



TERAPIAS DE ALTO COSTO EN MELANOMA CUTÁNEO METASTÁSICO

Recomendaciones basadas
en evidencia

Terapias de alto costo en melanoma cutáneo metastásico / Carolina Gabay, Johanna Caldano, Celeste Díaz, Santiago Pesci. –

1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2019.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-3945-68-7

1. Cáncer. 2. Tratamiento Médico. I. Gabay, Carolina

CDD 614.595

ISBN 978-987-3945-68-7



Autoridades

Presidente de la Nación

Ing. Mauricio Macri

Ministra de Salud y Desarrollo Social

Dra. Carolina Stanley

Secretario de Gobierno de Salud

Dr. Adolfo Rubinstein

Directora del Instituto Nacional del Cáncer

Dra. Julia Ismael

Directora de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento

Dra. Yanina Powazniak

Coordinadora administrativa

Lic. Nahir Elyeche

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Coordinadora

Dra. Celeste Díaz

Equipo

Dra. Johanna Caldano | Dra. Carolina Gabay | Lic. Santiago Pesci

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 al 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.

Fecha última revisión del documento: Mayo 2019

Se estima actualización de la presente revisión en 2 años.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todos los profesionales e instituciones que hicieron posible la realización de este trabajo.

Se agradece al panel de participantes por su participación durante el proceso de acuerdo.

ÍNDICE

Agradecimientos	5
Índice	6
Resumen de Recomendaciones y Algoritmos	8
Comentarios de miembros del panel	10
Alcance y Objetivo	12
Público destinatario	12
Introducción: Melanoma cutáneo	13
Incidencia	13
Definición del Problema	13
Melanoma cutáneo	15
Panel de participantes	18
Participantes	18
Declaración de conflicto de interés	18
Independencia editorial	18
Melanoma cutáneo	19
Preguntas de Investigación	19
Anti -PD1	19
Tratamiento de primera línea: anti-pd1 vs qt	19
Tratamiento de primera línea: anti-pd1 vs anti-ctla4	22
Tratamiento de primera línea : anti-pd1+anti-ctla4 vs anti-ctla4	27
Pacientes previamente tratados con Ipilimumab +/- brafi-meki: anti-pd1 vs qt	31
Pacientes previamente tratados (sin exposición a Ipilimumab): anti-pd1 vs anti-ctla4	34
Ipilimumab	35
Tratamiento de primera línea: anti-ctla4 vs qt	35
Pacientes previamente tratados	38
Terapia dirigida en pacientes braf v600 positivo	40
BRAF ⁱ	40
Tratamiento de primera línea: BRAF ⁱ	40
meki	44
Tratamiento : trametinib monodroga sin exposición a Ipilimumab, brafi o meki	44
Terapia combinada: brafi+meki	46
Sin tratamiento previo:	46
Tratamiento combinación previamente tratados:	52
Reunión de Consenso Melanoma cutáneo 2018	65
Metodología	65
GLOSARIO	71

ANEXOS	73
TERMINOS MESH	73
PRISMA	74
3. Escalas de Medición Actividad de la Enfermedad	97
Cuadro 1: Escala de Karnofsky	97
Cuadro 2: Performance status (PS) según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	97
Cuadro 3: Comparación de PS ECOG y Karnofsky	98
RECIST	98
Cuadro 4. Respuesta total de todas las posibles combinaciones de respuesta al tumor en lesiones blanco y no blanco, con y sin nuevas lesiones.	98
CATCAE	99

RESUMEN DE RECOMENDACIONES Y ALGORITMOS

Recomendación Anti-PD1 en primera línea

Se recomienda el uso de terapia anti-pd1 en pacientes con melanoma metastásico o no resecable, con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-1), independientemente de mutación BRAF, con enfermedad de bajo volumen y sin enfermedad de rápida progresión y metástasis cerebrales controladas.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Calidad de evidencia: Alta

Recomendación Anti-PD1 + anti-CTLA4 en primera línea

Se sugiere el uso de la combinación anti-pd1 + anti-ctla4 en pacientes con melanoma metastásico o no resecable, con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-1), sin mutación BRAF con enfermedad de alto volumen o de rápida progresión y metástasis cerebrales controladas.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Alta

Recomendación Anti-PD1 en pacientes previamente tratados

Se sugiere el uso de terapia anti-pd1 en pacientes con melanoma metastásico o no resecable, previamente tratados con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-1), independientemente de mutación BRAF, con enfermedad de bajo volumen y sin enfermedad de rápida progresión y metástasis cerebrales controladas.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Moderada

Recomendación Anti-CTLA4+ QT o monoterapia en pacientes sin tratamiento previo

No se recomienda el uso de la combinación Ipilimumab + QT o en monoterapia, en pacientes con melanoma metastásico o no resecable sin tratamiento previo.

Comentario: la terapia anti CTLA4 mostro ser inferior en este escenario en comparación a la terapia anti PD1

Fuerza de recomendación: Fuerte

Calidad de evidencia: Alta

Recomendación Anti-CTLA4 previamente tratados

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

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Alta

Recomendación BRAFi primera línea

No se sugiere uso de inhibidores BRAF monoterapia en pacientes con melanoma metastásico o no resecable, portadores de mutación BRAF.

Comentario del panel: preferentemente, lo BRAFi deben administrarse en combinación con un inhibidor MEK ya que la combinación ha demostrado superioridad contra el comparador (BRAFi monoterapia)

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Moderada

Recomendación MEKi sin tratamiento previo

No se sugiere uso de inhibidores MEK monoterapia en pacientes con melanoma metastásico o no resecable, portadores de mutación BRAF.

Comentario del panel: preferentemente, los inhibidores MEK deben administrarse en combinación con un inhibidor BRAF ya que la combinación ha demostrado superioridad contra el comparador adecuado (BRAFi monoterapia).

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Alta

Recomendación BRAFi+MEKi sin tratamiento previo

Se sugiere uso de la combinación BRAFi+MEKi en pacientes con melanoma metastásico o no resecable sin tratamiento previo, portadores de mutación BRAF, con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-1).

Comentario de del panel: Esta terapia es de preferencia en pacientes con mutación BRAF y enfermedad de alto volumen o sintomática. Se remarcó que el subgrupo de pacientes con enfermedad rápidamente progresiva tiene mal pronóstico, estableciendo una diferencia entre

pacientes sintomáticos con enfermedad de alto volumen y aquellos con compromiso de órganos vitales y rápida progresión.

Se debe considerar el tratamiento en aquellos pacientes con una expectativa de vida mayor a 3 meses

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Moderada

Recomendación BRAFi+MEKi previamente tratados

Se sugiere el uso de la combinación BRAFi+MEKi en pacientes con melanoma metastásico o no resecable progresados a un tratamiento previo, portadores de mutación BRAF, con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-1).

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Baja

COMENTARIOS DE MIEMBROS DEL PANEL

Durante la reunión presencial han surgido las siguientes consideraciones generales a tener en cuenta con respecto al abordaje y tratamiento de los pacientes con melanoma metastásico por parte del panel participante:

- Dada la complejidad del abordaje del tratamiento de estos pacientes, es deseable que el mismo se efectúe en centros de alto volumen o en aquellos en donde se cuente con un comité multidisciplinario conformado para la toma de decisiones de tratamiento y eventual manejo adecuado de toxicidades de nuevas moléculas.

Se propicia la conformación de redes, participación en plataformas de telemedicina tanto para llevar a cabo ateneos y para formación continua.

- Se remarcó la importancia de contar con ensayos clínicos aleatorizados para el ingreso de pacientes con melanoma metastásico, sobre todo en las instancias en donde no se cuenta con opciones terapéuticas disponibles.
- Al momento de seleccionar pacientes para una terapia con inhibidores PD1, se debe tener en cuenta estado general del paciente y comorbilidades. Se recomienda el tratamiento exclusivamente en aquellos pacientes en buen estado general, con ECOG 0-1.

Existe incertidumbre sobre el impacto de las terapias, independientemente del tratamiento seleccionado en aquellos pacientes con ECOG 2.

- No existe evidencia suficiente para la recomendación de tratamiento de re inducción con inmunoterapia.
- No se cuenta al momento con resultados de ensayos clínicos de estrategias de secuenciación de tratamiento (ensayos en curso), por lo cual con los datos de evidencia actual disponible existe incertidumbre sobre la secuencia óptima de terapias.
- Desde la perspectiva de la representación de pacientes/ONG, se remarcó que es necesario el trabajo conjunto en la mejora de la disponibilidad y accesibilidad de los pacientes a tecnologías innovadoras enfocadas en el valor, así como en la mejora sustancial en tiempos de acceso a las mismas y asegurar la continuidad de los tratamientos, el manejo adecuado y oportuno de las toxicidades derivadas de los mismos y ampliar la disponibilidad de ingreso a ensayos clínicos.
- Como áreas de controversia a incorporar a futuro en próximos documentos se incluyen: terapia adyuvante, el tratamiento del melanoma ocular, melanoma de mucosas y acrolentiginoso, y el manejo de pacientes con metástasis cerebrales.

MELANOMA METASTÁSICO			
PRIMERA LÍNEA			
BRAF (+)		BRAF (-)	
Asintomático u oligosintomático. Lenta progresión. Baja carga ^a	Sintomático ó Rápida progresión. Alta carga ^b	Asintomático u oligosintomático. Lenta progresión. Baja carga ^a	Sintomático Rápida progresión. Alta carga ^b
Anti PD1 IBRAF+IMEK	IBRAF+IMEK	Anti PD1	Anti PD1 Anti PD1+anti CTLA4 ^c
SEGUNDA LÍNEA			
Tratamiento de acuerdo a lo recibido en líneas previas			
Priorizar ingreso a ENSAYOS CLINICOS			
Anti CTLA4 Anti PD1	Anti PD1	Anti CTLA4 (ante progresión con anti PD1 monodroga)	
Otras opciones: quimioterapia (agente único, combinación)			

ALGORITMO

- En primera instancia debe considerarse el tratamiento de la enfermedad metastásica de sitio único u oligometastásica con cirugía;
- Se debe considerar el tratamiento en aquellos pacientes con una expectativa de vida mayor a 3 meses;
- La combinación anti PD1+anti CTLA4 tiene una elevada toxicidad, severa y de presentación precoz, asociado a un número considerable de muertes tóxicas. Se remarcó la importancia de la decisión informada y discusión con el paciente sobre este aspecto del tratamiento. Se considera una opción terapéutica válida en pacientes con acceso a centros de alta complejidad y experiencia en el manejo y tratamiento de estos eventos adversos.

ALCANCE Y OBJETIVO

En la Argentina no existía al momento una definición estándar de manejo de las patologías tumorales por parte del Estado Nacional, principal financiador de estas prácticas. Producir recomendaciones para el manejo de las enfermedades de mayor impacto brindaría a los financiadores un marco académico para ordenar los procedimientos y hacer más factible y eficiente la planificación y la previsión de prestadores de las prácticas.

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 del Instituto Nacional del Cáncer, se aboca a medicamentos y prácticas médicas denominadas 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 autoridades. Se promueve que la introducción, adopción, difusión y utilización de las tecnologías en salud se haga de acuerdo con criterios de eficacia, seguridad, efectividad y eficiencia y de contexto demostrados científicamente.

Las recomendaciones del INC se enfocan principalmente a resolver preguntas médicas en la prescripción de drogas oncológicas de alto costo por parte del Banco Nacional de Drogas Oncológicas.

El propósito es generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible y con el consenso de los participantes seleccionados para formar parte del panel, las cuales se desarrollan mediante un proceso sistemático de análisis de los resultados. El procedimiento de cómo se arriba a las conclusiones es claro para los usuarios¹. Esta guía es material de consulta, no imprime obligación, es una herramienta para el médico y otros profesionales en la planificación de atención a pacientes.

Este documento es un resumen de la evidencia actual, ordenada y valorada según estándares internacionales, en consonancia con las actuales recomendaciones de las sociedades médicas.

PÚBLICO DESTINATARIO

Médicos oncólogos, radioterapeutas, cirujanos, clínicos y farmacéuticos relacionados con el Ministerio de Salud y Desarrollo social de la Nación.

¹ Guía metodológica del INC disponible en: <http://www.msal.gov.ar/inc/recursos-de-comunicacion/guia-para-la-realizacion-de-guias-de-practica-clinica/>

INTRODUCCIÓN: MELANOMA CUTÁNEO

INCIDENCIA

Las enfermedades no transmisibles (ENT) son en la actualidad la principal causa de mortalidad mundial. De los 57 millones de defunciones que se produjeron en 2008 en todo el mundo, 36 millones –casi las dos terceras partes- se debieron a ENT, principalmente enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes y enfermedades pulmonares crónicas. El cáncer, como segunda causa de estas defunciones, fue responsable de 7.6 millones de muertes - más de las dos terceras partes de las cuales ocurrieron en países de ingresos bajos y medios.

En Argentina, las ENT son responsables de más del 60% del total de las defunciones que se producen anualmente en el país, 20% de las cuales corresponden a tumores. Esto representa aproximadamente 60.000 muertes por año, de las cuales más del 90% se produce en personas mayores de 44 años de edad.

Según lo reportado por la Sociedad Argentina de Dermatología, la Fundación del Cáncer de Piel y el Registro Argentino de Melanoma Cutáneo, se registraron 8000 casos de melanoma maligno durante el período 2002 – 2015 en el país. En nuestro país durante los años 2011 y 2015, se produjeron 984 defunciones debidas a melanoma cutáneo en mujeres y 1567 defunciones en varones².

Según el reporte de la IARC ³ en septiembre del 2018, se registraran 287.723 nuevos casos (1,6% tasa ajustada por edad; TAE) con 60.712 muertes (0,6% TAE) en el mundo. De estos 150.698 (3,5% TAE) en hombres con 34.843 muertes (0,8%TAE) y 137.025 en mujeres (2,9% TAE) con 26.810 muertes (0,9% TAE). Esta agencia publica los datos esperados en la argentina para esta patología: 1703 casos, correspondiente al 1,41% de todos los tumores en el país y 592 muertes (0,96%) con una prevalencia a 5 años del 12,6 (N=5433).

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El melanoma cutáneo se origina en los melanocitos de la piel (células que producen el pigmento melanina responsable de la coloración de la piel) y representa el cáncer de piel más agresivo. Dentro de los factores de riesgo biológicos para su desarrollo se encuentran: el tipo de piel, los antecedentes personales y familiares de melanoma y la presencia de nevos displásicos, también se han descrito factores de riesgo ambientales tales como la exposición solar y la exposición a rayos U.V (bronceado artificial). A nivel mundial, su incidencia se encuentra en aumento siendo los factores ambientales algunos de los posibles determinantes. 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. No hay predilección por género; la incidencia es similar en

² Disponible en: http://inc.gob.ar/siver/Atlas_Argentina.pdf

³ Freddie B y col Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Disponible en <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

hombres 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. Generalmente la distribución de las localizaciones puede tener alguna relación con las áreas de piel expuestas al sol.

La expectativa de vida depende del estadio. Según datos recogidos en E.E.U.U un 84% al diagnóstico se presentan en estadios locales mientras que un 9% y un 4 % se presentan en estadios localmente avanzados y metastásicos respectivamente. En aquellos tumores menores a 0.1 mm la tasa de supervivencia global a 5 años es del 90% sin embargo en los estadios III esta tasa se encuentra entre un 20 a 70%. Un tercio de los pacientes con estadios locales desarrollan enfermedad metastásica. En relación al tratamiento, la cirugía continúa considerándose la piedra angular para el tratamiento en las etapas iniciales. Detectado a tiempo, se lo observa como curable.

En aquellos pacientes con enfermedad metastásica, la tasa de supervivencia global a 5 años se encuentra dentro del 15 al 20 % y de éstos solo un 10% son largos sobrevividores. Por lo tanto el melanoma cutáneo metastásico constituye una enfermedad incurable y el objetivo del tratamiento es prolongar la supervivencia (SVG) y mejorar la calidad de vida. La mediana de supervivencia puede tener amplias variaciones en concordancia con los sitios comprometidos y el volumen de enfermedad, entre los más destacados.

Entre el 40 a 60% de los melanomas cutáneos presenta mutaciones en el gen BRAF que codifica una proteína con actividad de serina treonina quinasa. Esto conlleva a una activación constitutiva de la proteína con estimulación de la vía de las MAP quinasa río abajo. Un 90% de estas mutaciones son producto de la sustitución de ácido glutámico por valina a nivel del codón 600 (V600E). Sin embargo existen otros subtipos de mutaciones en este gen como por ejemplo V600K y V600R. A la vez la mutación en el BRAF constituye un factor predictivo de respuesta a la terapia dirigida contra este receptor.

La presente revisión se enfoca a terapias sistémicas de enfermedad avanzada, que cuentan con aprobación por ANMAT para su uso:

MELANOMA CUTÁNEO

	ANMAT ¹	Dosis ²	Indicación ³
Nivolumab (Opdivo) BMS	1804/17	<u>Presentación:</u> 10 mg/mL y 40 mg/4 mL Solución Inyectable para Infusión Intravenosa <u>Administración:</u> monoterapia: 3 mg/kg a en infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable combinación con Ipilimumab:1 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida por Ipilimumab el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis luego Nivolumab a 3 mg/kg	Indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico sin mutación BRAF V600. Indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, positivo para la mutación BRAF V600. Indicado en combinación con Ipilimumab, para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico.
Pembrolizumab (Keytruda) MSD	2822/17	<u>Presentación:</u> 1 vial de 4 mL de 100 mg/mL (25 mg/mL) de solución inyectable. <u>Administración:</u> 2 mg/kg en infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable	Indicado en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico.
Ipilimumab (Yervoy)BMS	7312 711	<u>Presentación:</u> 50 mg/10 mL y 200 mg /40 mL frasco ampolla vial <u>Administración:</u> 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.
Vemurafenib (Zelboraf) Roche	5955 /12 8787/17	<u>Presentación:</u> 240mg por 56 comprimidos <u>Administración:</u> 960mg 2 veces por día	Indicado como monoterapia para tratamiento de pacientes adultos con melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600 positiva.
Dabrafenib (Tanflar) Novartis	3796 /14 9183/16	<u>Presentación:</u> 50 mg por 28 cápsulas <u>Administración:</u> 150 mg 2 veces por día	Tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600. Tratamiento en combinación con Trametinib para el tratamiento de pacientes con melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600E o BRAFV600K.
Trametinib (Mekinist) Novartis	5525/16	<u>Presentación:</u> 2 y 0,5 mg por 30 comprimidos <u>Administración:</u> monoterapia y combinación: 2 mg vía una vez al día.	Indicado como agente único y en combinación con Dabrafenib, para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o no reseccable con mutaciones BRAF V600E o V600K. En monoterapia no está indicado para el tratamiento de pacientes que han recibido con anterioridad un tratamiento con un inhibidor de la proteína BRAF.
Cobimetinib (cotelllic) Roche	9051/16	<u>Presentación:</u> 20 mg por 63 comprimidos <u>Administración:</u> 60 mg una vez por día	Indicado en combinación con Vemurafenib para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no reseccable o metastásico con una mutación BRAF V600.

¹Disposición ANMAT de aprobación del prospecto vigente.

²Dosis recomendada para la indicación aprobada.

³Indicación aprobada en prospecto vigente

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda electrónica de publicaciones dirigida a los idiomas inglés y español. La franja de tiempo para la búsqueda fue entre Mayo 2015 hasta Diciembre 2018 inclusive.

Los tipos de estudios buscados fueron ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de costo- efectividad. La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases: PubMed, Epistemonikos, The Cochrane library, Tripdatabase; búsquedas manuales en NICE, AHR, SIGN, SMC, HTA de NIHR, CIGNA, AETNA así como en Google.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en forma independiente por distintos miembros del Instituto Nacional del Cáncer. Se consultaron fuentes primarias (trabajos aleatorizados y controlados) y secundarias (Revisiones sistemáticas y metaanálisis realizados bajo una metodología clara, evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios fármaco-económicos). Se sintetizó dicha información y se la analizó.

En aquellos casos donde hubo desacuerdos, las diferencias se resolvieron por consenso entre los revisores.

Los criterios de inclusión fueron:

- artículos en inglés o español;
- fecha de publicación: 2015-2018;
- adultos mayores de 18 años;
- artículos con reporte de efectividad, costo-efectividad o seguridad para la comparación de interés;
- estudios con descripción del diseño y métodos;
- evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados.

Criterios de exclusión:

- otro idioma por fuera del inglés o español;
- estudios en animales o in vitro;
- reportes de casos, series de casos o casos y controles;
- otras intervenciones por fuera al objeto de revisión;
- otra situación clínica por fuera a la analizada (para todas las drogas arriba mencionadas: melanoma cutáneo metastásico);
- otra patología (diferente a melanoma cutáneo).

Desenlaces: SVG, SLP; seguridad.

De todos los artículos hallados se realizó una primera selección a través de abstracts para revisar si cumplían con los criterios de inclusión. Los resultados de la búsqueda y términos MESH se resumen en el anexo 1.

Se utilizó para la valoración de inclusión de revisiones sistemáticas y metaanálisis la herramienta SIGN y AGREE para las guías de práctica clínica.

Se analizó la calidad de la evidencia a través de GRADE. La certeza en el nivel de evidencia de acuerdo a metodología GRADE: representa la medida en que las estimaciones de los efectos de las intervenciones son suficientemente adecuada para apoyar una recomendación particular. Se clasifica en 4 niveles:

- **Calidad alta** Es difícil que los resultados de nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto.
- **Calidad moderada** la confianza en la estimación del efecto y su magnitud podrían cambiar con nuevos estudios
- **Calidad baja** es probable nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto y su magnitud.
- **Calidad muy baja** cualquier estimación del efecto es muy incierta

En los casos necesarios, se realizó metaanálisis de datos con RevMan 5^{®4}, utilizando además el formato de tablas resumen de los trabajos incluidos y su riesgo de sesgo. Finalmente se confeccionó un perfil de evidencia utilizando la herramienta GRADEpro[®].

Luego de finalizar este proceso, se llevó la reunión presencial de consenso sobre terapias de alto costo en Melanoma cutáneo metastásico en el Instituto Nacional del Cáncer, cuyo objetivo fue plantear los temas de controversia, generar un espacio de discusión y retroalimentación, y lograr un consenso final.

Para la actualización de contenidos de la guía de Melanoma cutáneo metastásico publicada en 2015, en donde se había alcanzado acuerdo uniforme en las cuestiones planteadas, se decidió trabajar con la técnica de metodología Delphi para lograr consenso a través de la opinión del grupo de agentes seleccionados.

Luego de la discusión de la evidencia científica, se ha llegado a un acuerdo en la formulación de las recomendaciones en su totalidad. Los comentarios pertinentes fueron volcados en cada una de ellas como comentario del panel (ver apartado Reunión de consenso).

Las recomendaciones basadas en el sistema GRADE⁵ son expresadas como fuertes y condicionales (o débiles) y tienen implicancias específicas (ver Tabla 1).

⁴ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Versión 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

⁵Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ : British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.

Tabla 1. Implicancias de las recomendaciones según GRADE⁶.

Implicancias	Recomendación fuerte	Recomendación condicional (débil)
Para pacientes	La mayoría de las personas en esta situación desearían el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo haría. Es probable que no sea necesaria la ayuda a las personas en la toma de decisión formal coherente con sus valores y preferencias.	La mayoría de las personas en esta situación desearía el curso de acción sugerido, pero muchos no lo harían.
Para la práctica clínica	La mayoría de las personas deben recibir la intervención. La adhesión a esta recomendación de acuerdo con la guía puede ser utilizado como un criterio de calidad o indicador de rendimiento.	Reconocer que las diferentes opciones serán adecuadas para las pacientes y que se debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión coherente con sus valores y preferencias.
Para la salud pública	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones	Es necesario un debate sustancial con la participación de todos los interesados.

PANEL DE PARTICIPANTES

La selección de los participantes fue de acuerdo con los siguientes criterios: representantes del ámbito público y privado; especialidad Oncología clínica, representantes de entidades del Ministerio de Salud: ANMAT, Banco Nacional de Drogas y expertos dedicados a la gestión en salud. Se convocó a representantes de pacientes oncológicos para participar en la reunión presencial. Se menciona a continuación los participantes de la metodología Delphi (tanto en el cuestionario electrónico a distancia o en la reunión presencial o ambas instancias).

PARTICIPANTES

Gabiela Cinat (Instituto Roffo) – Gustavo Jankilevich (Htal. Durand) – Martin Greco (CEMIC) – Cristian Fuentes (Htal Maria Curie) – Cesar Blajman (Santa Fe) – Eduardo Ortiz (La Pampa) – Mauricio Lirussi (San Juan) – Cristina Rusz Maidana (Stgo. Del Estero).

Ricardo Kirchuk (INC) - Daniel Lewi (PAMI) – Silvia Augusto (BNDO) - Matias Chacon (AAOC) – Jorge Balbiani (Foro Alto costo) – Rodolfo Avila (AOCC) – Leandro Duarte (Inst. Pcial. Cancer Santa Fe)

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

El equipo elaborador declaró no tener conflictos de intereses. Con respecto a los miembros del panel, en la valoración de sus declaraciones sus vínculos vigentes no influenciaban su participación. Los formularios de declaración se encuentran disponibles en el INC.

INDEPENDENCIA EDITORIAL

Se declara que el equipo elaborador gozó de independencia editorial en la redacción de las recomendaciones.

⁶Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7652):1049-1051. doi:10.1136/bmj.39493.646875.AE.

MELANOMA CUTÁNEO

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Debería usarse Anti-PD1 en el tratamiento de primera línea en comparación con quimioterapia?
2. ¿Debería usarse Anti-PD1 en el tratamiento de primera línea en comparación con Ipilimumab?
3. ¿Debería usarse Nivolumab asociado a Ipilimumab en el tratamiento de primera línea en comparación con Ipilimumab?
4. ¿Debería usarse Anti-PD1 en aquellos pacientes previamente tratados con Ipilimumab en comparación con quimioterapia?
5. ¿Debería usarse Anti -PD1 en aquellos pacientes previamente tratados (sin exposición a anti-CTLA4) en comparación con Ipilimumab?
6. ¿Debería usarse Ipilimumab en el tratamiento de primera línea en comparación con quimioterapia?
7. ¿Debería usarse Ipilimumab en aquellos pacientes previamente tratados en comparación con quimioterapia?
8. ¿Debería usarse en aquellos pacientes con presencia de mutación V600 en el BRAF sin tratamiento previo, BRAFi en comparación con quimioterapia?
9. ¿Debería usarse en aquellos pacientes con presencia de mutación V600 en el BRAF sin tratamiento previo, MEKi en comparación con quimioterapia?
10. ¿Debería usarse en aquellos pacientes con presencia de mutación V600 en el BRAF sin tratamiento previo, BRAFi asociado a MEKi en comparación con BRAFi?
11. ¿Debería usarse en aquellos pacientes con presencia de mutación V600 en el BRAF previamente tratados, BRAFi asociado a MEKi en aquellos pacientes previamente en comparación con BRAFi?

ANTI -PD1

LA TECNOLOGÍA

Los anticuerpos anti-PD1 (del inglés, programmed cell death 1) actúan bloqueando la interacción entre el PD-1 y sus ligandos (PD-L1 y PD-L2) en las células tumorales y de esta forma permiten la reactivación de la inmunidad antitumoral. Las drogas disponibles son: Pembrolizumab y Nivolumab.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA: ANTI-PD1 VS QT

RESUMEN DE HALLAZGOS (ver Tabla de resumen de hallazgos 1).

En comparación con la quimioterapia, los anticuerpos monoclonales anti-PD1 en primera línea mejoraron la SVG (HR 0,42, IC del 95%: 0,37 a 0,48), 1 estudio con 418 participantes y evidencia de alta calidad y la SLP (HR 0,43, IC del 95%: 0,34 a 0,54). La TRO fue significativamente mejor para el grupo tratado con anti-PD1 (RR 2,87, IC del 95%: 1,97 a 4,18). Los anticuerpos monoclonales anti-PD1 presentan menos toxicidad que la quimioterapia (RR 0,66, IC del 95%: 0,41 a 1,07).

