa de control inicial, no se ha demostrado ningún beneficio en la SVG con poliquimioterapia en comparación con mono-quimioterapia, y por lo tanto, no se ha establecido una terapia de 1ª línea. A pesar de un ligero aumento en la SLP, la terapia de bevacizumab se utiliza muy poco en el melanoma metastásico. En casos seleccionados con buen estado general y manifestaciones tumorales aisladas, la cirugía de las metástasis viscerales puede ser una opción apropiada. En principio, el objetivo es resecciones Ro en dichos pacientes. La radioterapia paliativa debe ser considerada, especialmente para metástasis óseas localizadas y dolorosas o cerebral sintomática. La irradiación estereotáctica es preferible en el caso de oligo-metástasis cerebrales. En general, los pacientes con melanoma en estadio IV deben ser tratados en el marco de un comité de tumores interdisciplinario en los centros con amplia experiencia en esta enfermedad.

La mayoría de los pacientes con enfermedad en estadio IV requieren tratamiento sistémico. Para los pacientes con melanoma metastásico extra-craneal, la quimioterapia citotóxica históricamente fue utilizada en pacientes que no eran candidatos para la terapia con altas dosis de interleuquina-2 (IL-2), aunque este enfoque no ha demostrado mejorar la supervivencia. Sin embargo, con el desarrollo de nuevos métodos de inmunoterapia y terapia dirigida para los tumores BRAF mutado, la quimioterapia está generalmente limitada a segunda o tercera línea.

Esta revisión abarca el papel de la quimioterapia citotóxica administrada como agente único, en los regímenes de quimioterapia de combinación o en combinación con agentes biológicos (IL-2, interferón alfa [IFNa]).

... Quimioterapia

Temozolamida

Temozolamida es un análogo de la dacarbazina que es químicamente degradado a pH fisiológico a MTIC, el metabolito activo de la dacarbazina⁵². En contraste con dacarbazina, temozolomida no requiere activación metabólica. Temozolomida se absorbe por vía oral, no así dacarbazina. Ambas atraviesan la barrera hematoencefálica con lo que se puede tener alguna actividad en las metástasis cerebrales.

Análisis de la evidencia:

Conclusiones sobre temozolamida

La quimioterapia citotóxica no tiene un papel establecido en el manejo inicial de los pacientes con melanoma avanzado. Sin embargo, conserva un papel como terapia para los pacientes cuya enfermedad no puede ser controlada con inmunoterapia o agentes dirigidos, es decir en segunda o posteriores líneas de tratamiento. Aunque la quimioterapia no ha demostrado aumentar la supervivencia global, los regímenes de combinación y su versión de un agente solo se han asociado a respuestas objetivas en algunos pacientes.

La quimioterapia para melanoma metastásico sigue ofreciendo resultados pobres. El tiempo medio de supervivencia es de 6 a 9 meses, dependiendo del volumen y la ubicación de la enfermedad en el momento de la recurrencia del tumor. No ha mejorado significativamente en las últimas décadas con los regímenes de quimioterapia actualmente disponibles.

El agente quimioterápico más ampliamente usado para el tratamiento de melanoma avanzado es dacarbazina y su pro-droga temozolamida. Otros agentes que han mostrado actividad incluyen nitrosorueas, platinos, alcaloides de la vinca y taxanos.

Dacarbazina (DTIC), que ha sido utilizada por décadas como terapia estándar, tiene tasas de respuesta que oscilan entre 9,8% y 12% en estudios fase III (Ver Middleton y col y Patel en la tabla). En ambos estudios (Middleton y col, 2000 y Patel de EORTC) temozolomida mostró ser al menos tan eficaz como dacarbazina en la dosificación convencional, con el beneficio adicional que puede cruzar la barrera H-E y su administración por vía oral. Aunque con mayor incidencia de eventos adversos, particularmente linfopenia, con riesgo relativo de 3,79 (IC 95% 1,38 a 10,39%, P= 0,01) evaluado en la revisión sistemática de Teimouri y col, 2013. En conclusión temozolamida es tan eficaz como dacarbazina, aunque con mayor toxicidad y mayor costo, por lo que no ha desplazado al estándar de cuidado de quimioterapia (dacarbazina).

No existen ensayos aleatorios que han establecido la superioridad de la quimioterapia de combinación o bioquimioterapia en comparación con dacarbazina agente único o temozolomida en pacientes con melanoma metastásico. Sin embargo, los regímenes de combinación pueden tener algún rol en pacientes cuya enfermedad ya no se puede controlar con la inmunoterapia y / o terapia dirigida.

La actividad como agente único de dacarbazina, y temozolomida como su análogo, llevaron al uso en combinación con una variedad de otros agentes. Los estudios iniciales sugirieron que tales combinaciones pueden aumentar la tasa de respuesta, y posiblemente la supervivencia, en comparación con dacarbazina como agente único o temozolomida.

Sin embargo, los ensayos de fase III no han confirmado una ventaja en supervivencia en comparación con dacarbazina como agente único o temozolomida. La ausencia de resultados en la mejora en supervivencia

se ilustra en un ensayo multicéntrico realizado en 240 pacientes asignados al azar para tratamiento con dacarbazina o una combinación de cisplatino, dacarbazina, carmustina, y el tamoxifeno (CDBT) (Chapman y col, Dartmouth no incluido en las tablas). Aunque la tasa de respuesta con CDBT mejoró marginalmente (19% versus 10% en comparación con DTIC; $p=0,09$), la mediana de supervivencia fue de siete meses en ambas ramas del tratamiento. La toxicidad- mielosupresión, náuseas, vómitos y fatiga - fue más severa con el régimen de combinación.

La calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) es un punto crucial en la evaluación de los tratamientos que han tenido limitado beneficio en supervivencia. Estas evaluaciones ayudan a garantizar que los pacientes no están sacrificando la calidad por la cantidad de vida. Los actuales tratamientos para el melanoma metastásico son principalmente paliativos.

Recomendación temozolamida

Se recomienda la temozolamida o la dacarbazina para el tratamiento del melanoma avanzado metastásico en pacientes con PS 0-2, enfermedad medible (sin RT en sitio medible), luego del fracaso de inmunoterapia o terapias dirigidas. En cuanto a primera línea de tratamiento, cuando no se encuentren disponibles ensayos clínicos, ni terapias dirigidas o cuando el objetivo sea la tasa de respuesta objetiva.

Recomendación Nivel 2C : recomendación débil, de calidad de evidencia moderada.

Durante la reunión presencial se aclaró que cuando se menciona el uso de quimioterapia con monodroga, ninguno de ellos utiliza temozolamida. La droga estándar es la dacarbazina. Por acuerdo de expertos, se recomienda no utilizarla para el tratamiento de esta patología salvo casos excepcionales.

Terapias dirigidas contra un blanco molecular

Entre un 40 y un 60% de los melanomas cutáneos son portadores de la mutación BRAF V600, la cual produce un aumento de la señalización intracelular. Esta condición determina un crecimiento celular descontrolado aún en ausencia de factores de crecimiento.

Aproximadamente el 90% de estas mutaciones resultan en la sustitución de ácido glutámico por valina en el codón 600 (BRAF V600E), aunque se conocen otras mutaciones. Por ejemplo: BRAF V600K y BRAF V600R.

Dabrafenib y vemurafenib son inhibidores de las quinasas BRAF que inactivan a la proteína BRAF V600. En relación al mecanismo de acción dabrafenib es un inhibidor más selectivo de BRAF V600E cuando se lo compara con vemurafenib.

La efectividad de dabrafenib y vemurafenib pareciera ser similar y comparten toxicidad de clase. Sin embargo, existen diferencias en relación a determinados efectos adversos. Se reportó mayor incidencia de fotosensibilidad con vemurafenib, en tanto que mayor incidencia de hipertermia con dabrafenib. No existen estudios que comparen ambas drogas de manera directa.

El comparador utilizado en los ECAs realizados fue dacarbazina, agente quimioterápico considerado el tratamiento estándar hasta ese momento.

Antes de comenzar el tratamiento se debe confirmar que los pacientes tienen la mutación positiva BRAF V600 en el tumor mediante la realización de un test validado. Se considera test positivo (BRAF +) a la presencia de mutación.

Los métodos aprobados por la agencia regulatoria de los Estados Unidos (FDA) para el diagnóstico de la mutación son el Test Cobas y el denominado THxID.

Respecto del test de Cobas® 4800 cabe mencionar que fue aprobado por FDA en el año 2011 para diagnóstico de la mutación BRAF V600. Esta prueba evalúa si la mutación está presente en el ADN aislado de una muestra de tejido tumoral. Se diseñó para detectar la alta sensibilidad de la mutación predominante en BRAF V600E. También puede reconocer otras mutaciones: BRAF V600D y V600K aunque con menor sensibilidad.

Vemurafenib

La tecnología: osis: 960mg 2 veces por día.

Análisis de la evidencia:

RANDOMIZADOS FASE II- III						
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados	JADAD
<p>Chapman P y Col⁵³ Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation N Engl J Med. 2011 BRIM 3 1° LINEA</p>	<p>N: 675 Población: Pacientes con diagnóstico de melanoma irsecable, sin tratamiento previo, Estadio IIC o estadio IV portadores de la Mutación BRAF V600E diagnosticada mediante el test validado de reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (Test de Cobas® 4800 para la mutación BRAF V600). Se incluyeron 20 ptes sin la mutación BRAF V600 E (19 V600K y 1 V600D). Criterios de inclusión: ≥18 años, expectativa de vida ≥ 3 meses, PS 0-1 y funciones hematológica, hepática, y renal adecuadas. Criterios de exclusión: antecedentes de cáncer dentro de los últimos 5 años (excepto para carcinoma basal o escamoso de la piel o carcinoma del cuello uterino) o MTS en SNC, a menos que haya sido definitivamente tratada hace más de 3 meses sin progresión ni requerimiento de tratamiento GCC continuo. El tratamiento concomitante con cualquier otra terapia contra el cáncer no se le permitió. Los ptes fueron estratificados según: estadio (IIC, M1a, M1b, o M1c), PS 0 ó 1, región geográfica (América</p>	<p>Primarios: SVG y SLP. Secundarios: TRO, duración de la respuesta tiempo a la respuesta y seguridad.</p>	<p>Enero 2010 y diciembre 2010</p>	<p>Rama experimental: (337 pacientes) vemurafenib 960 mg 2 veces por día V.O. Rama control: (338 pacientes) DTIC 1000 mg/m² EV cada 3 semanas. 1:1</p>	<p>12/10 SVG (672 pacientes) SVG, análisis interino (después de 98 muertes) Disminución 63% del riesgo de muerte. P <0,001 HR de muerte: Vemurafenib: 0.37 (IC 95% 0,26 a 0,55; P<0,001) En el análisis de subgrupos también se observó beneficio en la SV del grupo tratado con Vemurafenib. SVG a los 6 meses: Vemurafenib 84% (IC95% 78-89). DTIC 64% (IC95% 56-73) SLP (549 pacientes). Disminución 74% del riesgo de progresión tumoral en relación con DTIC. HR para progresión: Vemurafenib: 0,26 (IC 95% 0,20-0,33; P<0,001). Mediana de SLP: DTIC 1,6 meses Vemurafenib 5,3 meses. En los subgrupos analizados también se observó una SLP superior en la rama Vemurafenib. TRO (439 pacientes) Vemurafenib 48% (IC95% 42-55) Mediana de tiempo a la respuesta: 1,45 meses. TRO. Dacarbazina 5% (IC95% 3 a 9) Mediana del tiempo a la respuesta: 2,7 meses. La TRO fue estadísticamente diferente entre ambas ramas (P<0,001). En enero 2011 se permitió a los ptes en el grupo DTIC cruzarse a rama vemurafenib. EA G2 y G3 reportados en más del 5% de los ptes: Vemurafenib/ dacarbazina Artralgias: G2 18%/<1%; G3 3%/ <1% Rash: G2 10%/ 0%; G3 8%/ 0% Astenia: G2 11%/12%; G3 2%/2% Ca cutáneo células escamosas: G3 12%/<1%</p>	<p>Abierto. JADAD 3</p>

DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA CUTÁNEO

	<p>del Norte, Europa Occidental, Australia o Nueva Zelanda, u otra región), y LDH (normal o elevada). Mediana de edad vemurafenib: 56 años Mediana de edad dacarbazina: 52 años Diseño: ECA, Fase 3, multicéntrico y abierto. Mediana de seguimiento (análisis interino): DTIC 2,3m Vemurafenib: 3,8m</p>				<p><u>Querato-acantoma:</u> G2 2%/0%; G3 6%/0% <u>Nauseas:</u> G2 7%/11%; G3 1%/2% <u>Alopecia:</u> G2 8%/0% <u>Prurito:</u> G2 6%/0%; G3 1%/0% <u>Hiperqueratosis:</u> G2 5%/0% G3 1%/0% <u>Diarrea:</u> G2 5%/1% G3 <1%/<1% <u>Cefalea:</u> G2 4%/2%; G3 <1%/0% <u>Vómitos:</u> G2 3%/5%; G3 1%/1% <u>Neutropenia:</u> G2 <1%/1%; G3 0%/5%; G4 <1%/3%; G5 0%/<1%</p>	
<p>Chapman y col.⁵⁴ 2012 Abstract Journal of Clinical Oncology, 2012 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 30, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2012: 8502 © 2012 American Society of Clinical Oncology Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma.</p>	<p>BRIM 3 Mediana de seguimiento: Vemura: 10,5 meses Dacarbazina: 8,4 meses 334 muertes.</p>	<p>SVG</p>			<p>Mediana de seguimiento: 6.2 meses y 199 muertes 3/11 (15% de los Ptes en la rama DTIC cruzaron a la rama vemurafenib) HR de muerte censurado: 0.44 (IC 95% 0,33–0,59) a favor de vemurafenib, mediana de SVG para vemura no alcanzado. 10/11 (24% de los ptes en la rama DTIC cruzaron a la rama vemurafenib) Noviembre 2011 Mediana de seguimiento: vemurafenib: 10,5 meses Dacarbazina: 8,4 meses 334 muertes. Mediana SVG Vemurafenib: 13,2 meses (IC95% 12-15). DTIC: 9,6 meses (IC95% 7,9 -11,8) SVG 12 meses Vemurafenib: 55% DTIC: 43% HR de muerte censurado: 0,62 (IC95% 0,49-0,77) a favor de vemurafenib. 13% ptes de la rama vemurafenib y 19% de la rama DTIC recibieron ipilimumab después de la progresión.</p>	
<p>McArthur y col⁵⁵ 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 Lancet Oncol. 2014.</p>	<p>BRIM 3 Mediana de seguimiento: Vemurafenib: 12,5 meses Dacarbazina: 9,5 meses</p>	<p>SVG</p>			<p>02/12 SVG (datos censurados al entrecruzamiento): Mediana SVG: Vemurafenib: 13,6 meses DTIC: 9,7 meses HR de muerte: 0,70 (IC95% 0,57-0,87); P=0,0008 Análisis de sensibilidad para evaluar el efecto del entrecruzamiento mostró un rango de HR entre 0,65 a 0,73 en favor de vemurafenib. SVG a los 12 meses: Vemurafenib: 56% DTIC: 44% Análisis por ITT de los tiempos de SV sin tener en cuenta el entrecruzamiento: HR: 0,76 (IC95% 0,63-0,93) P= 0,0068 SLP: Mediana SLP (datos censurados al entrecruzamiento): Vemurafenib: 6,9 meses (IC95% 6,1-7)</p>	

DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA CUTÁNEO

					<p>DTIC: 1,6 meses (IC95% 1,6-2,1); HR 0,38 (IC95% 0,32-0,46; p< 0,0001).</p> <p>SVG y SLP fueron significativamente < en el subgrupo con LDH aumentada.</p> <p>SLP y SVG sin censura en el entrecruzamiento:</p> <p>SVG: HR 0,76 (IC95% 0,63-0,93) P= 0,0068.</p> <p>SLP a los 18 meses: Vemurafenib: 14%. DTIC: 6%</p> <p>SVG a los 18 meses: Vemurafenib:39 %. DTIC: 34 %</p> <p>TRO: Vemurafenib: 57%. DTIC: 9%</p> <p>Ptes portadores de la mutación BRAF V600E (598, 91%):</p> <p>Mediana SV: Vemurafenib 13,3 meses (IC 95% 11,9-14,9). DTIC 10 meses (8-14) HR 0,75 (IC95% 0,60-0,93); p=0,0085.</p> <p>Mediana SLP: Vemurafenib 6,9 meses (IC95% 6,2-7,0). DTIC 1,6 meses (IC95% 1,6-2,1) HR 0,39 (IC95% 0,33-0,47); p<0,0001.</p> <p>BRAFV600K (57 pacientes 9%)</p> <p>Mediana SVG: Vemurafenib: 14,5 meses (IC95% 11,2-no estimable). DTIC: 7,6 meses (6,1-16,6). HR 0,43 (IC95% 0,21-0,90) p=0,024</p> <p>Mediana SLP: Vemurafenib: 5,9 meses (IC95% 4,4-9). DTIC: 1,7 meses (IC95% 1,4-2,9) HR: 0,30 (IC95% 0,16-0,56); p<0,0001.</p> <p>Mediana de tiempo a la respuesta de vemurafenib:</p> <p>BRAFV600E: 1,4 meses BRAFV600K: 1,4 meses</p> <p>Mediana de tiempo a la rta en ptes que cruzaron a la rama vemurafenib fue de 3 meses.</p> <p>EA: Vemura (N: 337)/ DTIC (N: 287)</p> <p><u>Artralgias</u> G1-2 50%/3%; G3 6%/1%</p> <p><u>Rash</u> G1-2 32%/2%; G3 9%/0%</p> <p><u>Astenia:</u> G1-2 43%/33%; G3 3%/2%</p> <p><u>Fotosensibilidad:</u> G1-2 37%/5%; G3 4%/0%</p> <p>Aumento enzimas hepáticas: G1-2 25%/6%; G3 10%/2%; G4 1%/0%</p> <p><u>Carcinoma células escamosas:</u> G1-2 0; G3 19%/<1%</p> <p><u>Queratoacantoma:</u> G1-2 <1%/0%; G3 10%/<1%</p> <p><u>Papiloma cutáneo:</u> G1-2 28%/<1%; G3 <1%/0%</p> <p><u>Nauseas:</u> G1-2 36%/43%; G3 2%/2%</p> <p><u>Neutropenia:</u> G1-2 <1%/8% G3 0%/6%; G4 <1%/3%</p> <p><u>Nuevo melanoma:</u> G1-2 <1%/0%; G3 2%/0%</p>
Sosman y col. 2012 ⁵⁶ Survival in BRAF	N: 132 Población: pacientes	Primario: TRO	Octubre 2009-	Vemurafeni b: 960 mg	TRO: 53% (IC95% 44- 62) Mediana de duración de la

DRUGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA CUTÁNEO

<p>V600–Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib.</p> <p>1 rama 2 línea</p> <p>BRIM 2</p>	<p>portadores de la mutación BRAF V600 previamente tratados para melanoma MTS. Melanoma estadio IV post tratamiento sistémico para cáncer avanzado (interleuquina 2, QT estándar o anti-CTLA4 therapy 7 pacietes) PS 0-1. MTS cerebrales controladas por al menos 3 meses post tratamiento local. Sin otros canceres invasivos los 5 años previos al reclutamiento. Función hematológica, hepática y renal adecuada.</p> <p>Diseño: Fase 2, multicéntrico. 1 RAMA</p>	<p>Duración de la respuesta SLP Secundario: Mediana SVG EA</p>	<p>marzo 2010 Punto de corte, datos de eficacia: 1/7/11 Mediana de seguimiento: 12.9 meses Datos de seguridad: 31/1/11 Mediana de seguimiento: 10.4 meses</p>	<p>V.O 2 por día.</p>	<p>respuesta: 6,7 meses (IC95% 5,6-8,6) Mediana SLP: 6,8 meses (IC95% 5,6-8,1) Mediana de SVG: 15,9 meses (IC95% 11,6 a 18,3) EA Total: Cualquier grado: 98%, G3 60%, G4 4% Artralgias Cualquier grado 59%, G3 6%. Rash Cualquier grado 52%, G3 7%. Fotosensibilidad Cualquier grado 52%, G3 3%. Fatiga Cualquier grado 42%, G3 2%. Alopecia Cualquier grado 6%. Prurito Cualquier grado 29%, G3 2%. Papiloma cutáneo Cualquier grado 29%. Carcinoma células escamosas o querato-acantoma: Cualquier grado 26%, G4 26%. Nauseas cualquier grado 23%, G3 2%. Aumento enzimas hepáticas Cualquier grado 17%, G3 6%, G4 3%. Neuropatía periférica Cualquier grado 10%, G3 1%. Eritrodisestesia palmo plantar Cualquier grado 10%, G3 2%. Parálisis facial Cualquier grado 2%, G3 1%. Hiperuricemia Cualquier grado 2%, G3 1%. Oclusión vena retina cualquier grado 1%, G3 1%. Delirio Cualquier grado 1% G3 1%</p>	
---	--	--	---	-----------------------	---	--

EVALUACION DE TECNOLOGIAS

<p>FDA 2011</p>		<p>Zelboraf™ es un inhibidor de quinasa indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAFV600E detectado mediante el test aprobado por la FDA. Dosis recomendada: 960 mg por vía oral dos veces al día. Administrar Zelboraf aproximadamente 12 horas de diferencia. La aparición de EA puede requerir disminución de la dosis o interrupción del tratamiento. No se recomiendan reducciones de dosis por debajo de 480 mg dos veces al día.</p>
<p>NICE 2012⁵⁷</p> <p>Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma</p>		<p>Vemurafenib se recomienda como una opción para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de melanoma no reseccable o metastásico portadores de la mutación BRAF V600 sólo si se accede con descuento. Análisis de costo-efectividad de vemurafenib en comparación con DTIC. Costo-efectividad del fabricante fue de £ 51.800 por QALY ganado cuando se utilizó el método RPSFT para ajustar los datos de corte de febrero de 2012 (BRIM-3) y £ 44.400 al utilizar los datos de los ensayos Bedikian para representar la rama DTIC. El Comité evaluador llegó a la conclusión de que el ICER más plausible era en el rango de £ 44.000 a £ 51.800 por QALY ganado. El Comité concluyó que el tratamiento con vemurafenib tuvo un aceptable perfil de eventos adversos en comparación con los beneficios potenciales. El fabricante de vemurafenib ha acordado un plan de acceso de los pacientes con el Departamento de Salud en el que se ofrece un descuento confidencial sobre el precio de lista de vemurafenib. El Comité evaluador consideró que vemurafenib cumple con los criterios para ser considerado un tratamiento que extiende el fin de la vida ya que ofrece una extensión de al menos un período adicional de 3 meses, en comparación con el tratamiento actual. El número de personas elegibles para el tratamiento con vemurafenib no llegan a 1.000 por año en Inglaterra y Gales.</p>
<p>EMA 2012⁵⁸</p>		<p>Vemurafenib está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no reseccable o metastásico BRAF V600 positivo confirmado por una prueba</p>

	<p>validada.</p> <p><u>Dosis recomendada:</u> 960 mg dos veces al día. Vemurafenib se puede tomar con o sin comida, pero el consumo constante de las dosis diarias con el estómago vacío debe evitarse.</p> <p>El tratamiento con vemurafenib debe continuar hasta progresión de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad inaceptable.</p> <p>Si se olvida una dosis, se puede tomar hasta 4 horas antes de la siguiente para mantener el régimen de dos ingestas diarias. Ambas dosis no deben tomarse al mismo tiempo.</p> <p>Precauciones:</p> <p><u>Reacciones de hipersensibilidad:</u> se han reportado reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia. En aquellos pacientes que experimentan este tipo de reacciones el tratamiento con esta droga deberá interrumpirse en forma permanente.</p> <p><u>Reacciones dermatológicas:</u> reacciones dermatológicas graves han sido reportadas en pacientes tratados con vemurafenib. En los aquellos pacientes que manifiesten éstos síntomas, el tratamiento con vemurafenib deberá interrumpirse en forma permanente.</p> <p><u>Prolongación del intervalo QT:</u> puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. El tratamiento con vemurafenib no está recomendado en pacientes con alteraciones hidroelectrolíticas, síndrome de QT largo o que estén tomando medicamentos que prolongan el intervalo QT.</p> <p><u>Electrocardiograma (ECG)</u> y electrolitos deben controlarse antes del tratamiento con vemurafenib, después de un mes de tratamiento y después de la modificación de la dosis. Si durante el tratamiento el QTc excede 500 ms, debe interrumpirse temporalmente. Se deberán corregir las alteraciones electrolíticas y los factores de riesgo cardíacos que puedan producir prolongación del intervalo QT. Se podrá reiniciar el tratamiento una vez que el QTc disminuya por debajo de 500 ms; en dosis más bajas.</p> <p><u>Reacciones oftalmológicas:</u> Se han reportado reacciones oftalmológicas graves, incluyendo uveítis, iritis y la oclusión venosa de la retina. Se recomienda el control oftalmológico.</p> <p>Carcinoma cutáneo espinocelular (queratoacantoma o subtipo queratoacantoma mixto): han sido reportados en pacientes tratados con vemurafenib. Se recomienda que todos los pacientes reciban una evaluación dermatológica antes de iniciar la terapia, así como el monitoreo durante y una vez finalizado el tratamiento.. Cualquiera de las lesiones cutáneas consideradas sospechosas deberán ser extirpadas y enviadas para su evaluación dermatopatológica. Los pacientes deben ser instruidos para informar a sus médicos sobre la ocurrencia de cualquier cambio en la piel.</p> <p>Carcinoma de células escamosas no cutáneas: los pacientes deben someterse a un examen de cabeza y cuello antes de iniciar el tratamiento, cada 3 meses durante el tratamiento y una vez finalizado el mismo. Asimismo, los pacientes deberán realizarse una tomografía computarizada de tórax, antes del tratamiento y cada 6 meses.</p> <p>Exámenes anales y exámenes pélvicos (para mujeres) se recomiendan antes y al final del tratamiento o cuando se considere clínicamente indicados.</p> <p><u>Nuevo melanoma primario:</u> nuevos melanomas primarios han sido reportados en ensayos clínicos. Los casos fueron manejados con la escisión, y los pacientes continuaron el tratamiento sin ajuste de dosis. Debe realizarse el monitoreo de las lesiones de la piel.</p> <p>Otras malignidades: Vemurafenib puede causar la progresión de los cánceres asociados con mutaciones RAS.</p> <p><u>Lesión hepática:</u> el daño hepático, incluyendo casos de lesiones hepáticas graves, se ha reportado con vemurafenib. Las enzimas hepáticas (transaminasas y fosfatasa alcalina) y bilirrubina deben ser controladas antes de iniciar el tratamiento, así como en forma mensual durante el tratamiento.. Las anomalías de laboratorio deberán ser manejadas con reducción de la dosis o con interrupción del tratamiento.</p> <p><u>Insuficiencia hepática:</u> No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática leve debido a metástasis hepáticas sin hiperbilirrubinemia pueden ser controladas de acuerdo con las recomendaciones generales. Hay pocos datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa. Se recomienda estrecha vigilancia. Especialmente, después de las primeras semanas de tratamiento.</p> <p>Insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sólo hay datos limitados disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave.</p> <p><u>Fotosensibilidad:</u> se reportaron reacciones de hipersensibilidad leves y graves. Todos los pacientes deben ser advertidos de evitar la exposición al sol mientras están tomando</p>
--	---