La evidencia proviene de un ECA fase III. El Checkmate-066⁷ es un estudio multicéntrico, internacional, doble ciego que evaluó la eficacia de Nivolumab (n=210) comparado con dacarbazina (N=208) en pacientes con melanoma avanzado sin tratamiento previo y ausencia de mutación en el gen BRAF y ECOG hasta 1. Este ensayo excluyó pacientes con metástasis activas en SNC y melanoma uveal. Los resultados del seguimiento a 3 años evidencian una tasa de SVG para Nivolumab del 51.2% y para dacarbazina del 21,6%, con una mediana de 37,5 y 11.2 meses, respectivamente⁸. El reporte previo del estudio evidenciaba una tasa de SVG a 1 año fue del 72,9% (IC del 95%: 65,5 a 78,9) en el grupo de Nivolumab y del 42,1% (IC del 95%: 33,0 a 50,9) en el grupo de dacarbazina. Se observó una reducción del riesgo de muerte del 58% en el grupo de Nivolumab, en comparación con el grupo de dacarbazina (HR 0,42, IC del 99%: 0,25 a 0,73; P <0,001). La mediana de SLP fue de 5,1 meses (IC del 95%: 3,5 a 10,8) en el grupo experimental y 2,2 meses (IC del 95%: 2,1 a 2,4) en el grupo control. Se observó un beneficio significativo con una reducción del riesgo de progresión del 57% (HR 0,43, IC del 95%: 0,34 a 0,56, P <0,001). La tasa de respuesta objetiva en el grupo de Nivolumab fue 40% (IC del 95%: 33,3 a 47), que fue significativamente más alta que la tasa en el grupo de dacarbazina, que fue 13,9% (IC del 95%: 9,5 a 19,4) (RR 2.87; P <0,001). El porcentaje de pacientes con respuesta completa fue mayor con Nivolumab que con dacarbazina (7,6% vs. 1%).

La incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado fue similar en el grupo de Nivolumab y el grupo de dacarbazina (74,3% y 75,6%, respectivamente). Sin embargo, los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 se informaron con menor frecuencia en el grupo de Nivolumab que en el grupo de dacarbazina (11,7% frente a 17,6%). Los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento con Nivolumab fueron fatiga (en 19,9% de los pacientes), prurito (en 17 %) y náuseas (en 16,5%). La frecuencia de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 fue similar en los dos grupos (5,8% en el grupo de Nivolumab y 5,9% en el grupo de dacarbazina). El porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento del estudio debido a eventos adversos fue del 6,8% en el grupo de Nivolumab y del 11,7% en el grupo de dacarbazina. No se atribuyeron muertes a la toxicidad del fármaco de estudio en ninguno de los grupos.

VALORES Y PREFERENCIAS

Se evaluó la calidad de vida en el estudio Checkmate 066⁹, mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D. Las puntuaciones de salud global QLQ-C30 en ambos brazos del estudio mostraron una tendencia no significativa hacia la mejora en comparación con las puntuaciones iniciales respectivas, los pacientes tratados con Nivolumab tuvieron significativamente menos probabilidades de experimentar un deterioro del estado de salud global QLQ-C30 en comparación

⁷ Robert C et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372(4):320-30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082.

⁸ Ascierto PA et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. JAMA Oncol. 2018 Oct 25. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4514.

⁹ Long GV et al. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. Ann Oncol. 2016 Oct;27(10):1940-6. doi: 10.1093/annonc/mdw265.

con los pacientes en el brazo de dacarbazina. Se obtuvieron resultados similares de los datos del cuestionario EQ-5D.

USO DE RECURSOS

NICE¹⁰: Nivolumab como monoterapia se recomienda, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para tratar el melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos. Existe una considerable incertidumbre sobre la duración óptima del tratamiento con Nivolumab. Cumple con todos los criterios para ser considerado un tratamiento que extiende la vida y al final de la vida. Es probable que la razón costo-efectividad incremental (ICER) para Nivolumab sea inferior a £ 30,000 por año de vida ajustado por calidad (QALY) obtenido en ambos melanomas BRAF positivo y negativo, por lo que es costo-efectivo.

El pERC¹¹ recomienda financiar Nivolumab condicionado a que la rentabilidad se mejore a un nivel aceptable. Nivolumab para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado BRAF no mutado sin tratamiento previo.

ACEPTABILIDAD

NCCN¹²: Para primera línea de tratamiento se recomienda monoterapia con Pembrolizumab (2A) o Nivolumab (1) o combinación Nivolumab/ Ipilimumab (2A). Cualquiera de las opciones es apropiada para pacientes con y sin BRAF mutaciones. La elección entre monoterapia con anti-PD1 y la combinación Nivolumab/Ipilimumab debe considerar la salud global del paciente, sus antecedentes médicos, terapias concomitantes, comorbilidades y adherencia al monitoreo y tratamiento de EA.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 1

Pregunta: ¿Debería usarse Anti-PD1 en el tratamiento de primera línea en comparación con quimioterapia?

Bibliografía: Checkmate o66

¹⁰ Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma (TA384)

¹¹ Final recommendation for Nivolumab (Opdivo) for Metastatic Melanoma. Marzo 2016. Disponible en: https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/nivolumab_opdivo_mm_fn_rec.pdf

¹² NCCN. Cutaneous Melanoma. Version 1.2019. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf

Calidad de evidencia							N° de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
N° de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Anti-PD1	QT en primera línea	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
SVG												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 0.42 (0.37 a 0.48)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
SLP												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 0.43 (0.34 a 0.54)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
TRO												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	84/210 (40.0%)	29/208 (13.9%)	RR 2.87 (1.97 a 4.18)	261 más por 1,000 (de 135 más a 443 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Efectos adversos relacionados al tratamiento grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	24/206 (11.7%)	36/205 (17.6%)	RR 0.66 (0.41 a 1.07)	60 menos por 1,000 (de 12 más a 104 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Neutropenia Grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/206 (0.0%)	9/205 (4.4%)	RR 0.05 (0.00 a 0.89)	42 menos por 1,000 (de -- a 5 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Trombocitopenia Grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/206 (0.0%)	10/205 (4.9%)	RR 0.05 (0.00 a 0.80)	46 menos por 1,000 (de -- a 10 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

EXPLICACIONES

- a. El IC95% pasa por el 1

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA: ANTI-PD1 VS ANTI-CTLA4

RESUMEN DE HALLAZGOS: (ver Tabla de resumen de hallazgos 2,3 y 4)

Los anticuerpos anti-PD1 mostraron mejor SVG (HR 0,63; IC del 95%: 0,53 a 0,76) y mejor SLP (HR 0,56; IC del 95 %:0,46 a 0,68) cuando se los comparó con anticuerpos anti-CTLA4; 2 estudios con 1180 pacientes y alta calidad de la evidencia.

El Checkmate-067^{13,14} es un estudio multicéntrico, internacional, doble ciego diseñado para comparar Nivolumab, Ipilimumab o Nivolumab en combinación con Ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado sin tratamiento previo independientemente del status BRAF (BRAF mutados 30%). Este estudio incluyó pacientes con ECOG hasta 1 y excluyó aquellos con lesiones activas en SNC o melanoma uveal. Comparando las ramas de monoterapia se evidenció mejoría en la SVG, SLP y TRO en los pacientes tratados con Nivolumab en comparación a Ipilimumab. La SVG en el grupo tratado con Nivolumab fue de 37,6 meses, mientras que en el grupo tratado con Ipilimumab fue de 19,9 meses, todavía no se cuenta con información de mediana de supervivencia del grupo combinado. A 3 años la tasa de SVG fue de 52% en el grupo Nivolumab, 58% en el grupo con tratamiento combinado y 34% en el grupo Ipilimumab. La mediana de la SLP fue de 6,9 meses (IC del 95%: 5,1 a 9,7) para los pacientes tratados con Nivolumab, 11,5 meses (IC del 95%: 8,7 a 19,3) para pacientes tratados con Nivolumab más Ipilimumab y 2,9 meses (IC del 95%: 2,8 a 3,2) para los pacientes tratados con Ipilimumab. El HR de Nivolumab versus Ipilimumab fue de 0,55 (IC del 95%: 0,45 a 0,66) y del tratamiento combinado versus Ipilimumab fue de 0,43 (IC del 95%: 0,35 a 0,52). La TRO fue significativamente mejor para el grupo tratado con anti-PD1 (RR 2,29, IC del 95%: 1,77 a 2,97).

En un análisis descriptivo, el HR de Nivolumab más Ipilimumab versus Nivolumab fue de 0,78 (IC del 95%: 0,64 a 0,96). Las comparaciones entre Nivolumab y Nivolumab más Ipilimumab son descriptivas y deberían tomarse con precaución.

Los efectos adversos grado 3-4 y los efectos adversos inmunomediados fueron menores en el grupo tratado con Nivolumab (7,7 versus 18,6%) por lo que se observó menor toxicidad (RR 0,77, IC del 95% 0,66 a 0,91).

La evidencia proviene también de un ECA: Keynote -006^{15 16 17}. Este estudio aleatorizado, internacional, abierto, fase III que evaluó Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas (n= 279), cada 3 semanas (n= 278) e Ipilimumab (n=278) en pacientes con melanoma avanzado con o sin mutación del BRAF, que no habían recibido previamente Ipilimumab pero si se permitía haber recibido 1 o 2 terapias previas. El tratamiento con Pembrolizumab se continuaba hasta 24 meses, progresión o toxicidad inaceptable y podía suspenderse, si luego de 6 meses se obtenía respuesta completa confirmada. El estudio se detuvo durante el segundo análisis interino preplaneado a los 12 meses de seguimiento. En la población total del estudio que involucró pacientes sin tratamiento previo (N=549) y progresados a una línea sistémica (N=284) se evidenció mejoría significativa en la SVG, la SLP y TRO de Pembrolizumab comparado con Ipilimumab. La eficacia se mantuvo sin diferencias entre las distintas dosis de Pembrolizumab. Pembrolizumab en comparación con Ipilimumab mejoró

¹³Larkin J et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. NEJM. 2015;373(1):23-34. doi: 10.1056/NEJMoA1504030.

¹⁴Wolchok JD et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. NEJM. 2017;377(14):1345-1356. doi: 10.1056/NEJMoA1709684.

¹⁵Robert C et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. NEJM. 2015;25;372(26):2521-32. doi: 10.1056/NEJMoA1503093.

¹⁶Schachter J ET AL. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). Lancet. 2017;21;390(10105):1853-62. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X.

¹⁷http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9503

la sobrevida en un 32% de los pacientes. Al momento del cierre de datos (Dic 2017), con una mediana de seguimiento de 45,9 meses la tasa de SVG a los 4 años fue de 42% en los pacientes tratados con Pembrolizumab versus 34% en el grupo que recibió terapia con Ipilimumab. La mediana de SVG fue de 32,7 versus 15,9 meses en el grupo control con una reducción del riesgo de muerte de 27% (HR 0,73, IC del 95%: 0,61 a 0,89). La TRO fue alcanzada en el 42% de los pacientes tratados con Pembrolizumab y en el 17% del grupo tratado con Ipilimumab. La TRO fue significativamente mejor para el grupo tratado con anti-PD1 (RR 2,80, IC del 95%: 1,99 a 3,94).

Los efectos adversos serios, relacionados a la droga y que llevaron a discontinuar tratamiento fueron menores en el grupo tratado con Pembrolizumab. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron reportados en 73% (202/277), 80% (221/278) y 73% (187/256) de los pacientes respectivamente. Los eventos adversos de grado 3, 4 o 5 en 10% (28/277), 13% (37/278) y 20% (51/256) de los participantes respectivamente. La interrupción por eventos adversos se reportó en 10% (29/277), 7,2% (20/278) y 14% (37/256) de pacientes respectivamente, y hubo una interrupción permanente debido a los eventos adversos en 6,9%, 4% y 9,4% de los pacientes, respectivamente. Los eventos adversos más frecuentes fueron: fatiga (19%, 21% y 15%); diarrea (14%, 17% y 23%); erupción (13%, 15% y 14%); prurito (14%, 14% y 25%); astenia (11%, 11% y 6,3%); náusea (11%, 10% y 8,6%); artralgia (12%, 9,4% y 5,1%) y vitiligo (11%, 9% y 1,6%). Los eventos adversos inmunológicos fueron: hipotiroidismo (8,7%, 10% y 2%); hipertiroidismo (3,2%, 6,5% y 2,3%); colitis (3,6%, 1,8% y 8,2%); hepatitis (1,8%, 1,1% y 1,2%); hipofisitis (0,7%, 0,4% y 2,3%); neumonitis (1,8%, 0,4% y 0,4%); diabetes mellitus tipo 1 (0,4%, 0,4% y 0); uveítis (1,1%, 0,4% y 0); miositis (0,7%, 0 y 0,4%) y nefritis (0,4%, 0 y 0,4%). En conclusión en cuanto a la seguridad se observó menor toxicidad (RR 0,59, IC del 95 %:0,42 a 0,82) para el empleo de Pembrolizumab.

En la población sin exposición a tratamiento previo se evidenció mejoría en la SVG (HR 0,58, IC del 95 %: 0,41 a 0,84) y en la SLP (HR 0,55, IC del 95%:0,42 a 0,72) de Pembrolizumab comparado con Ipilimumab según lo descrito en la publicación de Robert C y col 2015. No se disponen de datos acerca de TRO en este subgrupo.

Hay que mencionar, que la dosis de Pembrolizumab utilizada en este ensayo no era la dosis autorizada previamente pero que el estudio Keynote -001¹⁸ que evaluó Pembrolizumab en dosis de 2 mg/kg y 10 mg/kg cada 3 semanas y de 10 mg/kg cada 2 semanas demostró eficacia comparativa entre las dosis.

VALORES Y PREFERENCIAS

Se evaluó la calidad de vida en el estudio Checkmate 067¹⁹, mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30. Tanto la combinación Nivolumab con Ipilimumab y la monoterapia con Nivolumab mantuvieron la calidad de vida, y no se observó un deterioro clínicamente significativo en el tiempo en comparación con Ipilimumab. Los pacientes que interrumpieron el tratamiento antes del evento

¹⁸Kang SP, Gergich K, Lubiniecki GM, et al. Pembrolizumab KEYNOTE-001: an adaptive study leading to accelerated approval for two indications and a companion diagnostic. *Annals of Oncology*. 2017;28(6):1388-1398. doi:10.1093/annonc/mdx076.

¹⁹Schadendorf D et al. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *Eur J Cancer*. 2017 Sep;82:80-91. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.031.

de censura no se incluyeron en el análisis de la calidad de vida. Recientemente su publicaron datos de calidad de vida a 4 años²⁰ con los mismos resultados.

En el estudio Keynote 006²¹ se evaluó calidad de vida mediante EORTC QLQ-C30. Los resultados reportados por pacientes (RRP) fueron un análisis exploratorio pre especificado del estudio. Las puntuaciones de estado global de salud se mantuvieron mejor con Pembrolizumab que con Ipilimumab. Menos pacientes tratados con Pembrolizumab experimentaron deterioro en la semana 12, con tendencias similares observadas para funcionamiento individual y escalas de síntomas.

USO DE RECURSOS

La apreciación de NICE²² del uso de Nivolumab como monoterapia fue descrita previamente.

NICE²³: Pembrolizumab se recomienda como una opción para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) que no ha sido tratado previamente con Ipilimumab cuando la compañía proporciona pembrolizumab con el descuento acordado en el esquema de acceso del paciente.

ACEPTABILIDAD

NCCN: Para primera línea de tratamiento se recomienda monoterapia con Pembrolizumab (2A) o Nivolumab (1) o combinación Nivolumab/ Ipilimumab (2A). Cualquiera de las opciones es apropiada para pacientes con y sin BRAF mutaciones. La elección entre monoterapia con anti-PD1 y la combinación Nivolumab/Ipilimumab debe considerar la salud global del paciente, sus antecedentes médicos, terapias concomitantes, comorbilidades y adherencia al monitoreo y tratamiento de EA.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 2

Pregunta: ¿Debería usarse Anti-PD1 en el tratamiento de primera línea en comparación con Ipilimumab?

Bibliografía: Checkmate 067 (Larkin 2015) Keynote 006 (Robert 2015)

Calidad evidencia							N° de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
N° de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Anti-PD1	Anti-CTL4	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
SVG												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 0.63 (0.53 a 0.76)	1 menos por 1,000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
SLP												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 0.56 (0.46 a 0.68)	1 menos por 1,000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

²⁰ Dirk Schadendorf, James M.G. Larkin, Jedd D. Wolchok, Vanna Chiarion-Sileni, Fiona Taylor, Rachael Lawrance, Alejandro Moreno-Koehler, Jennifer Lord-Bessen, Jasmine I. Rizzo, Andriy Moshyk, Srividya Kotapati, F. Stephen Hodi. Patient-reported quality of life (qol) of advanced melanoma patients in a phase 3 study of nivolumab (nivo) with or without ipilimumab (ipi) versus ipi: checkmate 067 4-year data j clin oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9551)

²¹ Petrella TM ET AL. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. Eur J Cancer. 2017 Nov;86:115-124. doi: 10.1016/j.ejca.2017.08.032.

²² Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma (TA384)

²³ Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab (TA366)

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 3

Bibliografía: Checkmate 067 (Larkin 2015)

N° de estudios	Calidad de evidencia						N° de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Anti-PD1	Anti-CTL4	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
TRO												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	138/316 (43.7%)	60/315 (19.0%)	RR 2.29 (1.77 a 2.97)	246 más por 1.000 (de 147 más a 375 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
EFECTOS ADVERSOS GRADO 3-4												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	136/313 (43.5%)	175/311 (56.3%)	RR 0.77 (0.66 a 0.91)	129 menos por 1.000 (de 51 menos a 191 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
EA gastrointestinales Grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	7/313 (2.2%)	36/311 (11.6%)	RR 0.19 (0.09 a 0.43)	94 menos por 1.000 (de 66 menos a 105 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
EA aumento de transaminasas Grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	4/313 (1.3%)	5/311 (1.6%)	RR 0.79 (0.22 a 2.93)	3 menos por 1.000 (de 13 menos a 31 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
EA dermatológicos Grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	5/313 (1.6%)	9/311 (2.9%)	RR 0.55 (0.19 a 1.63)	13 menos por 1.000 (de 18 más a 23 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
EA endocrinos Grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	2/313 (0.6%)	7/311 (2.3%)	RR 0.28 (0.06 a 1.36)	16 menos por 1.000 (de 8 más a 21 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

EXPLICACIONES

a. El IC95% pasa por el 1

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 4

Bibliografía: Keynote 006 (Robert 2015) (población global).

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Anti-PD1	Anti-CTLA4 en segunda línea	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
TRO												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	185/556 (33.3%)	33/278 (11.9%)	RR 2.80 (1.99 a 3.94)	214 más por 1.000 (de 118 más a 349 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
EFECTOS ADVERSOS GRADO 3-4												
1	ensayos aleatorios	serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	65/555 (11.7%)	51/256 (19.9%)	RR 0.59 (0.42 a 0.82)	82 menos por 1.000 (de 36 menos a 116 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
EA Diarrea grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	10/555 (1.8%)	8/256 (3.1%)	RR 0.58 (0.23 a 1.44)	13 menos por 1.000 (de 14 más a 24 menos)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
EA colitis Grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	9/555 (1.6%)	16/256 (6.3%)	RR 0.26 (0.12 a 0.58)	46 menos por 1.000 (de 26 menos a 55 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

EXPLICACIONES

- a. Estudio abierto, sin evaluador independiente
- b. El IC95% pasa por el 1

RECOMENDACIÓN ANTI-PD1 EN PRIMERA LÍNEA

Se recomienda el uso de terapia anti-pd1 en pacientes con melanoma metastásico o no resecable, con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-1), independientemente de mutación BRAF, con enfermedad de bajo volumen y sin enfermedad de rápida progresión y metástasis cerebrales controladas.

Fuerza de recomendación: Fuerte

Calidad de evidencia: Alta

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA: ANTI-PD1+ANTI-CTLA4 VS ANTI-CTLA4

Resumen de hallazgos: (ver Tabla de resumen de hallazgos 5).

La combinación de anticuerpos monoclonales anti-CTLA4 más anti-PD1 fue asociada con una mejor SLP (HR 0,40, IC del 95%: 0,35 a 0,46) y mejor SVG (HR 0,40, IC95% 0,35 a 0,47); 2 estudios, 738 participantes y ensayos de alta calidad. La TRO fue mejor en el grupo combinado (RR 3,24, IC del 95% 2,54 a 4,12). Se evidenció mayor toxicidad con el tratamiento combinado (RR 1,57, IC del 95%: 1,15 a 1,47) en comparación con el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CTLA4 solo. (Larkin 2015 y Postow 2015).

El estudio Checkmate-067²⁴²⁵²⁶, es un ECA fase III, multicéntrico, internacional que comparó Nivolumab (n=316) o Nivolumab en combinación con Ipilimumab (n=314) con Ipilimumab monoterapia (n=315) en pacientes con melanoma avanzado sin tratamiento previo con o sin mutación BRAF. Se evidenció una mejoría en la SLP en la rama combinada con una mediana de 11,5 meses, el grupo con monoterapia con Nivolumab tuvo una mediana de SLP de 6,9 meses y el grupo tratado con Ipilimumab de 2,9 meses. Hubo una reducción del riesgo de progresión del 43% cuando la combinación se comparó con Nivolumab y del 58% cuando se comparó con Ipilimumab. Los grupos tratados con Nivolumab tuvieron mejores TRO que el grupo tratado con Ipilimumab (58, 44 y 19%). La tasa de SVG a los 3 años fue del 58% en el grupo Nivolumab más Ipilimumab y del 52% en el grupo Nivolumab, en comparación con el 34% en el grupo de Ipilimumab. No se alcanzó la mediana de supervivencia global en el grupo Nivolumab más Ipilimumab (IC del 95%: 38- NA) pero si se alcanzó en el grupo Nivolumab (37,6 meses, IC del 95%: 29,1 a NA) y el grupo Ipilimumab (19,9 meses, IC del 95%: 16,9 a 24,6). La razón de riesgo de muerte con Nivolumab más Ipilimumab versus Ipilimumab fue de 0,55 (IC del 95%: 0,45 a 0,69; P <0,001) y con Nivolumab versus Ipilimumab fue de 0,65 (IC del 95%: 0,53 a 0,80; P <0,001).

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento se informaron en el 96% de los pacientes tratados con terapia combinada, el 86% de los tratados con Nivolumab y el 86% de los tratados con Ipilimumab. Los eventos adversos de grado 3 o 4 ocurrieron en el 59%, 21% y 28%, respectivamente. No hubo muertes relacionadas al tratamiento en el grupo combinado. Hubo mayor tasa de discontinuación en el grupo tratado con Nivolumab asociado a Ipilimumab.

El estudio Checkmate-069²⁷²⁸ es una ECA fase II, que comparó Ipilimumab en combinación con Nivolumab o placebo en 142 pacientes con melanoma avanzado sin tratamiento previo. Este ensayo incluyó pacientes con ECOG hasta 1 y excluyó aquellos con melanoma uveal y lesiones activas en SNC. El punto final primario fue la TRO en el grupo BRAF no mutado. Entre los pacientes con ausencia de mutación del BRAF la tasa de respuesta objetiva fue del 61,1% (44/72) en el grupo de combinado frente al 10,8% (4/37) en el grupo de monoterapia con Ipilimumab (P <0,001), con respuestas completas en 16 (22,2%) pacientes en el grupo de combinación; ninguno en el grupo Ipilimumab. En todos los pacientes asignados al azar, no se ha alcanzado la mediana de supervivencia libre de progresión para el grupo de combinado y fue de 3 meses (IC del 95%: 2,7 a 5,1) en el grupo de Ipilimumab (HR 0,36, IC del 95%: 0,22 a 0,56; P <0,0001). Las tasas de SLP a los 2 años fueron de 51,3% (IC del 95%: 40,4 a 61,2) en el grupo de combinación y 12% (IC del 95%: 3,8 a 25,2) para Ipilimumab solo. En una mediana de seguimiento de 24 meses, las tasas de supervivencia

²⁴ Larkin J et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):23-34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.

²⁵ Long GV et al. Nivolumab for Patients With Advanced Melanoma Treated Beyond Progression: Analysis of 2 Phase 3 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2017 Nov 1;3(11):1511-1519. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1588.

²⁶ Wolchok JD et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *NEJM.* 2017;377(14):1345-1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.

²⁷ Postow MA et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *NEJM.* 2015;372(21):2006-17. doi: 10.1056/NEJMoa1414428.

²⁸ Hodi FS et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(11):1558-1568. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30366-7.

global fueron 63,8% (IC del 95%: 53,3 a 72,6) para Nivolumab más Ipilimumab frente a 53,6% (IC del 95%: 38,1 -66,8) para Ipilimumab solo; no se alcanzó la mediana de SVG en ninguno de los grupos (HR 0,74, IC del 95%: 0,43 a 1,26; P = 0,26).

Se notificaron eventos adversos de grado 3-4 relacionados con Nivolumab más Ipilimumab en el 54% de los pacientes frente 20% relacionados con Ipilimumab solo. Los eventos adversos de grados 3-4 más comunes en el grupo combinado fueron colitis, 13% y aumento de transaminasas hepáticas 11%, y para Ipilimumab solo, diarrea 11% e hipofisitis, 4%.

VALORES Y PREFERENCIAS

En el estudio Checkmate 069²⁹, la calidad de vida medida por EORTC QLQ-C30 y EQ-5D se evaluó al inicio y cada 6 semanas durante los primeros 6 meses. Se informan los cambios medios y las comparaciones no paramétricas. Se planean análisis adicionales para examinar la calidad de vida longitudinal y la relación entre los resultados clínicos y de pacientes. La calidad de vida se mantuvo a un nivel similar entre los grupos.

USO DE RECURSOS

NICE³⁰: Nivolumab en combinación con Ipilimumab se recomienda, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para tratar el melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos solo cuando la compañía proporciona Ipilimumab con el descuento acordado en el esquema de acceso del paciente. El comité concluyó que la razón costo-efectividad incremental (ICER) para Nivolumab más Ipilimumab comparada con Pembrolizumab (el comparador más relevante clínicamente) probablemente sea menor a £ 30,000 por año de vida ajustado por calidad (QALY) ganado. Se recomienda la revisión de esta guía después de 2 años, cuando estén disponibles los datos de supervivencia global madurados y los resultados de los estudios que investigan la duración óptima del tratamiento.

El comité revisor de expertos de la pCODR (pERC)³¹ recomendó el reembolso de la combinación de Nivolumab más Ipilimumab para pacientes sin tratamiento previo, melanoma metastásico no reseccable, independientemente del estado de mutación BRAF.

ACEPTABILIDAD

NCCN: Para primera línea de tratamiento se recomienda monoterapia con Pembrolizumab (2A) o Nivolumab (1) o combinación Nivolumab/ Ipilimumab (2A). Cualquiera de las opciones es apropiada para pacientes con y sin BRAF mutaciones. La elección entre monoterapia con anti-PD1 y la combinación Nivolumab/Ipilimumab debe considerar la salud global del paciente, sus antecedentes médicos, terapias concomitantes, comorbilidades y adherencia al monitoreo y tratamiento de EA.

Tabla Resumen de hallazgos 5

²⁹ Abernethy AP et al. Effect of nivolumab (NIVO) in combination with ipilimumab (IPI) versus IPI alone on quality of life (QoL) in patients (pts) with treatment-naive advanced melanoma (MEL): Results of a phase II study (CheckMate 069). *ASCO Meeting Abstracts*, 33, 9029.