		<p>vemurafenib. Para fotosensibilidad G2 (intolerable) o mayor se recomienda la modificación de la dosis.</p> <p>Seguridad: las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron: artralgia, fatiga, erupción cutánea, fotosensibilidad, náuseas, alopecia y prurito la mayoría de estos EA fueron G2. Carcinoma cutáneo de células escamosas fue frecuentemente y se trató con escisión local.</p> <p>Los EA G3 más frecuentemente observadas fueron en la rama vemurafenib: células escamosas (SCC) (11%) y exantema (8%) y en la rama DTIC: neutropenia (9%) y disminución del recuento de neutrófilos (4%). EA graves relacionados con el tratamiento fueron reportados por el 26% de los pacientes que recibieron vemurafenib y 5% de los ptes que recibieron dacarbazina.</p> <p>La solicitud inicial de vemurafenib se basó en los resultados sobre eficacia de un análisis intermedio. Debido a al tiempo corto de seguimiento, la empresa demandante solicito que se presentaran valores SVG y SLP actualizados, los cuales mostraron un efecto menos pronunciado del tratamiento con vemurafenib.</p> <p>Se consideraron clínicamente relevantes los efectos sobre la SVG y la SLP del vemurafenib.</p> <p>Un tema de preocupación era la mayor incidencia observada de carcinoma de células escamosas de la piel en pacientes tratados con vemurafenib, el cual se puede diagnosticar tempranamente y tratar.</p> <p>Por lo tanto se concluyó que los beneficios del tratamiento con vemurafenib en pacientes con melanoma portadores de la mutación V600 son mayores que los riesgos y que la aprobación de toda la Unión Europea debería ser recomendada como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con la mutación BRAF V600.</p>
<p>IQWiG 2012⁵⁹ Vemurafenib Benefit assesment accordin to 35ª Social Code Book V</p>	Alemania	<p>El Comité Conjunto Federal (G-BA) encargó al Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG) evaluar el beneficio de la vemurafenib. El objetivo de este informe fue evaluar el beneficio añadido de vemurafenib frente DTIC en el tratamiento de ptes adultos con melanoma BRAF V600 mutación positiva, no reseable o MTS.</p> <p>El único estudio relevante considerado para la evaluación del beneficio fue el BRIM-3. El riesgo de sesgo en el nivel del estudio se calificó como baja pero el riesgo de sesgo fue alto para los puntos finales excepto en los eventos adversos.</p> <p>Eventos adversos: la tasa global de eventos adversos en los pacientes del grupo de vemurafenib fue mayor que en los del grupo de DTIC.</p> <p>Las tasas generales de eventos adversos graves y serios fueron mayores en los pacientes en el brazo de vemurafenib que en aquellos en el grupo de DTIC.</p> <p>No hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de vemurafenib y DTIC en la proporción de ptes con eventos adversos que llevaron a la suspensión del tratamiento.</p> <p>Beneficio adicional de vemurafenib en relación a DTIC:</p> <p>Positivo: mejora un punto final robusto como SVG. Negativo: eventos adversos graves y serios.</p> <p>Debido al riesgo sustancial de daño en los eventos adversos graves y serios, el Instituto decidió rebajar la ventaja añadida de vemurafenib frente a DTIC de "importante" a "considerable" para ptes adultos con melanoma BRAF V600 mutación positiva.</p> <p>Por lo tanto el beneficio añadido de vemurafenib sobre DTIC es considerable en pacientes con BRAF V600 y melanoma irresecable o MTS.</p>
<p>IQWiG 2013⁶⁰ Vemurafenib Benefit assesment accordin to 35ª Social Code Book V</p>	Alemania	<p>En el año 2013 se realizó un nuevo análisis sobre el beneficio de vemurafenib. No se presentaron nuevos ECA, y si se realizaron puntos de corte adicionales del estudio BRIM-3 (2/12 y 12/12).</p> <p>Debido al riesgo de sesgo en la evaluación de la SV no fueron considerados en la evaluación del beneficio (el 1º punto de corte se considera de <sesgo (12/2010). Por lo cual el IQWiG continúa considerando que el beneficio de vemurafenib sobre DTIC es considerable en ptes con melanoma irresecable o MTS BRAF V600 positivo.</p>

Conclusiones Vemurafenib

La eficacia y seguridad de vemurafenib en pacientes con melanoma irresecable estadio o metastásico estadio portadores de la mutación BRAF V600 ha sido evaluada en un ensayo clínico Fase II (Sosman 2012) y en un ensayo clínico Fase III (Chapman 2011)

Estudio de Fase II, Sosman y col. 2012 (BRIM-2) en 2º Línea. En el año 2012 Sosman y col. publicaron un estudio fase II, de una sola rama, donde 132 pacientes portadores de la mutación BRAF V600 (E 92%, K 10%) recibieron 960 mg de vemurafenib dos veces por día. El punto final primario fue determinar la Tasa de Respuesta Objetiva, la cuál asce3ndió all 53%. La mediana de duración de la respuesta fue de

6,7 meses y la mediana de SLP de 6,8 meses. La mediana de SVG fue un punto final secundario, siendo de 15,9 meses.

El análisis por subgrupos mostró una tasa menor de respuesta en pacientes con un alto nivel de LDH basal. Se reportaron un 98% de EA de cualquier grado, un 60% de EA grado 3 y un 4% de EA grado 4.

Estudio de Fase III, BRIM- 3, Chapman y col. 2011 en 1º Línea. Chapman y col. en el año 2011 publicaron un ECA multicéntrico en el cual 675 pacientes sin tratamiento previo para melanoma metastásico fueron randomizados a recibir vemurafenib 960 mg dos veces por día o dacarbazina 1000 mg/m² cada tres semanas. Las características basales de ambas ramas fueron similares, con un 95% de los pacientes estadio IV.

Los puntos finales evaluados primarios fueron SVG y SLP, los secundarios TRO y tiempo a la respuesta. En el análisis interino realizado el 12/2010 el HR de muerte en la rama que recibió vemurafenib fue de 0,37 (IC95% 0,26-0,55), la SVG a los 6 meses fue del 84% para la rama vemurafenib y del 64% para la rama dacarbazina; el HR de progresión en el grupo vemurafenib fue de 0,26 (IC95% 0,20-0,33) con una mediana de SLP de 5,3 meses en la rama vemurafenib y de 1,6 meses en la rama dacarbazina. La tasa de respuesta objetiva fue del 48% en la rama vemurafenib y del 5% en la rama dacarbazina, siendo la mediana de tiempo a la respuesta de 1,45 meses en la rama vemurafenib y de 2,7 meses en la rama dacarbazina. En base a estos resultados preliminares se les permitió a los pacientes asignados a la rama dacarbazina cruzarse a la rama vemurafenib.

En el año 2012 Chapman y col. presentaron un abstract en el encuentro de la Asociación Americana de Oncología con datos actualizados del BRIM-3 sobre SVG. Al momento de analizar los datos del punto de corte de 03/2011 se había producido un 15% de entrecruzamiento de la rama dacarbazina a la rama vemurafenib. El HR de muerte (censurado) para la rama vemurafenib fue de 0,44 (IC 95% 0,33-0,59). Cuando se analizaron los datos del punto 10/2011 (24% de entrecruzamiento) el HR de muerte (censurado) fue de 0,62 (IC 95% 0,49 – 0,77) a favor de vemurafenib y la mediana de SVG de 13,3 meses para la rama vemurafenib y de 9,6 meses para la rama dacarbazina.

En el año 2014 Mc Arthur y col. publicaron datos del BRIM 3 actualizados sobre SVG con el punto de corte 2/2012 en donde se había producido un 25% de entrecruzamiento. El HR de muerte a favor de vemurafenib cuando se analizaron los datos del entrecruzamiento censurados fue de 0,70 (IC 95% 0,57 - 0,87) y cuando se evaluaron sin censurar fue de 0,76 (IC 95% 0,63 - 0,93).

Seguridad. Descripción de los efectos adversos más frecuentes en orden decrecientes (Mc Arthur 2014): los efectos adversos de 1º y 2º grado más frecuentes en la rama vemurafenib fueron: astenia (43%), artralgias (50%), fotosensibilidad (37%), náuseas (36%), rash (32%), papiloma cutáneo (28%) y aumento de enzimas hepáticas (25%).

Los efectos adversos de 1º y 2º grado más frecuentes en la rama dacarbazina fueron: náuseas (43%), fatiga (33%), aumento de enzimas hepáticas (6%), fotosensibilidad (5%), artralgias (3%), neutropenia (3%) y rash (2%).

Los efectos adversos de 3º y 4º grado más frecuentes en la rama vemurafenib fueron: carcinoma cutáneo de células escamosas (19%), aumento de enzimas hepáticas (11%), queratoacantoma (10%) rash (9%), artralgias (6%), fotosensibilidad (4%), astenia (3%) y náuseas (2%).

Los efectos adversos de 3º y 4º grado más frecuentes en la rama dacarbazina fueron: neutropenia (9%), náuseas (2%), fatiga (2%), aumento de enzimas hepáticas (2%) y artralgias (1%).

Un 2% de los pacientes en el grupo vemurafenib presentaron nuevos melanomas cutáneos.

Un 38% de los pacientes en la rama vemurafenib y un 16% de la rama dacarbazina requirieron disminución o suspensión de la dosis debido a efectos adversos (Chapman 2011). Al último punto de corte, la suspensión del tratamiento debido a efectos adversos había ocurrido en el 7% de los pacientes que recibieron vemurafenib y en el 2% de los que recibieron dacarbazina (Mc Arthur 2014)

Riesgo de sesgo BRIM-3. Los datos de SVG analizados en los últimos puntos de corte podrían estar sesgados no sólo por el entrecruzamiento de pacientes de la rama vemurafenib a dacarbazina sino también por el hecho de que los pacientes que no mostraron respuesta durante el tratamiento asignado podrían recibir otros (ipilimumab u otro inhibidor BRAF).

Otra fuente de sesgo podría estar relacionada con la pérdida de seguimiento: de 338 pacientes asignados a la rama dacarbazina, 49 no recibieron el tratamiento asignado principalmente por falta de consentimiento informado y por negarse a recibirlo. Sólo 119 pacientes estaban bajo observación en el momento de primer punto de corte.

Otras limitaciones del diseño podrían relacionarse con el no enmascaramiento de las intervenciones. Debe tenerse en cuenta la presencia de conflicto de interés.

En base a la evidencia evaluada se podría concluir que vemurafenib mostró un beneficio adicional sobre dacarbazina en relación a la sobrevida libre de progresión y a la tasa de respuesta. Al evaluar la sobrevida global se observó también una mejora de la misma en el grupo que recibió vemurafenib en relación al que recibió dacarbazina aunque los resultados deben interpretarse con cautela debido al riesgo de sesgo.

Debido a que la mediana del tiempo a la respuesta en la rama vemurafenib fue de 1,45 meses (Chapman 2011) se podría considerar una droga útil en pacientes en los que se requiera una rápida respuesta.

La tasa de efectos adversos y la suspensión o disminución de la dosis debida a efectos adversos fueron mayores en los pacientes de la rama vemurafenib en relación a la rama dacarbazina. Hay que tener en cuenta que la mediana de seguimiento fue diferente en ambas ramas (vemurafenib 12,5 meses; dacarbazina 9,5 meses).

Recomendación Vemurafenib

Se sugiere como monoterapia en pacientes con melanoma cutáneo no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 positiva, estado funcional de 0 a 2, y con metástasis cerebrales adecuadamente tratadas^a.

Recomendación Nivel 2b: recomendación débil y calidad de la evidencia moderada.

Se recomienda realizar controles dermatológicos, cardiológicos y oftalmológicos. Durante la reunión presencial éste fue un punto de controversia. Si bien fue criterio de exclusión en uno de los ensayos analizados, existe evidencia que éstas drogas tendrían actividad en lesiones del SNC. Hubo acuerdo en NO utilizar inhibidores BRAF durante el tratamiento de radioterapia cerebral por el riesgo aumentado de fotosensibilidad seria. Se acordó que las lesiones deben ser adecuadamente tratadas con radioterapia o cirugía antes del inicio de tratamiento, incluso en pacientes en pacientes con progresión de lesiones cerebrales luego del tratamiento radiante.

Dabrafenib

La tecnología. Posología: 150 mg dos veces al día.

Análisis de la evidencia:

DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA CUTÁNEO

RANDOMIZADOS FASE II- III						
Referencia	Diseño	Punto Final	Período	Ramas	Resultados	JADAD
<p>Hauschild 2012⁶¹ Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. <i>Lancet 2012</i></p> <p>BREAK 3</p>	<p>N: 250 Población: pacientes con melanoma irresecable o metastásico. Portadores de la mutación BRAF V600E diagnosticado por PCR. Solo se permitió tratamiento con IL2 previo para melanoma estadio III y IV. Criterio de inclusión: >18 años. PS 0-1, funciones renal, hepática, hematológica y cardíaca adecuadas. Criterios de exclusión: cirugía, radioterapia o inmunoterapia dentro de las 4 semanas previas al inicio del estudio, antecedente de HIV, deficiencia de glucosa 6 fosfato dehidrogenasa y malignidad previa dentro de los 5 años. QT corregido > o igual a 480ms, Pacientes con MTS cerebrales a no ser que hayan pasado más de 3 meses de estabilidad post tratamiento. Síndrome coronario agudo, angioplastia coronaria, stents coronarios o arritmias cardíacas (excepto arritmia sinusal) dentro de las 24 semanas previas al ingreso al estudio. Alteraciones morfológicas de las válvulas cardíacas grado II o más o MTS cardíacas. Media edad: dabrafenib: 53,5 dacarbazina: 51,6</p> <p>Diseño: ECA, Fase III, abierto, multicéntrico. La evaluación independiente fue ciega. Se permitió el entrecruzamiento de los pacientes en la rama dacarbazina que presentaron progresión confirmada por radiología.</p>	<p>Primario: SLP (evaluada por el investigador) Secundarios: SLP SVG TRO SLP Duración de la respuesta. Calidad de vida Seguridad.</p>	<p>23/12/10 al 1/09/11</p>	<p>Rama experimental: Dabrafenib 150mg 2 veces por día. VO (187 pacientes) Rama control: Dacarbazina 1000mg/m² cada 3 semanas. (63 pacientes) 3:1</p>	<p>19/12/11 Mediana de SLP (investigador): Dabrafenib: 5,1 meses Dacarbazina: 2,7 meses HR: 0,30 (IC 95% 0,18-0,51) P<0,0001 Mediana de SLP (evaluación independiente) Dabrafenib: 6,7 meses Dacarbazina: 2,9 meses HR: 0,35 (IC 0,2-0,61) SVG HR: 0,61 (IC 95% 0,25- 1,48) a favor de dabrafenib. No diferencia estadísticamente significativa. TRO (investigador) Dabrafenib: 53%Dacarbazina: 19% TRO (evaluación independiente) Dabrafenib: 50% Dacarbazina: 6% Mediana de duración de la respuesta (investigador): Dabrafenib: 5,6 meses Dacarbazina: no alcanzado. Mediana de duración de la respuesta (evaluación independiente): Dabrafenib: 5,5 meses EARelacionados al tratamiento de grado 2 o más experimentados por al menos el 5% de los pacientes. Dabrafenib/ dacarbazina Cualquier EA: 53%/ 44% Hiperqueratosis: G2: 12%/0; G 3: <1%/0; G4: <1%/ 0 Eritrodisestesia palmoplantar/ hiperqueratosis palmo-plantar: G2: 6%/0; G3: 2%/0 Carcinoma de células escamosas/ queratoacantoma G2: 2%/0, G3: 4%/0 Nauseas: G2: 1%/14% Vómitos: G2: 1%/5% Neutropenia: G2: 0/3%; G3: <1%/5%; G 4: 0/7% Trombocitopenia: G3: <1%/2%; G4: 0/3% Leucopenia: G2: 0/3%; G3 0/2% Artralgia: G2: 5%/0; G3: <1%/0 Astenia: Grade 2: 3%/5% Fatiga: G2: 5%/5%; G3:1%/0 Cefalea: G2: 5%/0 Hipertermia: G2: 8%/0; G3: 3%/0 % de pacientes que disminuyeron la dosis: Dabrafenib : 28% Dacarbazina: 17% % de pacientes que</p>	<p>JADAD 3 Si bien los investigadores conocían el tratamiento asignado, la progresión de la enfermedad debía confirmarse con la evaluación de un comité independiente en referencia a los estudios por imágenes. Mediante este procedimiento se determinaba si había progresión de la enfermedad.</p>

DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA CUTÁNEO

					<p>interrumpieron el tratamiento debido a los EA: Dabrafenib: 3% Dacarbazina: 3% Los pacientes que presentaron progresión de la enfermedad podían recibir otros tratamientos para melanoma.</p>	
<p>Hauschild 2013⁶² Abstract An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). BREAK 3</p>	BREAK 3	SVG			<p>Junio 2012: Mediana de seguimiento: Dabrafenib: 10,5 meses Dacarbazina: 9,9 meses SLP: HR: 0,37 (IC95% 0,23-0,57) Mediana de SLP: Dabrafenib: 6,9 meses Dacarbazina: 2,7 meses SVG Muertes: Dabrafenib: 55/187 (29%) Dacarbazina: 21/63 (33%) HR: 0,75 (IC 95% 0,44-1,29) Diciembre 2012: 57% de los pacientes de la rama dacarbazina se cruzaron a la rama dabrafenib. Mediana de seguimiento: Dabrafenib: 15,2 meses Dacarbazina: 12,7 meses Mediana de SLP: 4,3 meses SVG Muertes Dabrafenib: 78/187 (42%) Dacarbazina: 28/63 (44%) Mediana de SVG: Dabrafenib: 18,2 Dacarbazina: 15,6 HR:0,76 (IC95% 0,48-1,21)NS Datos ajustados por entrecruzamiento (RPSFT) HR:0,55 (IC95% 0,21-1,43) NS Aunque los investigadores conocían el grupo asignado a cada paciente, un grupo independiente creada ad hoc confirmaba la progresión de la enfermedad, condición necesaria para el cambio de rama..</p>	Abstract
<p>Hauschild 2014⁶³ An Update on Overall Survival (OS) and Follow-On Therapies in BREAK-3, a Phase III, Randomized Trial: Dabrafenib (D) vs. Dacarbazine (DTIC) in Patient (pts) with BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic Melanoma (MM).” European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2014. Abstract.</p>	BREAK III	SVG Seguridad			<p>09/2014 59% de pacientes cruzaron de la rama dacarbazina a dabrafenib. Estos pacientes se incluyeron en los resultados de la rama dacarbazina. % de pacientes vivos a los 2 años: Dabrafenib: 45% Dacarbazina: 32% Mediana de SVG: Dabrafenib: 20 meses Dacarbazina: 15,6 meses HR: 0,77 (IC95% 0,52-1,13) No significativo. Seguridad Efectos adversos, de cualquier grado, más frecuentemente observados en la rama dabrafenib: hiperqueratosis (41%), artralgias (37%), cefalea (36%), hipertermia (33%), alopecia (29%), náuseas (29%),</p>	

DRUGS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA CUTÁNEO

					<p>astenia (26%), papiloma (26%), vómitos (22%), eritrodicestesia palmo-plantar (20%), fatiga (20%) rash (19%) y diarrea (17%), Un 10 % de los pacientes en la rama dabrafenib presentaron carcinoma de células escamosas/ queratoacantoma. Efectos adversos, de cualquier grado, más frecuentemente observados en la rama dacarbazina: náuseas (53%), vómitos (27%), fatiga (24%), astenia (15%), neutropenia y leucopenia. Efectos adversos de 3º y 4º grado más frecuentemente observados en la rama dabrafenib: carcinoma de células escamosas / queratoacantomas (7%), pirexia (4%), artralgias (2%), hipertermia (2%), eritrodicestesia palmo-plantar (2%) y fatiga (2%).</p>	
<p>Ascierto 2013⁶⁴ Phase II Trial (BREAK-2) of the BRAF Inhibitor Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Metastatic Melanoma</p> <p>BREAK 2</p>	<p>N: 92 Población: pacientes con diagnóstico histológico confirmado BRAFV600E / K. (PCR) Melanoma metastásico (estadio IV). Criterios de inclusión: enfermedad medible (RECIST). PS 0-1. Funciones hepática, renal, hematológica y cardíaca adecuadas. Con o sin tratamiento previo para enfermedad metastásica con exclusión de otros inhibidores de BRAF / MEK. Criterios de exclusión: historia o evidencia de MTS cerebrales era excluyente. Mediana edad: 55 años. 84% habían recibido tratamiento previo para melanoma metastásico. (80% quimioterapia, DTIC o TMZ) Diseño: 1 rama, fase II, Multicéntrico. La tasa de respuesta (TAC) fue evaluada también por un radiólogo independiente ciego.</p>	<p>Primario: TRO BRAF V600E (evaluado por investigador) Secundarios: TRO (evaluador independiente) SLP SVG Duración de la respuesta.</p>	No reportado	Dabrafenib: 150mg VO 2 veces por día	<p>TRO (investigador) V600E: 59% V600K: 13% TRO (Evaluador independiente) V600E: 41% V600K: 25% TRO (evaluación por un tercero para los casos discordantes) V600E: 57% V600K: 19% Mediana de SLP V600E: 6,3m V600K: 4,5 meses SVG V600E: 13,1 meses V600K: 12,9 meses Mediana de seguimiento: 11,9 meses. Mediana de duración de la respuesta (investigador): V600E: 5,2 meses V600K: 5,3 meses Mediana de duración de la respuesta (independiente): V600E 6,2 m. V600K 5 meses EA Los más frecuentes fueron: artralgias (33%), hiperqueratosis (27%), pirexia (24%), fatiga (22%), cefalea (21%), y náuseas (20%). EAS (27%): ca de células basales (4%), ca de células escamosas cutáneo (9%), anemia (3%), pirexia (3%), dolor de pecho no cardíaco (2%) y vómitos (2%). 22% de los pacientes requirieron reducción de la dsis; las razones más comunes fueron hipofosfatemia (4%) y artralgia (2%)</p>	1 RAMA
<p>GROB 2014⁶⁵ Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with dacarbazine.</p>	BREAK 3	Cuestionario QLO-C30 de la EORTC para medir la calidad de vida	BREAK 3	BREAK 3	<p>Datos exploratorios Se observaron diferencias significativas $P < 0,005$ en: Área de funcionamiento: Funcionamiento emocional: Semana 6 Dabrafenib vs DTIC: 7,5 (IC95% 1,021- 14,072) Semana 12</p>	

DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA CUTÁNEO

					<p>Dabrafenib vs DTIC: 8,6 (IC95% 0,579- 16,719) Área síntomas: Náuseas y vómitos: Semana 12 Dabrafenib vs DTIC: -12,834 (IC95% -17,250—8,421) Anorexia: Semana 12 Dabrafenib vs DTIC: -10,792 (IC95% -18,430- -3,155) Diarrea: Semana 6 Dabrafenib vs DTIC: -5.809 (IC95% -11.200- -0.420) Semana 12 Dabrafenib vs DTIC: -6.041 (IC95% -12.010 to -0.072) Se observaron cambios clínicamente significativos en la semana 6 y en las 12 en 2 de las 5 dimensiones funcionales y 6 de las 8 dimensiones sintomáticas.</p>
EVALUACION DE TECNOLOGIAS					
ANMAT 2014 Tanfilar		Indicado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600.			
FDA 2013 ⁶⁶		<p>Monoterapia en pacientes con melanoma irresecable o metastásico portadores de la mutación BRAF V600E detectada por el test aprobado por la FDA.</p> <p>Tratamiento combinado con trametinib en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, portadores de la mutación BRAV600E o BRAFV600K diagnosticada por el test aprobado por la FDA.</p> <p>Precauciones y advertencias:</p> <p>Puede ocurrir la aparición de nuevos tumores malignos primarios, cutáneos y no cutáneos, por lo tanto se deben supervisar en estos pacientes la aparición de tumores malignos (previo al inicio del tratamiento, durante el mismo y después de la interrupción)</p> <p>Miocardopatía: evaluar FEVI antes del tratamiento combinado, al mes de tratamiento y luego cada 2 a 3 meses.</p> <p>Toxicidad ocular: realizar evaluación oftalmológica. Monitorear los efectos dermatológicos y las infecciones secundarias. Monitorear niveles de glucemia en pacientes con hiperglucemia previa o DBT. En pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, monitorear la aparición de anemia hemolítica.</p>			
EMA 2013 ⁶⁷		Aprobado en la Unión Europea para el tratamiento de melanoma metastásico o todo aquel que no pueda ser removido quirúrgicamente en pacientes portadores de la mutación BRAF V600.			
NICE 2014 ⁶⁸		<p>Se recomienda dabrafenib como una opción para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico en pacientes con mutación BRAF V600 solo si pueden acceder con descuento. Comparado con dacarbazina, el dabrafenib mejora la SLP no pudiéndose obtener conclusiones sobre SVG.</p> <p>Dabrafenib tiene una autorización de comercialización en el Reino Unido en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico portadores de la mutación BRAF V600.</p> <p>Efectividad: la diferencia en SVG en el estudio BREAK 3 fue no significativa aun cuando se ajustaron los datos debido al entrecruzamiento.</p> <p>Reacciones adversas para dabrafenib: papiloma, disminución del apetito, dolor de cabeza, tos, náuseas, vómitos, diarrea, hiperqueratosis, alopecia, erupción cutánea, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, fiebre, fatiga, escalofríos y astenia.</p> <p>Para estimar la eficacia de dabrafenib vs vemurafenib, en ausencia de ensayos cabeza a cabeza la compañía farmacéutica llevó a cabo una comparación indirecta utilizando datos de los estudios BREAK-3 y BRIM-3.</p> <p>Los pacientes fueron similares en ambos estudios en términos de edad, sexo, PS y estadio de la enfermedad. Sin embargo, los ensayos difirieron en la proporción de pacientes con LDH basal elevada (BREAK 3 = 34%; BRIM 3 = 42%), tamaño de la muestra (BREAK 3, n = 250; BRIM3, n = 675), la relación de la asignación al azar (BREAK 3, 3: 1; BRIM 3, 1: 1) y la mediana de tiempo de</p>			

		<p>seguimiento.</p> <p>El grupo revisor consideró que la evidencia indirecta no es robusta, no pudiéndose arribar a conclusiones sobre diferencias en la efectividad de dabrafenib sobre vemura.</p> <p>No se observaron diferencias entre dabrafenib y vemurafenib en términos de SLP y SVG.</p> <p>Comité de evaluación Probablemente, tanto dabrafenib como vemurafenib no difieran en la efectividad clínica.</p> <p>El perfil de efectos adversos difiere del de vemurafenib al producir menos fotosensibilidad pero mayor hipertermia</p> <p>El comparador más apropiado para los estudios de costo/ efectividad es vemurafenib debido a que en el Reino Unido no se utiliza dacarbazina como tratamiento estándar en estos pacientes. Considerando la falta de evidencia sobre la diferencia en la efectividad entre ambas drogas (dabrafenib- vemurafenib) y que los costos totales no difieren en el análisis económico, cualquier diferencia en costo efectividad sería pequeña y caería dentro del rango considerado costo/efectivo para el NHS.</p> <p>Vemurafenib se considera el tratamiento estándar en estos pacientes portadores de la mutación V600; dabrafenib podría ser una alternativa.</p>
Dabrafenib- Benefit assesment according to 35 ^a Social Code Book V Institute for Quality and Efficiency in health care (IQWiG) 2013 ⁶⁹	Alemania	<p>Se consideró el estudio BREAK 3 como de alto riesgo de sesgo debido al entrecruzamiento de pacientes que se produjo desde la rama dacarbazina a la rama dabrafeni, por lo que, se considera que los resultados de los puntos finales evaluados podrían estar sesgados</p> <p>Puntos finales evaluados por el IQWiG:</p> <p>SVG: no hay diferencia estadísticamente significativa. (No consideran SLP). En relación a la morbilidad, no hay pruebas de que dabrafenib produzca beneficio añadido en relación a dacarbazina.</p> <p>Eventos adversos: la compañía farmacéutica presentó los resultados en base a la proporción de pacientes con al menos un evento, sin embargo este análisis no es adecuado debido a las diferencias en la duración en la mediana de tratamiento entre ambas ramas (4,9 meses en la rama dabrafenib y 2,8 meses en la rama dacarbazina) sesgo a favor de dacarbazina.</p> <p>Los datos presentados por la compañía farmacéutica no muestran un beneficio agregado en relación a SVG, morbilidad (síntomas), calidad de vida e interrupción del tratamiento debido a efectos adversos.</p> <p>La falta de efecto en relación al beneficio y la incertidumbre en relación al daño llevan a la conclusión de no existencia sobre pruebas de beneficio añadido al comparar dabrafenib con dacarbazina como monoterapia en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico.</p> <p>No se consideraron los puntos finales SLP y respuesta al tratamiento (TRO, duración de la respuesta y tiempo a la respuesta) porque fueron evaluados utilizando estudios por imágenes además consideraron que la validez de estos puntos finales como subrogantes no fue suficientemente probada.</p>

Conclusiones dabrafenib

La eficacia y seguridad de dabrafenib en el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irreseccable (Estadio III) o metastásico (Estadio IV) y mutación BRAF V 600 fue evaluada en dos estudios (**BREAK 3** y **BREAK 2**).

Fase II. Ascierto y col. 2013 (BREAK II). Ascierto y col. publicaron en el año 2013 un estudio fase II, multicéntrico de una sola rama en el cual 92 pacientes con melanoma metastásico (Estadio IV) y mutación BRAF V600 E o K, con o sin tratamiento previo recibieron dabrafenib 150 mg dos veces por día. El punto final primario evaluado fue la TRO en pacientes BRAF V 600 E (n: 76) considerada por el investigador, la cual fue del 59%.

Ensayo de Fase III. Hauschild y col. 2012 (BREAK III). Hauschild y colaboradores publicaron en el año 2012 un ECA fase 3, multicéntrico, abierto, en el cual, 250 pacientes con melanoma irreseccable (Estadio III) o metastásico (Estadio IV) con mutación BRAF V 600 E fueron randomizados a recibir dabrafenib 150 mg 2 veces por día VO o dacarbazina 1000mg/m² cada 3 semanas EV.

Los pacientes incluidos podían haber recibido interleuquina 2 para tratamiento de estadio III o IV. Las características basales de ambas ramas fueron similares. El punto final primario evaluado fue la SLP evaluada por el investigador y los secundarios SLP (evaluada por comité independiente ciego), SVG, TRO (evaluada por investigador y por comité independiente), duración de la respuesta y seguridad. La progresión de la enfermedad debía confirmarse con la evaluación de un comité independiente. A los pacientes de la rama dacarbazina se les permitió cruzarse a la rama dabrafenib una vez que la progresión de la enfermedad fuera confirmada de manera independiente (estudios por imágenes).

Fecha de corte de datos 12/2011: un 44% de pacientes se habían cruzado a la rama dabrafenib por presentar progresión de la enfermedad. La mediana de SLP, evaluada por el investigador, fue de 5,1 meses para la rama dabrafenib y 2,7 meses para la rama dacarbazina con un HR de 0,30 (IC 95% 0,18-0,51), la mediana de SLP evaluada de manera independiente fue para la rama dabrafenib de 6,7 meses y para la rama dacarbazina de 2,9 meses con un HR de 0,35 (IC95% 0,2-0,61). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la SVG entre ambas ramas. La TRO evaluada por el investigador fue del 53% en la rama que recibió dabrafenib y del 19% en la que recibió dacarbazina. En la evaluación independiente fue de 50% y 6% respectivamente. La mediana de duración de la respuesta en la rama que recibió dabrafenib evaluada por el investigador fue de 5,6 meses y de 5,5 meses en la evaluación independiente.

En el año 2013 Hauschild y col presentaron los datos actualizados del BREAK 3 con punto de corte en **Junio 2012**. El HR de SLP fue 0,37 (IC95% 0,23-0,57) la mediana de SLP en la rama dabrafenib fue de 6,9 meses y la rama dacarbazina 2,7 meses; en donde el HR de muerte no fue estadísticamente significativo. Debido a que no se alcanzó la mediana de SVG, se realizó otro análisis en **diciembre 2012** (36 de los 63 pacientes de la rama dacarbazina se habían cruzado de rama) sin observarse diferencias significativas en la mediana de SVG entre ambas ramas tanto con los datos ajustados por entrecruzamiento como con los datos sin ajustar.

En el año 2014 Hauschild y col. presentaron datos actualizados sobre el estudio BREAK 3 en el congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO). No se observaron diferencias significativas en la mediana de SVG entre ambas ramas. Se debe tener en cuenta que un 59% de los pacientes se habían cruzado de la rama dacarbazina a dabrafenib.

En relación a la efectividad no se observaron diferencias significativas entre la rama dabrafenib y dacarbazina frente a un punto final robusto como la SVG si en la SLP a favor de dabrafenib.

Seguridad. Descripción de los eventos adversos más frecuentes en orden decreciente a la fecha del último corte el 09/2014: Los efectos adversos, de cualquier grado, más frecuentemente observados en la rama dabrafenib: hiperqueratosis (41%), artralgias (37%), cefalea (36%), hipertermia (33%), alopecia (29%), náuseas (29%), astenia (26%), papiloma (26%), vómitos (22%), eritrodicestesia palmo-plantar (20%), fatiga (20%) rash (19%) y diarrea (17%).

Un 10% de los pacientes en la rama dabrafenib presentaron carcinoma de células escamosas/ queratoacantoma.

Efectos adversos, de cualquier grado, más frecuentemente observados en la rama dacarbazina: náuseas (53%), vómitos (27%), fatiga (24%), astenia (15%), neutropenia y leucopenia.

Los efectos adversos de 3º y 4º grado más frecuentemente observados en la rama dabrafenib: carcinoma de células escamosas/ querato-acantomas (7%), pirexia (4%), artralgias (2%), hipertermia (2%), eritrodicestesia palmo-plantar (2%) y fatiga (2%).

Los efectos adversos de 3º y 4º grado más frecuentemente observados en la rama dacarbazina (Hauschild 2012): neutropenia (12%), trombocitopenia (5%) y leucopenia (5%).

El 28% de los pacientes de la rama dabrafenib requirieron disminución de la dosis en comparación con un 17% de los pacientes de la rama dacarbazina. No se observaron diferencias en los porcentajes de pacientes que debieron suspender el tratamiento a causa de los efectos adversos (Hauschild 2012).

Riesgo de sesgo del estudio de Hauschild y col. publicado en el año 2012 (BREAK-3). El riesgo de sesgo es alto por el entrecruzamiento de la rama dacarbazina a la rama dabrafenib, así como por los diferentes tratamientos recibidos por los pacientes una vez producida la progresión de la enfermedad. Otra posible fuente de sesgo es la pérdida de pacientes durante el seguimiento, de los 187 pacientes asignados al grupo dabrafenib, 107 (57%) permanecían bajo tratamiento a la fecha del primer análisis (12/2011). Las causas de discontinuidad en el tratamiento fueron: progresión de la enfermedad, efectos adversos, por decisión del investigador o por falta de consentimiento. De los 63 pacientes asignados a dacarbazina 14 (22%) continuaban bajo tratamiento a la fecha del primer análisis (12/2011), las causas de las pérdidas de seguimiento fueron: cruce a la rama dabrafenib (24 pacientes), muerte, por no aceptar las condiciones previstas en el consentimiento informado, la pérdida del seguimiento ó haber recibido dabrafenib. En este sentido, se deberá tener en cuenta la existencia de conflicto de interés.

Tanto los investigadores como los pacientes no entraron en la categoría ciego al recibir los tratamientos, el comité revisor independiente lo fue. De éste fue la responsabilidad a la hora de confirmar la progresión de la enfermedad, previo al permiso otorgado a los pacientes para cruzarse a la rama dabrafenib.

Pacientes con metástasis cerebrales. Cohorte. (BRAKmb). Long y col. publicaron en el año 2012 un estudio fase 2 (BREAK mb), multicéntrico abierto, de dos cohortes en el cual 172 pacientes portadores de la mutación BRAF V600 (E o K) con melanoma y metástasis cerebral recibieron dabrafenib 150mg 2 veces por día. La cohorte A estaba compuesta por los pacientes que habían recibido tratamiento local previo y la cohorte B por los que no lo habían recibido. El punto final primario de estudio fue la tasa de respuesta global intracraneal en pacientes con la mutación BRAF V600 E según la evaluación del investigador. En el cohorte A fue del 39% y en la cohorte B del 31%.

Dabrafenib versus vemurafenib: análisis indirecto. Para evaluar la efectividad de dabrafenib en comparación con vemurafenib, la compañía farmacéutica realizó un análisis indirecto (BREAK-3 versus BRIM-3). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la efectividad entre ambos tratamientos. Se debe tener en cuenta que las características basales de los pacientes de ambos estudios fueron diferentes en relación al porcentaje de LDH basal aumentada (BREAK 3 34%- BRIM 3 42%), el tamaño de la muestra (BREAK 3 250- BRIM 3 675) y la relación de la asignación al azar (BRIM 3 1:1- BREAK3 3:1) por lo tanto la evidencia proveniente del análisis indirecto no puede considerarse robusta.

No hay clara evidencia de que la efectividad clínica de dabrafenib y vemurafenib sea diferente. Se podría asumir que poseen efectos similares, por lo tanto la elección de uno u otro debería basarse en el perfil de efectos adversos (NICE).

La incidencia de carcinoma de células escamosas/querato-acantomas parece menor en los pacientes que recibieron dabrafenib que en los que recibieron vemurafenib, lo cual puede relacionarse con la baja especificidad de dabrafenib por BRAF nativo (no mutado). Se deben analizar estos resultados con precaución por tratarse de una comparación indirecta.

Resistencia. La mediana de duración de la respuesta fue de 5,6 meses para dabrafenib (Hauschild 2012) y de 6,7 meses para vemurafenib (Sosman 2012) lo cual podría indicar que las células se hacen resistentes al tratamiento.

Existen diferentes mecanismos que podrían relacionarse con la adquisición de resistencia por parte de las células tumorales entre los cuales se postula la reactivación de la vía MAPK. Actualmente se están desarrollando diversas combinaciones de tratamiento para retrasar la aparición de resistencia.

Ackerman y col. publicaron en el año 2014 un estudio retrospectivo en el cual se analizaron pacientes con mutación BRAF V600 que habían recibido inhibidores BRAF (vemura o dabrafenib) solos o en combinación con un inhibidor MEK previo o posterior al tratamiento con inmunoterapia. La TRO, mediana de SVG y SLP para los pacientes que recibieron inmunoterapia seguida de inhibidores BRAF (N: 32) fue de 57%, 6,7 meses y 19,6 meses respectivamente mientras que para los pacientes que recibieron inhibidores BRAF inicialmente (N: 242) los resultados fueron 66%, 5,6 meses y 13,4 meses respectivamente. Los resultados fueron similares cuando se ajustaron por variables pronósticas. Se necesitan ensayos controlados aleatorizados para definir cuál es el tratamiento secuencial más apropiado para estos pacientes.

Scholtens y col. publicaron en el año 2015 un estudio retrospectivo en el cual se evaluaron 70 pacientes con melanoma metastásico que presentaron progresión de enfermedad después de haber tenido una respuesta objetiva al tratamiento con vemurafenib. Se compararon 35 pacientes que continuaron el tratamiento más allá de la progresión, con 35 pacientes que suspendieron el tratamiento con inhibidores BRAF al avance de la enfermedad. La mediana de SVG más allá de la progresión fue de 5,2 meses frente a 1,4 meses a favor de los pacientes que recibieron tratamiento pos progresión. La suspensión del tratamiento después de la progresión se asoció con una sobrevida significativamente menor: un HR de 1,92. Ese estudio sugiere que continuar con el tratamiento con vemurafenib una vez que progresó la enfermedad podría ser beneficioso en pacientes con melanoma avanzado que respondieron inicialmente al tratamiento. Son necesarios estudios de mejor calidad metodológica para sacar una conclusión al respecto.

Recomendación Dabrafenib

Se sugiere como monoterapia en pacientes con melanoma cutáneo no reseccable o metastásico con mutación BRAF V 600 positiva, estado funcional de 0 a 2 y con metástasis cerebrales adecuadamente tratadas^a.

Recomendación Nivel 2b recomendación débil y calidad de la evidencia moderada.

En cualquier caso, se recomienda realizar controles dermatológicos, cardiológicos y oftalmológicos.

^a Durante la reunión presencial este fue un punto de controversia. Si bien fue criterio de exclusión en uno de los ensayos analizados, existe evidencia que éstas drogas tendrían actividad en lesiones del SNC.

Hubo acuerdo en NO utilizar inhibidores BRAF durante el tratamiento de radioterapia cerebral por el riesgo aumentado de fotosensibilidad seria. Se acordó que las lesiones deben ser adecuadamente tratadas con radioterapia o cirugía antes del inicio de tratamiento, incluso en pacientes en pacientes con progresión de lesiones cerebrales luego del tratamiento radiante.

... Inmunoterapia

Ipilimumab

La tecnología: Anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une al antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), inmunoglobulina IgG1 K.

La dosis recomendada es 3 mg/kg endovenoso durante 90 minutos, cada 3 semanas, hasta un total de 4 dosis.

Análisis de la evidencia:

RANDOMIZADOS FASE II- III						
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados	JADA D
Hodi F. y col ⁷⁰ Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma (MDX010-20) N Engl J Med. 2010	N: 676 Población: Inclusión: Melanoma Estadio IV o III irresecable, con enfermedad medible, tratados previamente (DTIC, TMZ, fotemustine, CBDA, IL-2). ECOG 0-1. HLA-A*0201 (determinado por laboratorio central) Exclusión: Melanoma ocular, otra neoplasia con ILE<5 años, haber recibido anticuerpo anti-CTLA-4 o vacuna para el cáncer, enf. autoinmune, mts. en SNC activas no tratadas, embarazo o lactancia, uso de terapia inmunosupresora u otra terapia	Primario: SVG (comparado entre Ipilimumab+gp 100 vs gp100) por enmienda del protocolo en 01/2009 Secundario: SVG (entre Ipilimumab vs gp100 y entre ambos grupos tratados con Ipilimumab), mejor TRO (proporción de ptes con RP o RC), duración de respuesta, SLP. Análisis de subgrupos pre especificados	9/2004 8/2008	Experimental: a) Ipilimumab 3mg/kg + gp100 (N: 403) b) Ipilimumab+gp100 placebo (N:137) Control: c) Gp100 (N:136) Administrados cada 21 días por 4 ciclos (Fase de inducción). Completaron esta fase 60% rama A, 64,2% rama B y 54,4% rama C. Razón más frecuente de discontinuación fue progresión de enfermedad. En ptes en donde se desarrollaron nuevas lesiones o crecimiento de las basales se permitió completar la inducción. Los ptes con EE por 3	SVG: Rama A 10 m (95% IC 8,5 a 11,5) vs Rama C 6,4 m (95% IC 5,5 a 8,7) HR 0,68; P<0,001. Rama B 10,1 m (95% IC 8 a 13,8) vs Rama C HR 0,66; P = 0,003). No hubo diferencias ES entre ramas con Ipilimumab (HR 1.04; P = 0,76). % SV a 12 meses: 43,6% Rama A, 45,6% Rama B y 25,3% Rama C. % SV a 24 meses: 21,6% Rama A, 23,5% Rama B y 13,7% Rama C. SLP: Mediana 2,76 m Rama A (95% IC 2,73 a 2,79), Rama B 2,86 m (95% IC 2,76 a 3,02) y Rama C 2,76 m (95% IC 2,73 a 2,83). %SLP a semana 12: Rama A 49,1% (95% IC	5

	<p>oncológica, uso prolongado de corticoides. Características: Población global M1c (71,4%) LDH normal (61,7%) Mtts SNC 12% (el 11,4% recibió tratamiento de estudio). IL-2 previa 22,8% Características bien balanceadas entre las ramas.</p> <p>Diseño: Fase III randomizado (3:1:1) doble ciego, multicéntrico internacional, incluyendo Argentina. Estratificación: Estadio metastásico (Mo, M1a o M1b vs M1c). Tto previo con IL-2 (si vs no).</p>	<p>para SVG: Sexo Edad (<65 vs >65 años) LDH(<= al límite sup normal vs mayor del límite sup normal) Tto previo con IL-2 (si vs no) Estadio metastásico (Mo, M1a o M1b vs M1c).</p>		<p>meses de duración luego de la semana 12 o con RP/RC se les ofreció tto de re inducción ante progresión (29/40 incluidos en análisis de eficacia)</p> <p>Evaluaciones: basal, en aquellos que no progresaron o con EE a sem 12, fueron evaluados a sem 16, 24 y cada 3 meses. Medición de respuesta por criterios de WHO modificados. Monitorización de EA hasta 70 días de la última aplicación.</p> <p>Mediana de seguimiento: 55 meses, para SVG 21m en rama A, 27,8 m rama B y 17,2 m rama C.</p>	<p>44,1 a 53,9) Rama B 57,7% (95% IC 48,9 a 65,5) Rama C 48,5% (95% IC 39,6 to 56,7). Reducción de riesgo de progresión 19% Rama A vs Rama C (HR 0,81 P<0,05) 36% Rama B vs Rama C (HR 0,64 P=0,04)</p> <p>Mejor TRO: 143 ptes no fueron evaluados (20% balanceado entre las ramas) Rama A 5,7 % (95% IC 3,7–8,4) y Rama B 10,9% (95% IC 6,3–17,4) vs Rama C 1,5% (95% IC 0,2–5,2) Estadísticamente significativo. RP: Rama A (5,5%) Rama B (9,5%) y Rama C (1,5%) RC: Rama A (0,2%) Rama B (1,5%) Rama C 0% EE: Rama A (14,4%) Rama B (17,5%) y Rama C (9,6%) Fase reinducción: Rama A RP 13%(3/23) EE 52,2% (12/23) Rama B RP 25% (2/8) EE 37,5% (3/8)RC 12,5% (1/8)</p> <p>Toxicidad: Inmunorelacionados: mayoría en piel y gastrointestinales (60% en ptes tratados con Ipilimumab vs 32% tratados con Gp100). EA G3 o 4 Ramas con Ipilimumab 10-15% vs 3% Rama C. Mediana resolución de evento 6,3 sem Rama A, 4,9 sem Rama B y 3,1 sem Rama C Evento más frecuente Diarrea 27-31% en cualquier grado. Muertes relacionadas al tto 2,1% (14) la mitad asociada a EA inmunes.</p> <p>Entre los sobrevivientes a 2 años, 5-15% presenta algún EA relacionado.</p>	
<p>Revicki y col⁷¹</p> <p>Health related quality of life outcomes for unresectable stage III or IV melanoma patients receiving Ipilimumab treatment. Health Qual Life Outcomes 2012</p>	<p>Reporte de Calidad de vida el ensayo MDX010-20 (Hodi y col, 2010)</p> <p>Método de evaluación: cuestionario EORTC QLQ-C30, que contiene subescalas para estado de salud global, funcionalidad física, emocional, de rol, cognitiva y social. Un puntaje mayor significa mejor funcionalidad. La subescala de síntomas incluye dolor, náuseas/vómitos, fatiga, disnea, pérdida de apetito, insomnio, diarrea y constipación. A mayor puntaje, mayor severidad de síntomas. Categorías: "sin cambios" (0–5 puntos), "poco" (5–10 puntos), "moderado" (10–20 puntos), and "mucho" (>20 puntos) Limitación: Evaluaciones de base (95%) y a la semana 12 (62% Rama A, 65% Rama B y 61% Rama C). No hay preguntas en el cuestionario específicas en relación a melanoma.</p>			<p>En los grupos tratados con Ipilimumab se produjeron cambios con respecto al basal de la semana 12 categorizados como "sin cambios" o "poco". No hubo impacto negativo pero tampoco una mejora en los parámetros de calidad de vida con el tratamiento. Después de 12 semanas de tratamiento con Ipilimumab, se observó un recrudescimiento de los síntomas: fatiga,</p>	<p>N/A</p>	

DROGAS DE ALTO COSTO EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA CUTÁNEO