³⁰ Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma Technology appraisal guidance [TA400] Published date: 27 July 2016

³¹ Final recommendation for Nivolumab (Opdivo) plus Ipilimumab (Yervoy) for Metastatic Melanoma. Nov 2017. Disponible en: https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_opdivo_yervoy_metmela_fn_rec.pdf

Pregunta: ¿Debería usarse Nivolumab asociado a Ipilimumab en el tratamiento de primera línea en comparación con Ipilimumab?

Bibliografía: Checkmate 067 (Larkin 2015) / Checkmate 069 (Postow 2015).

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Anti-CTL4 + Anti-PD1	Anti-CTL4	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
SVG												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 0.40 (0.35 a 0.47)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
SLP												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 0.40 (0.36 a 0.46)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
TRO												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	225/386 (58.3%)	64/352 (18.2%)	RR 3.24 (2.54 a 4.12)	407 más por 1,000 (de 280 más a 567 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Toxicidad: EA grado 3-4												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	266/407 (65.4%)	186/357 (52.1%)	RR 1.30 (1.15 a 1.47)	156 más por 1,000 (de 78 más a 245 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Toxicidad: discontinuación de tratamiento												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	128/407 (31.4%)	47/317 (14.8%)	RR 1.82 (1.36 a 2.42)	122 más por 1,000 (de 53 más a 211 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
EA Dermatológicos Grado 3-4												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	27/407 (6.6%)	9/357 (2.5%)	RR 2.50 (1.18 a 5.31)	38 más por 1,000 (de 5 más a 109 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
EA Endocrinos Grado 3-4												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	17/407 (4.2%)	9/357 (2.5%)	OR 1.70 (0.76 a 3.84)	17 más por 1,000 (de 6 menos a 65 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
EA elevación de transaminasas Grado 3-4												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	36/407 (8.8%)	5/357 (1.4%)	RR 5.78 (2.34 a 14.28)	67 más por 1,000 (de 19 más a 186 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
EA Diarrea Grado 3-4												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	39/407 (9.6%)	24/357 (6.7%)	RR 1.38 (0.85 a 2.24)	26 más por 1,000 (de 10 menos a 83 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
EA Fatiga Grado 3-4												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	18/407 (4.4%)	6/668 (0.9%)	RR 4.90 (1.89 a 12.67)	35 más por 1,000 (de 8 más a 105 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo; OR: Razón de momios

EXPLICACIONES

a. El IC95% pasa por el 1

Recomendación anti-pd1 + anti-ctla4 primera línea

Se sugiere el uso de la combinación anti-pd1 + anti-ctla4 en pacientes con melanoma metastásico o no resecable, con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-1), sin mutación BRAF con enfermedad de alto volumen o de rápida progresión y metástasis cerebrales controladas.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Alta

Comentario (Reunión de consenso): En esta instancia, es importante destacar como dato de la práctica clínica que esta combinación tiene una elevada toxicidad, severa y de presentación precoz, asociado a un número considerable de muertes tóxicas.

Se remarcó la importancia de la decisión informada y discusión con el paciente sobre este aspecto del tratamiento.

Por tal motivo se acordó que esta opción terapéutica es válida en pacientes con acceso a centros de alta complejidad y experiencia en el manejo y tratamiento de estos eventos adversos.

PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS CON IPILIMUMAB +/- BRAFI-MEKI: ANTI-PD1 VS QT

Resumen de hallazgos: (ver Tabla de resumen de hallazgos 6).

En comparación con la quimioterapia, los anticuerpos monoclonales anti-PD1 en segunda línea no demostraron mejor SVG (HR 0,90, IC del 95 %: 0,75 a 1,08), 2 estudios con 949 pacientes y moderada calidad de evidencia, y si evidenciaron mejor SLP (HR 0,66, IC del 95 %: 0,56 a 0,77). La TRO fue significativamente mejor para el grupo tratado con anti-PD1 (RR 4,61, IC del 95%: 2,65 a 8,03). Los anticuerpos monoclonales anti-PD1 presentan menos toxicidad que la quimioterapia (RR 0,43, IC del 95%: 0,32 a 0,58). Ribas 2015 y Weber 2015

El ECA fase II³²³³ Keynote-002 es un estudio internacional que comparó dos dosis de Pembrolizumab con quimioterapia elegida por el investigador en pacientes con melanoma metastásico refractarios a Ipilimumab. Los pacientes BRAF mutados tenían que haber sido tratados previamente con un BRAFi o MEKi. Aquellos pacientes con metástasis activas en SNC fueron excluidos. Los pacientes fueron ingresados on ECOG hasta 1. Quinientos cuarenta pacientes fueron aleatorizados a Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas (n = 180); Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas (n = 181) o quimioterapia elegida por el investigador: paclitaxel +carboplatino, paclitaxel, carboplatino, dacarbazina, o temozolomida (N = 179).

³²Ribas A et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):908-18. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00083-2.

³³Hamid O et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *Eur J Cancer.* 2017 Nov;86:37-45. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.022.

Se evidenció una SVG de 13,4 meses (IC del 95%: 11 a 16,4) para la dosis de Pembrolizumab de 2 mg/kg, de 14,7 meses (11,3 a 19,5) para la dosis de Pembrolizumab de 10 mg/kg y de 11 meses (8,9 a 13,8) para los pacientes tratados con quimioterapia. El HR fue de 0,86 (IC del 95%: 0,67 a 1,10; P = 0,117) para la dosis de 2 mg/kg y de 0,74 (IC del 95%: 0,57 a 0,96; P = 0,011) para la de 10 mg/kg, pero no se alcanzó la significación estadística preaneada de $p < 0,01$. No hubo diferencias entre las dosis de Pembrolizumab. En este análisis final de los datos un 55% de la cohorte había realizado entrecruzamiento hacia la rama Pembrolizumab.

Los pacientes tratados con Pembrolizumab tuvieron mejor SLP (Pembrolizumab 2 mg/kg; HR 0,58, IC del 95%: 0,46 a 0,73; $P < 0,0001$ y Pembrolizumab 10 mg/kg; HR 0,47, IC del 95 % 0,37 a 0,60, $P < 0,0001$) y TRO (22 Y 28 % para ambas dosis vs 4% para quimioterapia).

Los efectos adversos grado 3-4 relacionados con el tratamiento fueron más altos con quimioterapia 26% versus 13% con Pembrolizumab 2 mg / kg y 16% con Pembrolizumab 10 mg / kg. Los EA más comunes en el grupo de Pembrolizumab 2mg / kg fueron fatiga, edema y mialgia. Los EA graves más frecuentes fueron diarrea y neumonitis. Hubo mayor proporción de pacientes en el grupo tratado con quimioterapia que debió suspender el tratamiento (2,2% y 5,8% respectivamente). Los eventos adversos inmunomediados evidenciados fueron: hipotiroidismo (6,2% y 0,6%), hipertiroidismo (3,9% y 0), hepatitis (1,1% y 0,6%), colitis (1,1% y 0,6%), neumonitis (1,7% y 0), hipofisitis (0,6% y 0), hipersensibilidad (0,6% y 1.8%), relacionada con infusión (0 y 0,6%) y nefritis (0,6% y 0).

El Checkmate-037^{34,35} es un estudio fase III, multicéntrico, internacional, abierto que compara Nivolumab (n=272) con QT elegida por el investigador (n=133): dacarbazina o carboplatino+paclitaxel en pacientes con melanoma metastásico que progresaron luego de Ipilimumab o de Ipilimumab más un BRAFi si eran BRAF V600 positivos y ECOG hasta 1. El grupo con Nivolumab tenía mayor proporción de pacientes con metástasis cerebrales (19,5 vs 13,5%) y de LDH elevada (51,1 vs 34,6%). La mediana de SVG fue de 16 meses para Nivolumab versus 14 meses para quimioterapia (HR 0,95, IC del 95%: 0,73 a 1,24). La mediana de SLP fue de 3,1 meses versus 3,7 meses, respectivamente (HR 1, IC95%: 0,78 a 1,43). La TRO fue de 27% versus 10% y la duración media de la respuesta 32 frente a 13 meses. Se observaron menos eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 y 4 en pacientes tratados con Nivolumab (14% vs 34%).

VALORES Y PREFERENCIAS

En el estudio Keynote 002³⁶ se evaluó calidad de vida mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30. Los pacientes tratados con Pembrolizumab tuvieron mejor calidad de vida relacionada con la salud que el grupo tratado con quimioterapia. Los que recibieron Pembrolizumab reportaron menor declinación en el estatus global de salud.

³⁴Weber JS et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Apr;16(4):375-84. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8.

³⁵<http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.71.8023>

³⁶Schadendorf D. et al. Health-related quality of life in the randomised KEYNOTE-002 study of pembrolizumab versus chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. *Eur J Cancer.* 2016 Nov;67:46-54. doi: 10.1016/j.ejca.2016.07.018.

USO DE RECURSOS

NICE³⁷: Pembrolizumab se recomienda como una opción para el tratamiento del melanoma avanzado que ha progresado a Ipilimumab y en caso de poseer la mutación en el BRAF a un BRAFi o MEKi solo si la compañía provee descuento acordado.

El pERC³⁸ recomienda financiar Pembrolizumab en pacientes con falla a Ipilimumab y en caso de ser BRAF mutado a un BRAFi o MEKi, condicionado a que la rentabilidad se mejore a un nivel aceptable.

ACEPTABILIDAD

NCCN: A pacientes tratados con Ipilimumab que presentaron enfermedad estable de 3 meses de duración luego de inducción con 12 semanas o respuesta parcial o completa que posteriormente progresaron, se les puede ofrecer re-inducción con Ipilimumab.

Pacientes que progresaron con anti-CTL4 pueden recibir anti-PD1 y viceversa.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 6

Pregunta: ¿Debería usarse Anti-PD1 en aquellos pacientes previamente tratados con Ipilimumab en comparación con quimioterapia?

Bibliografía: Checkmate 037 (Ribas 2015)/ Keynote 002 (Weber 2015).

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza en la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Impresión	Otras consideraciones	Anti-PD1	QT en segunda línea	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95)		
SVG												
2	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	0/0	0/0	HR 0.90 (0.75 a 1.08)	1 menos por 1,000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
SLP												
2	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 0.66 (0.56 a 0.77)	1 menos por 1,000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
TRO												
2	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	122/637 (19.2%)	13/312 (4.2%)	RR 4.61 (2.65 a 8.03)	150 más por 1,000 (de 69 más a 293 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Efectos adversos grado 3-4												
2	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	67/637 (10.5%)	77/312 (24.7%)	RR 0.43 (0.32 a 0.58)	141 menos por 1,000 (de 104 menos a 168 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

EXPLICACIONES

- Dos ensayos abiertos
- Uno sin comité evaluador independiente
- El IC95% pasa por el 1

³⁷ Disponible en : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta357/resources/pembrolizumab-for-treating-advanced-melanoma-after-disease-progression-with-ipilimumab-pdf-82602673347013>

³⁸ Final recommendation for Pembrolizumab (Keytruda) for Metastatic Melanoma. Marzo 2016. Disponible en: https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_mm_fn_rec.pdf

PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS (SIN EXPOSICIÓN A IPILIMUMAB): ANTI-PD1 VS ANTI-CTLA4

RESUMEN DE HALLAZGOS: (ver Tabla de resumen de hallazgos 7).

Los anticuerpos anti-PD1 evidenciaron mejor SVG (HR 0,62, IC95 %:0,40 a 0,98) y mejor SLP (HR 0,63, IC95 %: 0,44 a 0,90) cuando se los comparó con anti-CTLA4 en segunda línea.;¹ estudio con 834 pacientes de los cuales 284 estaban previamente tratados con 1 sola línea y estratificados para esta variable previo aleatorización y moderada calidad de la evidencia. Robert 2015b

La evidencia proviene de un ECA: Keynote -006^{39,40,41} ya descrito previamente. En la población previamente tratada (N= 284) hubo beneficio en SVG (HR:0,62, IC95%:0,40 a 0,98) y SLP (HR: 0,63, IC del 95%: 0,44 a 0,90) según datos publicados en el años 2015 por Robert C. y col . No se disponen de datos acerca de TRO en este subgrupo.

VALORES Y PREFERENCIAS

En el estudio KEYNOTE 006⁴² se evaluó calidad de vida mediante EORTC QOL-C30. Los resultados fueron descriptos previamente.

USO DE RECURSOS

La apreciación de NICE acerca del uso de Pembrolizumab ya fue descripta. La agencia en su recomendación no hace distinción entre la subpoblación previamente tratada pero sin exposición a Ipilimumab del ensayo Keynote 006 y la cohorte total del ensayo.

ACEPTABILIDAD

NCCN: En paciente BRAF mutados que progresaron o alcanzaron el beneficio máximo luego de terapia con BRAFI, las opciones dependen en el ECOG. Pacientes con ECOG 3-4 deben recibir tratamiento paliativo. ECOG 0-2 Nivolumab, Pembrolizumab, Nivolumab/Ipilimumab, Dabrafenib, Vemurafenib, Dabrafenib/Trametinib o Vemurafenib/Cobimetinib (categoría 2A). Ipilimumab es una opción.

Se recomienda no usar mismo agente o clase que recibió.

Pacientes que progresaron con anti-CTLA4 pueden recibir anti-PD1 y viceversa.

³⁹Robert C et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. NEJM. 2015;25;372(26):2521-32. doi: 10.1056/NEJMoa1503093.

⁴⁰Schachter J ET AL. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). Lancet. 2017;21;390(10105):1853-62. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X.

⁴¹http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9503

⁴²Petrella TM ET AL. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. Eur J Cancer. 2017 Nov;86:115-124. doi: 10.1016/j.ejca.2017.08.032.

Tabla Resumen de hallazgos 7

Pregunta: ¿Debería usarse Anti -PD1 en aquellos pacientes previamente tratados (sin exposición a anti-CTLA4) en comparación con Ipilimumab?

Bibliografía: Keynote 006 (Robert 2015).

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Anti-PD1	Anti-CTL4 en segunda línea	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
SVG												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 0.62 (0.40 a 0.98)	1 menos por 1.000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
SLP												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 0.63 (0.44 a 0.90)	1 menos por 1.000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

EXPLICACIONES

- a. Estudio abierto, sin evaluador independiente
- b. El IC95% pasa por el 1

RECOMENDACIÓN ANTI-PD1 VS ANTI-CTLA4 PREVIAMENTE TRATADOS SIN EXPOSICIÓN A IPILIMUMAB

Se sugiere el uso de terapia anti-pd1 en pacientes con melanoma metastásico o no resecable, previamente tratados con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-1), independientemente de mutación BRAF, con enfermedad de bajo volumen y sin enfermedad de rápida progresión y metástasis cerebrales controladas.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Moderada

IPILIMUMAB

LA TECNOLOGÍA

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal que se une al antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos(CTLA-4), una molécula expresada en las células T que juega un rol crítico en la regulación de las respuestas inmunes. Ipilimumab bloquea la actividad de CTLA-4 dando como resultado aumento y prolongación de la respuesta inmune de células T, lo que mantiene el ataque inmune en las células tumorales.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA: ANTI-CTLA4 VS QT

RESUMEN DE HALLAZGOS: (ver Tabla de resumen de hallazgos 8).

Los anticuerpos monoclonales anti-CTLA4 aumentan las posibilidades de SLP y SVG en comparación con quimioterapia sola (HR 0,76; IC del 95%: 0,63 a 0,92 y HR 0,72, IC del 95%: 0,59 a

0,88 respectivamente). Los anti-CTLA4 se asocian con una mayor toxicidad (RR efectos adversos de grado 3-4 2,05, IC del 95% 1,63 a 2,57);¹ estudio, 502 participantes; calidad moderada de evidencia. La evidencia de la droga proviene de un 1ECA. Robert 2011

El estudio CA184-024⁴³ fue un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego en 502 pacientes con melanoma metastásico sin tratamiento previo que evaluó la combinación de Ipilimumab (10 mg/kg) con dacarbazina versus dacarbazina combinada con placebo. La mediana de edad de los pacientes era de 57 años, un 60% era de sexo masculino y un 40% tenían LDH elevada. La mediana de tiempo al diagnóstico fue de 1,7 años.

La mediana de SVG en el grupo experimental fue de 11,2 meses y en el grupo control de 9,1 meses. El grupo con el tratamiento combinado redujo la mortalidad en un 28% (HR 0,72, IC del 95%: 0,59 a 0,87; $p < 0,001$). El HR de la SLP fue de 0,76 (IC del 95%: 0,63 a 0,92). La tasa de respuesta mejoró estadísticamente con Ipilimumab mas dacarbazina en comparación con dacarbazina sola (15,2% en combinación con 10,3%; $P = 0,03$) y la duración de la respuesta fue más larga en forma estadísticamente significativa (mediana de 19,3 en comparación con 8,1 meses; $P = 0,03$) en el grupo Ipilimumab. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las escalas de funcionamiento o en las escalas de síntomas entre los grupos de tratamiento (EORTC-QLQ-C30), la tasa de control de la enfermedad (que incluía respuestas y tasas de enfermedad estables) o el tiempo de respuesta. El seguimiento a 5 años evidenció una tasa de supervivencia con Ipilimumab de 1,3% (IC del 95%: 13,6 a 23,4%) versus 8,8% (IC del 95%: 5,7 a 12,8%) para dacarbazina⁴⁴. Los eventos adversos que llevaron a la suspensión del fármaco fueron más frecuentes en el grupo experimental (46%) que en el grupo control (18%). El 77,7% de los pacientes que recibieron la terapia combinada experimentó un evento adverso relacionado con el sistema inmune (41,7% fueron eventos de grado 3 o 4). Los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron elevación de las transaminasas hepáticas de grado 3-4 (17,4% a 20,7%). Otros eventos adversos observados en el ensayo fueron eventos dermatológicos, eventos gastrointestinales, pirexia, escalofríos y pérdida de peso. No se observaron muertes relacionadas al tratamiento experimental y 1 con el tratamiento control.

Cabe mencionar que la dosis utilizada en el ensayo de Robert et al. es de 10 mg/kg, tres veces más alta que la dosis aprobada. Un estudio fase III de Ascierto y col⁴⁵. compara el perfil de riesgo-beneficio de Ipilimumab 10 mg / kg versus 3 mg / kg. Se trata de un ECA multicéntrico, internacional, doble ciego en pacientes con melanoma avanzado con y sin tratamiento previo, sin tratamiento previo con BRAFi o inhibidores inmunes del punto control. Entre el 29 de febrero y el 9 de julio de 2012, se enrolaron 727 pacientes y se asignaron al azar a Ipilimumab 10 mg / kg (365 pacientes; 364 tratados) o Ipilimumab 3 mg / kg (362 pacientes; todos tratados). La mediana de seguimiento fue de 14,5 meses (RIQ 4.6-42.3) para el grupo de Ipilimumab 10 mg / kg y de 11,2 meses (4,9-29,4) para el

⁴³Robert C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *NEJM*. 2011;364(26):2517-26. doi: 10.1056/NEJMoa1104621.

⁴⁴Maio M et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(10):1191-6. doi: 10.1200/JCO.2014.56.6018.

⁴⁵Ascierto PA et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 May;18(5):611-622. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30231-0.

grupo de Ipilimumab 3 mg / kg. La supervivencia global media fue de 15,7 meses (IC del 95%: 11,6 a 17,8) para Ipilimumab 10 mg / kg en comparación con 11,5 meses (9,9-13,3) para Ipilimumab 3 mg / kg (HR 0,84, IC del 95%: 0,70-0,99; P = 0,04). Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3-4 más comunes fueron diarrea 10 versus 6%, colitis 5 vs 2%, aumento de alaninaaminotransferasa 3 vs 1% e hipofisitis 3 vs 2%. Se informaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento en 37 vs 18% pacientes. Cuatro (1%) versus dos (<1%) pacientes murieron a causa de eventos adversos relacionados con el tratamiento.

VALORES Y PREFERENCIAS

Sherrill⁴⁶ publicó en el año 2013 datos de calidad de vida utilizando Q-TWIST. Durante el primer año de estudio, hubo poca diferencia (0,5 meses) entre los grupos en cuanto a la supervivencia ajustada por la calidad. Sin embargo, después de 2, 3 y 4 años de seguimiento para pacientes con supervivencia prolongada, los beneficios de Ipilimumab con dacarbazina para el melanoma avanzado aumentaron (1,5, 2,36 y 3,28 meses respectivamente) en forma estadísticamente significativa.

ACEPTABILIDAD

NCCN: no recomienda Ipilimumab en primera línea

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 8

Pregunta: ¿Debería usarse Ipilimumab en el tratamiento de primera línea en comparación con quimioterapia?

Bibliografía: Robert 2011.

Ne de estudios	Calidad de evidencia						Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Anti-CTLA4	QT	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
SVG												
	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 0.72 (0.59 A 0.88)	1 MENOS POR 1,000 (DE 1 MENOS A 1 MENOS)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
SLP												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 0.76 (0.63 A 0.92)	1 MENOS POR 1,000 (DE 1 MENOS A 1 MENOS)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
TRO												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	38/250 (15.2%)	26/252 (10.3%)	RR 1.47 (0.92 A 2.35)	48 MÁS POR 1,000 (DE 8 MENOS A 139 MÁS)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
EA grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	139/247 (56.3%)	69/251 (27.5%)	RR 2.05 (1.63 A 2.57)	289 MÁS POR 1,000 (DE 173 MÁS A 432 MÁS)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
EA elevación de transaminasas grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	54/247 (21.9%)	2/251 (0.8%)	RR 27.44 (6.76 A 111.30)	211 MÁS POR 1,000 (DE 46 MÁS A 879 MÁS)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
EA dermatológicos (inmunomediados)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	8/247 (3.2%)	0/251 (0.0%)	RR 17.27 (1.00 A 297.67)	0 MENOS POR 1,000 (DE 0 MENOS A 0 MENOS)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
EA gastrointestinales grado 3-4 (inmunomediados)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	15/247 (6.1%)	0/251 (0.0%)	RR 31.50 (1.90 A 523.58)	0 MENOS POR 1,000 (DE 0 MENOS A 0 MENOS)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

⁴⁶Sherrill B¹, 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 Jul 9;109(1):8-13. doi: 10.1038/bjc.2013.298

EXPLICACIONES

- a. El estudio de Robert y col 2011 comparó la combinación de Ipilimumab con QT VS qt. Ipilimumab no está aprobado de esa manera
- b. El IC95% pasa por el 1

RECOMENDACIÓN ANTI-CTLA4+ QT O MONOTERAPIA EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO

No se recomienda el uso de la combinación Ipilimumab + Qt o en monoterapia, en pacientes con melanoma metastásico o no resecable sin tratamiento previo.

Comentario: la terapia anti CTLA₄ mostro ser inferior en este escenario en comparación a la terapia anti PD1

Fuerza de recomendación: Fuerte

Calidad de evidencia: Alta

PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS

RESUMEN DE HALLAZGOS

El estudio MDX010-20⁴⁷ es un ECA fase III en 676 pacientes con melanoma metastásico o irresecable que habían recibido terapia previa (quimioterapia o inmunoterapia). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir Ipilimumab a dosis de 3 mg/kg asociado a gp100, Ipilimumab monoterapia o gp100. Hay que mencionar que, el gp100 no es un comparador eficaz, es una vacuna con capacidad de inducir respuesta inmune. Se demostró beneficio estadísticamente significativo en el punto final primario SVG en la rama tratada con Ipilimumab con una ganancia aproximada en 3,7 meses (HR 0,66, IC del 95%: 0,51 a 0,87; P=0,0026) comparado con gp100. La mediana de SVG fue de 10 meses para la rama combinada (IC del 95%: 8,5 a 11,5) versus 6,4 meses para gp100 (IC del 95%: 5,5 a 8,7). No hubo diferencias ES entre ramas con Ipilimumab (HR 1,04; P = 0,76). Los pacientes que habían recibido inmunoterapia previa tuvieron una SVG similar a los que no la habían recibido, con un HR de 0,66 (IC del 95%: 0,49 a 0,90) comparando Ipilimumab+gp100 versus gp100 y un HR de 0,69 (IC del 95%: 0,48 a 0,99) comparando Ipilimumab vs gp100. Luego de 2 años de seguimiento⁴⁸, la tasa de supervivencia a 2 años fue de 25% (24/95) y a 3 años fue de 25% (13/53) en el grupo con Ipilimumab y 19% (54/284) y 15% (15/156) con Ipilimumab+gp100, respectivamente. Se evidenció en 7% de los casos 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%, Ipilimumab 61%).

⁴⁷ Hodi FS et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. NEJM. 2010;363(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466. Epub 2010 Jun 5. Erratum in: N Engl J Med. 2010 Sep 23;363(13):1290.

⁴⁸ McDermott et al. 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;24(10):2694-8. doi: 10.1093/annonc/mdt291.

VALORES Y PREFERENCIAS

Un reporte de parámetros de calidad de vida usando el cuestionario EORTC QLQ-C30 de Revicki y col⁴⁹, no demostró cambios significativos con respecto al basal, no representando un empeoramiento de los síntomas asociadas al tratamiento, pero tampoco una mejoría. Los autores emplearon las modificaciones de los valores entre el nivel basal y al momento de la semana 12 (finalización de la fase de inducción) del cuestionario EORTC QLQ-C30. Los cambios en los scores fueron categorizados de la siguiente manera: 0-5 sin cambio, 5-10 escaso, 10-20 moderado y más de 20 grande. Modelos de covarianza fueron empleados para el análisis. Un 95 % de la cohorte tuvo registro al momento del ingreso, sin embargo a la semana 12 solo estuvieron disponibles los cuestionarios del 62% de la rama Ipilimumab con gp100, del 65% de la rama Ipilimumab y del 60% de la rama gp100. Los datos faltantes en la semana 12 fueron mayormente debido a progresión de enfermedad, eventos adversos o muerte. Si bien no hubo diferencias clínicas o demográficas relevantes entre aquellos pacientes con datos completos o perdidos en la semana 12, si se observaron diferencias a nivel de los cuestionarios basales para los ítems: salud global, rol, emocional, función social, fatiga, náuseas, dolor, disnea, sueño, apetito y constipación entre aquellos con o sin realización de cuestionario en la semana 12. Cuando se compararon los grupos que recibieron Ipilimumab más gp100 e Ipilimumab monoterapia, los cambios en los scores evaluados no indicaron diferencias significativas a excepción del síntoma constipación. Las modificaciones en los cuestionarios en la rama Ipilimumab entre la línea de base y la semana 12 demostraron ausencia o escaso deterioro en la calidad de vida durante la fase de inducción en esta población.

ACEPTABILIDAD

NCCN: A pacientes tratados con Ipilimumab que presentaron enfermedad estable de 3 meses de duración luego de inducción con 12 semanas o respuesta parcial o completa que posteriormente progresaron, se les puede ofrecer re-inducción con Ipilimumab.

Pacientes que progresaron con anti-CTLA4 pueden recibir anti-PD1 y viceversa.

RECOMENDACIÓN ANTI-CTLA4 PREVIAMENTE TRATADOS

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

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Alta

⁴⁹Revicki et al. Health related quality of life outcomes for unresectable stage III or IV melanoma patients receiving ipilimumab treatment. Quality of Life Outcomes 2012, 10:66.

TERAPIA DIRIGIDA EN PACIENTES BRAF V600 POSITIVO

BRAFⁱ

LA TECNOLOGÍA

Dabrafenib y Vemurafenib son inhibidores de la proteína BRAF por lo tanto inhiben la proliferación y supervivencia tumoral.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA: BRAFⁱ

RESUMEN DE HALLAZGOS: (ver Tabla de resumen de hallazgos 9)

Los inhibidores de BRAF fueron mejores en términos de SVG (HR 0,40, IC 95%: 0,28 a 0,55) y SLP (HR 0,27, IC95%: 0,21 a 0,34); 2 estudios, 925 participantes y ensayos de moderada calidad. Los BRAFⁱ tuvieron mayor toxicidad que dacarbazina (RR 1,82, IC 95%: 1,57 a 2,11); 2 estudios, 925 participantes y baja calidad de evidencia.

La evidencia proviene de dos ECA fase III, el BREAK-3⁵⁰⁵¹⁵² y el BRIM-3⁵³⁵⁴ que evalúan Dabrafenib y Vemurafenib, respectivamente contra dacarbazina.

El BREAK-3 es un ensayo multicéntrico, internacional, abierto que comparó Dabrafenib con dacarbazina en primera línea en pacientes con melanoma avanzado o metastásico BRAF V600E positivo, ECOG hasta 1 y ausencia de metástasis en SNC activas. Doscientos cincuenta pacientes fueron aleatorizados (3:1) a recibir Dabrafenib 150 mg oral dos veces por día o dacarbazina 1000 mg/m² en infusión endovenosa cada 3 semanas hasta progresión de enfermedad. El entrecruzamiento al grupo experimental estaba permitido. Se evidenció una reducción del 65% del riesgo de progresión. La mediana de SLP del grupo experimental fue de 6,7 meses (5-6,9) vs 2,9 (1,7-4,9) meses en el grupo control. El HR fue de 0,35 (IC del 95%: 0,20 a 0,61). Las diferencias se mantuvieron en los distintos subgrupos preespecificados (edad, sexo, ECOG, estadio de enfermedad, niveles de LDH y número de sitios metastásicos). Hubo una diferencia de 4,4 meses en la SVG, pero no fue estadísticamente significativa con una mediana de 20 meses vs 15,6 y un HR de 0,82 (IC del 95%: 0,57 a 1,18). Al momento del análisis de sobrevida un 58% de los pacientes del grupo control se había cruzado al experimental. La TRO fue 49,7% vs 6,35% con una mediana de tiempo de respuesta de 6,3 semanas.

⁵⁰Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. An update on BREAK3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *Journal of Clinical Oncology Conference*. 2013;31(15 SUPPL. 1).

⁵¹Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *Journal of Clinical Oncology Conference*. 2012;30(18 SUPPL. 1).

⁵²Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAFmutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jul 28;380(9839):358-65.

⁵³McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncology* 2014;15(3): 323-32. PUBMED: 24508103]

⁵⁴Chapman PB et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *NEJM*. 2011;364(26):2507-16. doi: 10.1056/NEJMoa1103782Chapman PB et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2581-2587. doi: 10.1093/annonc/mdx339.

En cuanto a la toxicidad, los efectos adversos grado 3-4 más frecuentemente observados en la rama dacarbazina fueron 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.

El estudio BRIM-3 es un ECA, multicéntrico, internacional, abierto, que comparó Vemurafenib con dacarbazina en primera línea en 675 pacientes con melanoma avanzado o metastásico BRAF V600E y K positivo, ECOG hasta 1 y sin metástasis en SNC que hayan requerido tratamiento en los últimos meses. El tratamiento con Vemurafenib redujo, a los 6 meses, la mortalidad en un 63% en comparación con dacarbazina (HR 0,37, IC del 95%: 0,26 a 0,55; $P < 0,001$). Luego del análisis interino preplaneado en diciembre de 2010 se decidió terminar precozmente el estudio permitiendo el entrecruzamiento de los pacientes tratados con dacarbazina a Vemurafenib. Los datos de analizados de febrero de 2012 evidencian una mejoría en la SLP de 5,3 meses (HR 0,38, IC del 95%: 0,32 a 0,46; $P < 0,001$) y de la SVG de 3,3 meses (HR 0,76, IC del 95%: 0,63 a 0,93), en este punto de corte se incluyó el 34% de los pacientes del grupo control que se cruzaron a Vemurafenib. La TRO fue de 57% en el grupo con Vemurafenib comparado con 8,6% en el grupo con dacarbazina. Un 5,6% tuvieron respuesta completa en comparación con el 1,2% del grupo control.

Los efectos adversos serios fueron más frecuentes en el grupo tratado con Vemurafenib (43 vs 18%). Los efectos adversos grado 3-4 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 grado 3-4 más frecuentes, en la rama dacarbazina fueron: neutropenia (9%), náuseas (2%), fatiga (2%), aumento de enzimas hepáticas (2%) y artralgias (1%).

VALORES Y PREFERENCIAS

En Grob y col 2014⁵⁵, el agente único Dabrafenib fue superior a la quimioterapia con dacarbazina en mejorar la calidad de vida de los participantes con melanoma metastásico del estudio BREAK-3. Más específicamente, sobre la base del cuestionario EORTC QLQ-C30, hubo una mejora emocional y del funcionamiento social y mejora de síntomas no deseados como náuseas y vómitos, pérdida de apetito, diarrea, fatiga, disnea e insomnio. El reporte de calidad de vida fue medido a través del cuestionario EORTC QLQ-C30 tomado al ingreso, en la semana 6, 12,15, a la progresión de enfermedad y 4 semanas posteriores a ésta. En aquellos pacientes que realizaron entrecruzamiento la entrevista en la visita relacionada a la progresión fue tomada como basal.

Para los resultados se utilizó análisis de covarianza. No se planificó una hipótesis previa así como tampoco se emplearon ajustes para testeo múltiple por lo que los resultados deben ser considerados exploratorios. Un 90% de los cuestionarios fueron completados al momento basal. En

⁵⁵Grob 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. *Annals of Oncology* 25: 1428–1436, 2014doi:10.1093/annonc/mdu154

cuanto al seguimiento se contaron con 81% y 61 % de los cuestionarios de participantes de la rama Dabrafenib y dacarbazina respectivamente. Los reportes basales fueron comprobables entre toda la cohorte. Las valoraciones en la esfera funcional realizadas a los pacientes que recibieron Dabrafenib se mantuvieron estables o con mejoría en la semana 6. Se vieron levemente deterioradas en la semana 12 solamente 3 dimensiones evaluadas (física, rol, cognitiva). Los mismos ítems medidos sobre la rama dacarbazina empeoraron en la semana 6 y 12. El score global de salud demostró una mejoría con Dabrafenib mayor que la observada con dacarbazina tanto en la semana 6 como en la semana 12. Las diferencias estadísticas medidas en estos parámetros sin ser ajustadas para comparaciones múltiples, favorecieron a Dabrafenib para el ítem funcionamiento emocional, los demás no presentaron significancia. Las escalas de evaluación de síntomas se mantuvieron estables o mejoraron con el uso de Dabrafenib entre el momento basal y las semanas 6 y 12 a excepción de fatiga. Los síntomas con mejoría más robusta fueron: pérdida de apetito, insomnio, náuseas, vómitos y dolor. Con dacarbazina, los síntomas empeoraron tanto a la semana 6 como a la 12 en comparación con los registrados en la línea de base. La peoría fue superior para: fatiga, náuseas, vómitos, pérdida de apetito y disnea. Posterior al entrecruzamiento realizado hacia la rama Dabrafenib (n = 35) se observaron mejorías en todas las dimensiones de calidad de vida evaluadas a la semana 6 (n = 31) y 12 (n = 25).

USO DE RECURSOS

NICE⁵⁶: Se recomienda Dabrafenib como una opción para el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico en pacientes con mutación BRAF V600 solo si pueden acceder con descuento. Comparado con dacarbazina, Dabrafenib mejora la SLP no pudiéndose obtener conclusiones sobre SVG. La diferencia en SVG en el estudio BREAK 3 fue no significativa aun cuando se ajustaron los datos debido al entrecruzamiento.

NICE⁵⁷: 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.

En el análisis de costo-efectividad de Vemurafenib en comparación con dacarbazina:

- La 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 dacarbazina.

- 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.

⁵⁶Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma. Technology appraisal guidance. Published: 22 October 2014. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta321>

⁵⁷Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma. Technology appraisal guidance. Published: 12 December 2012. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta269>.

El Comité evaluador consideró que Vemurafenib cumple con los criterios para ser considerado un tratamiento que extiende el fin de la vida, debido principalmente a que ofrece una extensión de la vida de por lo menos un período adicional de 3 meses, en comparación con el tratamiento actual y a que el número de personas que serían elegibles para el tratamiento con Vemurafenib son menos de 1.000 por año en Inglaterra y Gales.

ACEPTABILIDAD

NCCN: Para primera línea se recomienda inmunoterapia, BRAFi en mutados o ECA.

Inmunoterapia incluye monoterapia con Pembrolizumab (2A) o Nivolumab (1) o combinación Nivolumab/ Ipilimumab (2A). Cualquiera de las opciones es apropiado para pacientes con y sin BRAF mutaciones. En pacientes BRAF mutados (V600E, V600K, V600R, V600D, y otras) se recomienda la combinación BRAFi/MEKi, la terapia con BRAFi o monoterapia con Vemurafenib o Dabrafenib. Todos son categoría 1.

No se recomienda monoterapia con Trametinib.

Se prefiere la combinación BRAFi/MEKi a la monoterapia.

Se prefiere la terapia con BRAFi en pacientes con enfermedad sintomática o rápidamente progresiva. Pacientes con bajo volumen de enfermedad, asintomáticos son candidatos a inmunoterapia.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 9

Pregunta: ¿Debería usarse en aquellos pacientes con presencia de mutación V600 en el BRAF sin tratamiento previo, BRAFi en comparación con quimioterapia?

Bibliografía: Break-3 (Hauschild A 2012) / Brim-3 (McArthur GA 2014).

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BRAFi	QT	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
SVG												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 0.40 (0.28 a 0.55)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
SLP												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 0.27 (0.21 a 0.34)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
TRO												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	285/524 (54.4%)	33/40 1 (8.2%)	RR 6.84 (4.86 a 9.64)	481 más por 1,000 (de 318 más a 711 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Toxicidad: EA grado 3-4												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	271/524 (51.7%)	137/401 (34.2%)	RR 1.82 (1.57 a 2.11)	280 más por 1,000 (de 195 más a 379 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

EXPLICACIONES

- a. Ambos estudios son estudios abiertos. En uno de ellos la evaluación estaba ciega al tratamiento
b. Heterogeneidad entre estudios

RECOMENDACIÓN BRAFI

No se sugiere uso de inhibidores BRAF monoterapia en pacientes con melanoma metastásico o no resecable, portadores de mutación BRAF.

Comentario del panel: preferentemente, los BRAFi deben administrarse en combinación con un inhibidor MEK ya que la combinación ha demostrado superioridad contra el comparador (BRAFi monoterapia)

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Moderada

MEKI

LA TECNOLOGÍA

La proteína BRAF activada estimula la actividad a través de la fosforilación de las proteínas MEK 1 y 2. Éstas a su vez activan, río abajo la vía de las MAP quinasas que regulan la proliferación y supervivencia de las células tumorales. Trametinib y Cobimetinib son pequeñas moléculas de administración oral que inhiben a las proteínas MEK 1 y 2 y de esta manera impiden el crecimiento tumoral.

TRATAMIENTO : TRAMETINIB MONODROGA SIN EXPOSICIÓN A ÍPILIMUMAB, BRAFI O MEKI

RESUMEN DE HALLAZGOS: (ver Tabla de resumen de hallazgos 10)

El tratamiento con un MEKi comparado con quimioterapia se asoció con aumento de la SVG: HR 0,54 (IC del 95%: 0,32 a 0,91) y de la SLP: HR 0,42 (IC del 95 %: 0,29 a 0,61);¹ estudio de alta calidad con 322 pacientes. La TRO fue significativamente mejor en el grupo tratado con Trametinib en comparación con quimioterapia (RR 2,64, IC del 95%: 1,40 a 4,50). El tratamiento con MEKi no se asoció a mayor toxicidad que quimioterapia (RR 1,28, IC del 95 %: 0,80 a 2,05).

La evidencia proviene de un ECA fase III, abierto, el estudio METRIC⁵⁸, comparó Trametinib con quimioterapia elegida por el investigador (dacarbazina o paclitaxel) en 322 pacientes con melanoma avanzado con mutación BRAF V600E o V600K, ECOG hasta 1 y metástasis en SNC no activas. Podían tener un tratamiento previo, excluyendo Ipilimumab, BRAFi o MEKi. La evaluación tumoral fue realizada por evaluadores independientes ciegos al tratamiento. En el análisis de febrero de 2012 se evidenció una reducción del riesgo de progresión del 58% en el grupo tratado con Trametinib (HR 0,42, IC del 95%: 0,29–0,59) y del riesgo de muerte de 46% (HR 0,54, IC del 95%: 0,32–0,92). El beneficio se mantuvo en los subgrupos con y sin tratamiento sistémico previo. Con estos datos se permitió el entrecruzamiento de los pacientes que habían sido aleatorizados al grupo control. En el análisis posterior de mayo 2013, no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la SVG, pero en este análisis se incluyen los pacientes que se cruzaron de la rama control (4,7%).

⁵⁸ Flaherty KT et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. NEJM. 2012; 367(2):107-14. doi: 10.1056/NEJMo1203421.

La proporción de pacientes con eventos adversos graves fue similar entre Trametinib y dacarbazina. En el grupo Trametinib, los eventos adversos más comunes fueron erupción cutánea, diarrea, edema periférico, fatiga, hipertensión y dermatitis acneiforme. Se produjo una disminución de la fracción de eyección en el 7% de los pacientes y se produjeron eventos cardíacos grado 3 en el 0,01% de los pacientes. Los eventos oculares ocurrieron en 9% de los pacientes.

VALORES Y PREFERENCIAS

En Schadendorf D. y col 2014⁵⁹, los participantes del estudio METRIC fueron evaluados en términos de calidad de vida después de recibir el inhibidor de MEK Trametinib como agente único versus quimioterapia. Basado en el cuestionario EORTC QLQ-C30 el grupo tratado con Trametinib mostró una mejora con respecto a la línea de base en varios parámetros, que incluyen una mejor salud global, física y el funcionamiento social, así como la reducción de la fatiga, dolor, insomnio, náuseas, vómitos, estreñimiento y disnea.

USO DE RECURSOS

PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW⁶⁰:

El panel concluyó que existe un beneficio clínico general neto para Trametinib en comparación con la quimioterapia en base a un ensayo controlado aleatorio, METRIC, que demostró una mejoría en la supervivencia libre de progresión con Trametinib en comparación con dacarbazina o paclitaxel en pacientes con melanoma no resecaable, BRAF V600 (E yK) positivo y sin tratamiento previo.

Trametinib tiene un perfil de tolerabilidad aceptable con toxicidades predecibles y manejables.

No hay ensayos clínicos aleatorizados que comparen Trametinib con el inhibidor de BRAF, Vemurafenib, y los resultados de una comparación indirecta con Vemurafenib no fueron tan sólidos como los de los datos de prueba directos y, por lo tanto, deben tomarse en contexto.

Para aquellos pacientes en los que no se tolera o contraindica un inhibidor de BRAF, Trametinib sería una alternativa efectiva a la monoterapia con inhibidores de BRAF.

ACEPTABILIDAD

NCCN: no recomienda Trametinib monoterapia.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 10

Pregunta: ¿Debería usarse en aquellos pacientes con presencia de mutación V600 en el BRAF sin tratamiento previo, MEKi en comparación con quimioterapia?

Bibliografía: METRIC (Flaherty KT2012)

⁵⁹Schadendorf D et al. Functional and symptom impact of trametinib versus chemotherapy in BRAF V600E advanced or metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the METRIC study. *Ann Oncol.* 2014 Mar;25(3):700-6. doi: 10.1093/annonc/mdt580. Epub 2014 Feb 6.

⁶⁰pCODR Final Clinical Guidance Report - Trametinib (Mekinist) for Metastatic Melanoma pERC Meeting: September 19, 2013; Early Conversion: October 22, 2013 © 2013 pCODR | PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	MEKi	QT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
SVG												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 0.54 (0.32 a 0.91)	1 menos por 1,000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
SLP												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 0.42 (0.29 a 0.61)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
TRO												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	47/214 (22.0%)	9/108 (8.3%)	RR 2.64 (1.40 a 4.50)	137 más por 1,000 (de 33 más a 292 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
EA GRADO 3-4												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	52/211 (24.6%)	19/99 (19.2%)	HR 1.28 (0.80 a 2.05)	47 más por 1,000 (de 35 menos a 162 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

EXPLICACIONES

- a. Los pacientes y los médicos no estaban ciegos al tratamiento
- b. El IC pasa por el 1

RECOMENDACIÓN MEKi SIN TRATAMIENTO PREVIO

No se sugiere uso de inhibidores MEK monoterapia en pacientes con melanoma metastásico o no resecable, portadores de mutación BRAF.

Comentario del panel: preferentemente, los inhibidores MEK deben administrarse en combinación con un inhibidor BRAF ya que la combinación ha demostrado superioridad contra el comparador adecuado (BRAFi monoterapia).

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Alta

TERAPIA COMBINADA: BRAFi+MEKi

SIN TRATAMIENTO PREVIO:

RESUMEN DE HALLAZGOS: (ver Tabla de resumen de hallazgos 11)

La combinación de inhibidores de BRAF más inhibidores de MEK se asoció con una mejor SVG (HR 0,69, IC del 95%: 0,58 a 0,82); 3 estudios, 1622 participantes; evidencia de alta calidad; cuando se los comparó con BRAFi monoterapia en primera línea. La terapia combinada también fue mejor en términos de SLP (HR 0,61, IC del 95%: 0,53 a 0,69). En cuanto a la toxicidad, el uso de terapia

combinada se puede asociar a un beneficio en 65 de cada 1000 pacientes o daño en 30 de cada 1000 en comparación con la monoterapia (RR 0,96, IC del 95%: 0,87 a 1,06); 3 estudios, 1612 participantes.

Hay 3 ECA fase III que comparan la combinación de BRAFi+MEKi con BRAFi en primera línea. Dos de ellos evalúan la eficacia de la combinación Trametinib con Dabrafenib: el COMBI-d y el COMBI-v en pacientes con melanoma avanzado BRAF V600E/K positivo sin tratamiento previo y otro evalúa la combinación Cobimetinib más Vemurafenib con Vemurafenib asociado a placebo.

El COMBI-d^{61,62,63} es un ECA multicéntrico, doble ciego que comparó Trametinib más Dabrafenib con Dabrafenib monoterapia en pacientes ECOG menor o igual a 1 y con mutación en el BRAF V600 E o K, excluyendo aquellos con metástasis en SNC estables en los últimos 3 meses luego de ser tratadas. La mediana de SVG fue de 25,1 meses en el grupo de Trametinib más Dabrafenib en comparación con 18,7 meses en el grupo tratado con Dabrafenib. El HR para este punto final fue de 0,71 (IC del 95% 0,55 a 0,92). Los resultados de SLP evidenciaron una mediana de 11 meses en el grupo combinado en comparación con 8,8 meses en el de Dabrafenib monoterapia (HR 0,67, IC del 95%: 0,53 a 0,84; P=0,0004).

El COMBI-v⁶⁴ es un ECA, multicéntrico, abierto que comparó Trametinib más Dabrafenib con Vemurafenib monoterapia en aquellos con ECOG hasta 1 y lesiones en SNC estables por 12 semanas. El estudio fue detenido prematuramente por eficacia, permitiendo el entrecruzamiento a la rama combinada. La mediana de SVG fue de 25,6 meses en el grupo Trametinib más Dabrafenib en comparación con 18 meses en el grupo de monoterapia con Vemurafenib, con una relación de riesgo correspondiente de 0,66 (IC del 95%: 0,53 a 0,81). La mediana de SLP en el grupo combinado fue 5,3 meses mayor (HR 0,61, IC del 95%: 0,51 a 0,73).

En ambos estudios, las tasas de eventos adversos grado 3 y grado 4 fueron mayor en los grupos de monoterapia que en los grupos de combinación (50% y 45% en COMBI-d; 57% y 66% en COMBI-v). En ambos estudios, pirexia e hipertensión fueron los eventos adversos grado 3-4 más comunes en el grupo Trametinib más Dabrafenib. Se informaron menos toxicidades dérmicas en el grupo combinado. Los eventos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento, reducciones de la dosis o interrupciones de la dosis fueron más comunes en el grupo combinado en comparación con Dabrafenib solamente en el ensayo COMBI-d, ya que en COMBI-v las proporciones fueron generalmente similares entre grupos.

⁶¹ Long GV et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014 Nov 13;371(20):1877-88. doi: 10.1056/NEJMoa1406037.

⁶² Long GV et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Aug 1;386(9992):444-51. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4. Epub 2015 May 31.

⁶³ Long GV et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol.* 2016 Dec;17(12):1743-1754. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30578-2. Epub 2016 Nov 16.

⁶⁴ Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, D et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *NEJM.* 2015;372(1):30-9. doi: 10.1056/NEJMoa1412690.

Recientemente se publicó a modo de resumen en el congreso ASCO un análisis conjunto de ambos ensayos que incluyó 563 pacientes⁶⁵. La tasa de SLP a 4 y 5 años respectivamente fue de 21 y 19% mientras que la tasa de SVG fue de 37 y 34%. No se advirtieron nuevos eventos adversos.

El estudio CoBRIM^{66,68} fue un ECA fase III, doble ciego que evaluó eficacia y seguridad de la combinación Cobimetinib más Vemurafenib comparado con Vemurafenib más placebo. Se incluyeron 495 pacientes con melanoma metastásico o avanzado sin tratamiento previo y BRAF V600 mutados. Este ensayo incluyó pacientes con ECOG menor o igual a 1 y metástasis en SNC tratadas y estables en las últimas 3 semanas,

La mediana de SLP fue de 12,3 meses en el grupo que recibió la combinación y 7,2 meses en el grupo de control (HR 0,58, IC del 95%: 0,46 a 0,72). La TRO en la combinación fue del 68% en comparación con el 45% en el grupo de control (P <0,001). El análisis de SLP realizado por un comité de revisión independiente fue similar a la SLP evaluada por el investigador. Los análisis provisionales de supervivencia global mostraron tasas de supervivencia a los 9 meses del 81% (IC 95%: 75 a 87) en el grupo de combinación y 73% (IC 95%: 65 a 80) en el grupo control. La mediana de SVG fue 22,3 meses en el grupo Cobimetinib más Vemurafenib y de 17,4 meses en el grupo control con un HR de 0,70 (IC del 95%: 0,55 a 0,90).

El número de cáncer escamoso cutáneo secundarios fue menor con la terapia combinada.

Un 98% de los pacientes del grupo que recibió Cobimetinib más Vemurafenib experimentó efectos adversos; un 60% fueron de grado 3-4. En el grupo control 95% tuvieron efectos adversos y un 52% de grado 3-4. Los eventos adversos de grado 3-4 más frecuentes del grupo Cobimetinib y Vemurafenib fueron aumento de γ -glutamilttransferasa (36 [15%] vs 25 [10%] en el grupo de placebo y vemurafenib), aumento de creatina fosfocinasa en sangre (30 [12%] frente a uno [<1%]), y aumento de alanina transaminasa (28 [11%] vs 15 [6%]). Se produjeron eventos adversos graves en 92 pacientes (37%) en el grupo de Cobimetinib y Vemurafenib y 69 pacientes (28%) en el grupo de Vemurafenib. En el grupo combinado se evidenció mayor frecuencia de los siguientes efectos adversos grado 3-4: diarrea (7 vs 1%), foto sensibilidad (3 vs 0%) y retinopatía (3 vs 0%).

Al cierre de la base de datos, la mediana de la duración del seguimiento para la población con ITT fue de 18,6 meses (rango 0,5 a 55,1 meses). La mediana de SLP en el grupo combinado fue de 12,6 meses (IC del 95%, 9,5–14,7) versus 7,2 meses (IC del 95%, 5,6 a 7,5 meses). La mediana de SVG fue de 22,5 meses (IC del 95%, 20,3 a 28,8) versus 17,4 meses (IC del 95%, 15,2 a 20,5) en el grupo control. Una mayor proporción de pacientes del grupo combinado estaban vivos a 4 años en comparación con aquellos pacientes que recibieron placebo más Vemurafenib. Los EA de grado 3/4

⁶⁵ Paul D. Nathan, Caroline Robert, Jean Jacques Grob, Daniil Stroyakovskiy, Boguslawa Karaszewska, Axel Hauschild, Eugeny Levchenko, Vanna Chiarion Sileni, Jacob Schachter, Claus Garbe, Igor Bondarenko, Michael A. Davies, Antoni Ribas, Keith Flaherty, Paul Burgess, Monique Tan, Eduard Gasal, Dirk Schadendorf, Georgina V. Long. Five years analysis of the long term effect of D+T in ptes with BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma.

⁶⁶ Larkin J et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2014 Nov 13;371(20):1867-76

⁶⁷ Ascierto PA et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1248-60

⁶⁸ http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9522

se informaron en el 75% y el 61% respectivamente. Una mayor proporción de pacientes suspendió el tratamiento combinado (19%) versus (10%) debido a EA.

VALORES Y PREFERENCIAS

En el estudio COMBI-d⁶⁹ se valoró calidad de vida mediante el cuestionario EORTC C-30 que fue completado a nivel basal, durante el estudio y al momento de la progresión. El cuestionario contempla distintas dimensiones incluyendo la salud global, el estado funcional y el impacto sintomático. Un modelo mixto de medidas repetidas con análisis de covarianza fue utilizado para determinar las diferencias potenciales entre ambos brazos. El nivel de registro fue mayor al 95% al inicio, mayor a 85% a la semana 40 y mayor al 70% en la progresión, siendo los scores basales comparables entre ambos brazos. Los valores de salud global fueron significativamente mejores a la semana 8, 16, 24 y al momento de la progresión para aquellos pacientes que recibieron la combinación. La mayoría de los scores que evalúan la dimensión funcional (física, social, rol, emocional y cognitiva) mostraron una tendencia a favor de la combinación. Si bien los scores relacionados al síntoma dolor fueron mejores para la rama con combinación en todos los momentos de seguimiento, en los otros síntomas evaluados, como náuseas, vómitos, diarrea, disnea y constipación, fueron más favorables para la rama que empleo monoterapia.

Los resultados del análisis de calidad de vida del estudio COMBI-v⁷⁰ encontraron diferencias significativas entre los scores para las intervenciones estudiadas a favor de la combinación en la mayoría de los dominios de los 3 cuestionarios. Para este emplearon los cuestionarios EORTC QLQ-C30, EuroQoL-5D y FACT-M completados al momento de ingreso, durante el estudio (cada 8 semanas), al momento de la progresión y luego de la progresión. El análisis de la calidad de vida fue tomada en cuenta como un punto final exploratorio pre especificado. Utilizaron un modelo de medidas repetidas siendo todos los valores de p descriptivos. Más del 95% completó los formularios al tiempo de inicio, un 80% durante el seguimiento y un 70 % en la progresión de enfermedad.

La publicación de Dreno et al⁷¹ reporta datos de calidad de vida del estudio COBRIM. Se valoró la calidad de vida mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30. La media de los puntajes basales de todos los dominios fue similar entre ramas. La media de los puntajes intra tratamiento de la mayoría de los dominios también fueron similares entre ramas. Se observó un deterioro transitorio funcional en la rama combinada en el primer ciclo de tratamiento. Entre los pacientes respondedores, las mayores diferencias a favor del grupo combinado fueron en insomnio, funcionalidad social, fatiga y dolor. Diarrea, foto sensibilidad, pirexia y rash no afectaron significativamente el estatus global de salud. La retinopatía severa se asoció a una disminución transitoria en estatus global de salud. Los

⁶⁹Schadendorf D et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *Eur J Cancer*. 2015 May;51(7):833-40. doi: 10.1016/j.ejca.2015.03.004.

⁷⁰Grob JJ et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic CUTÁNEOUS BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1389-98. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00087-X.

⁷¹Dréno B et al. Health-related quality of life impact of cobimetinib in combination with vemurafenib in patients with advanced or metastatic BRAF^{V600} mutation-positive melanoma. *Br J Cancer*. 2018 Mar 20;118(6):777-784. doi: 10.1038/bjc.2017.488

autores concluyen que la calidad de vida es comparable entre tratamientos con una mayor eficacia en el grupo combinado.