		<p>trastornos de sueño y pérdida de apetito. Hubo diferencias ES en el síntoma constipación en las ramas tratadas con Ipilimumab ($p < 0,05$), el cual aumentó debido a un crecimiento de la tasa de diarrea en este grupo de tratamiento.</p>	
<p>Weber y col¹²</p> <p>Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with Ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. Cancer 2013</p>	<p>Análisis del ensayo MDX010-20 (Hodi y col, 2010) para evaluar el tiempo de aparición y resolución de los eventos adversos inmuno-relacionados (EAir) durante la fase de inducción (desde el día de la primera dosis al día anterior al re-tratamiento o 70 días después de la última dosis de inducción) o a lo largo de todo el estudio (desde el día de la primera dosis a 70 días después de la última dosis, independientemente de la fase de tto)</p>	<p>Rama A: EA 89%, EAir 58% Rama B: EA 80%, EAir 61%</p> <p>La mayoría de los EAir fueron G1-2, con 10-15% ptes que experimentaron EAir G3-4.</p> <p>Muertes relacionadas 14 (2,2%), la mitad asociada a EAir: Rama A: Colitis y sepsis =1 Perforación int./colitis inflamatoria, perforación int. o falla multiorgánica/ peritonitis = 3 Sme Guillain-Barre =1 Rama B: Perforación intestinal =1, falla hepática = 1</p> <p>AEir G2-5 se desarrollaron principalmente durante la fase de inducción (sem 0-12). La mayoría incluidos los G3/4 fueron reversibles y manejados según guías de tratamiento usando monitoreo y corticoides. La mediana de tiempo de resolución (a G1 o G0 o al grado basal) fue aprox 6 semanas para G2-4 y 8 semanas para G3-4. La mayoría de los EAir G2-4 resolvió dentro de las 12 semanas.</p> <p>Fase de re-inducción: Rama A: 51,7% (15/29) Rama B: 77,8% (7/9) Rama C: 50% (1/2)</p>	N/A
<p>Mc Dermott y col¹³</p> <p>Efficacy and safety of Ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20) Ann Oncol. 2013</p>	<p>Análisis del ensayo MDX010-20 (Hodi y col, 2010) de seguridad y eficacia a largo plazo en pacientes con sobrevida mayor a 2 años (474 de 676 randomizados originalmente).</p>	<p>Eficacia: De 474 pacientes randomizados, 94 (20%) sobrevivió ≥ 2 años. 5% con MTS en SNC. (Rama A: 3; Rama B:1; Rama C:1) Rama A: 19% (54/284) Rama B: 25% (24/95) Rama C: 17% (16/95)</p> <p>De los sobrevivientes ≥ 2 años, 45% (42/94) sobrevivió al menos 3 años. Ptes tratados con Ipilimumab: de 38 ptes que alcanzaron RC o RP, 25 (66%) sobrevivió ≥ 2 años, y 82 ptes con EE, 31 (38%) sobrevivió ≥ 2 años. Entre los pacientes con progresión de enfermedad 21 (7%) sobrevivió ≥ 2 años.</p> <p>Características con asoc</p>	N/A

					probable con menor % de SV al año: enfermedad visceral. Con SV ≥ 2 años: tto previo con IL-2, ECOG 0, nivel normal de LDH. Seguridad: EAir ocurridos > 70 días luego de la última dosis 7% (Rama A: 5; Rama B:1; Rama C:1). Hubo un EA G ₃ (colitis) y el resto fueron G ₁₋₂ . En la población global del estudio 6/45 ptes (14%) experimentó un EAir G ≥ 2 a más de 3 meses de la última dosis de inducción.	
<p>Robert y col⁷⁴</p> <p>Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma</p> <p>(CA184024) N Engl J Med. 2011</p>	<p>N: 502</p> <p>Población: Inclusión Melanoma Estadio III irresecable o Estadio IV con enfermedad medible. ECOG 0-1. Expectativa de vida >16 sem. Podrían haber recibido adyuvancia Exclusión: haber recibido tto previo para enfermedad MTS. Uso de inmunosupresores o corticoterapia prolongada (excepto la necesaria para el manejo de EA durante el estudio). Mtts en SNC. Melanoma ocular o de mucosas. Enfermedad autoinmune. Características: M1c 55-57% LDH normal 62% Rama A vs 55% Rama B Adyuvancia previa 26% en ambas ramas</p> <p>Diseño: Fase III randomizado (1:1) doble ciego. Multicéntrico internacional, incluyendo Argentina. Estratificación: Estadio (Mo, M1a/b vs M1c) Sitio del estudio ECOG (0 vs 1) Por enmienda en 2008 previa a revelar las asignaciones de tratamiento se cambió el punto final primario SLP por SVG, con muestra y poder estadístico suficiente.</p>	<p>Primario: SVG, por enmienda en 10/2008 previo a la asignación de tto.</p> <p>Secundario: SLP % de mejor respuesta obtenida (% de pacientes randomizados que tuvieron RC o RP) % control de enfermedad (RC, RP, EE) Tiempo a la respuesta Duración de respuesta Seguridad</p>	<p>08/2006 01/2008</p>	<p>Experimental: (N:250) Rama A: Ipilimumab 10 mg/kg + Dacarbazina 850 mg/m²</p> <p>Control: (N:252) Rama B: Dacarbazina 850 mg/m² + Placebo</p> <p>Fase de inducción: Semana 1-4-7-10. Seguimiento de Dacarbazina monodroga cada 21 días hasta semana 22. Discontinuidad por toxicidad o progresión de enfermedad entre la sem 12-24. Completaron esta fase Rama A 36,8% vs Rama B 65,5%. Razón más frecuente de discontinuación fue progresión de enfermedad</p> <p>Fase de mantenimiento: ptes con EE o rta objetiva durante inducción sin EA limitante de dosis. Recibieron placebo o Ipilimumab cada 12 semanas hasta progresión, toxicidad o fin del estudio. Rama A 17,2% (43/250) Rama B 21% (53/252) Terapia post progresión: Rama A 54,7% Rama B 59% (Quimioterapia) Evaluaciones: Basal, semana 12. En aquellos que no progresaron: sem 16, 20, 24 y cada 6 sem hasta sem 48 y luego cada 12 sem. Medición de respuesta por criterios de WHO modificados, por investigador y comité de revisión central independiente. Monitorización de EA hasta 70 días de la última aplicación. Mediana de seguimiento: 54 meses</p>	<p>SVG: a favor de la combinación Rama A 11,2 m (95% IC 9,4-13,6) vs Rama B 9,1 m (95% IC 7,8-10,5) SV al año (47,3% vs, 36,3%) 2 años (28,5% vs, 17,9%) 3 años (20,8% vs, 12,2%) HR 0,72 P<0,001 Subgrupos con beneficio ES: M1c SLP: reducción de 24% (HR 0,76 P=0,006) Eventos Rama A 203 vs Rama B 223 Respuesta: No evaluada en Rama A 22,4% Rama B 17,9% % mejor rta obtenida Rama A 15,2% vs Rama B 10,3% EE Rama A 18% Rama B 19,8% Sin diferencias ES en tasa de control de enfermedad entre las ramas Rama A 33,2% vs Rama B 30,2% Mediana de duración de rta Rama A 19,3 m (95% IC 12,1 a 26,1) vs Rama B 8,1 m (95% IC 5,19 a 19,8) P=0.03 Seguridad: Discontinuación por toxicidad 38.5% Rama A y 8% Rama B EA Grado 3/4: Rama A 56,3% vs Rama B 27,5% (P<0,001). La mayoría fueron EAir (77,7% rama combinada Ipilimumab), el más común Hepatitis (G 3/4 31,6%), el 80% requirió terapia con corticoides o inmunosupresores, reversible en 67,9% de los ptes (mediana normalización en 9,9 sem) Enterocolitis (G 3/4 4,9%) No hubo muertes reportadas asociadas al tratamiento. Riesgo de sesgo: eventos de SVG 414 eventos/416 planeados.</p>	5

<p>Sherrill y col⁷⁵</p> <p>Q-TWiST analysis comparing Ipilimumab/dacarbazine vs placebo/dacarbazine for patients with stage III/IV melanoma Br J Cancer. 2013</p>	<p>Análisis Q-TWiST del ensayo CA184024 (Robert y col, 2011)</p> <p>Q-TWiST: el tiempo ajustado por calidad sin síntomas de enfermedad o toxicidad del tratamiento. Es un enfoque analítico que compara el tiempo con la toxicidad y los resultados clínicos al mismo tiempo, con el fin de evaluar el equilibrio entre EA y beneficios de tratamiento durante todo el período de supervivencia.</p> <p>Q-TWiST se calculó como la suma de utilidad ponderada de las medias de duración del estado de salud (particionado en tres estados: período con EA>G3 entre la randomización y la progresión; TWiST periodo sin síntomas o toxicidad antes de la progresión; periodo siguiente a la progresión hasta finalización por muerte o censura).</p>	<p>Q-TWiST favorece Ipilimumab con una diferencia de 0,50 meses (P=0,0326) luego de 1 año. La diferencia se incrementa de acuerdo a mayor años de seguimiento: 1,5 m a 2 años (P=0,0091), 2,36m a 3 años (P=0,005) y 3,28 m a 4 años (P=0,0074). Limitación: resultados de difícil interpretación dado el bajo nro de pacientes vivos luego del año (menos de la mitad).</p>	<p>N/A</p>
---	---	--	------------

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS/GPC

<p>NHS</p> <p>Ipilimumab (Yervoy) - Treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma Scottish Medicines Consortium (SMC) No. (779/12)⁷⁶ 06 April 2012</p>	<p>Basado en el estudio MDX010-20 ensayo fase 3 randomizado, multicéntrico, doble ciego diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de Ipilimumab, con o sin glicoproteína100 en pacientes con melanoma avanzado que fallaron a terapia previa.</p> <p>Evaluación económica: la compañía remitió un análisis de costo-utilidad comparando Ipilimumab (solo y en combinación con gp100) vs mejor soporte de cuidado (gp100). Fue utilizado un modelo de Markov particionado (enfermedad antes de progresión, post progresión y muerte).</p> <p>Una cuestión fundamental fue la duración de la sobrevida más allá de la finalización del período de seguimiento del ensayo, utilizando 3 métodos para extrapolar los datos observados.</p> <p>a) Una curva con los datos de cada brazo del ensayo, como sería una práctica normal. La empresa argumentó que no era válida debido a un "cambio significativo en los riesgos en torno a los 18 meses" (tasa empinada de la mortalidad seguida de curva de supervivencia plana).</p> <p>b) Curva de ajuste en dos etapas, una de hasta 18 meses y otro para el resto del período. Si bien esto puede ofrecer un buen ajuste de los datos observados, la segunda curva predijo muy pocas muertes adicionales de melanoma entre los sobrevivientes a los 18 meses (poco probable). Fue usado para SLP.</p> <p>c) Similar a la anterior usando los datos de registro para predecir la sobrevida más allá de los 18 meses. Este fue usado para SVG.</p> <p>El costo usado fue el relacionado al uso de Ipilimumab (promedio en el estudio de 3,69 dosis). El esquema de acceso para pacientes ofrece un descuento en el precio del medicamento. El resultado con este descuento fue un costo por año de vida ajustado por calidad (QALY) fue £45,470 basado en un costo adicional de por vida de £60,501 y una ganancia de 1.32 QALY. El método seleccionado para la extrapolación de los datos del ensayo clínico resultó en una predicción de un gran aumento en la ganancia de QALY para esta terapia y estadio de la enfermedad, que no es usado generalmente para presentaciones de medicamentos para enfermedad metastásica.</p> <p>En el análisis de caso base con un horizonte temporal de 40 años, la ganancia de QALY fue estimada en 1,32. Sin embargo el análisis de sensibilidad revela que cuando el horizonte temporal es de 15 años, la ganancia QALY baja a 1,03 (costo por QALY £71k con el descuento). Esto sugiere que una proporción sustancial de la estimación de QALY deriva de pacientes vivos más allá de la sobrevida media proyectada de 14 meses con mejor soporte de cuidado. De hecho, se muestra en la presentación que se asume que un número pequeño de pacientes estarán vivos 40 años luego del tratamiento.</p> <p>Del mismo modo, si el enfoque de la extrapolación siguió la práctica habitual, la ganancia de QALY habría sido 0,59, una reducción de 0,73 en el caso base (£103k por QALY con descuento).</p> <p>La supervivencia a largo plazo con este medicamento no parece estar en consonancia con el hecho de que en el estudio clínico sólo alrededor del 2 % de los pacientes experimentaron una respuesta completa. Esto sugiere que el beneficio de supervivencia está siendo exagerado por el modelo desarrollado por la empresa en la presentación. La magnitud de la ganancia es considerable: la esperanza de vida del paciente promedio con mejor soporte de cuidado fue de 1,2 años pero con Ipilimumab fue 3,7 años>; tres veces el promedio anterior.. Con tan pocos pacientes que han sido seguidos más allá de los dos años las conclusiones pueden no ser robustas.</p> <p>El SMC consideró los beneficios de Ipilimumab y coinciden en el criterio de un aumento sustancial en la expectativa de vida en ausencia de otras opciones de beneficio comprobado para la enfermedad. A pesar de esto, no acepta Ipilimumab debido a la incertidumbre en el costo por QALY, la extrapolación de supervivencia y la viabilidad de los valores relativos de utilidad en el caso económico.</p>	
<p>NHS</p> <p>Ipilimumab (Yervoy) - Treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma SMC No. (779/12)⁷⁷ Resubmission 08 March 2013</p>	<p>Se remitieron datos del esquema de acceso de pacientes. El resultado fue de un costo por QALY ganado de £36,118 basado en un costo adicional de por vida de £49,602 y una ganancia de QALY de 1,37. Dentro de las incertidumbres, la principal es acerca de la estimación de los efectos a largo plazo del medicamento.</p> <p>La extrapolación de los datos de ensayos clínicos es común en los modelos económicos y el principio es aceptado pero el método seleccionado en esta presentación dió lugar a un gran aumento de QALY pronosticado para este área terapéutica y etapa de la enfermedad, basándose en un modelo de enfoque que no se utiliza en las presentaciones de los medicamentos para el cáncer avanzado.</p> <p>En el análisis de caso base con un horizonte temporal de 40 años, la ganancia de QALY fue estimada en 1,37. Sin embargo el análisis de sensibilidad revela que cuando el horizonte temporal es de 25 años,</p>	

	<p>la ganancia QALY es 1,31 con una reducción de 0,06 en el caso base (costo por QALY £38k con el descuento). Cuando el horizonte fue 15 años la ganancia QALY es 1,07 una reducción de 0,30 en el caso base (costo por QALY de £38k con el descuento). Esto sugiere una proporción sustancial de la estimación de QALY deriva de los pacientes que viven más allá de la mediana de supervivencia proyectada de 11 meses con el estándar de cuidado.</p> <p>La supervivencia a largo plazo con este medicamento no parece estar en consonancia con el hecho de que en el estudio clínico sólo alrededor del 2 % de los pacientes experimentaron una respuesta completa. Esto sugiere que el beneficio de supervivencia está siendo exagerada por el modelo desarrollado por la empresa en la presentación, la magnitud de la ganancia es considerable: la esperanza de vida del paciente promedio con mejor soporte de cuidado fue de 0,9 años pero con ipilimumab fue 3,7 años; un aumento de cuatro veces. Con tan pocos pacientes que han sido seguidos allá de 2 años, tales conclusiones pueden no ser robustas.</p> <p>El SMC considera el rango probable de la relación costo -efectividad de ipilimumab con la aplicación de descuento y de las incertidumbres restantes en el caso económico. El comité consideró los beneficios de ipilimumab en el contexto de los modificadores de toma de decisión del SMC y acordó que los criterios para una mejora sustancial en la esperanza de vida, la mejora en la calidad de vida y la ausencia de otras opciones de beneficio comprobado de la enfermedad en cuestión estaban satisfechos.</p> <p>Aunque hubo algunas limitaciones en el análisis económico, el comité acordó que el relativamente alto costo por QALY fue aceptable dados los beneficios esperados del tratamiento, en el contexto de los modificadores de decisiones.</p>	
<p>NHS Ipilimumab (Yervoy) - Treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults SMC No. (997/14)⁷⁸ 10 October 2014</p>	<p>En el ensayo pivotal (CA184024), Ipilimumab+DTIC proveyó un beneficio en SVG de 2,1 meses comparado con DTIC y fue considerado por EMA clínicamente significativo.</p> <p>En dos subgrupos (mujeres >50 años (n: 135) y pacientes >65 años (n: 160) no hubo beneficio significativo para la combinación, sin embargo el estudio no tuvo el poder suficiente para el análisis de subgrupos. De todos modos, la dosis de Ipilimumab y el uso con DTIC no refleja la dosis aprobada</p> <p>En el grupo Ipilimumab+DTIC solo el 37% completo las 4 dosis de inducción, comparado con el 66% de pacientes en el grupo DTIC+placebo. En el grupo experimental, la SVG fue más prolongada en aquellos que recibieron 4 dosis (16,5 vs 9,3 meses). No hubo cambios, salvo un pequeño en la calidad de vida correspondiente a la semana 12, la cual fue similar entre los dos grupos</p> <p>EMA considero el diseño de este estudio aceptable para probar la eficacia de Ipilimumab en pacientes no tratados, dado que DTIC no tiene beneficio en SVG. Notó además características similares de pacientes y resultados entre este estudio y el ensayo MDX010-20 en el cual la dosis fue de 3 mg/kg.</p> <p>Se aguardan los resultados del ensayo CA184-169 que compara eficacia y seguridad de Ipilimumab 3 vs 10 mg/kg.</p> <p>Los datos de eficacia para la dosis de Ipilimumab monoterapia a 3 mg/kg están limitados a dos estudios retrospectivos observacionales, los cuales no proveen datos de eficacia comparativos (no randomizados) con riesgo de sesgo. La SVG reportada de estos estudios y el análisis conjunto (de 11,4 a 14,5 meses) es similar al estudio principal.</p> <p>No hay datos de eficacia para Ipilimumab 3 mg/kg usado en primera línea contra comparadores relevantes (DTIC y Vemurafenib para BRAF mutados).</p> <p>La comparación indirecta aportada por la compañía entre Ipilimumab y Vemurafenib incluyo los ensayos CA184-024 y BRIM-3. La presunción de los hazards proporcionales no fue alcanzada, existiendo diferencias en las poblaciones en estudio respecto de sus características de base y continuidad de tratamientos. Por las limitaciones severas de este tipo de comparación no fue incluida dentro del análisis económico.</p> <p>Se presentó un análisis de costo-utilidad usando un modelo de Markov particionado con un horizonte de 40 años para dos subgrupos de pacientes:</p> <p>BRAF V600 mutados: Ipilimumab+BSC comparado con a) Vemurafenib (1era línea), Ipilimumab (2da línea) y BSC (3ra línea); b) Vemurafenib (1ra línea), BSC (2da línea).</p> <p>BRAF V600 no mutados: a) DTIC (1ra línea), Ipilimumab (2da línea) y BSC (3ra línea). b) DTIC (1ra línea), BSC (2da línea).</p> <p>Tanto Ipilimumab como Vemurafenib fueron incluidos en el descuento para el acceso a pacientes del NHS.</p> <p>Para los pacientes BRAF no mutados, el ICER fue estimado en £31,418 por QALY, con un costo de £10,502 por paciente y una ganancia de 0,33 QALY. Para pacientes BRAF mutados, Ipilimumab+BSC fue más barato que Vemurafenib + Ipilimumab en 2da línea (ahorro de £33,306) pero con una ganancia de QALY menor (-0.26).</p> <p>Los análisis de sensibilidad indican que el ICER de Ipilimumab en comparación con Vemurafenib es consistente dentro de umbrales rentables. Los resultados para Ipilimumab en comparación con DTIC, Ipilimumab (segunda línea) en pacientes BRAF no mutados son sensibles a los datos de parámetros clínicos de Ipilimumab, curva de supervivencia global y ajustes de curva. El resultado también es sensible a la adopción de un horizonte temporal de 10 años (ICER con descuento £ 39,041) y para la eliminación de la secuenciación de segunda y tercera línea. Si sólo se administra DTIC, el ICER es £ 45.789 con descuento. Si se administra solamente Vemurafenib, está dominado por Ipilimumab.</p> <p>La principal limitación de este análisis es la falta de estudios comparativos entre Ipilimumab y Vemurafenib, con una dosis correcta en la población apropiada.</p> <p>En cuanto a las deserciones por toxicidad, sólo el 37 % de los pacientes en el brazo combinado recibieron las cuatro dosis de Ipilimumab. Esto puede subestimar la eficacia en comparación con la práctica clínica, donde Ipilimumab se administra idealmente durante cuatro ciclos implicando un aumento de costos. En este escenario, el efecto no se puede predecir.</p> <p>El SMC consideró los beneficios de Ipilimumab con un incremento sustancial en la calidad de vida.</p>	

	La ausencia de otras terapias con beneficio probado y las incertidumbres en materia de análisis económico, promueven su uso.	
<p>NICE Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) Melanoma⁷⁹</p> <p>Issued: December 2012 NICE technology appraisal guidance 268</p>	<p>Ipilimumab está recomendado como una opción para el tratamiento de melanoma avanzado (metastásico o irresecable) en pacientes que han recibido terapia previa, sólo si el fabricante provee la droga con el descuento acordado según el esquema de acceso para pacientes. Se consideró la evidencia en eficacia clínica presentada por el fabricante (ensayo MDX010-20) en donde se demuestra beneficio estadísticamente significativo en SVG con Ipilimumab con una ganancia aproximada en 3,7 meses (HR 0,66; 95% IC 0,51 a 0,87; p=0,0026) comparado con gp100 en pacientes con progresión de enfermedad luego de una primera línea. La evidencia presentada es robusta.</p> <p>De acuerdo al Comité, Ipilimumab cumple los criterios de ser un tratamiento que extiende el fin de vida.</p> <p>El ICER £42,200 por QALY ganado presentado por el fabricante es plausible pero se reconoce que podría ser mayor usando otro enfoque para SVG. Se considera además dado lo robusto de la evidencia disponible en el periodo de 50-70 meses, la probabilidad de efectividad en una proporción pequeña de pacientes a largo plazo y la naturaleza innovadora de Ipilimumab se puede concluir que su uso es costo efectivo dentro de los recursos del NHS.</p> <p>No se identificaron subgrupos relevantes. No hubo características de pacientes o biomarcadores que puedan identificar prospectivamente a la minoría de pacientes que podrían tener mayor beneficio al recibir Ipilimumab, así como tampoco se identificaron subgrupos en los cuales Ipilimumab es más costo efectivo.</p>	
<p>NICE Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma⁸⁰</p> <p>Issued: July 2014 NICE technology appraisal guidance 319 guidance.nice.org.uk/ta319</p>	<p>Ipilimumab está recomendado como una opción para el tratamiento de melanoma avanzado (irresecable o metastásico) previamente no tratado, sólo si el fabricante provee la droga con el descuento acordado según el esquema de acceso para pacientes.</p> <p>No hay ensayos clínicos que comparan directamente Ipilimumab 3 mg/kg con DTIC o Vemurafenib. La evidencia proviene de 4 ECA (CA184-024, MDX010-08, BREAK-3 and BRIM-3) para realizar la comparación indirecta. Se remitieron datos de dos ensayos retrospectivos observacionales (CA184-332 y CA184-338), puesto que hay evidencia limitada en ensayos randomizados que investiguen directamente la eficacia de Ipilimumab a dosis 3 mg/kg. Se presentó un análisis conjunto de pacientes sin terapia previa (n: 78) randomizados a recibir Ipilimumab 3 mg/kg en 4 ECA MDX010-08, CA184-004, CA184-022 y MDX010-020.</p> <p>El Comité consideró plausible el ICER de £28,600 por QALY ganado para Ipilimumab en comparación con Vemurafenib, así como el ICER de £47,900 por QALY ganado para Ipilimumab comparado con DTIC; el ICER puede ser aún mayor si se utilizan otros modelos de abordaje para SVG.</p> <p>Concluyen que Ipilimumab cumple los criterios para ser considerado un tratamiento que extiende la supervivencia en el fin de vida con una robusta evidencia. Por lo tanto, se puede concluir que su uso es costo efectivo dentro de los recursos del NHS</p>	
<p>Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma. NGC-10269⁸¹ Edmonton (Alberta) CancerControl Alberta; 2013 Feb. 13 p. (Clinical practice guideline; no. CU-012).</p>	<p>Población: Pacientes adultos > 18 años con melanoma cutáneo Estadio III irresecable o Estadio IV, sin compromiso de SNC.</p> <p>Recomendaciones</p> <p>Para estos pacientes se debe realizar el testeo de biomarcador BRAF por un laboratorio acreditado para determinar si son candidatos a Vemurafenib.</p> <p>Terapia sistémica de primera línea:</p> <p>Pacientes BRAF positivos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ensayos clínicos 2. Vemurafenib (960 mg vo dos veces/día) en pacientes con enfermedad sintomática de gran volumen o que no son candidatos a recibir inmunoterapia con Ipilimumab. 3. Ipilimumab en pacientes con enfermedad de bajo volumen, enfermedad asintomática. 4. Dacarbazina o Paclitaxel. <p>Pacientes BRAF negativos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ensayos clínicos 2. Ipilimumab 3. Terapia target basada en estatus mutacional del tumor (basado en la probabilidad de beneficio clínico) 4. Dacarbazina o Paclitaxel <p>Terapia sistémica segunda línea:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ensayos clínicos 2. Tratamiento con un agente diferente al usado en primera línea 3. Ipilimumab, si Vemurafenib fue indicado en primera línea 	
<p>Caccavo y col⁸²</p> <p>Ipilimumab para pacientes con melanoma metastásico IECS Mayo 2012</p>	<p>El objetivo del informe fue evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de Ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico. Se incluyeron una revisión sistemática, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) y datos de cobertura de financiadores de servicios de salud.</p> <p>La revisión sistemática de Culver y col, 2011 incluye un ECA (MDX010-20) de 676 pacientes que recibieron Ipilimumab y la vacuna gp100, Ipilimumab sólo o la vacuna gp100 sola; un estudio de fase 2 que randomizó 217 pacientes con melanoma en estadios III o IV a recibir Ipilimumab a dosis de 0,3 mg/kg, 3 mg/kg, o 10 mg/kg cada 3 semanas teniendo como punto final primario la tasa global de mejor respuesta al tratamiento y se demostró que aumentó significativamente con dosis mayores de Ipilimumab (p< 0,01); un estudio abierto de fase 2 no randomizado para evaluar la eficacia de Ipilimumab 10 mg/kg en 155 pacientes con melanoma en estadio III o IV que hubieran recibido tratamiento previo en donde se observó una tasa de respuesta de 5,8% con una sobrevida global media de 10,2 meses; y un tercer estudio abierto de fase 2 randomizó 76 pacientes a recibir 4 dosis de Ipilimumab a 3 mg/kg como monoterapia por 4 semanas o asociado a dacarbazina 250 mg/m2 de</p>	