USO DE RECURSOS

NICE⁷²: Trametinib en combinación con Dabrafenib se recomienda, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para tratar el melanoma irresecable o metastásico en adultos con una mutación BRAF V600, solo cuando la compañía proporciona Trametinib y Dabrafenib con los descuentos acordados en los esquemas de acceso del paciente. El comité concluyó que Trametinib más Dabrafenib fue clínicamente eficaz en comparación con las monoterapias inhibidoras de BRAF. El comité concluyó que esta combinación actualmente cumple con todos los criterios para ser considerado un tratamiento para el fin de la vida que extiende la vida.

NICE⁷³: No recomienda Cobimetinib en combinación con Vemurafenib para tratar el melanoma no resecable o metastásico en adultos con una mutación BRAF V600. El ICER superó los £ 100,000 por año de vida ajustado por calidad (QALY) ganado.

pERC⁷⁴: Recomienda el reembolso de Cobimetinib en combinación con Vemurafenib en pacientes con melanoma estadio III o IV BRAF V600 mutados sin tratamiento previo con buen PS condicional en la mejoría de la costo-efectividad.

ACEPTABILIDAD

NCCN: En pacientes BRAF mutados (V600E, V600K, V600R, V600D, y otras) se recomienda la combinación BRAFi/MEKi, la terapia con BRAFi o monoterapia con Vemurafenib o Dabrafenib. Todos son categoría 1.

Se prefiere la combinación BRAFi/MEKi a la monoterapia.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 11

Pregunta: ¿Debería usarse en aquellos pacientes con presencia de mutación V600 en el BRAF sin tratamiento previo, BRAFi asociado a MEKi en comparación con BRAFi?

Bibliografía: Combi-V (Long 2014) / Combi-D (Robert 2015)/ CoBrim (Larkin 2014)

⁷²Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma. Technology appraisal guidance. Published: 22 June 2016 nice.org.uk/guidance/ta396

⁷³Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma (TA414)

⁷⁴Final Recommendation for Cobimetinib (Cotellic) for Metastatic Melanoma. PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW. 16/06/2016. Disponible en: https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_cobimetinib_cotellic_metmela_fn_rec.pdf

Calidad de evidencia							Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BRAF ⁱ + MEK ⁱ	BRAF ⁱ en primera línea	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
SVG												
3	ensayos aleatorios	serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 0.69 (0.58 a 0.82)	1 menos por 1,000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
SLP												
3	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 0.61 (0.53 a 0.69)	1 menos por 1,000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
TRO												
3	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	533/810 (65.8%)	399/812 (49.1%)	RR 1.34 (1.23 a 1.46)	167 más por 1,000 (de 113 más a 226 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Efectos adversos Grado 3-4												
3	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	392/813 (48.2%)	400/799 (50.1%)	RR 0.96 (0.87 a 1.06)	20 menos por 1,000 (de 30 más a 65 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
EA Rash Grado 3-4												
3	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	16/798 (2.0%)	46/814 (5.7%)	RR 0.36 (0.21 a 0.63)	36 menos por 1,000 (de 21 menos a 45 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
EA Artralgias Grado 3-4												
3	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	16/798 (2.0%)	21/814 (2.6%)	RR 0.79 (0.42 a 1.48)	5 menos por 1,000 (de 12 más a 15 menos)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
EA carcinoma cutáneo												
2	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	13/604 (2.2%)	105/588 (17.9%)	RR 0.12 (0.07 a 0.21)	157 menos por 1,000 (de 141 menos a 166 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
EA elevación de transaminasas grado 3-4												
2	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	35/463 (7.6%)	16/450 (3.6%)	RR 2.08 (1.17 a 3.67)	38 más por 1,000 (de 6 más a 95 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
EA pirexia Grado 3-4												
3	ensayos aleatorios	serio ^{a,b}	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	34/813 (4.2%)	6/799 (0.8%)	RR 5.30 (2.31 a 12.16)	32 más por 1,000 (de 10 más a 84 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

EXPLICACIONES

- a. 2 ECA abiertos
- b. En el ECA de Long los evaluadores conocían la asignación al tratamiento
- c. El IC95% pasa por el 1

RECOMENDACIÓN BRAFⁱ+ MEKⁱ SIN TRATAMIENTO PREVIO

Se sugiere uso de la combinación BRAFⁱ+MEKⁱ en pacientes con melanoma metastásico o no reseccable sin tratamiento previo, portadores de mutación BRAF, con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-1).

Comentario del panel: Esta terapia es de preferencia en pacientes con mutación BRAF y enfermedad de alto volumen o sintomática. Se remarcó que el subgrupo de pacientes con enfermedad rápidamente progresiva tiene mal pronóstico, estableciendo una diferencia entre pacientes sintomáticos con enfermedad de alto volumen y aquellos con compromiso de órganos vitales y rápida progresión.

Se debe considerar el tratamiento en aquellos pacientes con una expectativa de vida mayor a 3 meses.

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Moderada

TRATAMIENTO COMBINACIÓN PREVIAMENTE TRATADOS:

Resumen de hallazgos: (ver Tabla de resumen de hallazgos 12)

La combinación de inhibidores de BRAF más inhibidores de MEK no se asoció con una mejor SVG (HR 0,73, IC del 95%:0,43 a 1,24); 1 estudio, 162 participantes y calidad de evidencia moderada. La terapia combinada fue mejor en términos de SLP (HR 0,39, IC del 95%: 0,25 a 0,61). Toxicidad (RR EA 1,26, IC del 95 %: 0,88 a 1,80) comparados con monoterapia.

La evidencia proviene del ECA de Flaherty K.T y col ⁷⁵. Se trata de un estudio fase I-II, abierto y multicéntrico, diseñado para evaluar la seguridad, farmacocinética y eficacia de la terapia combinada de Dabrafenib más Trametinib. El estudio se realizó en cuatro partes. La Parte A confirmó la ausencia de una interacción farmacológica entre las dosis repetidas de Trametinib y una dosis única de Dabrafenib. La Parte B evaluó el perfil de efectos secundarios, la seguridad y la actividad farmacocinética de dosis crecientes de Dabrafenib (75 y 150 mg dos veces al día) en combinación con Trametinib (1, 1,5 y 2 mg una vez al día). La Parte B también incluyó dos cohortes adicionales: pacientes con melanoma metastásico BRAF V600 mutados que tuvieron progresión de la enfermedad durante el tratamiento previo con un inhibidor de BRAF y pacientes con cáncer colorrectal BRAF V600 mutados. La Parte C fue un estudio de fase 2 en el que los pacientes (n=162) fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1: 1: 1 para recibir 150 mg de Dabrafenib dos veces al día más Trametinib una vez al día, en una dosis de 1 mg (combinación 150/1) o 2 mg (combinación 150/2) o 150 mg de monoterapia con Dabrafenib dos veces al día. Los pacientes que tuvieron progresión de la enfermedad mientras recibían monoterapia con Dabrafenib podrían cruzarse para recibir la combinación 150/2. Los puntos finales primarios para esta parte del estudio fueron la incidencia de carcinoma cutáneo de células escamosas, la SLP, la TRO, la duración de la respuesta y la seguridad. Los puntos finales secundarios fueron la actividad farmacocinética y la SVG. Solo en la parte C, los pacientes podían haber progresado a un régimen de quimioterapia previo para melanoma avanzado o metastásico, pero no podían haber recibido un BRAFi o un MEKi.

⁷⁵ Flaherty, KT et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *NEJM*.2012;367(18):1694-703. doi: 10.1056/NEJMoa1210093.

⁷⁶ Long GV et al. Overall Survival and Durable Responses in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 10;34(8):871-8. doi: 10.1200/JCO.2015.62.9345.

De los 162 pacientes aleatorizados un 21% había tenido tratamiento previo con quimioterapia y un 23% con inmunoterapia. En el estudio no se hace análisis de subgrupo de los pacientes previamente tratados y de los que nunca recibieron terapia previa para melanoma metastásico.

La incidencia de carcinoma cutáneo de células escamosas (incluido el queratoacantoma) en pacientes que recibieron monoterapia con Dabrafenib fue del 19%, en comparación con el 2% para la combinación 150/1 y el 7% para la combinación 150/2 ($P = 0,004$ y $P = 0,09$, respectivamente). Las tasas de rash cutáneo en los grupos combinados fueron más bajas que en el grupo de monoterapia (20% y 27%, respectivamente, frente a 36%), pero la dermatitis acneiforme asociada a inhibidores de MEK fue más prevalente en los grupos de terapia combinada (11% y 16%, respectivamente, vs. 4%).

Los eventos adversos más frecuentes observados en el grupo combinado (150/2) fueron pirexia (todos los grados, 71%; grado 3, 5%) y escalofríos (todos los grados, 58%; grado 3, 2%). La pirexia que se asoció con escalofríos graves, hipotensión o que requirió hospitalización fue más frecuente en la combinación 150/1 y en la combinación 150/2 que en el grupo de monoterapia (19% y 25%, respectivamente, frente a 2%). Otros eventos adversos que fueron más comunes en el grupo combinado que en el grupo de monoterapia, incluyeron fatiga (en 53% de los pacientes), náuseas (44%), vómitos (40%) y diarrea (36%), aunque los síntomas rara vez fueron de grado 3 o 4. El efecto tóxico de grado 3 o 4 más frecuente en el grupo de combinación 150/2 fue neutropenia (en el 11% de los pacientes), con un caso de neutropenia febril.

Luego de una mediana de seguimiento de 14 meses, la mediana de SLP para los pacientes en el grupo combinado 150/2 fue de 9,4 meses, en comparación con 5,8 meses en el grupo con monoterapia con Dabrafenib (HR 0,39, IC del 95%: 0,25 a 0,62; $P < 0,001$). La mejoría en la SLP evaluada por un comité de revisión independiente fue menos pronunciada (HR 0,55, IC del 95%: 0,33 a 0,93; $P = 0,02$). Al año, el 41% de los pacientes en el grupo combinado 150/2 estaban vivos y sin progresión, en comparación con el 9% en el grupo de monoterapia ($P < 0,001$). La TRO fue 76 versus 54%. La mediana de SVG fue de 25 meses (IC del 95%: 17,5 a 36,5) y la SVG a 1, 2 y 3 años fue de 80, 51 y 38% respectivamente. A 5 años la SVG fue de 28% en los 18 pacientes que recibieron tratamiento combinado (150/2) (13 del grupo original más 5 que se cruzaron luego de progresión con Dabrafenib monoterapia) y permanecían en el estudio⁷⁷.

ACEPTABILIDAD

NCCN: En pacientes, BRAF mutados que progresaron o alcanzaron el beneficio máximo luego de terapia con BRAF1, las opciones dependen en el ECOG. Pacientes con ECOG 3-4 deben recibir tratamiento paliativo. ECOG 0-2 Nivolumab, Pembrolizumab, Nivolumab/Ipilimumab, Dabrafenib, Vemurafenib, Dabrafenib/Trametinib o Vemurafenib/Cobimetinib (categoría 2A). Ipilimumab es una opción. Se recomienda no usar mismo agente o clase que recibió.

⁷⁷Long C.V y col. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.1025 Journal of Clinical Oncology 36, no. 7 (March 2018) 667-673.

Pacientes que progresaron o tuvieron respuesta máxima con BRAFi es poco probable que se beneficien con la combinación BRAFi/MEKi y viceversa.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 12

Pregunta: ¿Debería usarse en aquellos pacientes con presencia de mutación V600 en el BRAF previamente tratados, BRAFi asociado a MEKi en aquellos pacientes previamente comparación con BRAFi?

Bibliografía: Flaherty K. T y col 2012.

Nº de estudios	Calidad de evidencia						Nº de pacientes		Efecto		Certeza de la evidencia	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BRAFi + MEKi	BRAFi en segunda línea	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
SVG												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	0/0	0/0	HR 0.73 (0.43 a 1.24)	1 menos por 1,000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
SLP												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	0/0	0/0	HR 0.39 (0.25 a 0.61)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
TRO												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^b	serio ^b	ninguno	68/108 (63.0%)	29/54 (53.7%)	RR 1.17 (0.87 a 1.43)	91 más por 1,000 (de 70 menos a 231 más)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
EA grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	serio ^b	serio ^b	ninguno	58/108 (53.7%)	23/54 (42.6%)	RR 1.26 (0.88 a 1.62)	111 más por 1,000 (de 51 menos a 264 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
EA pirexia grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	8/99 (8.1%)	0/53 (0.0%)	RR 9.18 (0.54 a 156.01)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
EA Fatiga Grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	3/99 (3.0%)	3/53 (5.7%)	RR 0.54 (0.11 a 2.56)	26 menos por 1,000 (de 50 menos a 88 más)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
EA carcinoma CUTÁNEO Grado 3-4												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	4/99 (4.0%)	9/53 (17.0%)	RR 0.24 (0.08 a 0.74)	129 menos por 1,000 (de 44 menos a 156 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

EXPLICACIONES

- Se incluyen pacientes con y sin tratamiento previo.
- El IC95% pasa por el 1
- Ensayo abierto

RECOMENDACIÓN BRAFi+MEKi PREVIAMENTE TRATADOS

Se sugiere el uso de la combinación BRAFi+MEKi en pacientes con melanoma metastásico o no resecable progresados a un tratamiento previo, portadores de mutación BRAF, con enfermedad evaluable, buen estado funcional (PS 0-1).

Fuerza de recomendación: Condicional

Calidad de evidencia: Baja

EVALUACIÓN ECONÓMICA

OBJETIVO

Evaluar la relación de costo efectividad de las nuevas clases de fármacos, inhibidores de punto de control inmunes (anti-CTLA4 y anti-PD1) y terapia dirigida contra las proteínas BRAF y MEK, en el tratamiento del melanoma avanzado.

METODOLOGÍA

Se procedió a diseñar un modelo de Markov con tres estados que simulan el tiempo hasta la progresión del tumor, en cada línea de tratamiento, y el tiempo hasta la muerte en una cohorte hipotética de pacientes.

La población de pacientes se dividió entre BRAF no mutado y BRAF mutado, para cada rama del modelo se compararon los beneficios clínicos, medidos en años de vida, años de vida ajustados por calidad (AVAC) y costos asociados.

La cohorte hipotética de pacientes estuvo conformada por paciente con características basales similares a los observados en los ensayos clínicos y transitaron por los distintos estados de salud durante ciclos mensuales en un horizonte temporal de diez años.

Previo a la asignación de un tratamiento de primera línea, todos los pacientes tuvieron un diagnóstico del estado de exposición al gen BRAF dado que el algoritmo terapéutico y los resultados de eficacia tuvieron diferencias estadísticamente significativas para cada tipo de población.

Los escenarios de tratamientos de primera línea modelados fueron los siguientes:

- A. **Población BRAF no mutada:** Nivolumab (3 mg/kg 4 dosis cada 2 semanas), Nivolumab (1 mg/kg y 3 mg/kg cada 2 semanas) + Ipilimumab (3 mg/kg 4 dosis), Ipilimumab (3 mg/kg cada 2 semanas), Dacarbazina
- B. **Población BRAF mutada:** Nivolumab (3 mg/kg 4 dosis cada 2 semanas), Nivolumab + Ipilimumab (1 mg/kg y 3 mg/kg cada 2 semanas) seguido de Nivolumab (3 mg/kg 4 dosis), Ipilimumab (3 mg/kg cada 2 semanas), Dabrafenib (150 mg dos veces al día) y Dabrafenib (150 mg dos veces al día) más Trametinib (2 mg / día).

Las probabilidades de transición, en cada ciclo del modelo, se calcularon utilizando los datos de las gráficas de las curvas de Kaplan-Meier para cada población, publicadas en los ensayos clínicos aleatorizados fase III Checkmate 067⁷⁸, CheckMate067⁷⁹80⁸¹ y Combi-d⁸²83⁸⁴ que se extrajeron mediante el uso de una herramienta de digitalización gráfica validada⁸⁵ y la estimación de curvas paramétricas recomendadas en la literatura⁸⁶. Las curvas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global se estimaron mediante distribuciones log-logistic.

Tabla 1. Población BRAF no Mutada	SLP	SVG
Nivolumab + Ipilimumab	$S(t)_i \sim L_{log}(0.021; 1.302)$	$S(t)_i \sim L_{log}(0.062; 0.7561)$
Nivolumab	$S(t)_c \sim L_{log}(0.031; 1.387)$	$S(t)_c \sim L_{log}(0.053; 0.8325)$
Ipilimumab	$S(t)_c \sim L_{log}(0.031; 1.387)$	$S(t)_c \sim L_{log}(0.043; 1.082)$
Dacarbazina	$S(t)_c \sim L_{log}(0.5423; 1.1574)$	$S(t)_c \sim L_{log}(0.053; 1.198)$

Log-Logistic (escala; forma)

Tabla 2. Población BRAF Mutada	SLP	SVG
Nivolumab + Ipilimumab	$S(t)_i \sim L_{log}(0.239; 0.5514)$	$S(t)_i \sim L_{log}(0.0272; 0.822)$
Nivolumab	$S(t)_c \sim L_{log}(0.406; 0.4677)$	$S(t)_c \sim L_{log}(0.016; 1.101)$
Ipilimumab	$S(t)_c \sim L_{log}(0.677; 0.7393)$	$S(t)_c \sim L_{log}(0.011; 1.400)$
Dabrafenib	$S(t)_c \sim L_{log}(0.0519; 1.4317)$	$S(t)_c \sim L_{log}(0.0218; 1.283)$
Dabrafenib + Trametinib	$S(t)_c \sim L_{log}(0.0619; 1.1498)$	$S(t)_c \sim L_{log}(0.0313; 0.9378)$

Log-Logistic (escala; forma)

⁷⁸ Robert C et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015; 372 (4): 320 -30. Doi: 10.1056/NEJMoa1412082

⁷⁹ Larkin J et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. NEJM. 2015;373(1):23-34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.

⁸⁰ Wolchok JD et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. NEJM. 2017;377(14):1345-1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.

⁸¹ Schadendorf D et al. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. Eur J Cancer. 2017 Sep;82:80-91. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.031.

⁸² Long GV et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med. 2014 Nov 13;371(20):1877-88. doi: 10.1056/NEJMoa1406037.

⁸³ Long GV et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2015 Aug 1;386(9992):444-51. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4. Epub 2015 May 31.

⁸⁴ Long GV et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet Oncol. 2016 Dec;17(12):1743-1754. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30578-2. Epub 2016 Nov 16.

⁸⁵ WebPlotDigitizer versión 4.1; AnkitRohatgi, Austin, EEUU

⁸⁶ Ouwens M., Philipsa Z. and Jansenb J.. Network meta-analysis of parametric survival curves, Research Synthesis Methods 2010, 1: 258—271

⁸⁷ Tappenden P., Chilcott J., Ward S., Eggington S., Hind D., Hummel S. Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments. European Journal of Cancer 2006, 42: 2867-2875

Las estimaciones resultaron consistentes con los datos de los ensayos clínicos, se obtuvieron tasas de riesgo que crecen hasta un máximo y luego decrecen para valores grandes del tiempo de seguimiento. Sin embargo, en los esquemas de inmunoterapia la estimación de curvas paramétricas de supervivencia a partir de resultados de ensayos clínicos, con tiempo de seguimiento limitados, puede derivar en beneficios a largo plazo incorrectos.

Por esta razón, se utilizó una metodología similar a otras evaluaciones económicas que consiste en ajustar las distribuciones estimadas con los datos de supervivencia del estudio Schadendorf et al. (2015⁸⁸). Este estudio, es el mayor análisis de supervivencia global en pacientes tratados con ipilimumab y demostró una meseta en la curva de supervivencia partir del tercer año de tratamiento, independiente de las terapias previas recibidas.

Finalmente, la probabilidad de muerte por otras causas se estimó a partir del promedio de las tasas brutas de mortalidad en hombres y mujeres, para el periodo 2015-2017, según publicación de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud⁸⁹, del Ministerio de Salud y Desarrollo social de La Nación.

COSTOS

En la evaluación económica se incluyeron únicamente los costos directos de los medicamentos utilizados en los diferentes esquemas terapéuticos del modelo. Los precios de adquisición se estimaron según la metodología propuesta por el Banco de Drogas del Ministerio de Salud de La Nación que consiste en simular una tasa de descuento para el sector público de salud en función del número de oferentes y el precio de venta al público publicado por ANMAT.

⁸⁸ Schadendorf et al. 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.2014.56.273

⁸⁹ Disponible en <http://www.deis.msal.gov.ar/index.php/estadisticas-vitales/>

Tabla 3. Costos					
Genérico	Presentación	PVP ANMAT ¹	Ofe – ² rentes	Precios ³ Línea Base	Precios ⁴ USD
Nivolumab 40 mg	Frasco Ampolla	\$ 38.392,53	1	\$18.820,55	USD 501,35
Ipilimumab 50 mg	Frasco Ampolla	\$188.947,28	1	\$92.624,60	USD 2.467,36
Dacarbazina 200 mg	Frasco Ampolla	\$1.329,30	2	\$449,72	USD 11,98
Dabrafenib 50 mg	Frasco por 28 unid.	\$63.486,10	1	\$31.121,77	USD 829,03
Trametinib 2 mg	Frasco por 30 unid.	\$198.118,69	1	\$97.120,55	USD 2.587,12

1) Promedio de Precios de Venta al Público publicados en el VADEME de ANMAT para el mes de Febrero/2019. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>

2) Cantidad de Oferentes para el genérico y presentación disponible en VADEME ANMAT.

3) Precio Calculado según metodología del Banco de Drogas Oncológicas del Ministerio de Salud de La Nación

4) Equivalencias en dólares realizadas utilizando el promedio del tipo de cambio de referencia publicado por el Banco Central de la República Argentina para año 2019, disponible en: http://www.bcra.gob.ar/PublicacionesEstadisticas/Tipos_de_cambios.asp

El tratamiento de primera línea con Nivolumab, Dabrafenib y Trametinib continúa hasta progresión o toxicidad inaceptable con un límite máximo 2 años.

En el estado “progresión de la enfermedad” solo se tuvieron en cuenta tratamientos de alto costo (Agentes Anti-PD₁, CTLA₄, BRAFi y MEKi) y según la proporción de pacientes que se informaron en los ensayos clínicos CheckMate 066, CheckMate067y Combi-d.

Las utilidades asociadas a cada estado de salud se obtuvieron de la evaluación de las tecnologías sanitarias del NICE para Nivolumab en combinación con Ipilimumab (ID 848) basadas en el formulario EQ-5D del ensayo CheckMate 067 e incluyen pérdidas de utilidad por progresión de la enfermedad y tratamientos con altos perfiles de toxicidad.

Tabla 4. Utilidades	Valor	Distribución
Intercepto	0.4259(0.3787, 0.4732)	LogN(-0.85; 0,0568)
Línea Base EQ-5D	0.4765 (0.4239, 0.5292)	LogN(-0,74; 0,0566)
Des-utilidad Progresión	-0.03291(-0.04577, -0.02005)	LogN(-3,41; 0,2106)
Des-utilidad Nivolumab + Ipilimumab	-0.03373 (-0.06121, -0.00626)	LogN(-3,38; 0,5817)
Des-utilidad Ipilimumab	- 0.03136 (-0.0590, -0.00372)	LogN(-3,46; 0,7051)

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Se realizaron análisis de sensibilidad unidireccionales mediante la variación de los parámetros de los siguientes parámetros de entrada: costos de los diferentes medicamentos, utilidad del estado libre de progresión, utilidad del estado “enfermedad estable”, utilidad estado “progresión de la enfermedad” y tasas de descuento.

También se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico cambiando todos los parámetros del modelo al mismo tiempo. Para este propósito, se realizó una simulación de Monte Carlo con 1000 iteraciones de los parámetros de entrada, según las distribuciones de probabilidad definidas y se construyeron diagramas de dispersión de coste-efectividad y curvas de aceptabilidad a partir de los resultados obtenidos.

RESULTADOS

Los beneficios clínicos, medidos en términos de supervivencia global y sobrevida libre de progresión, simulados en el modelo fueron consistentes con los resultados de los ensayos clínicos y estudios de costo-efectividad disponibles a la fecha.

El costo y la efectividad de todos los tratamientos de primera línea incluidos para cada tipo de población de pacientes se enumeran en las tablas N°5 y N° 6. Si bien se detalla la estimación de costos y efectividad promedio de todos los esquemas de tratamiento evaluados, existen situaciones no relevantes para la práctica clínica habitual: Ipilimumab en primera línea independientemente de la mutación y dacarbazina en población BRAF Mutada.

Tabla N° 5: Resultados en caso base población Mutación BRAF No Mutada						
Estrategia	Costos	Costo Incremental	Años de Vida	Efectividad (AVAC)	(AVAC)	RCEI AVAC por
Nivolumab+ Ipilimumab versus Nivolumab						
Nivolumab + Ipilimumab	USD 85.682	USD 24.217	4,001	2,771	0,100	USD 241.817
Nivolumab	USD 61.465		3,818	2,671		
Nivolumab versus Ipilimumab						
Ipilimumab	USD 53.639	USD 7.826	2,802	1,961	0,710	USD 11.024
Nivolumab versus Dacarbazina						
Dacarbazina	USD 22.352	USD 39.113	1,893	1,347	1,325	USD 29.529
Ipilimumab versus Dacarbazina						
Dacarbazina	USD 22.352	USD 31.287	1,893	1,347	0,615	USD 50.903

Según nuestro modelo, en la población BRAF no mutada la utilización de Nivolumab monoterapia como primera línea de tratamiento del melanoma avanzado aporta un incremental de esperanza de vida ajustada por calidad de 16 meses en comparación con Dacarbazina a un costo adicional de USD 39.113. Mientras que la estrategia de tratamiento del régimen de combinación Nivolumab + Ipilimumab tiene como resultados menos de 2 meses de adicionales de calidad vida a un costo adicional de USD 24.217.

Tabla 6: Resultados en caso base población Mutación BRAF Mutada						
Estrategia	Costos	Costo Incremental	Años de Vida	Efectividad (AVAC)	(AVAC)	RCEI por AVAC
Nivolumab+ Ipilimumab versus Nivolumab						
Nivolumab + Ipilimumab	USD 110.613		4,817	3,325	0,395	USD 82.280
Nivolumab	USD 78.077	USD 32.536	4,187	2,930		
Nivolumab versus Ipilimumab						
Ipilimumab	USD 68.234	USD 9.843	3,176	2,224	0,706	USD 13.949
Nivolumab versus Dacarbazina						
Dacarbazina	USD 27.490	USD 50.587	1,272	0,938	1,992	USD 25.396
Ipilimumab versus Dacarbazina						
Dacarbazina	USD 27.490	USD 40.744	1,272	0,938	1,286	USD 31.675
Dabrafenib + Trametinib versus Dabrafenib						
Dabrafenib + Trametinib	USD 90.495	USD 38.485	3,306	2,263	0,374	USD 102.980
Dabrafenib	USD 52.010		2,659	1,890		
Dabrafenib versus Dacarbazina						
Dacarbazina	USD 22.352	USD 31.287	1,893	1,347	0,615	USD 50.903

En la población BRAF Mutada, los escenarios de comparación más relevantes incluyen los esquemas de combinación Anti-PD1+ Anti CTLA4 versus Anti-PD1 monoterapia y BRAFi+ MEKi versus BRAFi monoterapia. Ambos escenarios presentan un aumento en la esperanza de vida mayor a 4 meses pero con un costo adicional de USD 32.536, en inmunoterapia, y de USD 38.485 en el caso de la terapia dirigida contra la proteína BRAF y MEK.

La Organización Mundial de La Salud (OMS) (2001) estableció criterios para la comparación de los ratios de costo-efectividad incrementales, para países con escasa experiencia en estudios de costo-efectividad, que estipula que una estrategia sanitaria es considerada altamente costo-efectiva si el costo por AVAC adicional es menor al PIB per cápita de dicho país, sólo costo-efectiva si se encuentra comprendida entre 1 a 3 veces el PIB per cápita, y será considerada no costo-efectiva si tal ratio es mayor a 3 veces el PIB per cápita.

Considerando el criterio de la OMS y el PBI per cápita para Argentina para el año 2018 de USD 11.860⁹⁰, el análisis de sensibilidad probabilístico demostró una probabilidad cercana al 90 % para que Nivolumab como Dabrafenib sean una estrategia costo efectiva en comparación con dacarbazina en un umbral de 3 PBI per cápita. Por su parte el régimen de combinación Anti PD1+ Anti CTLA4 versus monoterapia Anti PD1 tiene una probabilidad nula de ser una estrategia costo efectiva en la población BRAF no mutada.

En los pacientes que presentan mutaciones en el gen BRAF, los escenarios anti PD1+ anti CTLA4 versus anti PD1 y BRAFi + MEKi vs BRAFi tienen probabilidades no nulas de costo efectividad en umbrales mayores a 5 PBI per cápita. En ambos escenarios las variables de mayor impacto en la sensibilidad de las RCEI son el precio de Ipilimumab y Trametinib.

⁹⁰ Estimación a partir de la información publicada por INDEC para el Producto Interno Bruto, por categoría de tabulación a precios de corrientes año 2018 y el Centro de Economía Internacional del Ministerio de Relaciones Exteriores y Culto de Argentina.

GRÁFICO: COSTO Y EFECTIVIDAD (AVAC) PROMEDIO POBLACIÓN BRAF NO MUTADA

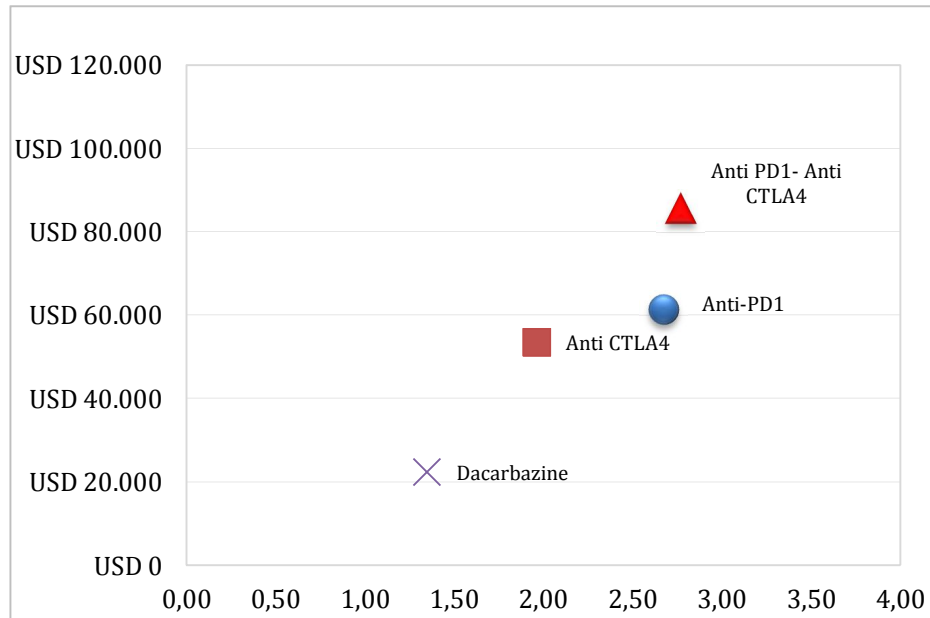
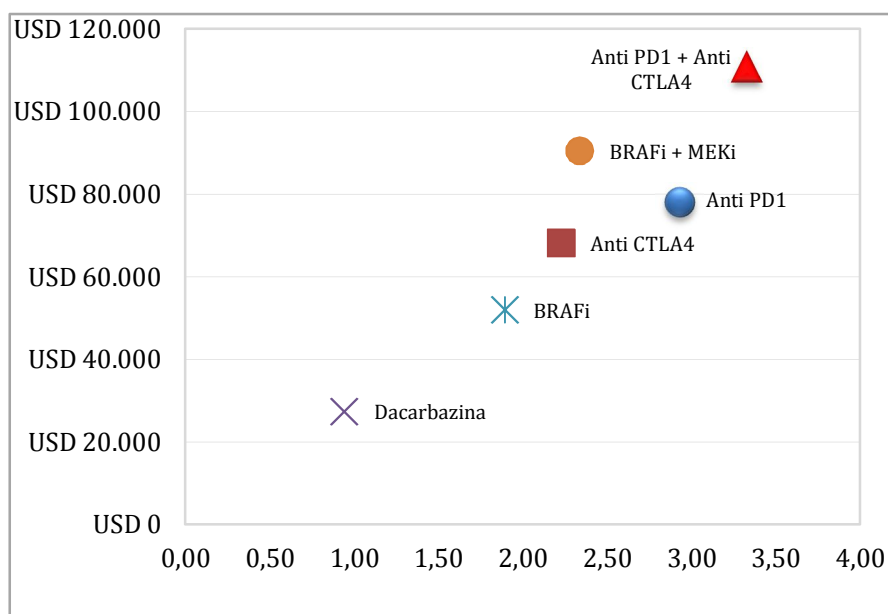


GRÁFICO: COSTO Y EFECTIVIDAD (AVAC) PROMEDIO POBLACIÓN BRAF MUTADA



DISCUSIÓN

La presente evaluación económica tiene el objetivo de analizar la relación de costo efectividad de nuevas clases de fármacos en el tratamiento del melanoma avanzado en el contexto del sistema público de salud de Argentina.

A pesar de las nuevas opciones de tratamiento, existen provincias donde la dacarbazina es la única terapia disponible para paciente con cobertura pública de salud y diagnóstico de melanoma avanzado sin una mutación BRAF.

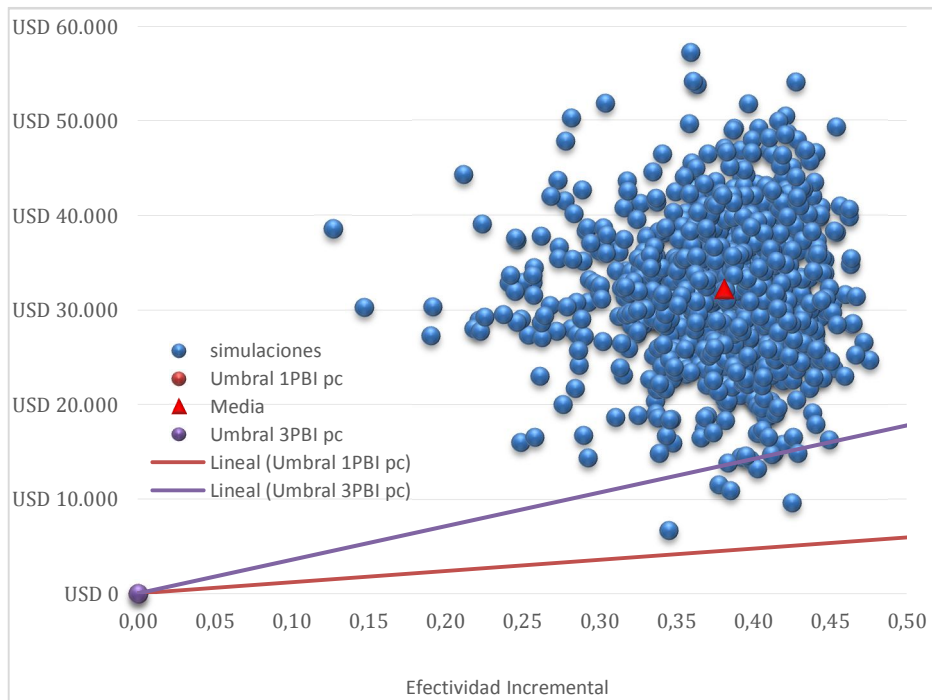
En el modelo presentado precedentemente se demostró que la utilización de Nivolumab monoterapia en la primera línea del melanoma avanzado BRAF no mutado aporta un incremental de esperanza de vida ajustada por calidad de 16 meses en comparación con dacarbazina y podría ser una estrategia costo efectiva en un umbral de disposición a pagar de 3 PBI per cápita. Por su parte, la utilización del régimen de combinación Nivolumab más Ipilimumab, en la misma población, tienen una probabilidad nula de aceptarse como una estrategia costo efectiva.

En los pacientes BRAF mutado los regímenes de combinación anti PD1 más anti CTLA4 y BRAFi más MEKi son estrategias no costo efectivas en los umbrales definidos por la OMS, el precio de Ipilimumab y Trametinib son las variables de mayor impacto en el RCEI.

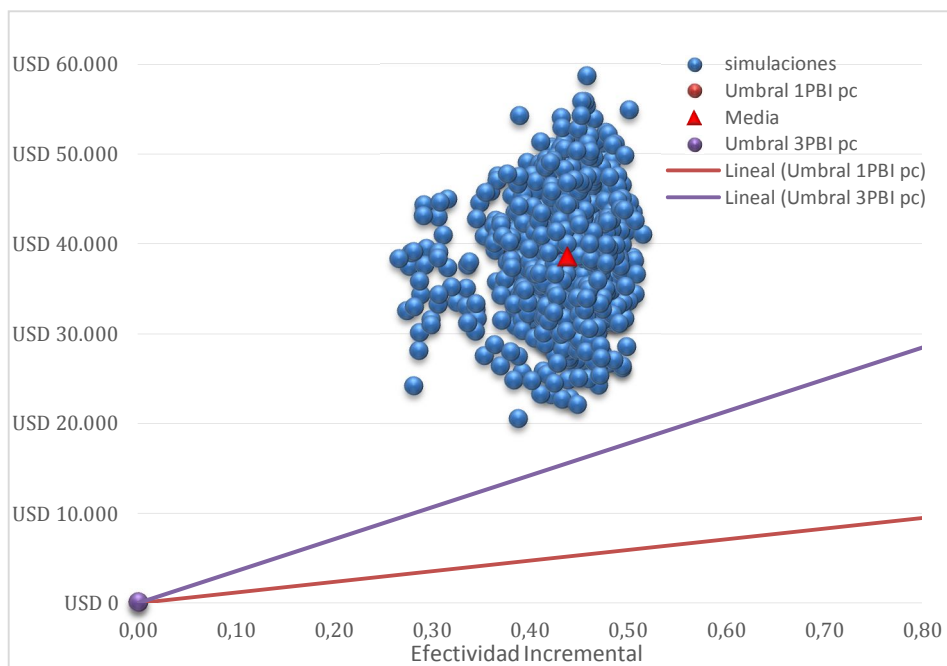
Es importante destacar que nuestro modelo tiene limitaciones relacionadas con la incertidumbre sobre la duración del tratamiento con Nivolumab en primera línea, el tipo y duración de tratamientos posteriores a la progresión de la enfermedad y la distorsión en precios nominales y relativos que pueden generar los periodos de inestabilidad cambiaria.

Por último, no existe consenso y experiencia en el país sobre la definición de los umbrales de costo efectividad ni en la medición de preferencias según estado de salud. Si bien en nuestro modelo se siguen las recomendaciones de la Comisión sobre Macroeconomía y Salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para establecer un marco de referencia para los RCEI, la utilización del PBI per cápita nacional puede inducir a errores significativos producto de la fragmentación del sistema de salud nacional y las inequidades en el producto bruto geográfico entre las distintas provincias del país.

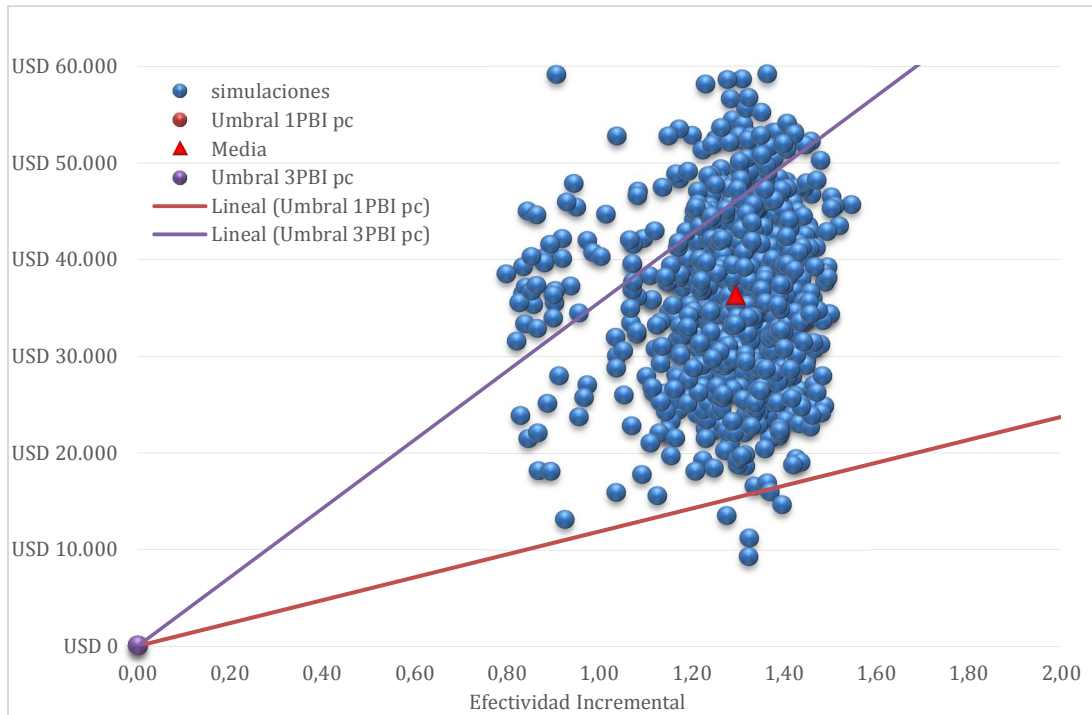
**GRÁFICO: COSTO INCREMENTAL Y EFECTIVIDAD (AVAC) INCREMENTAL
BRAF MUTADA – NIVO + IPI VS NIVO**



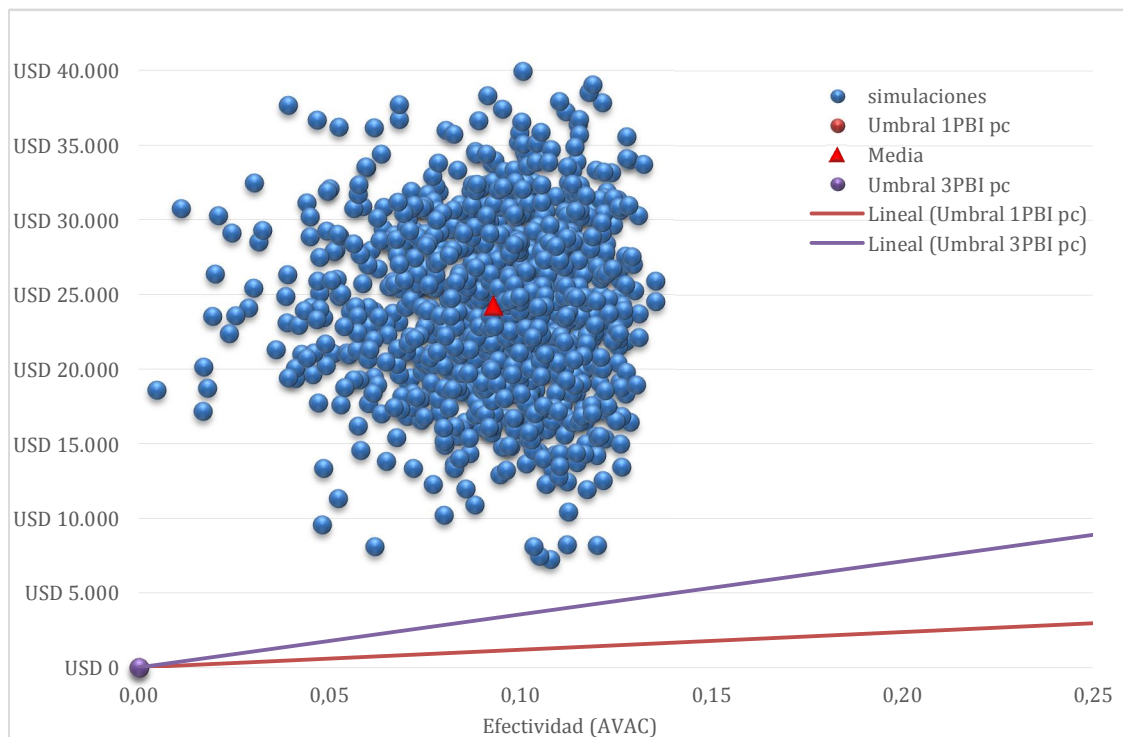
**GRÁFICO: COSTO INCREMENTAL Y EFECTIVIDAD (AVAC) INCREMENTAL
BRAF MUTADA – DABRA + TRAME VS DABRA**



BRAF NO MUTADA – NIVO VS DACARBAZINA
GRÁFICO: COSTO INCREMENTAL Y EFECTIVIDAD (AVAC) INCREMENTAL



BRAF NO MUTADA – NIVO + IPI VS NIVO



REUNIÓN DE CONSENSO MELANOMA CUTÁNEO 2018

METODOLOGÍA

Se planificó la reunión de consenso sobre terapias de alto costo en melanoma metastásico en el Instituto Nacional del Cáncer, cuyo objetivo fue plantear los temas de controversia, generar un espacio de discusión y retroalimentación, y lograr un consenso final.

Con esta meta se decidió implementar un proceso Delphi, que es un método que trata de lograr consenso a través de la opinión de los participantes seleccionados. El grupo coordinador del INC diseñó un cuestionario con preguntas sobre la temática en cuestión. Luego seleccionó participantes de acuerdo a los siguientes criterios: oncólogos clínicos representantes de diversos puntos geográficos del país del ámbito público y privado; representantes de Sociedades médicas de Oncología; entidades del Ministerio de Salud: ANMAT, Banco Nacional de Drogas; expertos dedicados a la gestión en salud y un representante relacionado a una ONG de pacientes oncológicos.

El total elegido fue de 24, de los cuales 15 (62,5%) aceptaron participar del proceso. Se planificó una ronda de preguntas electrónica. El grupo coordinador analizó las respuestas anónimas del panel, volcando en forma gráfica los resultados cuantitativos y recogiendo los datos cualitativos de sus opiniones. El objetivo del cuestionario era conocer la opinión de los encuestados basados en su práctica clínica habitual.

En la primera ronda que constó de 8 preguntas, se plantearon distintos escenarios clínicos para arribar al algoritmo terapéutico. Se empleó como modelo el algoritmo publicado en la edición anterior de la guía, el cual fue confeccionado consensuando con los participantes en las distintas instancias de tratamiento para la enfermedad metastásica. Hubo acuerdo en la mayoría de los puntos planteados durante la ronda electrónica, por lo cual se discutieron directamente los resultados en la reunión presencial sin requerir una segunda ronda.

Las preguntas contaban con múltiples opciones, las cuales podrían ser elegidas una o más de una por lo cual los porcentajes en los resultados pueden reflejar más del 100%.

La reunión se llevó a cabo en el Instituto Nacional del Cáncer el día 12/12/18 y estuvo estructurada de la siguiente manera:

1. Introducción explicando la metodología empleada para desarrollar la síntesis de evidencia, recomendaciones con metodología GRADE y consenso Delphi
2. Discusión de la evidencia en relación a las drogas de estudio y sus puntos de controversia
3. Presentación de los resultados del método Delphi (Los resultados fueron expuestos en gráficos para facilitar el intercambio).
4. Conclusiones finales y cierre de la reunión: se llegó a acuerdo en los puntos de controversia planteados y se confeccionó el algoritmo terapéutico propuesto.

INTRODUCCIÓN

Durante la reunión presencial han surgido las siguientes consideraciones generales a tener en cuenta con respecto al abordaje y tratamiento de los pacientes con melanoma metastásico por parte del panel participante:

. Dada la complejidad del abordaje del tratamiento de estos pacientes, es deseable que el mismo se efectúe en centros de alto volumen o en aquellos en donde se cuente con un comité multidisciplinario conformado para la toma de decisiones de tratamiento y eventual manejo adecuado de toxicidades de nuevas moléculas.

Se propicia la conformación de redes, participación en plataformas de telemedicina tanto para llevar a cabo ateneos y para formación continua.

. Se remarcó la importancia de contar con ensayos clínicos aleatorizados para el ingreso de pacientes con melanoma metastásico, sobre todo en las instancias en donde no se cuenta con opciones terapéuticas disponibles.

. Al momento de seleccionar pacientes para una terapia con inhibidores PD1, se debe tener en cuenta estado general del paciente y comorbilidades. Se recomienda el tratamiento exclusivamente en aquellos pacientes en buen estado general, con ECOG 0-1.

Existe incertidumbre sobre el impacto de las terapias, independientemente del tratamiento seleccionado en aquellos pacientes con ECOG 2.

. No existe evidencia suficiente para la recomendación de tratamiento de re inducción con inmunoterapia.

. No se cuenta al momento con resultados de ensayos clínicos de estrategias de secuenciación de tratamiento (ensayos en curso), por lo cual con los datos de evidencia actual disponible existe incertidumbre sobre la secuencia óptima de terapias.

. Desde la perspectiva de la representación de pacientes/ONG, se remarcó que es necesario el trabajo conjunto en la mejora de la disponibilidad y accesibilidad de los pacientes a tecnologías innovadoras enfocadas en el valor, así como en la mejora sustancial en tiempos de acceso a las mismas y asegurar la continuidad de los tratamientos, el manejo adecuado y oportuno de las toxicidades derivadas de los mismos y ampliar la disponibilidad de ingreso a ensayos clínicos.

. Como áreas de controversia a incorporar a futuro en próximos documentos se incluyen: terapia adyuvante, el tratamiento del melanoma ocular, melanoma de mucosas y acrolentiginoso, y el manejo de pacientes con metástasis cerebrales.

Se incluye en anexo el informe de evaluación económica efectuado.

PACIENTES CON MUTACION BRAF

Paciente BRAF (+) con melanoma cutáneo avanzado irresecable (Estadio III) o metastásico (Estadio IV) asintomático o con pocos síntomas, bajo volumen de enfermedad, LDH normal, performance status 0-1 ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas usted indicaría en 1ª línea?. Indique la/s opciones que son de preferencia en su práctica habitual.

IBRAF+IMEK 50%

IBRAF 8%

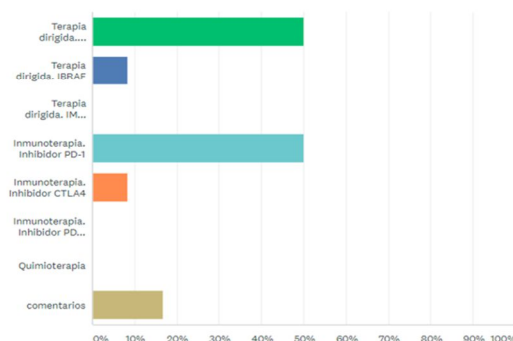
IMEK: Trametinib 0%

Inhibidor PD-1 50%

Inhibidor CTLA4 0%

Inhibidor PD-1(Nivolumab) +Inhibidor CTLA4 0%

-Quimioterapia 0%



Son opciones aceptables de tratamiento tanto la combinación BRAFi+MEKi como Anti- PD1 (ambas votadas en un 50%), teniendo preferencia por esta última opción en un escenario en donde la tasa de respuesta no es prioritaria al momento de seleccionar el tratamiento.

Si el paciente descrito en la pregunta 1 progresa a la terapia seleccionada previamente y persiste con ECOG 0-1 ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas usted indicaría, en función de su práctica diaria?. Indique una sola opción.

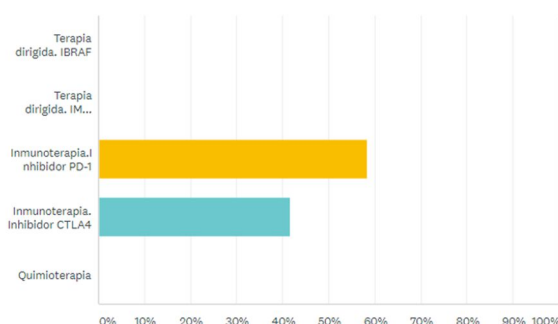
IBRAF 0%

IMEK: Trametinib 0%

Inhibidor PD-1 58,33%

Inhibidor CTLA4 41,67%

Quimioterapia 0%



Como comentario del panel se mencionó que existe una brecha de evidencia en esta instancia para la combinación BRAFi+MEKi, y que probablemente no se cuente con nuevos ensayos clínicos. Por tal motivo en la práctica habitual suelen extrapolarse los resultados obtenidos en la primera línea.

1. Se planteó en primer lugar, cuál es el tratamiento de elección de primera línea pacientes con mutación BRAF, sin compromiso visceral sintomático, buen PS y bajo volumen de enfermedad.

Como comentario del panel, se remarcó que este escenario es poco frecuente en la práctica habitual.

En primera instancia debe considerarse el tratamiento de la enfermedad metastásica de sitio único u oligometastásica con cirugía.

2. En este caso se consultó la opción de tratamiento ante la progresión en el escenario planteado previamente.

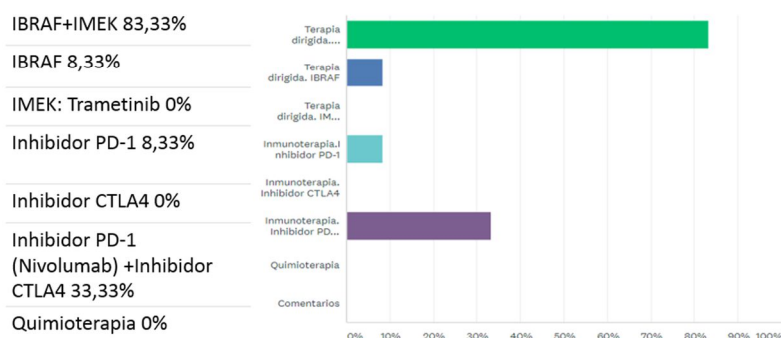
La opción más seleccionada fue un Anti-PD1 (58%), seguido de un agente Anti- CTLA4 (41%).

La evidencia del uso de la terapia Anti-PD1 en pacientes progresados a una terapia dirigida BRAFi+MEKi es de baja calidad.

Existe evidencia de baja calidad para considerar como opción de

Por lo expuesto previamente, se acordó que la opción o secuencia más aceptable en estos pacientes es el tratamiento en primera línea con un Anti-PD₁, seguido en la progresión por un Anti-CTLA₄.

Paciente BRAF (+) con melanoma cutáneo avanzado irreseccable (Estadio III) o metastásico (Estadio IV) SINTOMÁTICO o con ALTO volumen de enfermedad y un performance status 0-1 ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas usted indicaría en 1ra línea?, Indique la/s opciones que son de preferencia en su práctica habitual.

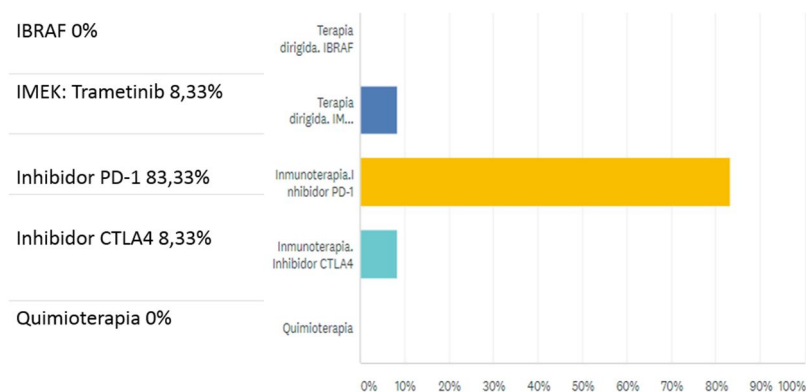


3. La opción de tratamiento más seleccionada en este escenario clínico fue la combinación BRAFi+MEKi en un 83%, seguido de la combinación Anti-PD₁+Anti-CTLA₄ en un 33%.