	<p>superficie corporal en donde no se encontraron diferencias en la tasa global de mejor respuesta al tratamiento o en la tasa de control de enfermedad entre las dos ramas, se demostró una mayor tasa de respuesta total en el grupo que recibió tratamiento combinado (14,3%) que en el que recibió monoterapia (5,4%) y la tasa media de sobrevida fue apenas mayor en el grupo que recibió tratamiento combinado que en el que recibió monoterapia (14,3 vs 11,4 meses aunque este estudio no posee poder suficiente para demostrar una mejoría en la sobrevida).</p> <p>Los eventos adversos del Ipilimumab son frecuentes. Más del 80% de los participantes de los estudios reportaron eventos que se consideraron como relacionados al tratamiento. La mayor parte de estos fueron eventos inmunorelacionados. También se reportan muertes asociadas al tratamiento. La revisión concluye que Ipilimumab a una dosis de 10mg/Kg en combinación con dacarbazina, comparado con dacarbazina más placebo, mejora la supervivencia global en pacientes con melanoma metastásico no tratado previamente.</p> <p>El ECA realizado por Robert y col, 2011 (CA184024) evaluó 502 pacientes con diagnóstico de melanoma irreseccable (estadio III) o metastásico (estadio IV), sin tratamiento previo, que recibieron Ipilimumab 10mg/Kg y dacarbazina 850mg por m2 de superficie corporal, o placebo y dacarbazina 850mg por m2 de superficie corporal. El ensayo concluye que hubo una mejoría significativa en la sobrevida global en los pacientes que recibieron tratamiento con Ipilimumab más dacarbazina en comparación con el grupo que recibió dacarbazina más placebo (RR para muerte con Ipilimumab-dacarbazina: 0,72; P<0,01). Se observó un aumento en las enzimas hepáticas que fue más frecuente que lo esperado en la rama de tratamiento combinado. Otros eventos (como enterocolitis o endocrinopatías) también fueron observados, aunque a una tasa menor a la esperada. Los eventos adversos pudieron ser adecuadamente controlados siguiendo guías de tratamiento bien establecidas. Se consultaron 7 agentes financiadores de salud. Todos coinciden en aprobar el Ipilimumab como tratamiento de primera o de segunda línea para el melanoma irreseccable (estadio III) y metastásico (estadio IV), en aquellos pacientes que tengan una expectativa de vida mayor a 4 meses, que se encuentren en estado ambulatorio y sean capaces de realizar trabajos de baja intensidad y que no estén recibiendo tratamiento inmunosupresivo o con glucocorticoides.</p> <p>Si bien la evidencia hallada proviene de ECAs, ninguno de los estudios comparó directamente Ipilimumab contra dacarbazina o placebo. Ipilimumab como monoterapia demostró ser superior a vacuna gp100 y combinado con dacarbazina, demostró ser superior a DTIC como monoterapia. Si bien la costo-efectividad no ha sido evaluada, debería tenerse en cuenta que el costo de tratamiento con Ipilimumab es aproximadamente 40 veces superior al del tratamiento con dacarbazina.</p>	
<p>EMA⁸³ Assessment report Yervoy International non-proprietary name: IPIILIMUMAB Procedure No. EMA/H/C/002213/II/0008 24 October 2013</p>	<p>Uso de Ipilimumab en pacientes no pre-tratados. Basado en el análisis de los estudios fase III: MDX010-20, CA18402. Fase II: MDX010-08 (Ipilimumab 3 mg/kg), CA184004 (dosis 3 o 10 mg/kg), CA184022 (dosis 0,3, 3 o 10 mg/kg). Retrospectivos: CA184332 y CA184338 (dosis 3 mg/kg).</p> <p>Beneficios: La eficacia de Ipilimumab 3 mg/kg en 2da línea fue establecida en el ECA fase III MDX010-20 y como 1ra línea en 2 estudios retrospectivos con una SVG mediana de 14,4 meses (CA184332) y 11,5 meses (CA184338). En el ensayo pivotal para pacientes no tratados se demostró un beneficio de 2,1 meses en SVG para pacientes tratados con Ipilimumab 10 mg/kg+DTIC en comparación con DTIC (11,2 m [95% IC 9,4-13,6] vs. 9,1 m [95% IC 7,75-10,51], HR 0,716 95% IC (0,588, 0,872); p=0,0009. El beneficio fue consistente en la mayoría de los subgrupos pronósticos (raza, edad, Estadio M, ECOG y LDH).</p> <p>Estudios farmacológicos mostraron una farmacocinética similar para pacientes no tratados y pre tratados, no siendo afectada por el DTIC.</p> <p>Áreas de incertidumbre: Aunque la eficacia fue establecida a una dosis de 3 mg/kg, es importante aclarar la diferencia en eficacia y seguridad entre la dosis de 3 y 10 mg/kg (ensayo fase III en marcha CA184169, con resultados no publicados)</p> <p>Riesgos: Datos del ensayo retrospectivo CA184338: 54,2% de los pacientes experimentaron EA 16,2% fueron > Grado 3. En 9,2% llevo a discontinuación del tratamiento. Los resultados fueron comparables al estudio MDX010-20 en pacientes pre tratados. La mayoría de los EA fueron inmuno-relacionados, aunque hubo una incidencia menor a favor de pacientes no tratados comparados con pre tratados (52,5% vs. 61,8%). No hubo muertes relacionadas a EA o EAir (CA184338). La toxicidad a dosis de 3 mg/kg parece más aceptable en comparación con 10 mg/kg.</p> <p>Balance riesgo-beneficio: Basado en el efecto en SVG clínicamente relevante y un perfil de toxicidad aceptable, el balance riesgo-beneficio para Ipilimumab monoterapia a dosis de 3 mg/kg es considerado positivo.</p>	
<p>EMA⁸⁴ Assessment Report For Yervoy (Ipilimumab) Procedure No.: EMA/H/C/002213 19 May 2011</p>	<p>Uso de Ipilimumab en pacientes pre tratados: Basado en el ensayo pivotal MDX010-20.</p> <p>Beneficios: Una mediana de SVG reportada para Ipilimumab monoterapia de 10,1 meses (95% IC; 8,02-13,80) comparado con gp100 6,4 m (95% IC; 5,49-8,71). La mediana de SVG para Ipilimumab+gp 100 fue de 10 meses. Datos de SVG a largo plazo: pacientes vivos a 2 años 54/403 en el grupo combinado, 24/137 ipilimumab monoterapia y 16/136 en el grupo gp100. El beneficio fue consistente en la mayoría de los subgrupos analizados.</p> <p>Áreas de incertidumbre: En beneficio en mujeres mayores de 50 años es limitado con un HR cercano a 1 en el ensayo MDX010-20 y CA184024, dado que el número de pacientes es pequeño no pueden sacarse conclusiones definitivas. El número de pacientes con mts cerebrales activas es limitado y no se disponen de datos de eficacia para pacientes con melanoma ocular. Se aguarda la publicación de datos del ensayo randomizado que compara dosis 3 vs 10 mg/kg con respecto a eficacia y seguridad.</p> <p>Riesgos: La mayoría de los pacientes (>96%) experimento algún efecto adverso durante la fase de inducción, siendo predominantemente en piel y gastrointestinales. Aquellos clasificados como EAir incluyen diarrea (el más frecuente), rash y prurito, mayormente reportados en las ramas con</p>	

	<p>Ipilimumab. El reporte de EA serios fue 16,8%, 12,6% y 3,8% y las muertes relacionadas al tratamiento fueron 3,1%, 2,1%, y 1,5% en los pacientes tratados con Ipilimumab, Ipi+gp100 y gp100 respectivamente. Los EA serios que llevaron a discontinuación del tratamiento fueron más frecuentes en las ramas con Ipilimumab. Los resultados de seguridad reportados en el ensayo fase II CA184024 fueron similares al Se incluyeron guías para el manejo de EAir incluyendo el uso de corticoides; el desarrollo de actividad clínica o su mantenimiento con Ipilimumab fue similar con o sin el uso de corticoides. Área de incertidumbre: no existen datos de eficacia y seguridad en pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune distinta de vitiligo o deficiencias endocrinas. Ipilimumab debe ser evitado en pacientes con enfermedad autoinmune activa severa (por riesgo de vida potencialmente inminente) e indicado con precaución en pacientes con enfermedad autoinmune (balance riesgo-beneficio). Balance riesgo-beneficio: El beneficio en SVG demostrado con Ipilimumab a 3 mg/kg es clínicamente relevante y compensa los EAir. La severidad y el número de EA reportados constituye una necesidad para realizar una investigación futura para identificar cuáles son los subgrupos con mayor beneficio y aquellos con un beneficio menor (probablemente mujeres >50 años, melanoma ocular o primario en SNC). Para un mayor entendimiento a cerca de los efectos de la dosificación en los riesgos y beneficios es necesario conocer los datos del ensayo fase III randomizado comparando la dosis de 3 vs 10 mg/kg. Se concluye que el balance riesgo-beneficio es positivo.</p>	
FDA	No hay informe desarrollado del mecanismo de aprobación publicado, sólo prospecto.	

Conclusiones Ipilimumab

Ipilimumab en pacientes pre-tratados

La actividad clínica de Ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico previamente tratado fue demostrada inicialmente en distintos ensayos de fase II. En el estudio fase II no randomizado con 155 pacientes (CA184-008 de O’Day y col, 2010⁸⁵), se utilizó una dosis de 10 mg/kg y resulto en una mejor tasa de respuesta objetiva de 5,8% con una tasa de control de enfermedad de 27%.

Posteriormente el ensayo CA184-022 de Wolchok y col, 2010⁸⁶ randomizó 217 pacientes a recibir Ipilimumab en tres dosis: 0,3 mg/kg, 3 mg/kg y 10 mg/kg. Se evidencio una tasa de respuesta mayor ES con la dosis de 10 mg/kg: 11,1% (95% IC 4,9-20,7) vs 4,2% (95% IC 0,9-11,7) para 3 mg/kg, y 0% (95% IC 0,0-4,9) para 0,3 mg/kg (p=0,0015). El ensayo randomizado CA184-007 de Weber y col, 2009⁸⁷ con 155 pacientes (pre tratados y no tratados previamente) utilizó Ipilimumab a dosis de 10 mg/kg con o sin budesonide profiláctico. No se demostró un efecto profiláctico del budesonide sobre la diarrea (objetivo primario del estudio) y reportó una incidencia de EAir cercana al 40% (278% G3 y 12% G4), comparado con 22-25% reportado en los ensayos anteriores usando la misma dosis. Asimismo se demostró la actividad clínica de Ipilimumab en términos de tasa de control de enfermedad (31-35%). La mediana de SVG fue 13.6 meses con una tasa de SVG a 12, 18 y 24 meses de 50%, 37,7%, y 28,5% respectivamente (Thompson y col, 2012⁸⁸).

De los resultados de estos ensayos, más allá de seleccionar la dosis terapéutica a utilizar en fase III posteriores, se desprende el reconocimiento de los EAir como las toxicidades más comunes asociadas a Ipilimumab y se documenta la cinética de respuesta, en donde algunos pacientes muestran respuesta luego de una aparente progresión (tiempo requerido para montar respuesta inmune antitumoral: fueron observadas respuestas objetivas hasta luego de 6-12 meses de iniciado el tratamiento y estabilidad de enfermedad en algunos casos mayores al año).⁸⁹ Wolchok y col⁹⁰, reportó en 2012 los resultados de SVG a largo plazo -4 años- en los ensayos fase II. La tasa de SVG a 4 años con Ipilimumab a 0,3mg/kg, 3 mg/kg y 10 mg/kg fue 13,8% [95% IC 6,1–22,5], 18,2% [95% IC 9,5–27,6], and 19,7% [IC 95% 13,4–26,5] a 28,4% [IC 95% 13,9–44,2], respectivamente.

Los patrones de respuesta observados fueron: a) respuesta en las lesiones basales como las observadas con quimioterapia; b) un lento y constante descenso en la carga tumoral. Como patrones atípicos, c) respuesta después de un aumento en la carga tumoral, es decir después enfermedad aparentemente progresiva, y d) respuesta en la lesión diana acompañadas por la aparición de otras lesiones nuevas. Estos dos últimos pueden ser interpretados como progresión en forma errónea puesto que los cuatro fueron asociados con SV favorable. Como consencuencia de ello, se definieron nuevos términos de medición de la eficacia (criterios de respuesta inmuno-relacionados), los cuales parten del total de carga de la enfermedad al inicio del estudio. Si bien las nuevas lesiones que aparecen conforman la

carga total de enfermedad, la primera evaluación de enfermedad generalmente suele realizarse con posterioridad. Se puede hablar de progresión cuando luego de dos mediciones en un período de 4 semanas se ha registrado un incremento en su carga de alrededor del 25 % de total anteriormente evaluado.⁹¹

El estudio **MDX010-20** de Hodi y col, 2009 fue un ECA fase III randomizado que evaluó eficacia y seguridad en 676 pacientes con melanoma metastásico o irreseccable, que recibieron terapia previa (quimioterapia o inmunoterapia) con enfermedad en SNC controlada. Los pacientes recibieron Ipilimumab a dosis de 3 mg/kg asociado a gp100, Ipilimumab monoterapia o gp100. La principal limitación de este estudio es la ausencia de un comparador eficaz, ya que la gp100 es una vacuna con capacidad de inducir respuesta inmune pero con eficacia clínica limitada (Hodi y col, 2009).

Se demuestra beneficio estadísticamente significativo en su punto final primario SVG con Ipilimumab con una ganancia aproximada en 3,7 meses (HR 0,66; IC 95% 0,51 a 0,87; p= 0,0026) comparado con gp100. La mediana de SVG fue 10 m para la rama combinada (95% IC 8,5 a 11,5) vs gp100 6,4 m (95% IC 5,5 a 8,7) HR 0,68; P <0,001. Para Ipilimumab monoterapia fue 10,1 meses (IC 95% 8 a 13,8) versus gp100 (HR 0,66; P = 0,003). No hubo diferencias ES entre ramas con Ipilimumab (HR 1,04; P = 0,76). La mejor tasa de respuesta obtenida con Ipilimumab fue 10%. Un 20% de los pacientes sobrevivieron más allá de los 2 años, la mayor proporción de pacientes había alcanzado algún grado de respuesta (RC 2% o RP 15%).

El beneficio se observó en todos los subgrupos estudiados, presentando un valor límite en cuanto al intervalo de confianza HR en pacientes mujeres, mayor de 65 años y con niveles elevados de LDH. Estos datos deben ser interpretados con cautela ya que el estudio no tiene el poder estadístico suficiente para discriminar este aspecto.

Los pacientes que recibieron inmunoterapia previa tienen una SV similar a los que no la recibieron, con un HR 0,66 (IC 95% 0,49 a 0,90) comparando Ipilimumab+gp100 vs gp100 y un HR 0,69 (IC 95% 0,48 a 0,99) comparando Ipilimumab vs gp100⁹².

Luego de 2 años de seguimiento, McDermott y col (2013) reportaron en 474 de los 676 pacientes randomizados, con tasas de sobrevida de 2 y 3 años el 25% correspondió al tratamiento Ipilimumab, y el 19% y el 15% respectivamente a Ipilimumab+gp100. En el 7% de los casos se evidenció la aparición de nuevos efectos adversos en relación a la terapia con Ipilimumab.

En las ramas tratadas con Ipilimumab, más de 80% de los pacientes experimentaron efectos adversos, la mayoría de ellos fueron inmuno-relacionados: gastrointestinales y cutáneos (Ipilimumab+gp100 58% e Ipilimumab 61%). Los eventos G3-4 se presentaron en 10-15% de los pacientes, los cuales se desarrollaron durante la fase de inducción y fueron reversibles con el manejo de acuerdo a las guías desarrolladas usando monitoreo y esteroides, con una mediana de resolución entre las 6-8 semanas.

Un reporte de parámetros de calidad de vida usando el cuestionario EORTC QLQ-C30 de Revicki y col, 2012 no demostró cambios significativos con respecto al basal, no representando un empeoramiento de los síntomas asociados al tratamiento pero tampoco una mejoría, el objetivo fundamental en los pacientes con cáncer metastásico. De todas formas, dada la pérdida de cuestionarios al momento de la evaluación (cerca al 30%), no se puede llegar a una conclusión definitiva. La severidad y el número de EA reportados pone de manifiesto la necesidad de una investigación con el fin de identificar posibles subgrupos con mayor beneficio.

Un factor esencial en el uso de este tipo de terapia es el profundo conocimiento sobre las toxicidades que esta trae con si. El oncólogo tratante debe estar bien informado y alerta ante posibles EA. Es indispensable contar con un equipo multidisciplinario de especialistas para su manejo: gastroenterólogos, hepatólogos, endocrinólogos, neurólogos, oftalmólogos, dermatólogos,

reumatólogos e infectólogos en el marco de un centro de atención del primer nivel ó de alta complejidad. Es aconsejable contar con un grupo de expertos locales en melanoma y el uso de Ipilimumab como referencia.⁹³ Esta recomendación reduce las posibilidades de tratamiento en centros asistenciales que no disponen de los recursos para dar sostén adecuado a las toxicidades asociadas a la terapia.

La buena comunicación con el paciente y su educación favorece al fortalecimiento de la seguridad durante el tratamiento, tanto así como el monitoreo de los síntomas. Esta condición se trasduce en un aumento de las visitas al médico tratante, condición que debe ser ponderada a la hora de evaluar su calidad de vida.

A la fecha, el Ipilimumab está aprobado para el tratamiento de melanoma metastásico o irresecable luego del proceso correspondiente de evaluación por las agencias regulatorias internacionales FDA y EMA (2011). En el marco de NHS/NICE, se considera costo/efectivo aunque hubo algunas limitaciones en el análisis económico. Sin embargo, se acordó que su alto costo es aceptable dados los beneficios esperados del tratamiento. Cabe mencionarla necesidad en la provisión de descuentos en ésta medicación a fin de no alterar el esquema de acceso de los pacientes.

Ipilimumab en pacientes sin tratamiento previo

La evidencia de la eficacia de Ipilimumab en 1era línea proviene de un ensayo fase II inicial (MDX010-08) con 72 pacientes donde se evaluó la combinación con DTIC 250 mg/m² + Ipilimumab 3 mg/kg vs Ipilimumab (Hersh y col, 2009⁹⁴). El objetivo primario fue tasa de respuesta, a favor de la combinación 14,3% (IC 95% 4,8–30,3) vs 5,4% (IC 95% 0,7–18,2) con Ipilimumab monoterapia. La mediana de SVG fue 14,3 meses (IC 95% 10,2–18,8) vs 11,4 meses (IC 95% 6,1–15,6) a favor de la combinación, resultados a interpretar con cautela ya que se permitió entrecruzamiento de ramas. Un análisis retrospectivo de SVG del ensayo fase II de Weber y col, 2009 en el subgrupo de pacientes sin tratamiento previo demostró una mediana de SVG de 30,5 con tasa de SVG de 69,4%, 62,9%, y 56,9% a 12, 18, and 24 meses (Thompson y col, 2012).

El ensayo fase III de Robert y col, 2011 se evaluó la eficacia y seguridad de Ipilimumab a dosis de 10 mg/kg + DTIC vs DTIC. Se demostró un beneficio de 2,1 meses en el punto final primario SVG para pacientes tratados con Ipilimumab 10 mg/kg más DTIC en comparación con DTIC (11,2 m [IC 95% 9,4–13,6] vs. 9,1 m [IC 95% 7,75–10,51], HR 0,716 IC 95% (0,588, 0,872); p=0,0001. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de control de enfermedad entre las ramas (33,2% vs 30,2%). Hubo mayor discontinuación del tratamiento en relación a la toxicidad en la rama combinada vs DTIC (38,5% vs 8%). La toxicidad fue más frecuente en la rama Ipilimumab más DTIC con mayor incidencia de EA Grado 3 ó grado 4: 56,3% versus 27,5% (P<0,001). La mayoría fueron EAir (77,7% rama combinada Ipilimumab): el más frecuente Hepatitis (G 3/4 31,6%). No hubo muertes reportadas relacionadas al tratamiento.

El análisis del tiempo ajustado por calidad sin síntomas de enfermedad o toxicidad del tratamiento (Q-TWiST) favorece Ipilimumab con una diferencia de 0,50 meses (P=0,0326) luego de 1 año, pero estos resultados son de difícil interpretación dado el bajo número de pacientes vivos luego del año (menos de la mitad). La diferencia en favor de Ipilimumab aumenta en el grupo de pacientes sobrevivientes más allá del año.

Los datos de eficacia para la dosis de Ipilimumab monoterapia a 3 mg/kg en este escenario clínico están limitados a dos estudios retrospectivos observacionales (CA184-332 y CA184-338), los cuales no proveen datos de eficacia comparativos (no randomizados) con riesgo de sesgo, así como tampoco se cuenta con datos contra comparadores como DTIC o Vemurafenib. La SVG reportada de estos estudios y el análisis conjunto es de 11,4 a 14,5 meses. Se encuentra activo el ensayo fase III (CA184-169) con resultado de publicación pendiente que compara tanto en pacientes no tratados como pre-tratados las dosis de Ipilimumab 3 versus 10 mg/kg (NCT01515189)⁹⁵.

La terapia con Ipilimumab en 1era línea se encuentra aprobada como una opción de tratamiento por FDA, EMA, NHS/NICE. Teniendo en cuenta el beneficio aportado en SVG, la ausencia de comparadores eficaces en los ensayos clínicos aportados y el elevado porcentaje de toxicidad relacionada (aunque reversible y manejable adecuadamente siguiendo las guías de tratamiento desarrolladas) El balance riesgo-beneficio es considerado positivo constituyendo un tratamiento costo-efectivo (siempre y cuando se provea el descuento correspondiente en el esquema de acceso a pacientes (NHS/NICE).

Schadendorf y col⁹⁶ publicaron recientemente el análisis conjunto de sobrevida global en 1861 pacientes de ensayos prospectivos (10) y retrospectivos (2), incluyendo fase II y fase III (2 ensayos). Los pacientes pre tratados fueron 1257 y los que recibieron Ipilimumab en 1ra línea fueron 604, la mayoría de ellos recibió tratamiento a una dosis de 3 mg/kg. La SVG mediana fue 11,4 meses (IC 95% 10,7 a 12,1 meses), con una meseta en la curva de sobrevida cerca del tercer año. La tasa de SVG a 3 años fue 22% para el total de los pacientes, 26% para tratados en 1era línea y 20% para pre tratados.

Un análisis secundario de SVG incluyendo 2985 pacientes adicionales del programa de acceso expandido (n: 4846), reportó una mediana de SVG 9,5 meses (IC 95% 9 a 10 meses), con una meseta en 21% en la curva de sobrevida en el tercer año.

Si bien el tiempo de seguimiento medio difiere en los distintos ensayos incluídos-, los autores mencionan que 8 de los 12 estudios (con una cifra cercana a 1000 pacientes) tuvieron seguimiento a 5 años, y que esta meseta en la curva de supervivencia a los 3 años es consistente con la mostrada en ensayos de fase II y III individualmente. De acuerdo al tratamiento previo recibido, la mediana de SVG fue mayor para pacientes no tratados pero no se puede sacar una conclusión definitiva de este análisis de subgrupo no randomizado, así como tampoco entre ambas dosis de Ipilimumab (3 o 10 mg/kg).

Otras limitaciones de este análisis fueron la ausencia de rama control y la inclusión de ensayos en donde la población tuvo características diferentes entre ellos, los cuales fueron realizados en un lapso prolongado (10 años). Es probable además que los datos de SVG puedan estar influenciados por terapias subsecuentes.

Factores predictivos

La capacidad para diferenciar los pacientes que con probabilidad de responder al tratamiento de los que no responderán previo al inicio del tratamiento podría contribuir para maximizar los beneficios asociados a la terapia con Ipilimumab (por ej. Identificar respondedores a pesar de observar progresión temprana, para proveer tanto al médico como al paciente la confianza para continuar el tratamiento) y minimizar los riesgos potenciales.

Los biomarcadores (características intrínsecas del paciente o el tumor asociadas con actividad clínica y/o toxicidad de una terapia específica) están incrementando su valor en el marco de la medicina personalizada. Por otra parte, cuestiones como el costo y tiempo necesario para el análisis pueden excluir algunos biomarcadores de ser ampliamente adoptados en la práctica clínica.

Los estudios iniciales de pacientes con melanoma recibiendo inmunoterapia han demostrado asociación entre la eficacia clínica y el perfil de expresión génica derivada del tejido tumoral. La firma de expresión génica destaca genes relacionados con la inmunidad Indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y FoxP3. En un ensayo prospectivo fase II con 82 pacientes con y sin tratamiento previo CA184-004 demostró asociación significativa entre la actividad clínica y una alta expresión basal de FoxP3 e IDO, y un incremento en los linfocitos infiltrantes tumorales (TILs).⁹⁷

También en fases preliminares, se observó que valores elevados de CTLA4 soluble se correlacionan con respuesta e incremento en la sobrevida estadísticamente significativa en pacientes tratados con Ipilimumab.⁹⁸

A pesar de estas observaciones, a la fecha no existen biomarcadores predictivos de respuesta a Ipilimumab. El subrogante potencial más ampliamente reportado para respuesta clínica es la ocurrencia de eventos adversos inmuno-relacionados (EAir). La severidad de los EAir ha sido asociada con respuesta y una alta incidencia de EAir ha sido asociada con sobrevida más prolongada. De todas formas, la conexión entre los EAir y la eficacia no ha sido absolutamente establecida ya que la misma eficacia también ha sido reportada en pacientes que no desarrollaron EAir o tuvieron EAir no severos. Marcadores indicativos de la activación inmune en sangre periférica han sido evaluados provisionalmente como marcadores o predictores de respuesta a Ipilimumab. El aumento de los linfocitos T CD8 + y CD4 + se han detectado en la semana 4 en pacientes tratados con Ipilimumab. La evidencia más reciente sugiere que un aumento en el recuento de linfocitos de sangre periférica absoluta por encima de 1.000 cel / ml después de la segunda dosis de Ipilimumab se relaciona con beneficio clínico y la supervivencia, por lo tanto podría llegar a tener un papel predictivo.⁹⁹

En relación a la actividad de Ipilimumab en pacientes con mutación de BRAF se analizó de forma retrospectiva en 80 pacientes del ensayo fase 2 CA184-004 (Hamid y col, 2011). Los datos disponibles de 69 pacientes demostraron que la tasa de respuesta objetiva y estabilidad de enfermedad en pacientes con mutación BRAF V600E (30%) son comparables a los pacientes con el gen no mutado (33%). En este estudio se puede concluir que no hay asociación entre la mutación de BRAF y la tasa de control de enfermedad asociada al tratamiento con Ipilimumab.

El valor elevado de LDH es un factor pronóstico adverso reconocido, reflejado en la estadificación (AJCC, 2010) que subdivide la enfermedad metastásica en: M1a, M1b y M1c (metástasis con LDH elevada). En la publicación de Kelderman y col, 2014¹⁰⁰ en pacientes del programa de acceso expandido tratados con Ipilimumab 3 mg/kg se demostró en el modelo multivariado que el valor basal de LDH fue el factor pronóstico más importante para SVG (mediana de SVG fue 10 meses en aquellos con LDH normal vs 2,9 meses con LDH elevada $P < 0,001$), sugiriendo que podría ser tomado en cuenta al momento de seleccionar a los pacientes candidatos a recibir esta terapia.

Actividad de Ipilimumab en pacientes con metástasis cerebrales.

Las metástasis cerebrales ocurren hasta en un 50% de los pacientes con melanoma metastásico, siendo la mediana de sobrevida de 4-6 meses. Un subgrupo de pacientes con buena capacidad funcional física, enfermedad extra craneal controlada y metástasis cerebrales pasibles de tratamiento quirúrgico tienen un mejor pronóstico con una mediana de SVG de 8-9 meses. La terapia local es la base del tratamiento dado la falta de actividad de la terapia sistémica en las metástasis cerebrales (atribuido a la barrera hematoencefálica-BHE-)¹⁰¹. Uno de los desafíos de la inmunoterapia para los pacientes con melanoma y metástasis cerebrales es la efectividad en un sitio considerado "inmuno-privilegiado". Esto se basa en el concepto que el SNC está aislado del sistema inmune por la BHE, la falta de sistema linfático en el cerebro y la supuesta immuno-incompetencia de la microglia.