Se remarcó que este subgrupo de pacientes tiene mal pronóstico, estableciendo una diferencia entre pacientes sintomáticos con enfermedad de alto volumen y aquellos con compromiso de órganos vitales y rápida progresión.

Se debe considerar el tratamiento en aquellos pacientes con una expectativa de vida mayor a 3 meses.

Si el paciente descrito en la pregunta 3 progresa a la terapia seleccionada previamente y persiste con ECOG 0-1 ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas usted indicaría, en función de su práctica diaria?

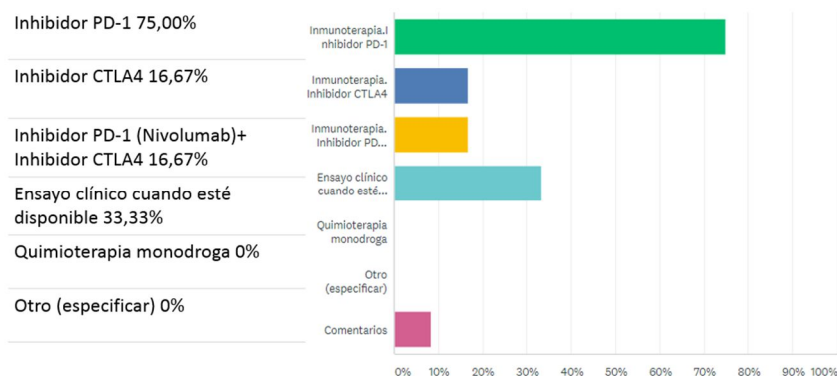


4. En el caso de presentar progresión, la opción seleccionada fue un Anti- PD₁ en un 83%

En esta instancia nuevamente se hicieron comentarios sobre la indicación de la combinación BRAFi+MEKi, basados en una baja calidad de evidencia.

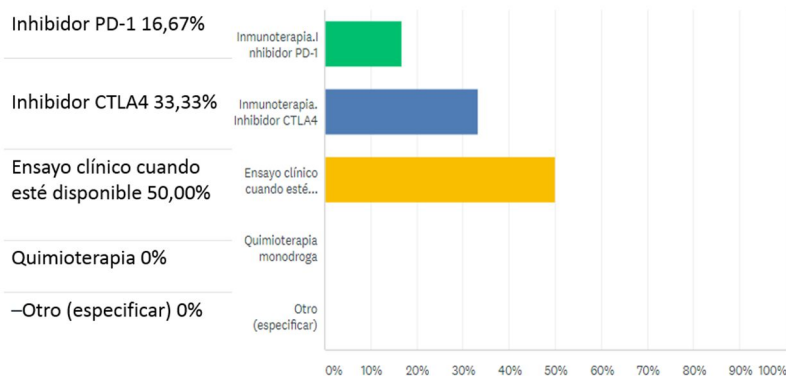
PACIENTES SIN MUTACIÓN BRAF

Paciente BRAF (-) con melanoma cutáneo avanzado irresecable (Estadio III) o metastásico (Estadio IV) asintomático o con pocos síntomas, bajo volumen de enfermedad y un performance status 0-1
¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas usted indicaría, en función de su práctica diaria en 1ª línea? Indique la/s opciones que son de preferencia en su práctica habitual.



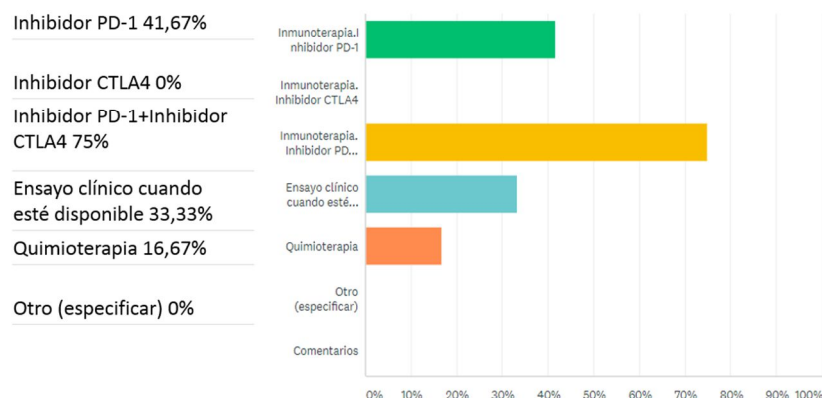
5. En un paciente con enfermedad de bajo volumen, sin rápida progresión y oligosintomática, se llegó a acuerdo (75%), que un Anti-PD₁ es la opción de preferencia en este escenario, seguido de la opción de ingreso a un ensayo clínico (33%).

Si el paciente descrito en la pregunta 5 progresa a la terapia seleccionada previamente y persiste con ECOG 0-1 ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas usted indicaría, en función de su práctica diaria?. Indique una sola opción.



6. Ante la progresión en este mismo escenario, la opción de tratamiento elegida fue un Anti-CTLA₄ (33%) en caso de no contar con un ensayo clínico disponible (opción de preferencia).

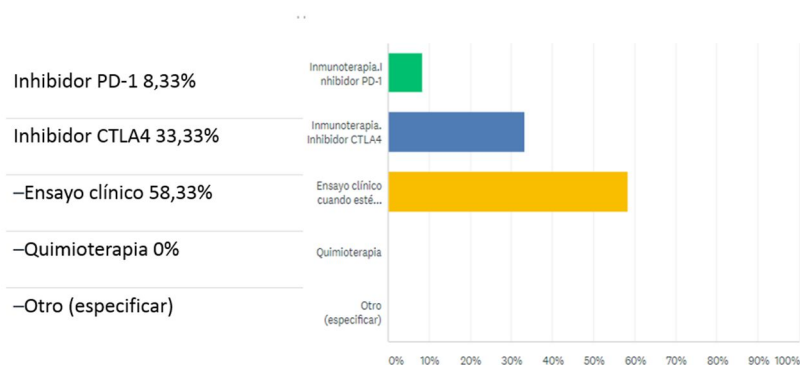
Paciente BRAF (-) con melanoma cutáneo avanzado irreseccable (Estadio III) o metastásico (Estadio IV) SINTOMÁTICO o con ALTO bajo volumen de enfermedad y un performance status 0-1 ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas usted indicaría, en función de su práctica diaria en 1ª línea?



Se remarcó la importancia de la decisión informada y discusión con el paciente sobre este aspecto del tratamiento.

Por tal motivo se acordó que esta opción terapéutica es válida en pacientes con acceso a centros de alta complejidad y experiencia en el manejo y tratamiento de estos eventos adversos.

Si el paciente descrito en la pregunta 7 progresa a la terapia seleccionada previamente y persiste con ECOG 0-1 ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas usted indicaría, en función de su práctica diaria?. Indique una sola opción



7. En el escenario de alto volumen de enfermedad, sintomático la opción más seleccionada con un 75% fue la combinación de Anti-PD1+ Anti-CTLA4, seguido del tratamiento con Anti-PD1 (monoterapia) en un 41%.

En esta instancia, es importante destacar como dato de la práctica clínica que esta combinación tiene una elevada toxicidad, severa y de presentación precoz, asociado a un número considerable de muertes tóxicas.

8. En este mismo escenario, ante la progresión se prioriza el ingreso a un ensayo clínico (opción más votada con un 58%).

Se acordó que teniendo en cuenta que la terapia Anti- PD1 en primera línea constituye una mejor opción, el tratamiento con un Anti- CTLA4 (seleccionado en un 33%) puede ser considerado como opción en segunda línea.

GLOSARIO

ACV: Accidente Cerebro Vascular.

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

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

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

ES: Estadísticamente significativo

FAL: Fosfatasa Alcalina sérica

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

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

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

SRE: Evento relacionado al esqueleto, definidas como radioterapia o cirugía óseas con el fin de tratar o prevenir fracturas patológicas, fractura patológica, compresión medular.

SV: sobrevida

SVG: Sobrevida global

SLP: Sobrevida libre de progresión

TEM: tasa estimada media

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

VVP: Valor Predictivo Positivo

ANEXOS

1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

TERMINOS MESH

("Melanoma"[Mesh]) AND "Vemurafenib"[Mesh]

("Melanoma"[Mesh]) AND "Dabrafenib" [Supplementary Concept]

("Melanoma"[Mesh]) AND "Trametinib" [Supplementary Concept]

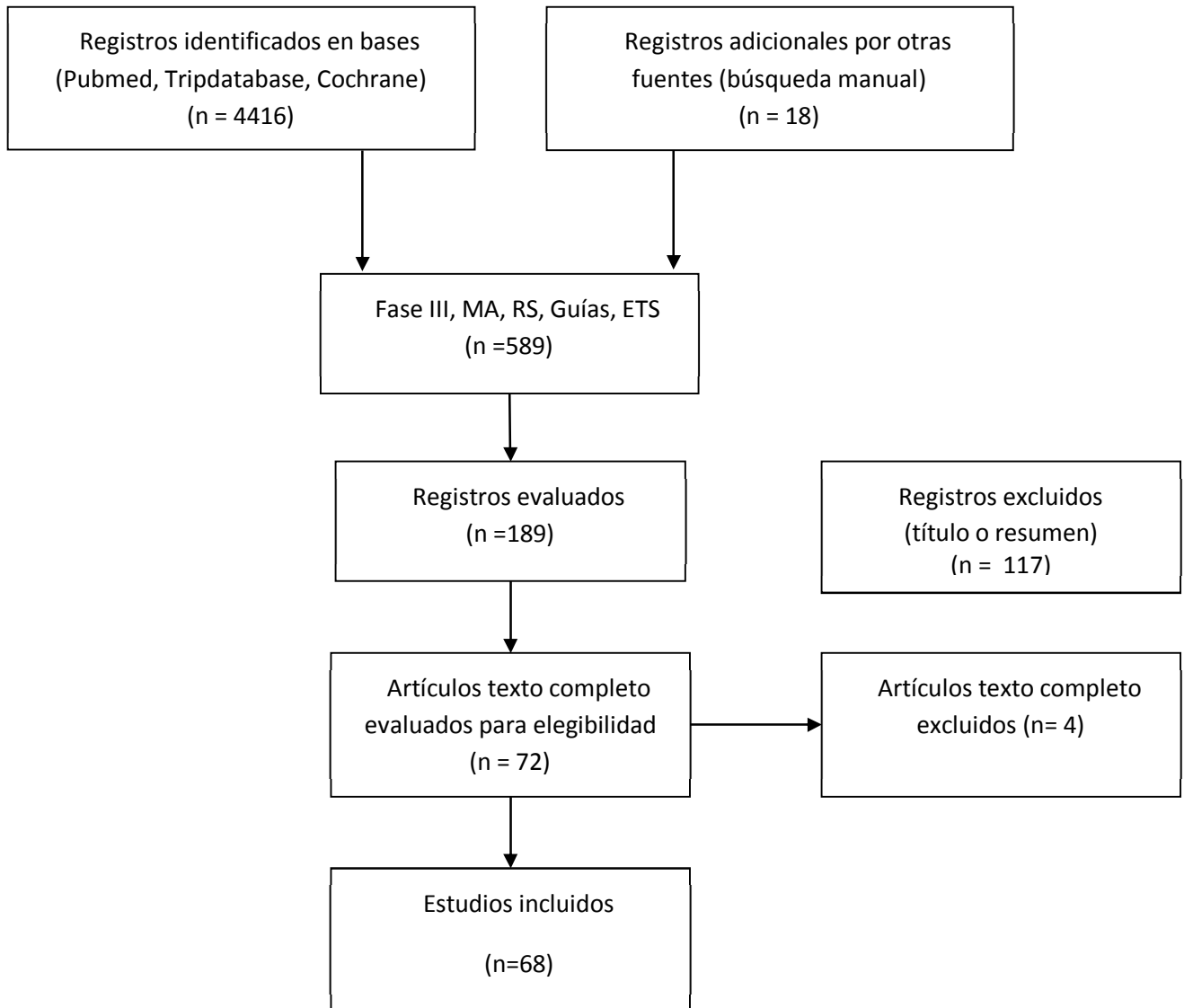
("Melanoma"[Mesh]) AND "GDC-0973" [Supplementary Concept]

("Melanoma"[Mesh]) AND "Ipilimumab"[Mesh]

("Melanoma"[Mesh]) AND "Nivolumab"[Mesh]

("Melanoma"[Mesh]) AND "Pembrolizumab" [Supplementary Concept]

PRISMA



2. ESTUDIOS INCLUIDOS. RIESGO DE SESGO (RESUMEN)

BREAK-3

Métodos	ECA fase III, abierto, multicéntrico
Participantes	Melanoma metastásico sin tratamiento previo con mutación BRAF V600, con enfermedad medible, Mediana de edad 53.5 vs. 51.6. Mujeres (%): 40 vs. 41. ECOG 0/≥1/desconocido (%): 70/25/5 vs. 66/33/1 N= 250
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib 150 mg dos veces al día (N = 187); • Dacarbazina 1000 mg/m² de superficie corporal por infusión EV cada 3 sem (N = 63).
Desenlaces	SVG, SLP, TRO, toxicidad
Publicación	Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet (London, England) 2012;380(9839):358-65. [PubMed: 22735384]
Notas	Entrecruzamiento a Dabrafenib permitido Calidad de vida: Dabrafenib tuvo beneficios funcionales y sintomáticos comparados con dacarbazina (Grob 2014) Mediana de seguimiento: 10.5 meses MTS cerebrales inactivas Cierre: junio 2012 y diciembre 2012 para SVG SLP: 6.7 (5.0-6.9) vs 2.9 (1.7-4.9) meses. HR 0.35 IC95% (0.20-0.61) SVG: 20.0 (16.7-24.2) vs 15.6 (11.9-21.2) meses. HR 0.82 IC95% (0.57-1.18)

Riesgo de Sesgo

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	Asignación asignada centralmente, computarizada, interactiva, sistema de respuesta activada por voz del tratamiento del paciente
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	Asignación asignada centralmente, computarizada, interactiva, sistema de respuesta activada por voz del tratamiento del paciente
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo	Abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo	Comité independiente evaluador
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	No detectado
Reporte selectivo	Bajo riesgo	No detectado
Otros	Bajo riesgo	No detectado

BRIM-3

Métodos	ECA fase III, abierto, multicéntrico
Participantes	Melanoma metastásico con mutaciones BRAF V600E y V600K
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Vemurafenib 960 mg dos veces al día vía oral (N = 337); • Dacarbazina 1000 mg/m² EV cada 3 sem (N = 338)
Desenlaces	SVG, SLP, TRO, toxicidad
Publicación	McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. The Lancet. Oncology 2014;15(3):323-32. [PubMed: 24508103]
Notas	<p>Entrecruzamiento a Vemurafenib luego de progresión</p> <p>Mediana de seguimiento: 12 meses</p> <p>MTS cerebrales excluidas si activas o tratamiento en los 3 meses previos</p> <p>SVG: 13.6 (12.0-15.2) meses vs 9.7 (7.9-12.8). HR: 0.70 IC95% (0.57-0.87)</p> <p>SLP: 6.9 (6.1-7.0) vs 1.6 (1.6-2.1). HR 0.38 IC95% (0.32-0.46)</p> <p>TRO: 57% vs 9%</p>

Riesgo de Sesgo

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	Los pacientes fueron asignados al azar utilizando un sistema de reconocimiento de voz interactivo
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Alto riesgo	Pacientes e investigadores conocían la asignación del tratamiento.
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo	Abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Alto riesgo	Abierto
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	No detectado
Reporte selectivo	Riesgo incierto	Desenlaces secundarios no reportados (futuras publicaciones)
Otros	Bajo riesgo	No detectado

CHECKMATE-037

Métodos	ECA, fase III, abierto
Participantes	Melanoma metastásico, con tratamiento previo n=405 Criterios de inclusión: Hombres y mujeres ≥ 18 años de edad. ECOG 0-1. Etapa III confirmada histológicamente (no resecable) / melanoma en etapa IV. Enfermedad medible. Progresión durante o después de al menos 1 (V600 Wildtype) o al menos 2 (mutación V600 positiva) regímenes de tratamiento previo Criterio de exclusión: Metástasis cerebrales activas o metástasis leptomeníngicas. Melanoma ocular Terapia previa con anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-PD-L2 Edad: 59.2 (13.59), sexo F 35.6%
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab 3 mg/kg cada 2 sem (N = 272); • QT elegida por el investigador: Dacarbazina 1000 mg/m² cada 3 sem o paclitaxel 175 mg/m² combinado con carboplatino AUC 6 cada 3 sem (N = 133).
Desenlaces	TRO, toxicidad
Publicación	Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet. Oncology 2015;16(4):375-84. [PubMed: 25795410]
Notas	Entrecruzamiento: no permitido. Calidad de vida: no investigada. Participantes con metástasis activas en el cerebro: excluidos Mediana de seguimiento: 8 meses. Resultados: TRO: 27.2 (22.0 - 32.9) vs 9.8 (5.3 - 16.1) SVG: 15.74 (12.88 - 19.88) vs 14.39 (11.66 - 18.17). HR: 0.95 (0.73-1.24) SLP: 3.12 (2.33 - 3.52) vs 3.65 (2.30 - 5.29). HR: 1.03 (0.78-1.36)

Riesgo de Sesgo

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	Aleatorización por bloques permutados de tamaño 6 en cada estrato
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	Utilizando un sistema de respuesta de voz interactiva
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo	Abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo	Evaluadores enmascarados
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	Datos perdidos balanceados entre grupo
Reporte selectivo	Bajo riesgo	No detectado
Otros	Bajo riesgo	No detectado

CHECKMATE-066

Métodos	ECA fase III, doble ciego, multicéntrico
Participantes	Melanoma metastásico sin mutación BRAF n= 418 Criterios de inclusión: Hombres y mujeres mayores de 18 años. ECOG 0 o 1 Melanoma en estadio III o estadio IV sin tratamiento y confirmado histológicamente. BRAF V600 mutados, indeterminado o desconocido Criterio de exclusión: Metástasis cerebrales activas o metástasis leptomeningeas. Melanoma ocular Cualquier enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada. Edad: 62.7 años (sd: 12.83); sexo F: 41.1%
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab 3 mg/kg EV cada 2 sem y placebo cada 3 sem (N = 210) • Dacarbazina 1000 mg/m² IV cada 3 semanas y placebo cada 2 semanas (N = 208)
Desenlaces	SVG, SLP, TRO, toxicidad
Publicación	Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. New England Journal of Medicine 2015; 372(4):320-30. Ascierto PA et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. JAMA Oncol. 2018 Oct 25. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4514.
Notas	Entrecruzamiento: no permitido. Calidad de vida: no investigada. Participantes con metástasis activas en el cerebro: excluidos Mediana de seguimiento: 9 meses. SVG: mediana Nivo: 37.5 (25.5-NA); DTIC: 11.2 meses (9.6-13.0) Tasa de supervivencia al año: 72.9 (65.5-78.9) vs 42.1 (33.0-50.9) SLP: 5.06 (3.48 - 10.81) vs 2.17 (2.10 -2.40). HR 0.43 (0.34-0.56) TRO: 40% (33.3-47) vs 13.9 (9.5-19.4)

Riesgo de Sesgo

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	Central
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	Aleatorización central, multicéntrico
Ciego de participantes y personal	Bajo riesgo	Doble ciego
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo	Doble ciego
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	Datos perdidos balanceados entre grupos
Reporte selectivo	Bajo riesgo	No hay diferencias entre el protocolo y el informe publicado
Otros	Bajo riesgo	Entrecruzamiento: no permitido.

CHECKMATE-067

Métodos	ECA fase III, doble ciego, multicéntrico
Participantes	Melanoma metastásico n=945 Criterios de inclusión: Melanoma en estadio III confirmado histológicamente (no resecable) o en estadio IV. Sin tratamiento previo. Enfermedad medible. ECOG 0 o 1 Criterio de exclusión: Metástasis cerebrales activas o metástasis leptomeningeas. Melanoma ocular Sujetos con enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada. Sujetos con una afección que requiera tratamiento sistémico con corticosteroides (> 10 mg equivalentes diarios de prednisona) u otros medicamentos inmunosupresores dentro de los 14 días del tratamiento Tratamiento previo con un receptor de muerte anti-programado-1 (PD-1), un ligando-1 anti-programado de muerte-1 (PD-L1), anti-PD-L2, o antígeno-4 asociado a linfocitos T anti-citotóxico (anti -CTLA-4) anticuerpo Edad: 59.6 (13.69); sexo F 35.4%;
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab 3 mg/kg EV cada 3 sem + placebo (N = 316); • Nivolumab 1 mg/kg EV cada 3 sem + Ipilimumab 3 mg/kg EV cada 3 sem por 4 dosis, seguido de Nivolumab 3 mg/kg EV cada 2 sem (N = 314); • Ipilimumab 3 mg/kg EV cada 3 sem por 4 dosis + placebo (N = 315).
Desenlaces	SLP, TRO, toxicidad
Publicación	<p>Hodi FS et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year Desenlaces of a multicentre, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2018 Oct 18. pii: S1470-2045(18)30700-9. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9. [Epub ahead of print]</p> <p>Wolchok JD et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Oct 5;377(14):1345-1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684. Epub 2017 Sep 11.</p> <p>Long GV et al. Nivolumab for Patients With Advanced Melanoma Treated Beyond Progression: Analysis of 2 Phase 3 Clinical Trials. <i>JAMA Oncol.</i> 2017 Nov 1;3(11):1511-1519. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1588.</p> <p>Schadendorf D et al. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. <i>Eur J Cancer.</i> 2017 Sep;82:80-91. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.031. Epub 2017 Jun 23.</p> <p>Larkin J et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Jul 2;373(1):23-34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030. Epub 2015 May 31.</p>

Notas	<p>entrecruzamiento no permitido</p> <p>MTS cerebrales excluidas</p> <p>Seguimiento mediana de más de 9 meses</p> <p>Resultados: (N; N+i; I)</p> <p>SLP: 6.87(4.34 - 9.46) vs 11.50(8.90 - 16.72) vs 2.89 (2.79 -3.42)</p> <p>N vs I: HR 0.57 (0.43-0.76)</p> <p>N+I vs I: HR 0.42 (0.31-0.57)</p> <p>SVG: mediana</p> <p>NA (29.08 - NA) vs NA vs 19.98 (170.8-24.61)</p> <p>N vs i: HR 0.63 (0.50-0.78)</p> <p>N+i vs I: HR 0.55 (0.42-0.72)</p> <p>Tasa de supervivencia a 2 años: 0.59 (0.53-0.64) vs 0.64 (0.59-0.69) vs 0.45 (0.39-0.50)</p> <p>TRO: 43.7 (38.1-49.3) vs 57.6 (52.0-63.2) vs 19.0 (14.9 -23.8)</p>
--------------	--

Riesgo de Sesgo

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	Aleatorización central en estudio multicéntrico
Ciego de participantes y personal	Bajo riesgo	Participante, médico, investigador, asesor de resultados
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo	Participante, médico, investigador, asesor de resultados
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	No detectado
Reporte selectivo	Bajo riesgo	No detectado
Otros	Bajo riesgo	No detectado

CHECKMATE-069

Métodos	Fase II, doble ciego
Participantes	Melanoma metastásico sin tratamiento previo n=142 Criterios de inclusión: ECOG 0 o 1, Melanoma en estadio III o estadio IV no confirmado histológicamente, Sin terapia sistémica previa Criterios de exclusión: Metástasis cerebrales activas o metástasis leptomeníngeas. Melanoma ocular Pacientes con enfermedad autoinmune activa, conocida o sospechada. Aquellos con vitiligo, diabetes mellitus tipo I, hipotiroidismo residual debido a una afección autoinmune que solo requiere reemplazo hormonal, psoriasis que no requiere tratamiento sistémico o afecciones que no se espera que se repitan en ausencia de un desencadenante externo pueden inscribirse. Edad: 63.7 (10.74), sexo F.: 33.1%
Intervenciones	• Nivolumab 1 mg/kg cada 3 sem + ipilimumab 3 mg/kg cada 3 sem por 4 ciclos, seguidos de nivolumab 3 mg/kg cada 2 sem desde 3 ciclo (N = 95); • Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 sem por 4 ciclos, seguidos de placebo cada 2 sem desde 3 ciclo (N = 47).
Desenlaces	SLP, TRO, toxicidad
Publicación	Hodi FS, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival Desenlaces in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Nov;17(11):1558-1568. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30366-7. Epub 2016 Sep 9. Postow MA et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med. 2015 May 21;372(21):2006-17. doi: 10.1056/NEJMoa1414428. Epub 2015 Apr 20.
Notas	Entrecruzamiento: permitido en la progresión Mediana de seguimiento más de 11 meses MTS cerebrales activas: excluidos Resultados: TRO: 55.8(45.2 - 66.0) vs 8.5(2.4 - 20.4) SLP: 8.57 (7.03 - NA) vs 3.73 (2.76 -5.13). HR: 0.38 (0.23-0.63).