Por su naturaleza de anticuerpo, el Ipilimumab no cruza la BHE y por consiguiente no tiene actividad directa en el SNC. Sin embargo esto no es requerido para tener actividad antitumoral, ya que las células T activadas en la periferia por la inhibición del CTLA-4 son capaces de migrar al SNC.¹⁰²

Weber y col reportaron de forma retrospectiva los datos provenientes del ensayo fase II CA184-007 en pacientes 12 con metástasis cerebrales, demostrando RP/EE en 2 y 3 pacientes respectivamente.¹⁰³

Un ensayo fase II abierto no randomizado con 72 pacientes (Margolin y col, 2012)¹⁰⁴ reclutó dos cohortes: asintomáticos y con síntomas neurológicos o edema con requerimiento de terapia esteroidea. Recibieron Ipilimumab a una dosis 10 mg/kg, seguido de mantenimiento cada 12 semanas (en pacientes clínicamente estables a la semana 24). El punto final primario fue la proporción de

pacientes con control de enfermedad global después de la semana 12 de tratamiento, con un 18% en la cohorte de pacientes asintomáticos vs. 5% en los sintomáticos. Utilizando los criterios WHO modificados, la tasa de respuesta aumentó a 25% y 10% respectivamente. La tasa de respuesta en SNC fue 16% y 5%. La mediana de SVG reportada fue 7 meses y la SV a 24 meses fue 26% en la cohorte de pacientes asintomáticos vs 3,7 meses y 10% respectivamente en sintomáticos. La toxicidad fue acorde a la reportada en ensayos fase III.

Otro estudio en fase II (Di Giacomo y col, 2012¹⁰⁵) de Ipilimumab en combinación con fotemustine (agente con capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica) incluyó 20 pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas, demostrando una tasa de control de enfermedad del 50% a expensas de una toxicidad aumentada con la combinación (principalmente mielotoxicidad, náuseas y vómitos).

Se encuentra en fase de reclutamiento el ensayo fase III randomizado NIBIT-M2 (CA184-192, NCT02460068). También se encuentra en fase de reclutamiento un ensayo fase I que investiga la dosis y seguridad de Ipilimumab en combinación con RT holocraneana y radiocirugía estereotáxica (NCT01703507).

Recomendación Ipilimumab

Se sugiere uso de Ipilimumab monoterapia en pacientes con melanoma metastásico o no resecable, con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-1)^b, con enfermedad de bajo volumen y sin enfermedad de rápida progresión^c; metástasis cerebrales controladas^d y sin enfermedad autoinmune activa bajo tratamiento inmunosupresor que contraindique su uso.

Primera línea^e: Grado 2b

Segunda línea: Grado 2a

^b Si bien se discutió añadir PS 2 a la recomendación general, no se arribó a acuerdo en este punto. Especialmente en casos en que el deterioro del PS estuviera relacionado a progresión de enfermedad, podría considerarse la "velocidad de progresión" o curso agresivo de la misma por lo que no tendría lugar el inicio con este anticuerpo dado el intervalo prolongado al inicio de respuesta.

^c El punto de corte de LDHhubo acuerdo en que más de 2 veces el límite superior normal constituye un factor adverso de sobrevida.

^d Se acordó que las lesiones deben ser adecuadamente tratadas con radioterapia o cirugía. No deberán tener requerimientos de uso de corticoides por edema vasogénico.

^e La recomendación en primera línea, si bien de menor calidad que en la segunda, significa que el paciente no debe haber recibido ninguna terapia previamente para enfermedad metastásica (el ensayo clínico permitió adyuvancia).

Guías de práctica clínica

GUIAS DE PRACTICA CLINICA		
Referencia	Recomendaciones	AGREE
<p>Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice 2012 Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up R. Dummer y col.</p>	<p>1º línea en pacientes con melanoma metastásico: Ipilimumab o en presencia de la mutación BRAF V600 vemurafenib. (II,B)</p> <p>Pacientes con MTS voluminosas sintomáticas portadores de la mutación BRAF V600 : vemurafenib debido a la rápida respuesta que produce.</p> <p>No existen datos para guiar la toma de decisiones en cuanto a la secuenciación de ipilimumab y vemurafenib en los pacientes con melanoma metastásico-BRAF mutado; sin embargo datos emergentes sugieren que la inhibición de BRAF es eficaz incluso luego de la inmunoterapia.</p> <p>Inhibidores de BRAF selectivos pueden utilizarse en pacientes con metástasis cerebrales.</p> <p>En los pacientes tratados con vemurafenib debe monitorearse la aparición de efectos adversos dermatológicos y de otras neoplasias secundarias.</p> <p>Pacientes con BRAF wild-type: ipilimumab como 1º o 2º línea (FDA) 2º línea (EMA)</p> <p>Si estos nuevos fármacos aprobados no están disponibles se podrían utilizar: citotóxicos como la dacarbazina (DTIC), temozolomida, taxanos, fotemustina, derivados de platino u otros, citoquinas (IFN, IL-2) o combinaciones. (II, C).</p> <p>La dacarbazina se considera el fármaco de referencia en esta situación. En la enfermedad metastásica agresiva la poliquimioterapia que contenga paclitaxel y carboplatino o cisplatino, vindesina y dacarbazina.</p> <p>La cirugía de las metástasis viscerales puede ser apropiada para pacientes seleccionados que tengan buen estado general y manifestaciones tumorales aisladas.</p> <p>La radioterapia paliativa debe ser considerada en pacientes con metástasis cerebral sintomática o metástasis óseas localizadas y dolorosas.</p> <p>Los pacientes con melanoma estadio IV deben ser manejados con equipos interdisciplinarios en centros con amplia experiencia en esta enfermedad.</p> <p>Los pacientes con melanoma deben ser instruidos a evitar la exposición solar o artificial sin protección UV y a realizarse auto-exámenes regulares de la piel y los ganglios periféricos (III, B)</p>	
<p>NCCN 2015¹⁰⁶</p>	<p>Resumen de recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad metastásica :</p> <p>BRAF No mutado: <u>Clinicamente estable >12 semanas:</u> Pembrolizumab (categoría 2A), Nivolumab (categoría 1), Ipilimumab (categoría 1), IL-2 altas dosis (categoría 2A) <u>Deterioro clínico en <12 semanas:</u> Pembrolizumab (categoría 2A), Nivolumab (categoría 1), Bioquimioterapia (categoría 2B), recomienda Imatinib en ptes con mutacion c-kit. <u>Opciones de 2da línea (ECOG 0-2):</u> Ipilimumab (categoría 1), Pembrolizumab (categoría 2A), Nivolumab (categoría 2A), IL-2 altas dosis (categoría 2A), Quimioterapia (categoría 2A), Imatinib en ptes con mutacion c-kit, Bioquimioterapia (categoría 2B). ECOG 3-4 Mejor soporte de cuidado.</p> <p>BRAF Mutado: <u>Clinicamente estable >12 semanas:</u> Pembrolizumab (categoría 2A), Nivolumab (categoría 1), Ipilimumab (categoría 1), Dabrafenib+Trametinib (categoría 1), IL-2 altas dosis (categoría 2A) <u>Deterioro clínico en <12 semanas:</u> Dabrafenib+Trametinib (categoría 1), Vemurafenib (categoría 1), Dabrafenib (categoría 1), Pembrolizumab, Nivolumab (categoría 1). <u>Opciones de 2da línea (ECOG 0-2):</u> Pembrolizumab (categoría 2A), Nivolumab (categoría 2A), Ipilimumab (categoría 1), IL-2 altas dosis (categoría 2A), Quimioterapia (categoría 2A), considerar Vemurafenib o Dabrafenib+Trametinib si no fue utilizado en 1era línea, Trametinib (en ptes que no toleran inhibidores BRAF), Bioquimioterapia (categoría 2b). ECOG 3-4 Mejor soporte de cuidado. Agentes quimioterapicos: Dacarbazina, Temozolomida, Paclitaxel, Nab-paclitaxel, Carboplatino/Paclitaxel *La reinducción con Ipilimumab puede ser considerado en pacientes seleccionados que no tuvieron toxicidad significativa durante la terapia con Ipilimumab, que recaen luego de una respuesta clínica inicial o con progresión luego de 3 meses de enfermedad estable. IL-2 a altas dosis no debe ser utilizada en pacientes con función organica inadecuada, PSF deficiente, o mts cerebrales activas o no tratadas. Podría ser considerado en ptes con mts cerebrales pequeñas o sin edema significativo. Esta terapia debe ser restringida a una Institucion con personal experimentado en el manejo de las toxicidades.</p>	<p>ALTA calidad</p>
<p>GPC Alberta Health Services CU-012¹⁰⁷ Canadá Feb 2013</p>	<p>POBLACIÓN objetivo: Las recomendaciones formuladas en esta guía se aplican a los adultos mayores de 18 años con melanoma cutáneo estadio III irresecable y IV, sin compromiso del sistema nervioso central (SNC). Tampoco a los pacientes pediátricos. Esta guía no incluye recomendaciones para el manejo del melanoma uveal, mucoso o acrales.</p> <p>Para los pacientes con metástasis en el SNC, la prioridad del tratamiento normalmente debería centrarse en la enfermedad del SNC (documento separado).</p> <p>PREGUNTAS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Qué tipo de terapia sistémica se debe considerar para los pacientes con melanoma metastásico? 2. ¿Los pacientes deben ser seleccionados cuidadosamente; si es así con qué criterios? 3. ¿Qué agentes pueden ser utilizados como terapia de primera línea? ¿qué régimen y dosificación? 4. ¿Qué agentes se deben utilizar como tratamiento de segunda o tercera línea, con qué régimen 	<p>ALTA calidad</p>

	<p>y dosificación?</p> <p>RECOMENDACIONES</p> <p>Los pacientes con estadio III irresecable y estadio IV melanoma cutáneo deben realizar biomarcadores (BRAF) en laboratorios acreditados por el Colegio de Médicos y Cirujanos de Alberta; para determinar si son candidatos a vemurafenib.</p> <p>La validación Molecular debe realizarse utilizando pruebas en paralelo con los kits de prueba del programa de acceso temprano; se debe realizar un número razonable de casos de prueba duplicadas (es decir, 40 muestras).</p> <p>• Primera línea de terapia sistémica:</p> <p>Los pacientes BRAF-positivos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enrolamiento en ensayos clínicos. 2. Vemurafenib (960 mg por vía oral, dos veces al día) en pacientes con alto volumen de enfermedad, enfermedad sintomática, o que son malos candidatos para recibir inmunoterapia con ipilimumab. 3. Ipilimumab en pacientes con bajo volumen, enfermedad asintomática. 4. Dacarbazina- o quimioterapia sistémica basada en paclitaxel. <p>Los pacientes-BRAF negativos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enrolamiento en ensayos clínicos. 2. Ipilimumab. 3. Terapia dirigida basada en el estado mutacional del tumor (basado en la probabilidad de beneficio clínico). 4. Dacarbazina- o quimioterapia sistémica basada en paclitaxel. <p>• Terapia sistémica de segunda línea</p> <p>Los pacientes que son intolerantes o que han progresado después de la terapia de primera línea pueden ser considerados para:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ensayos clínicos. 2. El tratamiento con un agente diferente no utilizado en la primera línea. 3. Ipilimumab, si vemurafenib fue dada como de primera línea. 	
<p>GPC Alberta Health¹⁰⁸ Services CU-008 Canadá Feb 2013</p>	<p>POBLACIÓN objetivo: esta guía describe las estrategias de tratamiento y manejo de los ptes con estadio III enfermedad metastásica regional son nódulos intradérmicas o subcutáneas que crecen dentro de los vasos linfáticos y no en las áreas ganglionares.</p> <p>RECOMENDACIONES</p> <p>Tratamiento primario</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La biopsia del ganglio centinela se debe realizar en los pacientes sometidos a resección curativa de metástasis solitaria en tránsito. <p>Se prefiere 2. La escisión quirúrgica completa de márgenes claros, si es posible, sobre todo para los pacientes con un uno o un pequeño número de metástasis en tránsito.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Las siguientes opciones pueden ser considerados para los pacientes con metástasis más extensas: <ul style="list-style-type: none"> • ensayo clínico • infusión extremidad aislada con melfalán y/u otros agentes citotóxicos (por ej. : actinomicina-D) • perfusión hipertérmica de la extremidad con melfalán • Inyección local intralesional (por ej, BCG, IFN) o imiquimod tópico, en caso de un número limitado de MTS en tránsito, en particular las lesiones dérmicas, que no son susceptibles de ser resecaadas. • terapia de ablación local • Radioterapia <p>Tratamiento de lecho tumoral, las regiones de tránsito y el área de drenaje ganglionar; en base a la patología después de resección y otros factores del paciente y de la enfermedad.</p> <p>RT con electrones de 8.6 MeV única dosis pueden ser apropiadas para el tratamiento superficial de bajo volumen; pueden ser necesarios además de fotones dependiendo del volumen blanco clínico.</p> <p>RT postoperatoria se debe considerar después de la escisión de la recurrencia en metástasis de tránsito.</p> <p>Rt primaria en casos que la cirugía no garantice resección completa.</p> <p>Tratamiento hipofraccionado (por ej, 32Gy en 4 fracciones o 30-36Gy en 6 fracciones de más de 3 semanas). El hipofraccionamiento es más cómodo para los pacientes, pero tiene potencial mayor toxicidad crónica.</p> <p>Terapia sistémica (sobre todo después del fracaso de la terapia local y / o regional).</p> <p>Las siguientes opciones pueden ser consideradas como la terapia de primera o segunda línea: son extrapoladas a partir de series de casos en otras situaciones.</p> <p>o ensayo clínico (de preferencia)</p> <p>o dacarbazina</p> <p>o temozolomida (actualmente disponible solamente si el paciente tiene seguro privado o está dispuesto a pagar o tiene una aprobación especial)</p> <p>o alta dosis de interleucina-2 (IL-2, y sólo en muy pacientes seleccionados)</p> <p>o Dacarbazina- o combinación de quimioterapia / bioquimioterapia basado en Temozolomida (incluyendo cisplatino y vinblastina con o sin IL-2 o interferón-alfa); solo o en combinación con cisplatino o carboplatino o Paclitaxel</p>	<p>ALTA calidad</p>

Reunión de consenso 2015

Metodología

Con el objetivo de generar un espacio de discusión para aquellos tópicos que generar controversia, el pasado 8 de julio de 2015 se realizó la reunión de consenso de expertos en drogas de alto costo destinadas al tratamiento del melanoma metastásico. La cita tuvo lugar en el Instituto Nacional del Cáncer, y los resultados de la misma son parte de la presente publicación. Desde un inicio se propuso el método AGREE II (Ver Anexo Escalas) como herramienta para la evaluación de estas Guías de Práctica Clínica. La elaboración del presente documento es producto de la revisión sistemática de bibliografía y una evaluación de la calidad de los estudios existentes sobre la temática. Ordenados bajo este criterio, los datos encontrados fueron volcados en tablas con conclusiones y recomendaciones basadas en la evidencia analizada. No obstante lo antes mencionado, se identificaron diversos puntos de controversia que requerían de un consenso local.

Con este objetivo, se decidió implementar un proceso Delphi para arribar al consenso final. Este método busca el consenso mediante la opinión de expertos. El grupo coordinador del INC diseñó un cuestionario (ver Tabla 3) con preguntas de tipo abiertas y cerradas sobre las temáticas en cuestión. Luego seleccionó expertos de acuerdo a los siguientes criterios: representantes de diversos puntos geográficos del país, representantes del ámbito público y privado, especialidades médicas diversas: cuidados paliativos, radioterapeutas, oncólogos clínicos, cirujanos y dermatólogos. Representantes de entidades del Ministerio de Salud: la ANMAT, el Banco Nacional de Drogas y expertos dedicados a la gestión en salud. La opinión de los pacientes estuvo representada en la figura de organizaciones sociales dedicadas a la asistencia de pacientes oncológicos.

El total de expertos seleccionados fue de 30, de los cuales 24 aceptaron participar del proceso. Se planificaron 2 rondas de preguntas. Se les envió por correo electrónico el cuestionario para que respondan la primera ronda de consulta, sólo aquellos que habían enviado el formulario de declaración de conflictos de intereses.

Vale mencionar que se comunicó a los participantes que en esta etapa sus respuestas serían anónimas. Antes de que finalizara el plazo para la respuesta, se realizaron dos contactos: por correo electrónico y por teléfono. La tasa de respuesta de la primera ronda fue 79,16%.

El grupo coordinador analizó las respuestas anónimas de los expertos, valorando los mismos con criterios cuanti- cualitativos. En la primera ronda que constó de 5 preguntas, se plantearon distintos escenarios clínicos para arribar al algoritmo terapéutico. Hubo acuerdo en la mayoría de los puntos planteados.

La segunda ronda de preguntas se inició 10 días antes de la reunión presencial. Al igual que en la primera etapa, se realizaron 5 preguntas. Se envió el documento de melanoma metastásico y material teórico del método Delphi. El total de encuestados en esta segunda etapa fue 24, con una tasa de respuesta de 79,16%. De los de los participantes de esta última etapa, asistieron a la reunión presencial un 73%.

Los resultados fueron presentados en gráficos separados por preguntas con el fin de facilitar el intercambio.

Luego de añadir a este documento los cambios propuestos por los expertos y de evaluar la conformidad de los cambios efectuado se enviará el producto final a un revisor externo anónimo como parte del proceso estándar de elaboración de estas guías.

Escenarios clínicos sometidos a discusión: Tabla 3

1-	Paciente BRAF (+) con melanoma cutáneo avanzado irresecable (Estadio III) o metastásico (Estadio IV) asintomático o con pocos síntomas, bajo volumen de enfermedad, LDH normal y performance status 0-1 ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas usted indicaría, en función de su práctica diaria? 1ª línea. Terapia dirigida: Vemurafenib o Dabrafenib; Inmunoterapia: Interleuquina 2 altas dosis; Ipilimumab; Quimioterapia (monodroga); Quimioterapia (combinada); Conducta expectante; Sugiero ingreso a ensayo clínico cuando esté disponible.
2-	Paciente BRAF (+) con melanoma cutáneo avanzado irresecable (Estadio III) o metastásico (Estadio IV) SINTOMÁTICO o con ALTO volumen de enfermedad, LDH normal y un performance status 0-1 ¿Que tratamiento de 1ª línea indicaría?: Terapia dirigida: Vemurafenib o Dabrafenib; Inmunoterapia: Interleuquina 2 altas dosis; Ipilimumab; Quimioterapia (monodroga); Quimioterapia (combinada); Sugiero ingreso a ensayo clínico cuando esté disponible.
3-	Paciente BRAF (-) con melanoma cutáneo avanzado irresecable (Estadio III) o metastásico (Estadio IV) asintomático o con pocos síntomas, bajo volumen de enfermedad, LDH normal y un performance status 0-1 ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas usted indicaría, en función de su práctica diaria? 1ª línea. Inmunoterapia. Ipilimumab; Inmunoterapia Interleuquina-2; Ensayo clínico cuando esté disponible; Quimioterapia monodroga; Otro (especificar)
4-	Paciente BRAF (-) con melanoma cutáneo avanzado irresecable (Estadio III) o metastásico (Estadio IV) SINTOMÁTICO o con ALTO bajo volumen de enfermedad, LDH normal y un performance status 0-1 ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas usted indicaría, en función de su práctica diaria? 1ª línea. Indique una sola opción: Interleuquina 2 altas dosis; Ipilimumab; Quimioterapia (monodroga); Quimioterapia en combinación; Bioquimioterapia
5-	En pacientes con melanoma localizado estadio IIb-III, resecado ¿Cuál es su opción de preferencia como terapia adyuvante en la práctica habitual?: Interferón alfa por un año (mes inicial de 5 días a la semana, luego trisemanal), Observación, Interferón pegilado. Se sugiere ingreso a un ensayo clínico

1- Melanoma avanzado (iii ó iv) braf (+) bajo volumen de enfermedad

Paciente BRAF (+) con melanoma cutáneo avanzado irresecable (Estadio III) o metastásico (Estadio IV) asintomático o con pocos síntomas, bajo volumen de enfermedad, LDH normal y performance status 0-1 ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas usted indicaría, en función de su práctica diaria? 1ª línea. Indique una sola opción: Vemurafenib; Dabrafenib; Interleuquina 2 altas dosis; Ipilimumab; Quimioterapia (monodroga); Quimioterapia (combinada); Conducta expectante ó Sugiero ingreso a ensayo clínico cuando esté disponible.

En primera ronda de Delphi el 42,11% de los participantes respondió que indicaría ipilimumab en estos pacientes, seguido de vemurafenib en el 31,58% y 21,05% sugeriría el ingreso a un ensayo clínico. Sólo el 5,26% tomaría una conducta expectante.

En la segunda ronda Delphi hubo acuerdo entre los encuestados en indicar ipilimumab con el 63,16%; el 15,79% indicaría vemurafenib y sólo el 10,53% sugeriría el ingreso a un ensayo clínico. Minoritariamente sugirieron quimioterapia o conducta expectante en 5,26% en ambos casos.

Durante la reunión presencial se revisaron los datos de los ensayos clínicos BRIM y BREAK, discutiéndose el riesgo de sesgo de ambos ensayos clínicos. Si bien aparentemente, la efectividad de vemurafenib parece ser superior en términos de supervivencia. La elección de ipilimumab se basó en el beneficio en SVG cercano al 20% (a partir de los datos reportados a 3 años en aquellos que alcanzaron algún grado de respuesta) en pacientes con bajo volumen de enfermedad y a que el efecto de los inhibidores de BRAF es de corta duración debido al desarrollo de resistencia. En segundo término la elección de un inhibidor de BRAF es aceptable.

A la fecha, no hay ensayos que aborden la secuencia ideal de tratamiento. Sin embargo, es importante mencionar la habitualidad del la estrecha observación de los pacientes, especialmente en aquellos con enfermedad ganglionar periférica de bajo volumen, pocas lesiones cutáneas con controles clínicos periódicos.

2- Melanoma braf (+) alto volumen de enfermedad

Paciente BRAF (+) con melanoma cutáneo avanzado irresecable (Estadio III) o metastásico (Estadio IV) SINTOMATICO o con ALTO volumen de enfermedad, LDH normal y un performance status 0-1 ¿Que tratamiento de 1ª línea indicaría?: Vemurafenib; Dabrafenib; Interleuquina 2 altas dosis; Ipilimumab; quimioterapia (monodroga); quimioterapia (combinada).

Hubo acuerdo en primera y segunda rondas de Delphi (porcentajes de 94,74% en primera ronda y 100% segunda ronda) en indicar inhibidor BRAF a pacientes con alto volumen de enfermedad. En estos pacientes, dada la rápida respuesta a la terapia con control de enfermedad, se sugirió incluir pacientes con PS mayor a 1 cuando este es debido a la enfermedad. Se acordó incluir PS 2 en la recomendación aunque se mencionaron casos excepcionales de la práctica de respuesta con PS 3 que no pueden ser generalizables en una recomendación formal. Para las conductas en los casos excepcionales, donde no existe respaldo de la evidencia, se hace imprescindible la presentación en comité de tumores o su consulta a equipos especializados en la patología.

3- Melanoma braf (-) bajo volumen de enfermedad

Paciente BRAF (-) con melanoma cutáneo avanzado irresecable (Estadio III) o metastásico (Estadio IV) asintomático o con pocos síntomas, bajo volumen de enfermedad, LDH normal y un performance status 0-1 ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas usted indicaría, en función de su práctica diaria? 1ª línea: Ipilimumab; Interleuquina-2; Ensayo clínico cuando esté disponible; Quimioterapia monodroga; Otro (especificar).

Nuevamente se discutió en pacientes con enfermedad de bajo volumen la indicación de ipilimumab, hubo acuerdo en ambas rondas de indicar este anticuerpo en pacientes con bajo volumen de enfermedad. Durante la reunión presencial se remarcó que los pacientes deben ser discutidos en comité multidisciplinario (constituido idealmente por oncólogos, cirujanos, radioterapeutas y especialistas en cuidados paliativos). Si bien no se encontraba entre las opciones sugeridas de respuesta, por ejemplo para pacientes con metástasis subcutáneas en un área que pueda ser tratada con radioterapia o quirúrgicamente, la opción de controlar clínicamente sin añadir ninguna terapia médica podría ser una opción. La opción de control clínico es útil además para evaluar la enfermedad indolente, que no es infrecuente en esta patología. Ante progresión de enfermedad habría evaluar el inicio de tratamiento.

Se comentó que cuando se aprobó ipilimumab en nuestro país, la gran mayoría de los pacientes sólo alcanzaba a recibir 2 dosis del tratamiento por deterioro del PS y/o progresión de enfermedad (el tratamiento completo es de 4 dosis). Actualmente los pacientes reciben el tratamiento completo, indicando probablemente la mejor selección de pacientes a esta terapia. También es mejor conocido el manejo de la pseudo-progresión (aunque es un evento infrecuente).

Fue extensamente discutida la definición de bajo volumen de enfermedad. Si bien debe prevalecer el criterio clínico, hubo acuerdo en que LDH es un factor pronóstico independiente y subrogante de sobrevida¹⁰⁹ ampliamente validado en esta patología. Si bien hubo acuerdo en la dificultad de establecer un punto de corte apropiado para definirlo y que no sería un criterio excluyente para la selección de pacientes, hay que destacar que solo se tiene en cuenta como de valor pronóstico adverso. Aunque el sub-análisis de Robert y col, 2011 trabajó los sub-grupos con LDH aumentada, aumentada por 1 vez el límite superior normal (LSN) y 2 veces el LSN, fue este último sub-grupo el que no tuvo beneficio estadísticamente significativo.

4- Melanoma braf (-) alto volumen de enfermedad

Paciente BRAF (-) con melanoma cutáneo avanzado irresecable (Estadio III) o metastásico (Estadio IV) SINTOMATICO o con ALTO bajo volumen de enfermedad, LDH normal y un performance status 0-1 ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas usted indicaría, en función de su práctica diaria? 1ª línea.

Indique una sola opción: Interleuquina 2 altas dosis; Ipilimumab; Quimioterapia (monodroga); Quimioterapia en combinación; Bioquimioterapia.

En primera ronda la mayoría (32%) señaló que a este subgrupo sugeriría el ingreso a un ensayo clínico, seguido de ipilimumab. El 41% haría quimioterapia, ya sea monodroga, doblete o bioquimioterapia. En segunda ronda 32% continuó opinando que sugeriría el ingreso a un ensayo clínico. Aunque el 37% sugeriría ipilimumab, disminuyendo a 32% el subgrupo de quimioterapia. Teniendo en cuenta que es un paciente con rápida progresión, de gran volumen o está sintomático por la enfermedad y el riesgo potencial de sufrir el efecto de pseudoprogresión de enfermedad, se puso en dudas que se pudiera utilizar en la mayoría de los casos este tratamiento.

Otro aspecto que se habló como criterio de selección fue la expectativa de vida del paciente (Al menos 12 semanas) que es difícil de estimar e incluye un paciente con enfermedad no rápidamente progresiva (y con esto su PS no superior a 2), sin claudicación orgánica, etc. También se mencionaron cuestiones éticas que deben ser manejadas con un equipo multidisciplinario.

Vale destacarr que la decisión de tratamiento en donde hay controversia en la literatura debe ser planteada en ateneo o con experto local en melanoma.

Durante la reunión presencial los expertos señalaron que basados en la tasa de respuesta objetiva indicaría algún esquema combinado de quimioterapia como primera intención (entre los cuales se señalaron como opciones terapéuticas Carboplatino-paclitaxel y CVD), y que es razonable luego de alcanzar control de enfermedad la indicación de Ipilimumab ante progresión.

5- Adyuvancia melanoma estadio iib-iii reseado

En pacientes con melanoma localizado estadio IIb-III, reseado ¿Cuál es su opción de preferencia como terapia adyuvante en la práctica habitual? Interferón alfa por un año (mes inicial de 5 días a la semana, luego trisemanal); Observación; Interferón pegilado o se sugiere ingreso a un ensayo clínico.

En primera ronda, el 42,11% señaló que ofrecería a estos pacientes de alto riesgo, adyuvancia con interferón en altas dosis. Hubo acuerdo en que si bien es el esquema recomendado para esta situación, la toxicidad elevada y la complejidad del esquema lo vuelven difícil de implementar en cualquier centro. En segunda ronda la mayoría ofrecería el ingreso a un ensayo clínico. Para ello, se mencionó la necesidad de una base de datos de los ensayos clínicos que se encuentran abiertos en nuestro país, GAICO es un ejemplo de ello y la página de la AAOC.

Hubo acuerdo durante la reunión presencial en no ofrecer interferón pegilado adyuvante ya que los datos son insuficientes aún. Hubo acuerdo en que la primera opción de tratamiento adyuvante es ofrecer el ingreso a ensayo clínico cuando estuvieran disponibles y la segunda opción es interferón adyuvante por un año (esquema de Kirkwood). Aunque teniendo en cuenta el beneficio marginal de este esquema asociado a la mala calidad de vida secundaria y a los efectos adversos del tratamiento, su indicación debe discutirse individualmente con el paciente, el médico tratante y sus familiares. Se sugiere presentar en comité de tumores. Se discutió cuál sería la rama control en ensayos de adyuvancia, ya que al momento no se encuentra definido un estándar para esta situación clínica, por lo que el placebo constituiría una opción. Mencionaron ensayos prospectivos en marcha: de interferón pegilado en pacientes con compromiso microscópico ganglionar y ulceración (NCT00006249) y ensayos con ipilimumab adyuvante (NCT00636168).

Recomendaciones

Recomendación Interferón Pegilado

Se recomienda tratamiento con interferón α 2b en pacientes con melanoma reseado y afectación ganglionar.

Basados en la evidencia los pacientes que han sido operados de melanoma estadio IIb-III N₁ (microscópico), con primario ulcerado y sin antecedentes de enfermedad autoinmune ni trastornos psiquiátricos podrían tener beneficio con interferón pegilado en sobrevida libre de recurrencia; de metástasis a distancia aunque con mayores riesgos de deterioro en la calidad de vida y de eventos adversos serios (cuando se compara con interferón alfa).

Recomendación Nivel 2C: recomendación débil y calidad de la evidencia moderada.

Recomendación Temozolamida:

No existe evidencia suficiente para recomendar temozolamida para el tratamiento de melanoma avanzado metastásico.

Durante la reunión presencial se aclaró que cuando mencionan el uso de quimioterapia con monodroga, ninguno de ellos utiliza temozolamida. La droga estándar es dacarbazina. Por acuerdo de expertos, se recomienda no utilizarla para el tratamiento de esta patología salvo casos excepcionales.

Recomendación Vemurafenib y Dabrafenib

Se sugiere como monoterapia en pacientes con melanoma cutáneo no reseable o metastásico con mutación BRAF V600 positiva, estado funcional de 0 a 2 y con metástasis cerebrales adecuadamente tratadas^a.

Recomendación Nivel 2b: recomendación débil y calidad de la evidencia moderada.

Se recomienda realizar controles dermatológicos, cardiológicos y oftalmológicos.

^a Durante la reunión presencial este fue un punto de controversia. Si bien fue criterio de exclusión en uno de los ensayos analizados, existe evidencia que estas drogas tendrían actividad en lesiones del SNC. Hubo acuerdo en NO utilizar inhibidores BRAF durante el tratamiento de radioterapia cerebral por el riesgo aumentado de fotosensibilidad seria. Se acordó que las lesiones deben ser adecuadamente tratadas con radioterapia o cirugía antes del inicio de tratamiento, incluso en pacientes con progresión de lesiones cerebrales luego del tratamiento radiante.

Recomendación Ipilimumab

Se sugiere uso de Ipilimumab monoterapia en pacientes con melanoma metastásico o no reseable, con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-1)^b, con enfermedad de bajo volumen y sin enfermedad de rápida progresión^c, metástasis cerebrales controladas^d y sin enfermedad autoinmune activa bajo tratamiento inmunosupresor que contraindique su uso.

Primera línea^e: Grado 2b

Segunda línea: Grado 2a

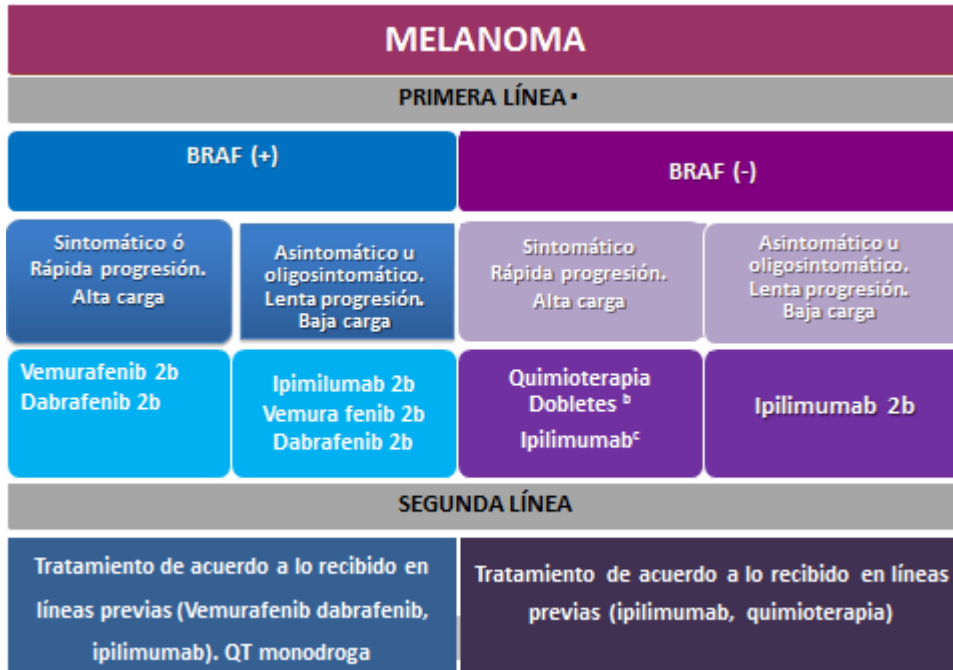
^b Si bien se discutió añadir PS 2 a la recomendación general, no se arribó a acuerdo en este punto. Especialmente en aquellos casos en que el deterioro del PS estuviera relacionado a progresión de enfermedad. Se podría considerar la "velocidad de progresión" o curso agresivo de la misma por lo que no tendría lugar el inicio con este anticuerpo dado el intervalo prolongado al inicio de respuesta.

^c El punto de corte de LDH, fue extensamente discutido y podría considerarse que hubo acuerdo en más de 2 veces el límite superior normal constituye un factor adverso de sobrevida.

^d Se acordó que las lesiones deben ser adecuadamente tratadas con radioterapia o cirugía. También aquellas que no tengan requerimientos de uso de corticoides por edema vasogénico.

^e La recomendación en primera línea, si bien de menor calidad que en segunda línea, significa que el paciente no debe haber recibido ninguna terapia previamente para enfermedad metastásica (el ensayo clínico permitió adyuvancia).

Algoritmo propuesto



- a. De estar disponible se podría considerar el ingreso a un ensayo clínico como opción.
- b. Un aspecto que se habló como criterio de selección fue la expectativa de vida del paciente (de al menos 12 semanas), situación difícil de estimar pero que incluye un paciente con enfermedad no rápidamente progresiva (y con esto su PS no superior a 2), sin claudicación orgánica, etc. También se mencionaron cuestiones éticas que deben ser manejadas con un equipo multidisciplinario. Insistir que la decisión de tratamiento en donde hay controversia en la literatura debe ser planteada en ateneo o con experto local en melanoma. Durante la reunión presencial, los expertos señalaron que basados en la tasa de respuesta objetiva se indicaría algún esquema combinado de quimioterapia como primera intención (entre los cuales se señalaron como opciones terapéuticas Carboplatino-paclitaxel y CVD), y que es razonable luego de alcanzar control de enfermedad la indicación de ipilimumab ante progresión.
- c. En primera ronda la mayoría (32%) señaló que a este subgrupo sugeriría el ingreso a un ensayo clínico, seguido de ipilimumab. El 41% haría quimioterapia, ya sea monodroga, doblete o bioquimioterapia. En segunda ronda 32% continuó opinando que sugeriría el ingreso a un ensayo clínico. Aunque el 37% sugeriría ipilimumab, disminuyendo a 32% el subgrupo de quimioterapia. Teniendo en cuenta que es un paciente con rápida progresión, de gran volumen o está sintomático por la enfermedad y el riesgo potencial de sufrir el efecto de pseudoprogresión de enfermedad, se puso en dudas que se pudiera utilizar en la mayoría de los casos este tratamiento.

Glosario

ACV: Accidente Cerebro Vascular.

AJCC: American Joint Committee on Cancer staging system

c/21d: cada 21 días lo que equivale decir cada 3 semanas.

Crisis visceral: definida como disfunción orgánica severa determinada clínicamente, por parámetros de laboratorio y rápida progresión de enfermedad.

CTCAE: Common Toxicity Criteria Adverse Events, del NCI (National Cancer Institute) Criterios Comunes de Toxicidad de Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer Americano.

DX: diagnóstico

EA: Eventos Adversos

EAS: Evento adverso serio.

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado, por sus siglas en inglés RCT (randomized controlled trials)

EBRT: Radioterapia externa (External Beam Radio Therapy)

EV: endovenoso

EGF: Factor de crecimiento epitelial (por su sigla en inglés: Epithelial Growth Factor)

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epitelial (VEGFR por su sigla en inglés: Epithelial Growth Factor)

Enfermedad visceral: patrón metastásico que involucra uno de los siguientes órganos: hígado, pulmones o cerebro.

ES: Estadísticamente significativo

FAL: Fosfatasa Alcalina sérica

FP: Falso Positivo

FX: fracturas

GI: Gastrointestinal

GPT: Aspartato aminotransferasa

HTA: Hipertensión Arterial

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IC 95%: intervalo de confianza 95%

ICC: Insuficiencia Cardíaca congestiva

ICER: incremental cost effectiveness ratio, tasa comparative incremental de costo-efectividad. Definida por NICE en 50.000 libras

ILE: Intervalo libre de enfermedad, tiempo transcurrido desde el tratamiento primario de la enfermedad (cirugía y tratamiento adyuvante) hasta la recaída.

ILP: Intervalo libre de progresión. Tiempo transcurrido desde obtención de respuesta con el tratamiento instituido en la enfermedad avanzada o recurrente hasta la progresión de enfermedad.

ITT: Análisis por intención de tratar

MCM: Melanoma cutáneo metastásico

MTS: metastásico

N: número de pacientes.

NICE: National Institute for Clinical Excellence

NNT: número de pacientes necesarios a tratar para prevenir un evento.

ORR: Overall Response Rate = Tasa Global de Respuesta

PE: Progresión de Enfermedad

pRC: respuesta completa patológica

pRP: respuesta parcial patológica

PS: Performance Status; Estado Funcional. Ver ECOG

QALY: quality-adjusted life-year. Años de vida ganados ajustados por calidad de vida

QT: Quimioterapia

RC: Respuesta Completa

RP: Respuesta Parcial

RR: riesgo relativo

SCR: screening o tamizaje

SV: sobrevida

SVG: Sobrevida global

SLM: sobrevida libre de metástasis a distancia

SLP: Sobrevida libre de progresión

SLR: Sobrevida libre de recurrencia locorregional

TEM: tasa estimada media

TMZ: Temozolamida

TTP: Tiempo a la progresión de enfermedad (time to progression)

Tasa de beneficio clínico: RC + RP + EE \geq 6 meses)

TRO: Tasa de Respuesta Objetiva (RC + RP), equivalente a **ORR:** Overall Response Rate

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF por su sigla en inglés: Vascular Endothelial Growth Factor)

VEGFR: Receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR por su sigla en inglés: Vascular Endothelial Growth Factor)

VVP: Valor Predictivo Positivo

Anexos

Declaración conflictos de interés

Yo, Julia Ismael, declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor, especifique:



(firma)

1 de Julio 2015

(fecha)

Declaración conflictos de interés

Yo, Celeste Díaz , declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor, especifique:



(firma)

1 de Julio 2015

(fecha)

Declaración conflictos de interés

Yo, Silvana Cesaroni , declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor, especifique:



(firma)

1 de Julio 2015

(fecha)

Declaraciones del panel expertos

Nombre Apellido	Especialidad	Institución	Conflicto
Acevedo Silvia	Oncóloga Clínica	Jefa Servicio Hospital De alta Complejidad, Formosa	Ninguno
Agusto Silvia	Oncóloga clínica. Gestión en salud	Directora del Banco Nacional de Drogas Oncológicas	Ninguno
Alfie Margarita	Oncóloga clínica	ANMAT, Evaluadora Técnica. Dirección de Evaluación de Medicamentos	Evaluadora técnica de medicamentos
Avalos Eduardo	ONG	FOCA Catamarca ONG	No asistió
Ayala Natalia	Oncóloga Clínica	Corrientes	Beca congreso Pfizer, beca curso biología molecular ROCHE
Bartoli Maria Alejandra	Oncóloga Clínica	Jefa servicio Htal Centenario Sta Fe	Ninguno
Blajman Cesar	Oncólogo Clínico	Santa Fe	Remuneración por protocolo de investigación por Bristol-Myers Squibb ensayo CA184024
Chacón Matías	Oncólogo Clínico	Instituto Fleming- Representante AAOCC	Remuneración por protocolo de investigación por Bristol-Myers Squibb ensayo NCT00094653; Conferencias/Ad Board/Beca congresos/Ensayo clínico (Pfizer). Conferencias/Ad Board/Ensayo clínico NCT01235962 (GlaxoSmithKline); Ensayo clínico Fase II MK-3475 (Merck); Conferencias/Ad Board (Roche)
Cinat Gabriela	Oncóloga Clínica	Instituto Roffo	No asistió
De González Berta	ONG	CENAELE Santa Fe (ONG)	No asistió
Fein Luis	Oncólogo Clínico	Rosario , Grupo GAICO	Remuneración por protocolo de investigación EGF 108919 (GlaxoSmithKline, Bristol, MSD); Conferencias/Ad Board(Roche, MSD, Bristol)
Galimberti Gastón	Dermatólogo	HIBA	Ninguno
Gallina Carlos	Oncólogo Clínico	Chubut - Pto. Madryn	Ninguno
González Abel	Cirujano	Instituto Alexander Fleming	No asistió
Iturbe Julián	Oncólogo Clínico	Htal Castro Rendón, Neuquén	Ninguno
Karam Aida	Oncólogo Clínico	La Rioja.	Becas a congresos y cursos de formación (Roche, Bristol, Merck y Pfizer)
Kirchuk Ricardo	Oncólogo Clínico	Hospital Roffo. OSDE	Ninguno
Kowalczyk Alicia	Dermatóloga	Sub-Jefa servicio Dermatología HIBA	No asistió
Larrañaga Juan	Cirujano	HIBA	No asistió
Levy Daniel	Oncólogo Clínico	Jefe Servicio Oncología Htal Rivadavia	Ninguno
Llugdar José	Oncólogo Clínico	Córdoba (U. Católica)	Ninguno
Paskevicius Martin	Oncólogo Clínico	Hospital Militar	Beca para curso de entrenamiento (Novartis)
Rafailovici Luisa	Radioterapeuta	Radioterapeuta S.A.T.R.O.	No asistió
Romero Pablo	Oncólogo Clínico	Rio Negro (FUMIC)	Honorarios por charlas (Sanofi -Aventis)
Roses Alejandro	Oncólogo Clínico	San Juan	Ninguno
Silva Carlos	Oncólogo Clínico	Jefe Servicio Oncología Htal Británico	No asistió
Tognelli Flavio	Oncólogo Clínico	Oncólogo Clínico Henry Moore	Ninguno
Zerviño Ignacio	Representante pacientes	ACIAPO	Ninguno
Verónica Zovak	Oncóloga Clínica	Oncóloga Clínica, presidente Asoc Oncología Chaco	Ninguno

Escalas de Medición Actividad de la Enfermedad

Cuadro 1: Escala de Karnofsky¹¹⁰

Escala Karnofsky	Definición
100	Normal; sin molestias; sin evidencia de síntomas debidos a la enfermedad
90	Capaz de llevar a cabo una vida normal; mínimos signos o síntomas de la enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de la enfermedad
70	Autocuidado; incapaz de llevar una vida normal o trabajo activo
60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de llevar adelante la mayoría de los cuidados personales
50	Requiere considerable asistencia y frecuentes cuidados médicos
40	Incapacitado; requiere especial cuidado y asistencia
30	Severamente incapacitado; indicación de hospitalización, aunque la muerte no es inminente
20	Muy enfermo; la hospitalización es necesaria; requerimiento de soporte activo
10	Moribundo
0	Muerto

Cuadro 2: Performance status (PS) según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)¹¹¹

ECOG Grados (PS)	Definición
0	Actividad normal, capaz de llevar adelante toda la actividad previa a la enfermedad con casi nula restricción (KS 90-100)
1	Restringido en la actividad física extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos de carácter ligero o sedentario (KS 70-80)
2	Ambulatorio y capaz de todos los auto-cuidados, pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad de trabajo. Fuera de la cama > 50% (KS 50-60)
3	Capaz de autocuidado limitado, confinado a la cama o de una silla > 50% de las horas del día (KS 30 - 40)
4	Completamente incapacitado, no puede llevar a cabo cualquier auto-cuidado, totalmente confinado a la cama o de una silla de ruedas (KS 10-20)

Cuadro 3: Comparación de PS ECOG y Karnofsky¹¹²

ECOG	Karnofsky
0	100
1	80-90
2	60-70
3	40-50
4	20-30

RECIST¹¹³

Método estándar que se usa para medir el modo en que un paciente con cáncer responde al tratamiento. Permite determinar si los tumores se reducen, permanecen igual o se agrandan. Para poder usar RECIST, debe haber por lo menos un tumor que se pueda medir mediante radiografías, exploraciones por TC o exploraciones por IRM. Los tipos de respuesta que un paciente puede tener son: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) enfermedad que avanza (EA) y enfermedad estable (EE).

También se llaman Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos.

Cuadro 4. Respuesta total de todas las posibles combinaciones de respuesta al tumor en lesiones blanco y no blanco, con y sin nuevas lesiones.

Lesiones blanco	Lesiones no blanco	Nuevas lesiones	Respuesta total
Respuesta completa	Respuesta completa	No	Respuesta completa
Respuesta completa	Respuesta incompleta/ enfermedad en progresión	No	Respuesta parcial
Respuesta parcial	No hay progresión de enfermedad	No	Respuesta parcial
Enfermedad estable	No hay progresión de enfermedad	No	Enfermedad estable
Enfermedad en progresión	Cualquiera	Si/No	Progresión de enfermedad
Cualquiera	Progresión de enfermedad	Si/No	Progresión de enfermedad
Cualquiera	Cualquiera	Si	Progresión de enfermedad

Del inglés, **Charlson Comorbidity Index (CCI)** es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años dependiendo de la edad en que se evalúa y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems que si están presentes influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la sobrevida al año, se adaptó para medir la sobrevida a los 10 años de iniciado el tratamiento. Se ha utilizado para otros muchos propósitos, entre ellos el cálculo de costos a causa del padecimiento de alguna enfermedad crónica en enfermos de atención primaria.^{114 115}

Escalas de valoración de la literatura según tipo de estudio.

1) **Metanálisis y Revisiones sistemáticas:** Se utiliza las listas de verificación de apreciación crítica de los MA y RS de SIGN 50.¹¹⁶

2) **Ensayos clínicos**

Se utiliza la **Escala de cinco puntos de evaluación de la calidad de los ensayos**¹¹⁷ de Jadad. La puntuación mínima para incluir un estudio en la revisión es de 2 (un punto cada uno de asignación al azar y doble ciego). La puntuación máxima posible es de 5 (2 puntos por descripciones de la asignación al azar, 2 puntos para las descripciones de doble ciego, y 1 punto para las descripciones de retiros).

La valoración del diseño y ejecución del estudio (evaluación del riesgo de sesgo) la realizamos según **GRADE**¹¹⁸ teniendo en cuenta los siguientes puntos: A- Método de generación de la secuencia de aleatorización inapropiado; B- Ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización; C- Enmascaramiento inadecuado de las intervenciones; D- Pérdida importante de seguimiento; E- Ausencia de análisis por intención de tratar; F- Descripción selectiva de desenlaces de interés.

3) **Guías de Prácticas clínicas**

El **AGREE II** es una herramienta genérica diseñada principalmente para ayudar a productores y usuarios de guías de prácticas clínicas en la evaluación de la calidad metodológica de éstas¹¹⁹. Evalúa tanto la calidad del tipo de información suministrada por el documento como la calidad de algunos aspectos de las recomendaciones. Promueve la factibilidad de su contenido tomando en cuenta la evaluación de cada aspecto tratamiento a fin de arribar a los resultados esperados. No valora el impacto de una guía sobre los resultados en los pacientes. El instrumento comprende 23 ítems agrupados en 6 dominios:

- 1. Alcance y Objetivo** (ítems 1-3) se refiere al propósito general de la guía, a las preguntas clínicas específicas y a la población diana de pacientes.
- 2. Participación de los implicados** (ítems 4-7) se refiere al grado en el que la guía representa los puntos de vista de los usuarios a los que está destinada.
- 3. Rigor en la elaboración** (ítems 8-14) hace referencia al proceso utilizado para reunir y sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y para actualizarlas.
- 4. Claridad y presentación** (ítems 15-18) se ocupa del lenguaje y del formato de la guía.

5. **Aplicabilidad** (ítems 19-21) hace referencia a las posibles implicaciones de la aplicación de la guía en aspectos organizativos, de comportamiento y de costes.

6. **Independencia editorial** (ítems 22-23) tiene que ver con la independencia de las recomendaciones y el reconocimiento de los posibles conflictos de intereses por parte del grupo de desarrollo de la guía.

Cada dominio intenta abarcar una dimensión diferenciada de la calidad de la guía.

Niveles de evidencia y grados de recomendación (GRADE)

Descripción del grado de recomendación.	Beneficio vs riesgo y carga.	Calidad metodológica de la evidencia.	Implicaciones.
1A/Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.	El beneficio es superior al riesgo y a la carga y viceversa.	ECAs sin limitaciones; importante o abrumadora evidencia proveniente de estudios observacionales.	Recomendación fuerte. Aplicable a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias sin limitaciones.
1B/Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada.	El beneficio es superior al riesgo y a la carga y viceversa.	ECAs con importantes limitaciones (resultados inconsistentes o imprecisos, debilidades metodológicas, evidencia indirecta) o evidencia fuerte de estudios observacionales.	Recomendación fuerte. Aplicable a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias sin limitaciones.
1C/Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja o muy baja.	El beneficio es superior al riesgo y a la carga y viceversa.	Estudios observacionales o series de casos.	Fuerte recomendación, pero puede cambiar cuando esté disponible evidencia de mayor calidad.
2A/Recomendación débil, calidad de la evidencia alta	El beneficio está casi equilibrado con el riesgo y la carga.	ECAs sin limitaciones importantes o abrumadora evidencia proveniente de estudios observacionales	Recomendación débil. La mejor acción dependerá de las circunstancias del paciente o de valores sociales.
2B/ Recomendación débil, calidad de la evidencia moderada	El beneficio está casi equilibrado con el riesgo y la carga.	ECAs con importantes limitaciones (resultados inconsistentes o imprecisos, debilidades metodológicas, evidencia indirecta) o evidencia fuerte de estudios observacionales.	Recomendación débil. La mejor acción dependerá de las circunstancias del paciente o de valores sociales.
2C/Recomendación débil, calidad de la evidencia baja o muy baja.	Incertidumbre en la estimación de beneficio, riesgo y barreras, beneficio riesgo y barreras pueden estar estrechamente equilibrados	Estudios observacionales o series de casos.	Recomendación muy débil. Otras alternativas pueden ser igualmente razonables.

Bibliografía

- ¹ Disponible en: American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2015: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2015/> (Acceso Junio 2015)
- ² Disponible en (acceso junio 2015): <http://www.msal.gov.ar/inc/images/stories/downloads/publicaciones/29-Atlas-de-mortalidadopt.pdf>
- ³ Disponible en: <http://www.ramc.org.ar/> (acceso junio 2015)
- ⁴ Comunicación personal con la Dra. Dora Loria.
- ⁵ Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*. 2011;16(1):5-24. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0190. Epub 2011 Jan 6. PMID: 21212434
- ⁶ Disponible en: <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Pages/default.aspx> (acceso mayo 2015)
- ⁷ Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, Agarwala S, Amatruda T, Bines SD, Clark JI, Curti B, Ernstoff MS, Gajewski T, Gonzalez R, Hyde LJ, Lawson D, Lotze M, Lutzky J, Margolin K, McDermott DF, Morton D, Pavlick A, Richards JM, Sharfman W, Sondak VK, Sosman J, Steel S, Tarhini A, Thompson JA, Titze J, Urba W, White R, Atkins MB. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(10):588. PMID23982524.
- ⁸ Lesinski GB, Anghelina M, Zimmerer J, et al. The antitumor effects of IFN-alpha are abrogated in a STAT1-deficient mouse. *J Clin Invest* 2003; 112:170.
- ⁹ Moschos SJ, Edington HD, Land SR, et al. Neoadjuvant treatment of regional stage IIIB melanoma with high-dose interferon alfa-2b induces objective tumor regression in association with modulation of tumor infiltrating host cellular immune responses. *J Clin Oncol* 2006; 24:3164.
- ¹⁰ Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14:7-17
- ¹¹ Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10:1670.
- ¹² Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18:2444-2458.
- ¹³ Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, Rao U. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001; 19:2370-2380.
- ¹⁴ Hauschild A, Weichenthal M, Rass K, Linse R, Berking C, Böttjer J, Vogt T, Spieth K, Eigentler T, Brockmeyer NH, Stein A, Näher H, Schadendorf D, Mohr P, Kaatz M, Tronnier M, Hein R, Schuler G, Egberts F, Garbe C. Efficacy of low-dose interferon {alpha}2a 18 versus 60 months of treatment in patients with primary melanoma of >= 1.5 mm tumor thickness: results of a randomized phase III DeCOG trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 10;28(5):841-6. doi: 10.1200/JCO.2009.23.1704. Epub 2010 Jan 4. PMID: 20048184
- ¹⁵ Agarwala SS, et al. Randomized phase III trial of high-dose interferon alfa-2b (HDI) for 4 weeks induction only in patients with intermediate- and high-risk melanoma (Intergroup trial E 1697) (abstract #8505). *J Clin Oncol* 2011; 29:5275.
- ¹⁶ Eggermont AM, Suciú S, Mackie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, et al. Postsurgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1189-1196. PMID:16198768
- ¹⁷ Hauschild A, Weichenthal M, Rass K, et al. Efficacy of low-dose interferon {alpha}2a 18 versus 60 months of treatment in patients with primary melanoma of >= 1.5 mm tumor thickness: results of a randomized phase III DeCOG trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:841.

- ¹⁸ Eggermont AM, Suciú S, Santinami M et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alpha-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372:117–126 /pubmed/23008300 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61033-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61033-8)
- ¹⁹ Eggermont AM, Suciú S, Testori A, Santinami M, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, Salès F, Dummer R, Robert C, Schadendorf D, Patel PM, de Schaetzen G, Spatz A, Keilholz U. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:3810. doi: 10.1200/JCO.2011.41.3799. PMID: 23008300
- ²⁰ Grob JJ, Jouary T, Dréno B, Asselineau J, Gutzmer R, Hauschild A, Leccia MT, Landthaler M, Garbe C, Sassolas B, Herbst RA, Guillot B, Chene G, Pehamberger H. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b (36 months) versus low-dose interferon alfa-2b (18 months) in melanoma patients without macrometastatic nodes: an open-label, randomised, phase 3 European Association for Dermato-Oncology (EADO) study. *Eur J Cancer*. 2013 Jan;49(1):166-74. doi: 10.1016/j.ejca.2012.07.018. Epub 2012 Sep 10. PMID: 22975216
- ²¹ Bottomley A¹, Coens C, Suciú S, Santinami M, Kruit W, Testori A, Marsden J, Punt C, Salès F, Gore M, Mackie R, Kusic Z, Dummer R, Patel P, Schadendorf D, Spatz A, Keilholz U, Eggermont A. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma: a phase III randomized controlled trial of health-related quality of life and symptoms by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 20;27(18):2916-23. doi: 10.1200/JCO.2008.20.2069. Epub 2009 May 11.
- ²² Davar D, Tarhini AA, Kirkwood JM. Adjuvant therapy for melanoma. *Cancer J*. 2012 Mar-Apr;18(2):192-202. doi: 10.1097/PPO.0b013e31824f118b. Review. PMID: 22453021
- ²³ Eggermont AM, Suciú S, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, Santinami M, Salès F, Schadendorf D, Patel P, Dummer R, Robert C, Keilholz U, Yver A, Spatz A. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer*. 2012 Jan;48(2):218-25. doi: 10.1016/j.ejca.2011.09.028. Epub 2011 Nov 5. PMID: 2056637
- ²⁴ K. Wheatley, N. Ives, A. Eggermont, J. Kirkwood, N. Cascinelli, S. N. Markovic, B. Hancock, S. Lee, S. Suciú on behalf of International Malignant Melanoma Collaborative Group. Interferon- α as adjuvant therapy for melanoma: An individual patient data meta-analysis of randomised trials. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J Clin Oncol* 2007; 25 Abstr 8526. University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom; Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands; University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA; National Cancer Institute, Milan, Italy; Mayo Clinic, Rochester, MN; Weston Park Hospital, Sheffield, United Kingdom; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; EORTC, Brussels, Belgium
- ²⁵ Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Apr 7;102(7):493-501. doi: 10.1093/jnci/djq009. Epub 2010 Feb 23. PMID: 20179267. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0030658/>
- ²⁶ Disponible en: www.uptodate.com/contents/adjuvant-immunotherapy-for-melanoma?source=search_result&search=melanoma+adjuvant&selectedTitle=2~150
- ²⁷ Más información en: <https://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT01502696>
- ²⁸ Cole BF, Gelber RD, Kirkwood JM, Goldhirsch A, Barylak E, Borden E. Quality-of-life-adjusted survival analysis of interferon alfa-2b adjuvant treatment of high-risk resected cutaneous melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1996;14(10):2666. Brown University School of Medicine, Providence, RI 02912, USA. bfc@stat.brown.edu PMID 8874325
- ²⁹ Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, Gore M, Aamdal S, Cebon J, Coates A, Dreno B, Henz M, Schadendorf D, Kapp A, Weiss J, Fraass U, Statkevich P, Muller M, Thatcher N. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):158. Christie Hospital, Manchester, United Kingdom. mmiddleton@picr.man.ac.uk. PMID 10623706
- ³⁰ Patel PM, Suciú S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, Trefzer U, Punt CJ, Dummer R, Davidson N, Becker J, Conry R, Thompson JA, Hwu WJ, Engelen K, Agarwala SS, Keilholz U, Eggermont AM, Spatz A, EORTC Melanoma Group. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer*. 2011;47(10):1476. EudraCT number 2004-000654-23 NCI registration number NCT00005052. Academic Unit of Clinical Oncology, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom. poulam.patel@nottingham.ac.uk. PMID 21600759

- ³¹ Kiebert GM¹, Jonas DL, Middleton MR. Health-related quality of life in patients with advanced metastatic melanoma: results of a randomized phase III study comparing temozolomide with dacarbazine. *Cancer Invest.* 2003;21(6):821-9. PMID: 14735685
- ³² Chiarion-Sileni V, Guida M, Ridolfi L, Romanini A, Del Bianco P, Pigozzo J, Brugnara S, Colucci G, Ridolfi R, De Salvo GL. Central nervous system failure in melanoma patients: results of a randomised, multicentre phase 3 study of temozolomide and dacarbazine- based regimens. *Br J Cancer.* 2011 Jun 7;104(12):1816-21. doi: 10.1038/bjc.2011.178. Epub 2011 May 24. PMID: 21610711.
- ³³ Kaufmann R, Spieth K, Leiter U, Mauch C, von den Driesch P, Vogt T, Linse R, Tilgen W, Schadendorf D, Becker JC, Sebastian G, Krenzel S, Kretschmer L, Garbe C, Dummer R; Dermatologic Cooperative Oncology Group. Temozolomide in combination with interferon-alfa versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 10;23(35):9001-7. Epub 2005 Oct 31. PMID: 16260697
- ³⁴ Kottschade LA, Suman VJ, Perez DG, McWilliams RR, Kaur JS, Amatruda TT 3rd, Geoffroy FJ, Gross HM, Cohen PA, Jaslowski AJ, Kosel ML, Markovic SN. A randomized phase 2 study of temozolomide and bevacizumab or nab-paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in patients with unresectable stage IV melanoma : a North Central Cancer Treatment Group study, No775. *Cancer.* 2013 Feb 1;119(3):586-92. doi: 10.1002/cncr.27760. Epub 2012 Aug 22. PMID: 22915053
- ³⁵ von Moos R, Seifert B, Simcock M, Goldinger SM, Gillissen S, Ochsenbein A, Michielin O, Cathomas R, Schläppi M, Moch H, Schraml PH, Mjhić-Probst D, Mamot C, Schönewolf N, Dummer R; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). First-line temozolomide combined with bevacizumab in metastatic melanoma: a multicentre phase II trial (SAKK 50/07). *Ann Oncol.* 2012 Feb;23(2):531-6. doi: 10.1093/annonc/mdr126. Epub 2011 Apr 28. PMID: 21527587
- ³⁶ Lian B¹, Si L, Cui C, Chi Z, Sheng X, Mao L, Li S, Kong Y, Tang B, Guo J. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- α 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res.* 2013 Aug 15;19(16):4488-98. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0739. Epub 2013 Jul 5. PMID: 23833309
- ³⁷ Quirt I, Verma S, Petrella T, Bak K, Charette M. Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Oncologist.* 2007 Sep;12(9):1114-23. Review. PMID: 17914081
- ³⁸ Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(34): 5426-5434 PMID: 18048825 Accession Number=12008009046 DARE. 01 January 2007. TRIPDATABASE <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp>?
- ³⁹ Sasse Andre D, Sasse Emma C, Clark Luciana GO, Ulloa Luciana, Otavio Augusto Camara. Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007. John Wiley & Sons, Ltd ID: CD005413 DOI: 10.1002/14651858.CD005413.pub2 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005413.pub2/abstract>
- ⁴⁰ Lui P, Cashin R, Machado M, Hemels M, Corey-Lisle P K, Einarson T R. Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. *Cancer Treatment Reviews* 2007; 33(8): 665-680. PubMedID: 17919823 DOI 10.1016/j.ctrv.2007.06.004 Original Paper URL: [http://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(07\)00078-3/abstract](http://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(07)00078-3/abstract)
- ⁴¹ Fatemeh Teimouri, Shekoufeh Nikfar, Mohammad Abdollahi. Efficacy and side effects of dacarbazine in comparison with temozolomide in the treatment of malignant melanoma: a meta-analysis consisting of 1314 patients. *Melanoma Res* 2013 Jul 20. Epub 2013 Jul 20. PMID: 23880781
- ⁴² Palathinkal DM¹, Sharma TR, Koon HB, Bordeaux JS. Current systemic therapies for melanoma. *Dermatol Surg.* 2014 Sep;40(9):948-63. doi: 10.1097/01.DSS.0000452626.09513.55. PMID: 25072125
- ⁴³ Hillner BE, Agarwala S, Middleton MR. Post hoc economic analysis of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of advanced metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2000 Apr;18(7):1474-80. PMID: 10735895
- ⁴⁴ Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/cytotoxic-chemotherapy-for-metastatic-melanoma?source=related_link
- ⁴⁵ Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, Plager C, Chawla S, Benjamin R. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine, and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer.* 1989;64(10):2024. Department of Medical Oncology, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas 77030. PMID 2804890

- ⁴⁶ McClay EF, Mastrangelo MJ, Berd D, Bellet RE. Effective combination chemo/hormonal therapy for malignant melanoma: experience with three consecutive trials. *Int J Cancer*. 1992;50(4):553. Cancer Center, University of California, San Diego. PMID 1537621
- ⁴⁷ Margolin KA, Liu PY, Flaherty LE, Sosman JA, Walker MJ, Smith JW 3rd, Fletcher WS, Weiss GR, Unger JM, Sondak VK. Phase II study of carmustine, dacarbazine, cisplatin, and tamoxifen in advanced melanoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):664. City of Hope National Medical Center, Duarte, CA, USA. PMID 9469356
- ⁴⁸ Rusthoven JJ, Quirt IC, Iscoe NA, McCulloch PB, James KW, Lohmann RC, Jensen J, Burdette-Radoux S, Bodurtha AJ, Silver HK, Verma S, Armitage GR, Zee B, Bennett K. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1996;14(7):2083. Department of Medical Oncology, Hamilton Regional Cancer Centre, Ontario, Canada. PMID 8683240
- ⁴⁹ Creagan ET, Suman VJ, Dalton RJ, Pitot HC, Long HJ, Veeder MH, Vukov AM, Rowland KM, Krook JE, Michalak JC. Phase III clinical trial of the combination of cisplatin, dacarbazine, and carmustine with or without tamoxifen in patients with advanced malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(6):1884. Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, and Duluth Community Clinical Oncology Program, Duluth, MN 55905, USA. creagan.edward@mayo.edu PMID 10561229
- ⁵⁰ Bafaloukos D, Gogas H, Georgoulas V, Briassoulis E, Fountzilias G, Samantas E, Kalofonos Ch, Skarlos D, Karabelis A, Kosmidis P. Temozolomide in combination with docetaxel in patients with advanced melanoma: a phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):420. Metaxa's Cancer Hospital, Piraeus, Greece. hesmo@compulink.gr PMID 11786569
- ⁵¹ Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, Begg CB, Agarwala SS, Schuchter LM, Ernstoff MS, Houghton AN, Kirkwood JM. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2745. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY 10021, USA. PMID 10561349
- ⁵² Stevens MF, Hickman JA, Langdon SP, Chubb D, Vickers L, Stone R, Baig G, Goddard C, Gibson NW, Slack JA. Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methyl-imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; M&B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Res*. 1987;47(22):5846. Pharmaceutical Sciences Institute, Aston University, Birmingham, United Kingdom. PMID 3664486
- ⁵³ Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364:2507–2516.
- ⁵⁴ Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAF(V600E)-mutated melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30:8502.
- ⁵⁵ McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. 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. *Lancet Oncol*. 2014;15:323–332.
- ⁵⁶ Sosman J, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*. 2012 Feb 23;366(8):707-14. PMID: 22356324
- ⁵⁷ Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta269> (acceso junio 2015)
- ⁵⁸ Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002409/human_med_001544.jsp&mid=WCoB01aC058001d124 (acceso junio 2015)
- ⁵⁹ Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Extract of dossier assessment A12-08. IQWiG Reports - Commission No. A12-08. Vemurafenib. Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V1. 13/06/2012.
- ⁶⁰ Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Extract of dossier assessment A13-34 Version 1.0. Vemurafenib – Benefit assessment acc. to § 35a Social Code Book V. 11/12/2013.
- ⁶¹ Hauschild A1, Grob JJ, Demidov. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jul 28;380(9839):358-65. PMID: 22735384
- ⁶² An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). 2013 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 9013).

- ⁶³ <http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2014/Melanoma-and-Other-Skin-Tumours/An-update-on-overall-survival-OS-and-follow-on-therapies-in-BREAK-3-a-Phase-III-randomized-trial-dabrafenib-D-vs.-dacarbazine-DTIC-in-patients-pts-with-BRAF-V600E-mutation-positive-metastatic-melanoma-MM>
- ⁶⁴ Paolo A. Ascierto, David Minor, Antoni Ribas et al. Phase II Trial (BREAK-2) of the BRAF Inhibitor Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 31:3205-3211.
- ⁶⁵ Grob JJ, Amonkar MM, Martin-Algarra S et al. Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with dacarbazine. *Ann Oncol.* 2014 Jul;25(7):1428-36. PMID: 24769640
- ⁶⁶ Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm354477.htm>. (acceso junio 2015)
- ⁶⁷ Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002604/human_med_001683.jsp&mid=W_Cob01ac058001d124 (Acceso junio 2015)
- ⁶⁸ Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta321/resources/guidance-dabrafenib-for-treating-unresectable-or-metastatic-brafv600-mutationpositive-melanoma-pdf>. (Visto junio 2015)
- ⁶⁹ Disponible en: https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Extract-of-dossier-assessment.pdf (Visto junio 2013)
- ⁷⁰ Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebba C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma 363(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466. Epub 2010 Jun 5. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Sep 23
- ⁷¹ Revicki DA, van den Eertwegh AJ, Lorigan P, Lebba C, Linette G, Ottensmeier CH, Safikhani S, Messina M, Hoos A, Wagner S, Kotapati S. Health related quality of life outcomes for unresectable stage III or IV melanoma patients receiving ipilimumab treatment Health Qual Life Outcomes. 2012 10:66. doi: 10.1186/1477-7525-10-66. PMID:22694829 | PMCID:PMC3426458
- ⁷² Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebba C, Hodi FS. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer.* 2013 May 1 119(9):1675-82. doi: 10.1002/cncr.27969. Epub 2013 Feb 7. PMID: 23400564
- ⁷³ McDermott D, Haanen J, Chen TT, Lorigan P, O'Day S Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20) *Ann Oncol.* 2013 Oct;24(10):2694-8. doi:10.1093/annonc/mdt291. Epub 2013 Aug 13. PMID: 23942774
- ⁷⁴ Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebba C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma *N Engl J Med.* 2011 364(26):2517-26. doi: 10.1056/NEJMoa1104621. Epub 2011 Jun 5. PMID:21639810
- ⁷⁵ Sherrill B, Wang J, Kotapati S, Chin K. Q-TWiST analysis comparing ipilimumab/dacarbazine vs placebo/dacarbazine for patients with stage III/IV melanoma *Br J Cancer.* 2013 109(1):8-13. doi: 10.1038/bjc.2013.298. Epub 2013 Jun 20. PMID:23787916 | PMCID:PMC3708560
- ⁷⁶ Disponible en http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_ipilimumab_Yervoy_FINAL_April_2012_for_website.pdf
- ⁷⁷ Disponible en http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ipilimumab_Yervoy_RESUBMISSION_FINAL_March_2013_for_website.pdf
- ⁷⁸ Disponible en http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ipilimumab_Yervoy_FINAL_Oct_2014_Amended_24.10.14_for_website.pdf
- ⁷⁹ Disponible en <http://www.guidance.nice.org.uk/ta268>
- ⁸⁰ Disponible en <http://www.nice.org.uk/guidance/ta319>
- ⁸¹ Disponible en <http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=47851>
- ⁸² Caccavo F, Rey Ares L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, Glujovsky D, López A. Ipilimumab para pacientes con melanoma metastásico. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 265 Buenos Aires, Argentina. Mayo 2012. Disponible en www.iecs.org.ar.
- ⁸³ Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002213/WC500157027.pdf
- ⁸⁴ Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002213/WC500109302.pdf

- ⁸⁵ O'Day SJ¹, Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, Pehamberger H, Bondarenko IN, Queirolo P, Lundgren L, Mikhailov S, Roman L, Verschraegen C, Humphrey R, Ibrahim R, de Pril V, Hoos A, Wolchok JD. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol.* 2010 Aug;21(8):1712-7. doi: 10.1093/annonc/mdq013. Epub 2010 Feb 10. PMID: 20147741
- ⁸⁶ Wolchok JD¹, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, Waterfield W, Schadendorf D, Smylie M, Guthrie T Jr, Grob JJ, Chesney J, Chin K, Chen K, Hoos A, O'Day SJ, Lebbé C. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.* 2010 Feb;11(2):155-64. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70334-1. Epub 2009 Dec 8. PMID: 20004617
- ⁸⁷ Weber J¹, Thompson JA, Hamid O, Minor D, Amin A, Ron I, Ridolfi R, Assi H, Maraveyas A, Berman D, Siegel J, O'Day SJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin Cancer Res.* 2009 Sep 1;15(17):5591-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1024. Epub 2009 Aug 11.
- ⁸⁸ Thompson JA¹, Hamid O, Minor D, Amin A, Ron IG, Ridolfi R, Assi H, Berman D, Siegel J, Weber JS. Ipilimumab in treatment-naïve and previously treated patients with metastatic melanoma: retrospective analysis of efficacy and safety data from a phase II trial. *J Immunother.* 2012 Jan;35(1):73-7. doi: 10.1097/CJI.0b013e31823735d6. PMID: 22130164
- ⁸⁹ Wolchok JD, Hodi FS, Weber JS, Allison JP, Urba WJ, Robert C, O'Day SJ, Hoos A, Humphrey R, Berman DM, Lonberg N, Korman AJ. Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma. *Ann N Y Acad Sci.* 2013 Jul;1291:1-13. doi: 10.1111/nyas.12180. Epub 2013 Jun 17. Review. PMID: 23772560
- ⁹⁰ Wolchok JD¹, Weber JS, Maio M, Neyns B, Harmankaya K, Chin K, Cykowski L, de Pril V, Humphrey R, Lebbé C. Four-year survival rates for patients with metastatic melanoma who received ipilimumab in phase II clinical trials. *Ann Oncol.* 2013 Aug;24(8):2174-80. doi: 10.1093/annonc/mdt161. Epub 2013 May 10. PMID: 23666915
- ⁹¹ Pennock GK¹, Waterfield W, Wolchok JD. Patient responses to ipilimumab, a novel immunopotentiator for metastatic melanoma: how different are these from conventional treatment responses? *Am J Clin Oncol.* 2012 Dec;35(6):606-11. doi: 10.1097/COC.0b013e318209cdag PMID: 21336089
- ⁹² Howard Kaufman, Jose Lutzky, Joseph Clark, Kim Allyson Margolin, David H. Lawson, Asim Amin, Frances A. Collichio, Andrew Pecora, Walter John Urba, Kelly L. Bennett, David F. McDermott. Safety and efficacy of ipilimumab in melanoma patients who received prior immunotherapy on phase III study MDX010-020. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 9050)
- ⁹³ Fecher LA, Agarwala SS, Hodi FS, Weber JS. Ipilimumab and its toxicities: a multidisciplinary approach. *Oncologist.* 2013 Jun 18(6):733-43. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0483. Epub 2013 Jun 17. Review. PMID:23774827 | PMCID:PMC4063401
- ⁹⁴ Hersh EM¹, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD, Pavlick AC, Cranmer LD, Samlowski WE, Nichol GM, Yellin MJ, Weber JS. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs.* 2011 Jun;29(3):489-98. doi: 10.1007/s10637-009-9376-8. Epub 2010 Jan 16. PMID: 20082117
- ⁹⁵ Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01515189>
- ⁹⁶ Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen TT, Berman DM, Wolchok JD. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015 Jun 10;33(17):1889-94. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2736. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25667295
- ⁹⁷ Hamid O¹, Schmidt H, Nissan A, Ridolfi L, Aamdal S, Hansson J, Guida M, Hyams DM, Gómez H, Bastholt L, Chasalow SD, Berman D. A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. *J Transl Med.* 2011 Nov 28;9:204. doi: 10.1186/1479-5876-9-204. PMID: 22123319
- ⁹⁸ Leung AM¹, Lee AF², Ozao-Choy J¹, Ramos Rl², Hamid O³, O'Day SJ⁴, Shin-Sim M⁵, Morton DL¹, Faries MB¹, Sieling PA², Lee DJ². Clinical Benefit from Ipilimumab Therapy in Melanoma Patients may be Associated with Serum CTLA4 Levels. *Front Oncol.* 2014 May 16;4:110. doi: 10.3389/fonc.2014.00110. eCollection 2014. PMID: 24904825 [PubMed] PMCID: PMC4032905
- ⁹⁹ Pennock GK, Waterfield W, Wolchok JD. Patient responses to ipilimumab a novel immunopotentiator for metastatic melanoma: how different are these from conventional treatment responses? *Am J Clin Oncol.* 2012 Dec 35(6):606-11. doi: 10.1097/COC.0b013e318209cdag. Review. PMID:21336089
- ¹⁰⁰ Kelderman S, Heemskerck B, van Tinteren H, van den Brom RR, Hospers GA, van den Eertwegh AJ, Kapiteijn EW, de Groot JW, Soetekouw P, Jansen RL, Fiets E, Furness AJ, Renn A, Krzystanek M, Szallasi Z, Lorigan P, Gore ME, Schumacher TN, Haanen JB, Larkin JM, Blank CU. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2014 63(5):449-58. doi: 10.1007/s00262-014-1528-9. Epub 2014 Mar 8. PMID:24609989
- ¹⁰¹ Lyle M, Long GV. The role of systemic therapies in the management of melanoma brain metastases. *Curr Opin Oncol.* 2014 Mar 26(2):222-9. doi: 10.1097/CCO.000000000000057. Review. PMID:24434634

- ¹⁰² Murrell J, Board R. The use of systemic therapies for the treatment of brain metastases in metastatic melanoma: opportunities and unanswered questions. *Cancer Treat Rev.* 2013 Dec 39(8):833-8. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.06.004. Epub 2013 Jul 9. Review. PMID:23845462
- ¹⁰³ Weber JS, Amin A, Minor D, Siegel J, Berman D, O'Day SJ Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial *Melanoma Res.* 2011 21(6):530-4. doi: 10.1097/CMR.0b013e32834d3d88. PMID:22051508
- ¹⁰⁴ Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, Wolchok JD, Clark JI, Sznol M, Logan TF, Richards J, Michener T, Balogh A, Heller KN, Hodi FS Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial *Lancet Oncol.* 2012 13(5):459-65. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70090-6. Epub 2012 Mar 27. PMID:22456429
- ¹⁰⁵ Di Giacomo AM, Ascierto PA, Pilla L, Santinami M, Ferrucci PF, Giannarelli D, Marasco A, Rivoltini L, Simeone E, Nicoletti SV, Fonsatti E, Annesi D, Queirolo P, Testori A, Ridolfi R, Parmiani G, Maio M Ipilimumab and fotemustine in patients with advanced melanoma (NIBIT-M1): an open-label, single-arm phase 2 trial *Lancet Oncol.* 2012 13(9):879-86. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70324-8. Epub 2012 Aug 13. PMID:22894884
- ¹⁰⁶ Disponible en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf
- ¹⁰⁷ Disponible en: <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-cu012-systemic-therapy.pdf>
- ¹⁰⁸ Disponible en: <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-cu008-in-transit-disease.pdf>
- ¹⁰⁹ Agarwala SS¹, Keilholz U, Gilles E, Bedikian AY, Wu J, Kay R, Stein CA, Itri LM, Suci S, Eggermont AM. LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951). *Eur J Cancer.* 2009 Jul;45(10):1807-14. doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.016. Epub 2009 May 4. PMID: 19419855
- ¹¹⁰ Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer.* 1980 Apr 15;45(8):2220-4. PMID: 7370963
- ¹¹¹ Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 5 (6): 649–55 PMID: 7165009
- ¹¹² Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer.* 1996 Jun;32A(7):1135-41. PMID: 8758243
- ¹¹³ Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000 Feb;92(3):205-16. PMID: 19097774
- ¹¹⁴ Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-383. PMID: 3558716
- ¹¹⁵ Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, et al.: The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(12): 1234-1240. PMID: 18619805
- ¹¹⁶ SIGN 50. A guideline developer's handbook. 2013. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexc.html>
- [Agosto 2013]
- ¹¹⁷ Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
- ¹¹⁸ Guyatt, Gordon H. et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias) *Journal of Clinical Epidemiology*, Volume 64, Issue 4, 407 – 415
- ¹¹⁹ The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version, www.agreecollaboration.org