Riesgo de Sesgo

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	
Ciego de participantes y personal	Bajo riesgo	
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo	
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	
Reporte selectivo	Bajo riesgo	
Otros	Bajo riesgo	

coBRIM

Métodos	ECA fase III, abierto, multicéntrico
Participantes	Melanoma metastásico con mutaciones BRAF V600 n=495
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Vemurafenib 960 mg dos veces al día vía oral + placebo (N = 248); • Vemurafenib 960 mg dos veces al día vía oral + cobimetinib 60 mg una vez al día por 21 días (N = 247).
Desenlaces	SVG, SLP, TRO, toxicidad
Publicación	<p>Ascierto PA et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Sep;17(9):1248-60. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X. Epub 2016 Jul 30.</p> <p>Larkin J et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. <i>N Engl J Med.</i> 2014 Nov 13;371(20):1867-76. doi: 10.1056/NEJMoa1408868. Epub 2014 Sep 29.</p>
Notas	<p>entrecruzamiento no permitido</p> <p>MTS cerebrales inactivas</p> <p>Seguimiento mediana de 7 meses</p> <p>SLP: 12.3 vs 7.2. HR 0.58 (0.46-0.72)</p> <p>TRO: 68 vs 45%</p> <p>SVG: 22.3 vs 17.4. HR 0.70 (0.55-0.90)</p>

Riesgo de Sesgo

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	Aleatorización central en estudio multicéntrico
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo	Abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo	Comité evaluador independiente ciego
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	
Reporte selectivo	Bajo riesgo	
Otros	Bajo riesgo	

COMBI-D

Métodos	ECA, fase III, multicéntrico, doble ciego
Participantes	Melanoma metastásico sin tratamiento previo con mutaciones BRAF Val600Glu o Val600Ly n=423
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib 150 mg 2 veces al día + trametinib 2 mg una vez al día vía oral (N = 211); • Dabrafenib 150 mg 2 veces al día + placebo (N = 212).
Desenlaces	SVG, SLP, TRO, toxicidad
Publicación	<p>Long GV et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2015 Aug 1;386(9992):444-51. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4. Epub 2015 May 31.</p> <p>Schadendorf D et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. Eur J Cancer. 2015 May;51(7):833-40. doi: 10.1016/j.ejca.2015.03.004. Epub 2015 Mar 17.</p> <p>Long GV et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med. 2014 Nov 13;371(20):1877-88. doi: 10.1056/NEJMoa1406037. Epub 2014 Sep 29.</p>
Notas	<p>Entrecruzamiento: no permitido</p> <p>MTS cerebrales estabilidad de 12 sem</p> <p>Mediana de seguimiento de 9 meses</p> <p>SLP: 9.3 vs 8.8. HR 0.75 (0.57-0.99)</p> <p>TRO: 67 vs 51%</p> <p>99/211 vs 123/212. Mediana 25.1 vs 18.7. HR 0.71 (0.55-0.92)</p>

Riesgo de Sesgo

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	Aleatorización central mediante sistema de respuesta activado por voz interactivo, computarizado
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	Los investigadores, el personal del sitio y los pacientes no estaban al tanto de la asignación durante todo el estudio
Ciego de participantes y personal	Bajo riesgo	El enmascaramiento se mantuvo mediante el uso de tabletas y frascos de fármaco activo y placebo que eran idénticos en apariencia.
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Alto riesgo	En el momento del análisis primario, solo el patrocinador y los que evaluaban los datos conocían la asignación del grupo de tratamiento
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	No detectado
Reporte selectivo	Bajo riesgo	No detectado
Otros	Bajo riesgo	No detectado

COMBIV

Métodos	ECA, fase III, multicéntrico, abierto
Participantes	Melanoma metastásico sin tratamiento previo con mutaciones BRAF V600E y V600 n=704
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib 150 mg oral 2 veces día + trametinib 2 mg oral una vez al día (N = 352); • Vemurafenib 960 mg oral 2 veces al día (N = 352).
Desenlaces	SVG, SLP, TRO, toxicidad
	<p>Grob JJ et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2015 Oct;16(13):1389-98. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00087-X.</p> <p>Robert C et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Jan 1;372(1):30-9. doi: 10.1056/NEJMoa1412690. Epub 2014 Nov 16.</p>
Notas	<p>Entrecruzamiento: no permitido</p> <p>Quality of life: This was reported in a separated analysis (Grob 2015). Combination of dabrafenib and trametinib adds a clear benefit over monotherapy with vemurafenib</p> <p>MTS cerebrales: si 12 sem de estabilidad</p> <p>Mediana de seguimiento: 10 meses</p> <p>Detenido por eficacia y permitió entrecruzamiento</p> <p>SLP: 11.4 vs 7.3 m. HR 0.56 (0.46-0.69)</p> <p>TRO: 64 vs 51%</p>

Riesgo de Sesgo

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	Multicéntrico con aleatorización central
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo	Abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Alto riesgo	
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	No detectado
Reporte selectivo	Bajo riesgo	No detectado
Otros	Bajo riesgo	No detectado

FLAHERTY 2012B

Métodos	Fase I-II, abierto Parte A: interacción droga-droga Parte B: Seguridad y farmacocinética de dosis diferentes. Incluye 2 cohortes de pacientes con melanoma metastásico y una mutación BRAF V600 que tuvieron progresión de la enfermedad durante tratamiento previo con BRAFi y pacientes con cáncer colorrectal y una mutación BRAF V600.
Participantes	Parte C: Melanoma metastásico sin tratamiento previo con mutaciones BRAF n=162 Criterios de inclusión: Hombre o mujer de 18 años o más; Mutación BRAF melanoma positivo o cáncer colorrectal. Enfermedad medible. ECOG 0 o 1 Criterio de exclusión: Exposición previa a BRAFi o MEKi. Terapia previa con la excepción de hasta un régimen de quimioterapia y / o interleucina-2 (IL-2). Metástasis cerebrales activas. Edad: 52.8 (13.74), sexo F 44.6% QT previa: n (%) 12 (22) vs 15 (28) vs 7 (13) Inmunoterapia previa: n (%) 8 (15) vs 16 (30) vs 13 (24)
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib monoterapia 150 mg oral dos veces al día (N = 54); • Dabrafenib 150 mg oral dos veces al día + trametinib 1mg (N = 54); • Dabrafenib 150 mg oral dos veces al día + trametinib 2mg (N = 54).
Desenlaces	SLP, TRO, toxicidad
Publicación	<p>Johnson DB et al. Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK inhibition (Trametinib) in patients with BRAFV600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent BRAF inhibitor. <i>J Clin Oncol.</i> 2014 Nov 20;32(33):3697-704. doi: 10.1200/JCO.2014.57.3535. Epub 2014 Oct 6.</p> <p>Long GV et al. Overall Survival and Durable Responses in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib. <i>J Clin Oncol.</i> 2016 Mar 10;34(8):871-8. doi: 10.1200/JCO.2015.62.9345. Epub 2016 Jan 25.</p> <p>Long GV et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Dec;17(12):1743-1754. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30578-2. Epub 2016 Nov 16.</p> <p>Flaherty KT et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. <i>N Engl J Med.</i> 2012 Nov 1;367(18):1694-703. doi: 10.1056/NEJMoa1210093. Epub 2012 Sep 29.</p>
Notas	<p>Entrecruzamiento: Dabrafenib 150 mg 2 veces al día + trametinib 2 mg en la progresión</p> <p>Calidad de vida: no reportado</p> <p>Metástasis cerebrales estables</p> <p>Mediana de seguimiento: 14 meses</p> <p>Resultados:</p> <p>TRO (comité indep'te) D vs D+t1 vs D+T2 46% vs 39% vs 61% p 0.14</p> <p>SLP: 7.3(5.5 to 9.4) vs 8.3(5.6 to 11.3) vs 9.2 (7.6 to NA). HR D vs D+T2: 0.54 (0.32-0.91)</p> <p>SVG: NA</p>

Riesgo de Sesgo

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo	Abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Alto riesgo	Abierto
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	No detectado
Reporte selectivo	Bajo riesgo	No detectado
Otros	Bajo riesgo	No detectado

KEYNOTE 002

Métodos	ECA fase III, multicéntrico, abierto
Participantes	Melanoma metastásico luego de progresión con ipilimumab o BRAF y/o MEK inhibidores n=540 Criterios de inclusión: Diagnóstico histológico o citológico confirmado de estadio III no resecable o MEL metastásico no susceptible de tratamiento local Los participantes deben ser refractarios al ipilimumab. Los participantes con melanoma mutante del gen BRAF deben haber tenido un régimen de tratamiento previo que incluía vemurafenib, dabrafenib o un BRAFi aprobado y / o MEKi. Enfermedad medible. ECOG de 0 o 1 Criterio de exclusión: Quimioterapia, radioterapia o terapia biológica contra el cáncer dentro de las 4 semanas anteriores a la primera dosis del medicamento del estudio, o no se recuperó de los EA debido a las terapias contra el cáncer administradas más de 4 semanas antes. Progresión de la enfermedad dentro de las 24 semanas de la última dosis de ipilimumab. Metástasis conocidas del sistema nervioso central (SNC) y / o meningitis carcinomatosa. Enfermedad autoinmune activa o un historial de enfermedad o síndrome autoinmune que requiere esteroides sistémicos o agentes inmunosupresores Tratamiento previo con cualquier otro agente de muerte celular (PD) anti-programado. Edad: 60.1 (13.6), sexo F: 39.4%
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 sem (N = 180); • Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 sem (N = 181); • QT elegida por el investigador: paclitaxel +carboplatin, paclitaxel, carboplatin, dacarbazine, o temozolomide (N = 179)
Desenlaces	SVG, SLP, TRO, toxicidad
Publicación	<p>Hamid O et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. Eur J Cancer. 2017 Nov;86:37-45. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.022.</p> <p>Ribas A et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015 Aug;16(8):908-18. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00083-2. Epub 2015 Jun 23.</p> <p>Hamid O et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. Br J Cancer. 2018 Sep;119(6):670-674. doi: 10.1038/s41416-018-0207-6. Epub 2018 Sep 11.</p> <p>Schadendorf D et al. Health-related quality of life in the randomised KEYNOTE-002 study of pembrolizumab versus chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. Eur J Cancer. 2016 Nov;67:46-54. doi: 10.1016/j.ejca.2016.07.018. Epub 2016 Sep 2.</p>
Notas	<p>Entrecruzamiento: luego de progresión con QT se permitió el entrecruzamiento. Los pacientes fueron aleatorizados a pembro 2 o 10 mg/kg</p> <p>Mts cerebrales excluidas</p> <p>Seguimiento 10 meses</p> <p>Resultados: P 2 vs P 10 vs QT</p> <p>SLP: 2.9(2.8 - 3.8) vs 3.0(2.8 - 5.2) vs 2.8(2.6 - 2.8)</p> <p>P 2 vs QT: HR 0.58 (0.46-0.73); P 10 vs QT: 0.47 (0.37-0.60)</p> <p>SVG: 13.4(11.0 - 16.4) vs 14.7(11.3 - 19.5) vs 11.0(8.9 - 13.8)</p> <p>P 2 vs QT: HR 0.86 (0.67-1.10); P 10 vs QT: 0.74 (0.57-0.96)</p>

Riesgo de Sesgo

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	Aleatorización en bloques de 6
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo	Abierto. Solo estaban ciegos para la dosis de pembro
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Alto riesgo	Abierto
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	Balanceados
Reporte selectivo	Bajo riesgo	No detectado
Otros	Bajo riesgo	No detectado

KEYNOTE-006

Métodos	ECA fase III, doble ciego, multicéntrico
Participantes	Melanoma metastásico, solo 1 tratamiento previo (sin incluir (CTLA-4, PD-1, o PD-L1 inhibidores) Criterios de inclusión: Diagnóstico confirmado histológicamente de melanoma metastásico o estadio no resecable no susceptible de tratamiento local (excluyendo melanoma uveal u ocular) Al menos una lesión medible. ECOG 0 o 1 Criterio de exclusión: Tratamiento previo con ipilimumab u otro antiCTLA-4 o cualquier anti-PD-1 o PD-L2 Quimioterapia, radioterapia o terapia biológica contra el cáncer dentro de las cuatro semanas anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio, o no se recuperó de los eventos adversos causados por los tratamientos contra el cáncer administrados más de cuatro semanas antes. Metástasis activas del SNC y/o meningitis carcinomatosa; Enfermedad autoinmune activa o un historial documentado de enfermedad o síndrome autoinmune que requiere esteroides sistémicos o agentes inmunosupresores Infección activa que requiere terapia sistémica. Edad: 60.3 (14.1), sexo F 40.4%
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 sem (N = 279) • Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 sem (N = 277) • Ipilimumab 3 mg/kg cada 3 sem (N = 278)
Desenlaces	SVG, SLP, TRO, toxicidad
Publicación	<p>Schachter J et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). <i>Lancet</i>. 2017 Oct 21;390(10105):1853-1862. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X. Epub 2017 Aug 16.</p> <p>Robert C et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. <i>N Engl J Med</i>. 2015 Jun 25;372(26):2521-32. doi: 10.1056/NEJMoa1503093. Epub 2015 Apr 19.</p> <p>Hamid O et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. <i>Br J Cancer</i>. 2018 Sep;119(6):670-674. doi: 10.1038/s41416-018-0207-6. Epub 2018 Sep 11.</p> <p>Carlino MS et al. Desenlaces by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial. <i>Eur J Cancer</i>. 2018 Sep;101:236-243. doi: 10.1016/j.ejca.2018.06.034. Epub 2018 Aug 7.</p> <p>Petrella TM et al. Patient-reported Desenlaces in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. <i>Eur J Cancer</i>. 2017 Nov;86:115-124. doi: 10.1016/j.ejca.2017.08.032. Epub 2017 Oct 4.</p>
Notas	<p>SVG: Mediana: I: 58.2 (51.8 -64.0); P/c/2: 74.1 (68.5-78.9); P/c/3: 68.4 (62.5-73.6) I vs P/c3: HR 0.69 (0.52-0.90)</p> <p>SLP: Mediana: I: 2.8 (2.9-2.9); P/c/2: 5.5 (3.4-6.9); P/c/3: 4.1 (2.9-6.9). I vs P/c3: HR 0.58 (0.47-0.82)</p> <p>TRO: I 11.9 (8.3 -16.3) vs P/c/2: 33.7(28.2 -39.6)vs P/c/3: 32.9(27.4 - 38.7)</p>

Riesgo de Sesgo

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	Aleatorización central, multicéntrico
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo	Abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Alto riesgo	Abierto
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	Datos perdidos balanceados entre grupos
Reporte selectivo	Bajo riesgo	No hay diferencias entre el protocolo y el informe publicado
Otros	Bajo riesgo	No detectado

METRIC

Métodos	ECA, fase III, abierto, multicéntrico
Participantes	Melanoma metastásico con mutaciones BRAF V600 o V600E n=322
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Trametinib 2 mg orally via oral 2 veces al día (N = 214); • Dacarbazine 1000 mg/m² EV cada 3 sem o paclitaxel 175 mg/m² EV cada 3 sem (N = 108).
Desenlaces	SVG, SLP, TRO, toxicidad
Publicación	<p>Flaherty KT et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2012 Jul 12;367(2):107-14. doi: 10.1056/NEJMoa1203421. Epub 2012 Jun 4.</p> <p>Schadendorf D et al. Functional and symptom impact of trametinib versus chemotherapy in BRAF V600E advanced or metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the METRIC study. Ann Oncol. 2014 Mar;25(3):700-6. doi: 10.1093/annonc/mdt580. Epub 2014 Feb 6.</p>
Notas	<p>entrecruzamiento permitido</p> <p>Quality of life: QoL analysis was reported in a separated study (Schadendorf 2014)</p> <p>MTS cerebrales inactivas</p> <p>Mediana de Seguimiento no disponible</p> <p>SLP: 4.8 vs 1.5. HR 0.45 (0.33-0.63)</p> <p>SVG: 35/214 vs 29/108. HR 0.54 (0.32-0.92) (47% se cruzaron a combinación). Mediana NA</p> <p>TRO: 22 vs 8%</p>

Riesgo de Sesgo

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	Aleatorización central en estudio multicéntrico
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo	Abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo	Comité evaluador independiente
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	
Reporte selectivo	Bajo riesgo	No detectado
Otros	Bajo riesgo	No detectado

ROBERT 2011

Métodos	ECA fase III, doble ciego, multicéntrico
Participantes	Melanoma metastásico n=502
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab 10 mg/kg + dacarbazine 850 mg /m² en semanas 1, 4, 7 y 10, seguidas de dacarbazine cada 3 sem hasta sem 22 (N=500) • Dacarbazine 850 mg/m² + placebo en sem 1, 4, 7 y 10, seguido de dacarbazine cada 3 sem hasta sem 22 (N = 252).
Desenlaces	SVG, SLP, TRO, toxicidad
Publicación	Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. The New England journal of medicine 2011;364(26):2517-26. [PubMed: 21639810]
Notas	<p>Entrecruzamiento: no permitido.</p> <p>Participantes con metástasis cerebral: excluidos.</p> <p>Mediana de seguimiento: no disponible</p> <p>SVG: 11.2 vs 9.1 m. HR 0.72 IC95% (0.59-0.87)</p> <p>SLP: HR 0.76 (0.63-0.93)</p> <p>TRO: 15.2 vs 10.3% p=0.03</p> <p>EAs 46 vs 18%</p>

Riesgo de Sesgo

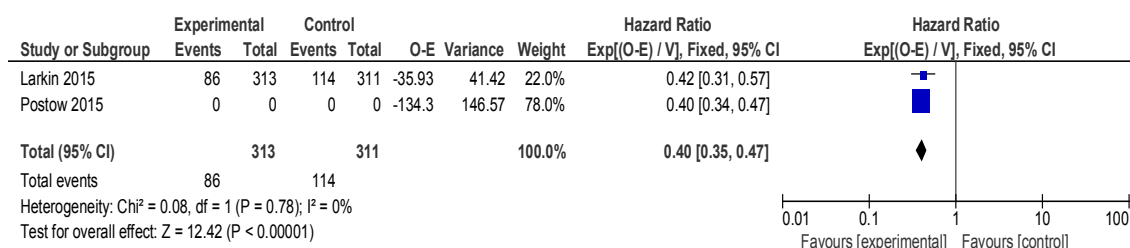
Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Bajo riesgo	Cita: "Los pacientes fueron asignados aleatoriamente"
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Bajo riesgo	Multicéntrico con aleatorización central
Ciego de participantes y personal	Bajo riesgo	Doble ciego
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Bajo riesgo	Doble ciego
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo	Datos perdidos balanceados entre grupos
Reporte selectivo	Bajo riesgo	No hay diferencias entre el protocolo y el informe publicado
Otros	Bajo riesgo	No detectado

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
BREAK-3	+	+	-	+	+	+	+
BRIM-3	+	-	-	-	+	?	+
Checkmate-037	+	+	-	+	+	+	+
Checkmate-066	+	+	+	+	+	+	+
Checkmate-067	+	+	+	+	+	+	+
Checkmate-069	+	+	+	+	+	+	+
coBRIM	+	+	-	+	+	+	+
COMBI-D	+	+	+	-	+	+	+
Combiv	+	+	-	-	+	+	+
Flaherty 2012b	+	+	-	-	+	+	+
Hodi 2010	+	+	+	+	+	+	+
Keynote 002	+	+	-	-	+	+	+
KEYNOTE-006	+	+	-	-	+	+	+
METRIC	+	+	-	+	+	+	+
Robert 2011	+	+	+	+	+	+	+

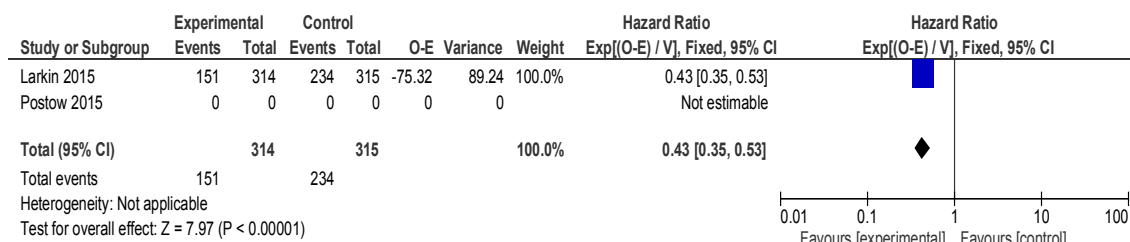
METAANÁLISIS

1) Anti-CTL4 + Anti-PD1 vs Anti-CTL4,

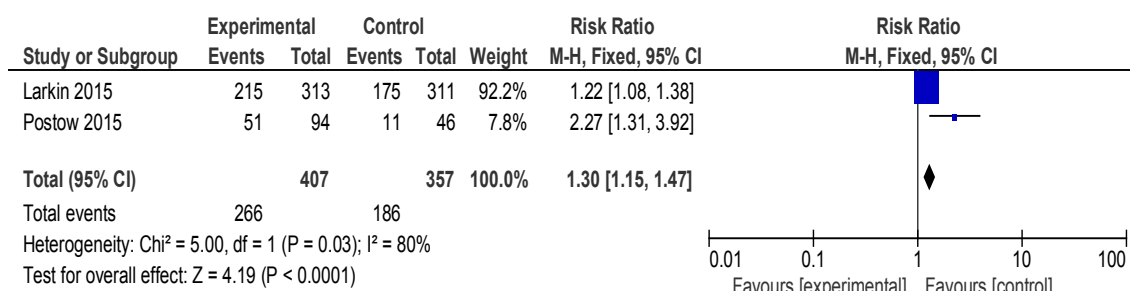
a)SVG



b)SLP

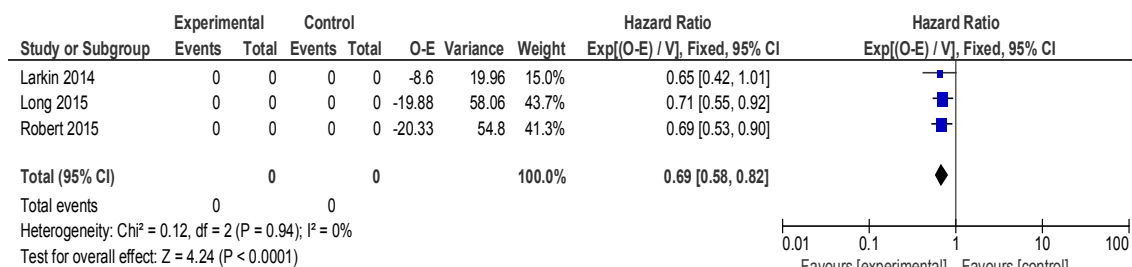


c) EA grado 3-4

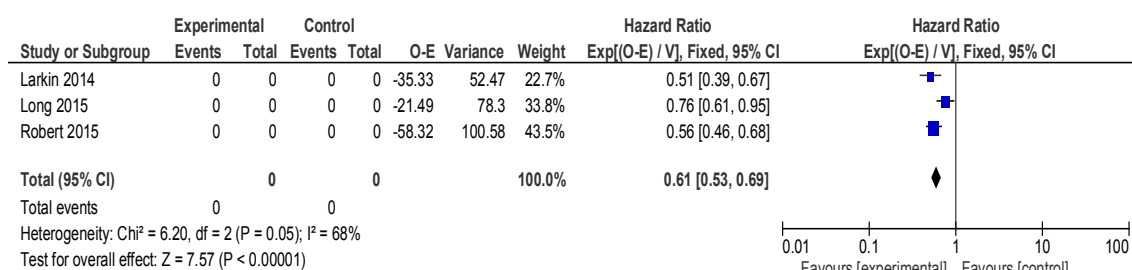


2) BRAFi + MEKi versus BRAFi en primera línea

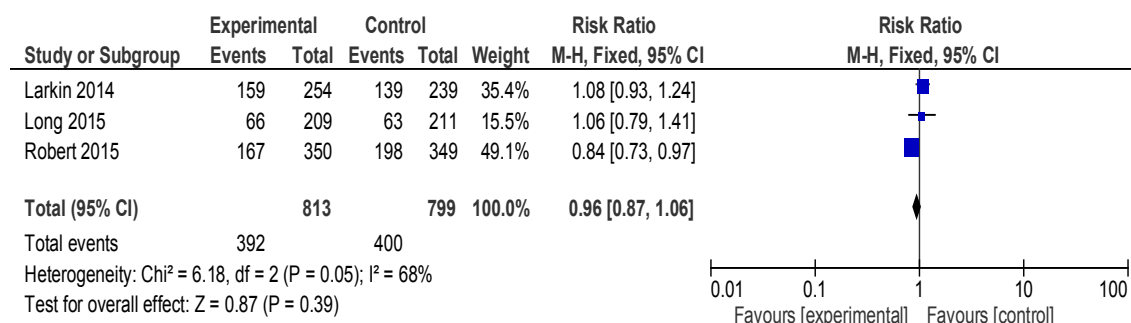
a) SVG



b) SLP

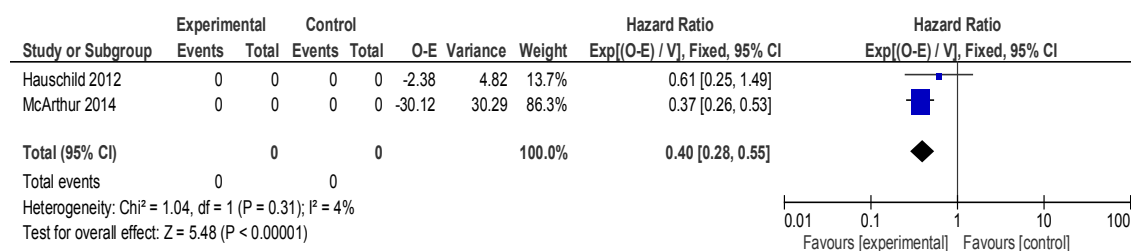


c) EA grado 3-4

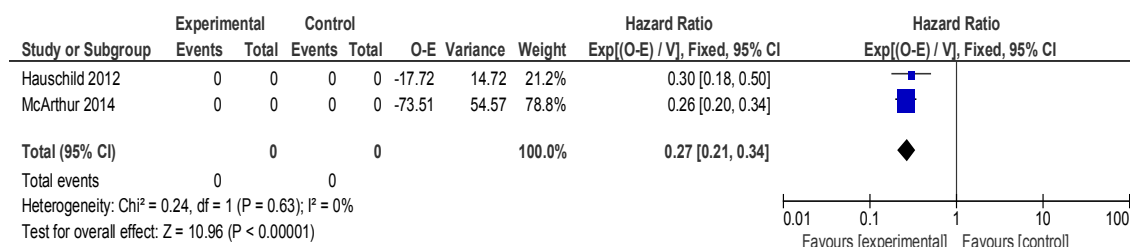


3) BRAFi vs QT

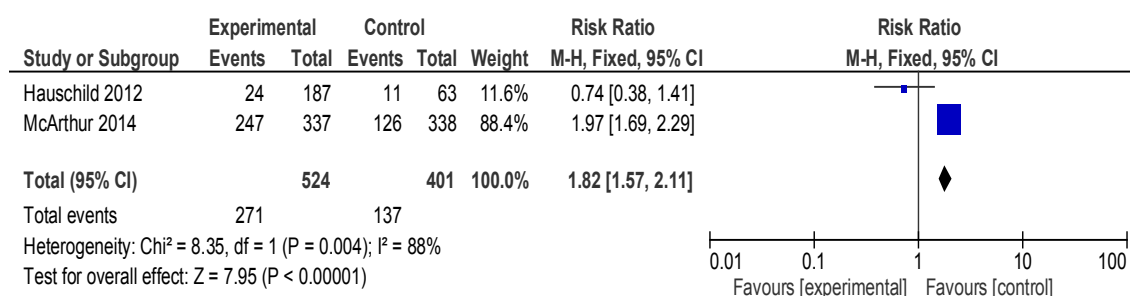
a) SVG



b) SLP



c) EA grado 3-4



3. ESCALAS DE MEDICIÓN ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

CUADRO 1: ESCALA DE KARNOSFSKY⁹¹

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)⁹²

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)

⁹¹Yates 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

⁹²Oken 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

CUADRO 3: COMPARACIÓN DE PS ECOG Y KARNOFSKY⁹³

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

RECIST⁹⁴

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

⁹³ 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

⁹⁴ 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

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, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la sobrevida al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para sobrevida a los 10 años. Se ha utilizado para otros muchos propósitos, entre ellos al cálculo de costos a causa del padecimiento de alguna enfermedad crónica en enfermos de Atención Primaria.⁹⁵⁹⁶

CATC AE⁹⁷

Grado	Características	Tratamiento
Grado 1- Evento adverso leve.	Paciente asintomático o con síntomas leves.	Observación.
Grado 2- Evento adverso moderado.	Paciente con síntomas moderados. Limitaciones instrumentales de la vida diaria.	Mínimo. Local o no invasivo.
Grado 3- Evento adverso severo.	Paciente con síntomas severos. Limitaciones instrumentales de la vida diaria.	Internación.
Grado 4- Evento adverso con riesgo de muerte o de discapacidad.	Paciente con riesgo de muerte o de discapacidad por evento adverso.	Internación urgente.
Grado 5- Muerte asociada con un evento adverso.	Muerte producida por evento adverso.	

Escalas de valoración de la literatura según tipo de estudio:

1) Metaanálisis y Revisiones sistemáticas: Se utiliza las listas de verificación de apreciación crítica de los MA y RS de SIGN 50.⁹⁸

2) Ensayos clínicos

La valoración del diseño y ejecución del estudio (evaluación del riesgo de sesgo) la realizamos según **GRADE**⁹⁹ 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 práctica clínica, en la evaluación de la calidad metodológica de éstas¹⁰⁰. Evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la calidad de algunos aspectos de

⁹⁵Charlson 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

⁹⁶ 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

⁹⁷ Disponible en: evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

⁹⁸SIGN 50. A guideline developer's handbook. 2013. Disponible en: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexc.html [Agosto 2013]

⁹⁹ 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

¹⁰⁰ The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version, www.agreecollaboration.org

las recomendaciones. Ofrece una valoración de la validez de una guía, es decir, la probabilidad de que la guía logre 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. Cada dominio intenta abarcar una dimensión diferenciada de la calidad de la guía.

Instituto Nacional del Cáncer

Av. Julio A. Roca 781 10º piso
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
www.argentina.gob.ar/salud/inc

**INC responde:
0800 333 3586**



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación