



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 012-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE VEMURAFENIB EN EL TRATAMIENTO
DE PACIENTES CON MELANOMA MALIGNO AVANZADO CON
MUTACIÓN DEL BRAF/V600E QUE PROGRESARON AL USO DE
NIVOLUMAB**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Febrero, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Manuel Humberto Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren -ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de vemurafenib en el tratamiento de pacientes con melanoma maligno avanzado con mutación del BRAF/v600e que progresaron al uso de nivolumab. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 012-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS

AHQR	The Agency for Healthcare Research and Quality
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
EA	Eventos adversos
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	(US) Food and Drug Administration
FG	Filtración glomerular
GPC	Guías de Práctica Clínica
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
DRA	Daño renal agudo
RS	Revisión Sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium
MA	Melanoma Avanzado (irresecable o metastásico)
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida libre de progresión
CE	Comité Evaluador



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	9
III. METODOLOGIA.....	11
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	11
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	11
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	11
IV. RESULTADOS	12
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	13
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	13
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	13
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA	15
iii. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS	16
V. DISCUSIÓN.....	19
VI. CONCLUSIONES.....	23
VII. RECOMENDACIONES.....	25
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	26



I. RESUMEN EJECUTIVO

- En EsSalud está disponible el medicamento nivolumab para el tratamiento en primera línea de los pacientes con melanoma metastásico tengan o no la mutación BRAF V600. Frente a esta aprobación, los clínicos plantearon la condición clínica de pacientes con melanoma metastásico positivos a la mutación BRAF V600, que progresan a pesar del tratamiento con nivolumab. Esta evaluación se centró en la búsqueda de toda la evidencia respecto a la eficacia de vemurafenib en pacientes que progresaron con nivolumab. Sin embargo, no se ha identificado evidencia respecto a la eficacia de vemurafenib en pacientes con melanoma maligno metastásico irresecable con la mutación BRAF V600 y que progresaron al uso de nivolumab.
- El estudio BRIM 3 comparó los efectos del tratamiento de vemurafenib con los de dacarbazina en pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF V600, pero sin tratamiento sistémico previo. En este estudio se observó que, comparado con dacarbazina, el tratamiento con vemurafenib incrementó la mediana de la SG en aproximadamente 3.3 meses (HR no censurado 0.76; IC 95% 0.63-0.93).
- Sin embargo, el modesto beneficio sugerido por el estudio BRIM3 no puede ser extendido a la población de interés de esta evaluación, dado que ésta evaluación de tecnología sanitaria busca saber cuál es el beneficio que puede agregar vemurafenib a pacientes que ya fueron expuestos a un nivolumab, el cual ha mostrado incrementar la sobrevida en una magnitud no observada con otras alternativas terapéuticas.
- Dado que los tratamientos previos en un paciente con una condición de mal pronóstico influyen en su capacidad de respuesta al tratamiento subsiguiente; la progresión de la enfermedad, la condición general del paciente y la expectativa de vida posterior, pueden ser factores modificadores de la respuesta de un segundo tratamiento. Así, no se ha establecido si el efecto sugerido de vemurafenib sea independiente de los tratamientos recibidos previamente.
- Adicionalmente, a la falta de evidencia para los pacientes de la pregunta PICO de esta evaluación, existen problemas importantes en el perfil de toxicidad de vemurafenib. Además de haber observado que cerca de la cuarta parte de los pacientes tratados con vemurafenib sufrieron de carcinoma escamo-celular o queratoacantoma, recientes reportes de series de casos advierten el riesgo de nefrotoxicidad y pancreatitis con el uso de vemurafenib.
- Después de considerar los riesgos de efectos adversos severos con el uso de vemurafenib, los probables costos asociados con el manejo de los mismos y la



ausencia de evidencia directa, el balance riesgo beneficio resulta ser claramente de mayor riesgo, mayores inconvenientes para el paciente y probablemente mayores costos frente a un modesto beneficio no observado directamente en los pacientes de interés de esta evaluación.

— Posterior al uso de nivolumab, tal como lo recomiendan algunas GPC, está disponible en EsSalud el uso de dacarbazina, que se viene usando por más de cuatro décadas, con un perfil de toxicidad conocido y manejable.

— Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, no aprueba el uso de vemurafenib para el tratamiento de pacientes con MA (irresecable o metastásico) con mutación BRAF V600 después de progresar con nivolumab.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES



El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad del uso de vemurafenib como tratamiento de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno, metastásico, irresecable, mutación BRAF V600 y que han progresado al tratamiento de primera línea con nivolumab. Así, el médico oncólogo Cesar Augusto Torres Mattos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

P	Caso índice: varón de 48 años con melanoma maligno primario de pared torácica operado, con recurrencia regional y visceral. Mutación BRAF 600 positiva. Progresión con tres dosis de nivolumab. ECOG 0-1 Por extensión: pacientes adultos con melanoma maligno irresecable o metastásico. Mutación BRAF V600 positiva. No terapia sistémica. ECOG 0-2
I	Vemurafenib
C	Dacarbazina
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta objetiva Efectos colaterales

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico oncólogo Manuel Leiva Gálvez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

P	Pacientes adultos con melanoma maligno, metastásico, irresecable, mutación BRAF V600 que han progresado a primera línea con nivolumab
I	Vemurafenib
C	Quimioterapia
O	Sobrevida global, calidad de vida, sobrevida libre de progresión, eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

El Melanoma es un tumor maligno que se origina en los melanocitos y afecta principalmente a la piel. Los melanomas pueden aparecer también en el ojo (úvea, conjuntiva y el cuerpo ciliar), las meninges o en varias superficies de mucosa (1). Mientras que los melanomas son usualmente pigmentados, éstos también pueden ser amelanóticos. Los melanomas son causantes de cerca del 90% de las muertes asociadas a tumores cutáneos, incluso los tumores pequeños pueden tener tendencia a la metástasis y por lo tanto tener un pronóstico desfavorable (2).

La incidencia del melanoma está en aumento en todo el mundo. Las tasas de incidencias estimadas y estandarizadas por edad de melanoma en hombres y mujeres se ha incrementado desde 2.3 y 2.2 por 100,000 personas respectivamente, en 1990 a 3.1 y 2.8 por 100,000 personas en el 2008 (3,4). En los Estados Unidos, el melanoma es el quinto cáncer más común en los hombres y el séptimo en las mujeres.

A pesar de que en el Perú no existe un registro nacional único de cánceres, los registros del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) concentran la mayoría de casos avanzados por ser el centro de referencia del país y puede dar una estimación de la incidencia nacional. Gutiérrez et al 2007 determinaron la frecuencia y las características de los casos de melanoma maligno registrados en el INEN en el periodo 2000-2004, por medio de un estudio descriptivo (5). Durante este periodo, se notificaron 574 casos de melanoma maligno, que representó el 1.4% de las neoplasias registradas en el INEN durante este periodo. La revisión de los casos anuales mostró curvas ascendentes de los casos, semejante al observado en otros países de Latinoamérica. En el 2012, la Dirección General de Epidemiología (DGE) realizó un análisis de la situación del cáncer a nivel nacional, encontrando que en el periodo comprendido entre los años 2006 y 2010 se registraron 5975 casos de cáncer de piel, que representaban el 6,6% del total de cánceres registrados (6). Según este informe, el cáncer de piel ocupaba el cuarto lugar de frecuencia a nivel nacional (superado por el cáncer de cérvix, estómago y mama). Al igual que en otros países, los casos de cáncer de piel en el Perú están en aumento, similar a la observada en otras partes del mundo.

La expectativa de vida se acorta con estadios de enfermedad más avanzadas, desde una tasa de supervivencia a los cinco años del 90% en el estadio I hasta el 15% en el estadio IV. En el Perú, mediante un estudio retrospectivo, Coras et al describieron las características clínicas de 410 casos de melanoma atendidos en el hospital Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2002-2011(7). En esta serie, las proporciones de pacientes con enfermedad en estadio I, II, III y IV fueron 24.2%, 24.8%, 21.9% y 7.8%, respectivamente. Sus tasas de supervivencia a los 5 años respectivas fueron del 88.2%, 67.8%, 39.3% y 17.8%.



El tratamiento primario del melanoma es la escisión quirúrgica (8,9). Esta situación es adecuada cuando el melanoma maligno es diagnosticado en una fase temprana, y la resección quirúrgica puede ser curativa. Sin embargo, se ha reportado que el 10.4% de los casos de melanoma son diagnosticados en fase avanzada en Estados Unidos (10), o lo desarrollan después del tratamiento inicial definitivo como la cirugía.

La principal indicación para el uso de la terapia sistémica son las metástasis regionales inoperables y metástasis a distancia (estadio IV). Los dos principales objetivos de la terapia sistémica son el aumento de la sobrevida y la reducción del tamaño del tumor. Además de los fármacos citotóxicos que son capaces de inducir una respuesta tumoral, actualmente están disponibles nuevos medicamentos dirigidos y agentes inmunoterapéuticos que han sido evaluados en recientes ensayos clínicos aleatorizados.

Históricamente, el melanoma ha sido clasificado de acuerdo a sus características patológicas e histológicas, sin embargo, desde la última década debido al desarrollo de la medicina molecular es posible redefinir los tipos de melanomas en función a la presencia de ciertas mutaciones que ocurren en múltiples oncogenes como BRAF, GNA11, GNAQ, KIT, MEK1 (MAP2K1), y NRAS. Estas mutaciones conducen a la activación de proteínas señalamientos mutantes que inducen la formación de tumores. El gen BRAF codifica una quinasa serina/treonina que participa en la vía de MAP quinasa (11). Las mutaciones en el gen BRAF están presentes en el 40–70% de los melanomas, conduciendo a una activación de la proliferación celular incontrolada. El vemurafenib y el dabrafenib son inhibidores del BRAF específicos de los melanomas que contienen las mutaciones BRAF V600E y V600E/K, respectivamente.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Vemurafenib (Zelboraf, Roche) es un inhibidor de la proteína quinasa oncogénica BRAF V600. Este medicamento está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irresecable o metastásico con la mutación BRAF V600. Vemurafenib se administra por vía oral a la dosis recomendada de 960 mg (4 × 240 mg tabletas) dos veces al día (dosis diaria total de 1920 mg), hasta la progresión de la enfermedad o desarrollo de toxicidad inaceptable.

En el inserto de información general, vemurafenib está asociado principalmente con las siguientes reacciones adversas: artralgia, fatiga, rash, reacción de fotosensibilidad, náuseas, alopecia y prurito. Se menciona también que vemurafenib puede conducir al desarrollo de carcinomas escamo celulares cutáneos (12).

Zelboraf tiene registro sanitario en el Perú. Según página del observatorio de medicamentos de la DIGEMID, el costo de adquisición de vemurafenib es de

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 012-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE VEMURAFENIB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MELANOMA MALIGNO AVANZADO CON
MUTACIÓN DEL BRAF/V600E QUE PROGRESARON AL USO DE NIVOLUMAB

aproximadamente S/. 7,514.08 por una caja de 56 tabletas de 240 mg (una semana de tratamiento). Considerando el precio de adquisición del tratamiento de una semana, el costo ascendería a aproximadamente S/. 193,219.2 para el tratamiento de 6 meses de un paciente.



III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de vemurafenib para el tratamiento de los pacientes con melanoma maligno, metastásico, irresecable, con mutación BRAF V600 que han progresado a primera línea con nivolumab. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadore: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

("melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields]) AND ("neoplasm metastasis"[MeSH Terms] OR ("neoplasm"[All Fields] AND "metastasis"[All Fields]) OR "neoplasm metastasis"[All Fields] OR "metastasis"[All Fields])) AND ("vemurafenib"[Supplementary Concept] OR "vemurafenib"[All Fields])

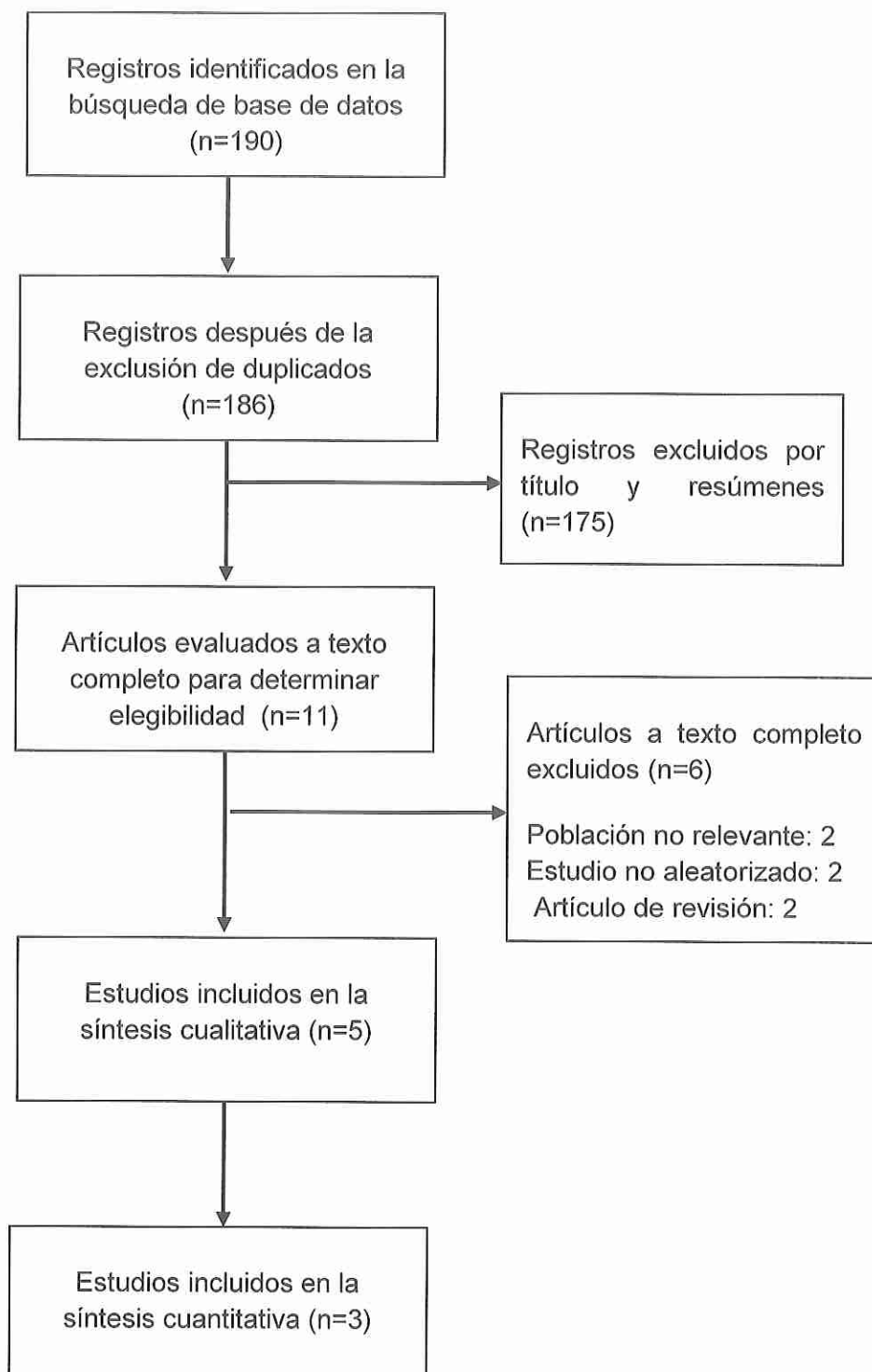
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de vemurafenib para el tratamiento de los pacientes con melanoma maligno, metastásico, irresecable, con mutación BRAF V600 y que han progresado a la primera línea con nivolumab. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión.

Se incluyeron dos GPC, la guía realizada por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) (13) publicada en el 2015, y la guía del Instituto Nacional para Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE) también publicada en el 2015 (14).

Se incluyó una ETS realizada por Instituto Nacional para Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE) (15).

Se incluyó el estudio BRIM3 (16) que comparó vemurafenib con dacarbazina y en el que se basaron las GPC y la ETS. Aunque la población incluida en este estudio eran pacientes sin tratamiento sistémico previo, se trata del único ensayo clínico aleatorizado de fase III.

No se encontraron estudios en progreso o sin publicar que respondan a la pregunta de interés de esta evaluación.

Estudios excluidos: el estudio de Sosman et al., 2012 (17) no ha sido incluido porque se trata de un ensayo de fase II sin grupo de comparación y la población no incluye a pacientes que han progresado con nivolumab.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Institute for Care and Health Excellence (NICE) “Melanoma: assessment and management, July 2015” (14)

Esta guía recomienda el tratamiento con vemurafenib como opción de tratamiento sistémico antineoplásico en casos de MA, con mutación positiva de BRAF V600 solo si el fabricante lo provee con el descuento acordado en el programa: “*esquemas de acceso ampliado para el paciente*”. La aplicación de este descuento fue clave para que Vemurafenib sea considerado costo efectivo y por tanto decidir su recomendación. Cabe precisar que los evaluadores de NICE y el fabricante de vemurafenib acuerdan de manera confidencial un descuento y no se describe en el informe. Por lo tanto, se desconoce la magnitud de este descuento. Sin embargo, este descuento debió haber

sido lo suficiente como para disminuir el costo incremental en que se incurrirá con el uso de vemurafenib respecto al derivado del uso de dacarbazina. En la sección de evaluaciones de tecnología sanitaria, se describirá con más detalle la evaluación que NICE realizó al medicamento vemurafenib y los fundamentos principalmente económicos por los que se aprobó.



Respecto a la quimioterapia con dacarbazina, esta guía señala que ésta puede ser considerada en los pacientes con melanoma metastásico, si la inmunoterapia o la terapia dirigida no son apropiadas. Aunque, recomienda no ofrecer de manera rutinaria quimioterapia adicional a pacientes con melanoma metastásico que han sido previamente tratados con dacarbazina.



A pesar de que esta guía tiene recomendaciones en pacientes con melanoma caracterizados por una mutación genética distintiva, en esta guía no se han identificado recomendaciones para el tratamiento de segunda línea en los pacientes con melanoma avanzado, que es la población de interés de la presente evaluación.



European Society for Medical Oncology (ESMO) "Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" (Dummer 2015) (13).

Esta guía resalta que las nuevas estrategias terapéuticas que incluyen a los inhibidores de BRAF (vemurafenib, encorafenib y dabrafenib), muestran importante actividad antitumoral. El grupo elaborador de esta guía recomienda que estas opciones de tratamiento deben ser usadas de preferencia a la quimioterapia y pueden ser consideradas en la primera y segunda línea de tratamiento, aunque señala que las terapias de primera línea preferidas son aún materia de debate.

Para los pacientes que sufren de melanoma metastásico BRAF-V600, esta guía recomienda la combinación de un inhibidor BRAF con un inhibidor MEK. Sin embargo, la guía basa esta recomendación en un estudio que no puede ser considerado como evidencia respecto al beneficio de usar vemurafenib sobre quimioterapia. El estudio comparó la combinación de un inhibidor BRAF + inhibidor MEK con el uso de un inhibidor de MEK, en vez de la quimioterapia. Por tanto, se desconoce cuál es el beneficio de esta combinación respecto a la quimioterapia.



ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Instituto Nacional para la excelencia en el cuidado y la salud (NICE). Evaluación de Tecnología “Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma” (TA269) (15).



Vemurafenib está recomendado como una opción de tratamiento para el melanoma irresecable o metastásico y BRAF V600, solo si el fabricante lo provee con el descuento acordado con el sistema nacional del Reino Unido, como parte del esquema de acceso del paciente.



La evidencia clínica clave de vemurafenib proviene del estudio BRIM3 (McArthur et al., 2014). Este fue un ECA multicéntrico, aleatorizado y abierto que comparó vemurafenib (960 mg dos veces al día vía oral; n=337) con dacarbazina (1000 mg/m² de superficie corporal vía endovenosa cada 3 semanas; n=338) en adultos con melanoma metastásico positivo a la mutación BRAF V600 en estadio IIIc o IV y sin tratamiento sistémico previo. Este estudio será descrito en detalle en la sección de ensayos clínicos.



El comité evaluador de NICE aceptó que la expectativa de vida promedio de los pacientes con melanoma maligno BRAF V600 metastásico, era entre 3 y 9 meses, pero muy improbable mayor a 24 meses. Con esta premisa, el comité evaluador consideró la evidencia proveniente del estudio BRIM3 como relevante respecto a la extensión de la vida por 3 meses adicionales comparado con el tratamiento usual en el Reino Unido. Además, según los especialistas, el número total de pacientes elegibles para ser tratados con vemurafenib era menor a 1000 por año en Inglaterra y Wales, lo cual fue considerado por el comité evaluador como una población pequeña. Con todas estas condiciones aceptadas, el comité evaluador consideró que vemurafenib cumplía con todos los criterios de un tratamiento al “final de la vida” capaz de extender la vida al menos por 3 meses.



La aplicación del descuento ofrecido por el fabricante al precio de adquisición de Vemurafenib en el análisis económico fue clave para reducir el ICER hasta ser considerado costo efectivo. El comité concluyó que el ICER más plausible está en el rango entre £44,000 y £51,800 por QALY ganado. Cualquier valor del ICER dentro de este rango fue considerado costo efectivo para el sistema sanitario del Reino Unido. En consecuencia, se recomendó a vemurafenib como una opción más en el tratamiento del melanoma metastásico no resecable con mutación BRAF V600 solo si el fabricante ofrece vemurafenib con el descuento acordado.

A pesar de que Vemurafenib fue considerado ser costo efectiva para el tratamiento del melanoma avanzado con mutación BRAF V600, las recomendaciones de esta ETS no puede ser directamente aplicadas al pregunta PICO de la presente evaluación. Se debe considerar que vemurafenib resultó costo efectiva después de la reducción del costo de su adquisición. Pero, más importante es tomar en cuenta que en esta ETS,

vemurafenib fue evaluado como tratamiento de primera línea del melanoma metastásico con mutación BRAF V600, tal como se traduce del estudio BRIM3 en el que se basó la evidencia de la eficacia. Sin embargo, la población objetivo de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar son pacientes con melanoma maligno, metastásico, irresecable y mutación BRAF V600 que han progresado a una primera línea con nivolumab. El estudio BRIM 3, que será descrito más adelante incluyó a pacientes sin tratamiento sistémico previo en los que se compararon los efectos de vemurafenib con dacarbazina, el cual había sido el tratamiento habitual en estos pacientes. Por último, la ETS realizada por NICE no concluye que vemurafenib reemplace a dacarbazina, sino más bien que sea considerada como una opción terapéutica en estos pacientes.

iii. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

En esta evaluación se ha incluido el estudio BRIM 3 publicado por Chapman et al., 2011 y su estudio de extensión publicado por McArthur et al., 2014.

Chapman et al., 2011 - Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation (16)

Este estudio fue un ECA fase III que comparó vemurafenib (960 mg dos veces/día, vía oral; n=337) con dacarbazina (1000 mg/m² de superficie corporal, por infusión endovenosa cada 3 semanas; n=338) en adultos con melanoma estadio IIIc o IV y mutación BRAF V600, no tratados previamente. Los objetivos primarios fueron la SG y la SLP y los secundarios fueron la respuesta objetiva, y la duración de la respuesta.

Se incluyeron pacientes adultos sin tratamiento previo con una expectativa de vida ≥ 3 meses, un ECOG de 0 o 1, adecuada función hematológica, hepática y renal. Las razones de exclusión fueron pacientes con historia de cáncer en los 5 años previos (excepto carcinoma de piel basocelular o escamocelular, o carcinoma de cérvix), o metástasis en el sistema nervioso central, a menos que estas metástasis hayan sido tratadas definitivamente tres meses previos, y sin requerimiento de tratamiento con corticoides de manera continuada.

El protocolo de este estudio tuvo varias modificaciones que incluyeron ajustes en el tamaño de la muestra y la realización de un análisis interino. La nueva muestra calculada requería 680 pacientes y 196 muertes para detectar un hazard ratio de 0.65 de sobrevida global con una potencia de 80% y un nivel de alfa de 0.045 (incremento en la mediana de la SG desde 8 meses con dacarbazina a 12.3 meses con vemurafenib). Se planeó un análisis interino cuando se hubieran acumulado el 50% de las muertes proyectadas y el análisis final se planeó cuando se hubieran acumulado el total de 196 muertes. En el análisis de la prueba de log-rank de los dos análisis se

utilizaron los valores Pocock boundary de significancia: $p \leq 0.028$ para el análisis interino y $p \leq 0.0247$ para el análisis final.

La aleatorización produjo dos grupos equivalentes, pero el 14% de los pacientes (48 de 338) aleatorizados al grupo de dacarbazina no recibieron el tratamiento, debido al retiro del consentimiento informado o rechazo a recibirlo. La mediana de edad de los pacientes incluidos fue 56 años para los pacientes que recibieron vemurafenib y 52 para aquellos que recibieron dacarbazina. La proporción de pacientes con una puntuación de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 fue 68% en ambos grupos de vemurafenib y dacarbazina. Al inicio del estudio, más del 90% de los pacientes tenían enfermedad estadio IV.

El reporte de este estudio está basado en el análisis realizado en el punto de corte temporal del 30 de diciembre del 2010. Los análisis de eficacia se realizaron en la población por intención a tratar. Para ese entonces 118 pacientes habían fallecido (60%) en el análisis interino. Los resultados analizados hasta este punto de corte mostraron que el riesgo de muerte era estadísticamente menor con vemurafenib respecto a dacarbazina (HR 0.37; IC 95% 0.26 - 0.55; $p < 0.001$). La SG a los 6 meses fue 84% (IC 95% 78-89%) en el grupo de vemurafenib y 64% (IC 95% 56-73%) en el grupo de dacarbazina. La mediana de la SLP (evaluado en 549 pacientes) fue 5.32 meses (IC 95 4.86 - 6.57) en el grupo de vemurafenib y 1.61 meses (IC 95% 1.58 - 1.74) en el grupo de dacarbazina. El comité de monitoreo de seguridad y de la información determinó que tanto la SG como la SLP habían cumplido con los criterios pre especificados de significancia estadística a favor de vemurafenib. Ese mismo comité permitió que los pacientes del grupo de dacarbazina puedan cambiar al grupo de tratamiento con vemurafenib, siendo cambiado el protocolo en enero 14 del 2011.

En relación a los desenlaces secundarios, en el grupo de vemurafenib 106 de 219 pacientes (48%; IC 95% CI 42-55) tuvieron respuesta objetiva confirmada (RC=2 pacientes, y RP=104), en un tiempo promedio de 1.5 meses. Solo 12 de los 220 pacientes (5%; IV 95% 3-9) tratados con dacarbazina tuvieron RP (ningún paciente obtuvo RC) en un tiempo promedio de 2.7 meses.

Respecto a los efectos adversos, estos serán descritos en el siguiente reporte que corresponde a la extensión del estudio BRIM3.

McArthur et al., 2014 - Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomized, open-label study (18).

Después del análisis interino realizado en diciembre del 2010, el fabricante realizó tres análisis adicionales, dos en 2011 y el último en febrero del 2012. Los resultados del análisis hasta marzo del 2011 que incluyó al 15% (n=50) de pacientes que se



cambiaron de dacarbazina a vemurafenib, mostró que el HR censurado de la SG fue 0.44 (95% IC: 0.33 - 0.59). Los resultados del análisis hasta octubre 2011, el cual incluyó al 24% (n=81) de los pacientes que se cambiaron del grupo de tratamiento de dacarbazina a vemurafenib por progresión de enfermedad, mostraron una SG de 13.2 meses en el grupo de vemurafenib y 9.6 meses en el grupo tratado con dacarbazina (HR censurado HR 0.62; IC 95% 0.49 - 0.77).

En respuesta al grupo evaluador, el fabricante presentó también los resultados analizados hasta febrero 2012. Estos resultados incluyeron información del 34% (n=114) (34%) pacientes que se cambiaron del tratamiento con dacarbazina a vemurafenib y otros inhibidores BRAF. Los resultados sin censurar (es decir mediante análisis ITT) mostraron que el tratamiento con vemurafenib prolongó la vida en 3.3 meses respecto al tratamiento con dacarbazina (mediana de la SG fue 13.6 meses en el grupo de vemurafenib y 10.3 meses en el grupo de dacarbazina (HR no censurado 0.76; IC 95% 0.63-0.93; $p<0.01$). Asimismo, el tratamiento con vemurafenib condujo a un beneficio estadísticamente significativo de la SLP (HR 0.38; IC 95% 0.32 -0.46; $p<0.001$) comparado con dacarbazina.

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento se observaron con más frecuencia en los pacientes que recibieron vemurafenib que con dacarbazina. Los eventos adversos más comúnmente reportados (de grado 2 o más de severidad) asociados a vemurafenib en el estudio BRIM3 fueron eventos cutáneos, artralgia y fatiga. Las personas tratadas con dacarbazina experimentaron fatiga, náuseas, vómitos y neutropenia. Un total de 61 pacientes (18%) tratados con vemurafenib desarrollaron carcinoma escamocelular o queratocantoma de grado 3 de severidad, y en algunos casos, ambos casos fueron tratados con simple escisión. La proporción de pacientes que tuvo que modificar la dosis o interrumpir el tratamiento, fue mayor en el grupo asignado a vemurafenib que a dacarbazina (38% versus 16%).



V. DISCUSIÓN

No se ha identificado evidencia respecto a los efectos del uso de vemurafenib en pacientes con melanoma maligno metastásico irresecable con la mutación BRAF V600 que hayan progresado al uso de nivolumab. Solo se identificó un ensayo de fase III (estudio BRIM3) que comparó los efectos del tratamiento de vemurafenib con los de dacarbazina en pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF V600, pero sin tratamiento sistémico previo. Además, se identificó un estudio de fase II de un solo brazo que observó los efectos de vemurafenib en pacientes con tratamiento sistémico previo. Sin embargo, en este ensayo de fase II, ningún paciente recibió tratamiento previo con nivolumab. Es importante destacar la inexactitud en la población incluida en el estudio, porque a pesar de que los pacientes habían recibido tratamientos anteriores, ninguno había recibido nivolumab, el cual hasta el momento ha mostrado ofrecer un beneficio en incrementar la SG en una magnitud no observada con otras alternativas, como ipilimumab o interleuquina. Por tanto, en esta evaluación es de interés saber cuál es el beneficio que puede agregar vemurafenib a pacientes que ya fueron expuestos a un medicamento con el mayor potencial de incrementar la sobrevida.

El estudio BRIM 3 en el que se basan las GPC y la ETS incluida en esta evaluación incluyó pacientes sin tratamiento sistémico previo. En este estudio se observó que, comparado con dacarbazina, el tratamiento con vemurafenib condujo a un incremento de la mediana de la SG de aproximadamente 3.3 meses (HR no censurado 0.76; IC 95% 0.63-0.93), y también de la mediana de la SLP en 5.3 meses (HR 0.38; IC 95% 0.32 to 0.46).

Sin embargo, el modesto beneficio sugerido por el estudio BRIM3 no puede ser extendido a la población de interés de esta evaluación debido a que en este estudio todos los pacientes recibieron vemurafenib como tratamiento de primera línea, mientras que la población de interés de esta evaluación incluye pacientes que han progresado a nivolumab. Esta apreciación es importante debido a que la literatura médica ha mostrado sistemáticamente que los tratamientos previos influyen en los desenlaces clínicos, consiguiendo menor beneficio en pacientes con tratamiento previo en contraste con aquellos sin tratamiento anterior. Existen múltiples factores que pueden intervenir en estas respuestas diferenciales, como son la progresión o extensión de la enfermedad, cambios moleculares o genéticos derivados del progreso de la enfermedad, el estado general del paciente y el desarrollo de resistencias a medicamentos previos. Hasta la actualidad, no se han publicado estudios que hayan evaluado los efectos de algún medicamento en pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF V600 que progresaron al uso de nivolumab.

En el sistema de salud de EsSalud, nivolumab ha sido aprobado como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma avanzado sin especificación de tener alguna mutación en particular (19). Esta aprobación se basó en evidencia que mostró que



nivolumab aumentaba significativamente la sobrevida global respecto al tratamiento usual con dacarbazina, en pacientes con melanoma avanzado y sin tratamiento previo. El tratamiento con nivolumab incremento la SG en aproximadamente 12 meses más respecto al tratamiento con dacarbazina (20). Hasta el momento, no se ha observado un beneficio de esa magnitud con otras alternativas terapéuticas para el melanoma avanzado irresecable sin tratamiento previo.



Los tratamientos previos en un paciente con una condición de mal pronóstico influyen en su capacidad de respuesta al tratamiento subsiguiente. La progresión de la enfermedad, la condición general del paciente y la expectativa de vida posterior, pueden comportarse como factores modificadores de la respuesta de una segunda línea de tratamiento. Se desconoce en la actualidad, si el efecto de vemurafenib es independiente del uso de tratamientos previos. Sin embargo, la progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo influirá negativamente en el subsiguiente tratamiento dado la corta expectativa de vida y progresión inexorable de esta condición, considerando que los pacientes en estadio III - IV tienen un pronóstico pobre con una sobrevida promedio de 8 a 10 meses observado en estudios de cohortes grandes (21).



Además, a la falta de evidencia para los pacientes de la pregunta PICO de esta evaluación, existen problemas importantes en el perfil de toxicidad de vemurafenib. Es común encontrar más efectos adversos que los reportados en los estudios iniciales con los que se aprueba un medicamento. Tal es el caso de vemurafenib, que se ha asociado a efectos adversos severos como el carcinoma escamo celular y otras lesiones cutáneas con alto potencial de transformarse en malignas. Sin embargo, también después de su autorización, recientes reportes de casos y series de casos advierten el riesgo de nefrotoxicidad y pancreatitis con el uso de vemurafenib.



En el estudio BRIM3, se observaron significativamente mayores efectos adversos de cualquier grado de severidad, en el grupo de vemurafenib (1075 casos) comparado con los reportados en el grupo de dacarbazina (313 casos). Es decir, un paciente que recibe vemurafenib tiene más del triple de probabilidad de sufrir de algún evento adverso, respecto a dacarbazina. Ahora, los efectos mayormente reportados con dacarbazina fueron las náuseas (123 casos), la fatiga (94 casos), pero de grado de severidad 1-2. Mientras que vemurafenib se asoció con artralgia, fatiga, náuseas y variados efectos adversos cutáneos que incluyen lesiones pre-malignas y malignas. Específicamente, estos efectos de daño se son la foto sensibilidad (4%), el papiloma de piel, el queratoacantoma (10%) y el carcinoma cutáneo escamocelular (19%).



Adicionalmente, la lista de efectos cutáneos tóxicos con vemurafenib empieza a extenderse, después de su autorización por la FDA. En el estudio de Carlos et al., 2015 (22) el uso de vemurafenib en 36 pacientes en Australia con melanoma metastásico de grado III o IV se asoció con enfermedad de Grover (n=14), hiperqueratosis plantar (n=14), queratosis verrucal (n=26) y carcinoma escamocelular

(n=13), y fotosensibilidad (n=14). Los efectos foto-tóxicos dependientes de rayos ultravioletas UVA del vemurafenib son bien reconocidos y persisten a pesar de aconsejar a los pacientes respecto a las medidas protectoras en cada visita, la mayoría de los pacientes desarrollan un espectro que va desde un eritema solar leve hasta quemaduras de sol severas con o sin desarrollo de ampollas en la presencia de una mínima o indirecta exposición al sol.

Otro estudio observacional retrospectivo incluyó a 107 pacientes con melanoma estadio IIIC o IV que recibieron vemurafenib entre marzo 2010 y agosto 2013 (Sinha et al., 2015) (23). Los EA cutáneos clínicamente importantes más frecuentemente reportados fueron rash (64%), crecimientos escamo-proliferativos (41%), fotosensibilidad (40%) y carcinoma escamocelular y queratoacantoma (20%). También se reportaron unos pocos casos de dermatitis granulomatosa y linfoma cutáneo de células T. Los casos de rash se tuvieron que manejar con corticoides y modificación del medicamento. Los crecimientos escamo proliferativos se trataron con crioterapia, y escisión quirúrgica

Respecto a la nefrotoxicidad con vemurafenib, un estudio revisó sistemáticamente las lesiones en el riñón de los pacientes que usaron vemurafenib (Wanchoo et al., 2016) (24). Se observaron dos formas de toxicidad asociadas con el uso de vemurafenib, una forma aguda que aparece en la primera o segunda semanas de haber iniciado el tratamiento con vemurafenib y otra forma que aparece al primer o segundo mes de haberlo iniciado. Una de las primeras series adjuntadas en este estudio incluyó un reporte de Uthurriague et al (25) en el que se describe que 15 pacientes que usaron vemurafenib sufrieron disminución significativa de la filtración glomerular (FG). Los valores mejoraron después de suspender vemurafenib y después de reintroducirlo a bajas dosis. En esta serie no se hizo biopsias de riñón. Otro reporte trató de ocho casos en Francia (Launay-Vacher et al) (26) que presentaron una reducción de la FG entre el 20 y 74%, de los cuales, un paciente requirió de diálisis pero murió debido a la progresión de la enfermedad. Solo un caso tuvo biopsia renal en el que observó necrosis tubular aguda. Solo la cuarta parte de los pacientes recobraron la función renal, mientras que otra cuarta parte no recobró la función renal a pesar de interrumpir la administración de vemurafenib. El 30% la recobró una vez que se interrumpió el medicamento. Un análisis retrospectivo de 74 pacientes (Teuma et al) (27) con melanoma metastásico tratados con vemurafenib, observó que después de un promedio de 10 meses de tratamiento con vemurafenib, 58 pacientes (78%) desarrollaron daño renal agudo (DRA). Este daño ocurrió en los primeros tres meses de tratamiento. El tiempo promedio de aparición del daño fueron 2 meses. Cuando se compararon con los 16 pacientes que no desarrollaron DRA, no se encontraron diferencias en las presiones arteriales de base, la presencia de diabetes o enfermedades cardiovasculares. Similar a los otros casos reportados, estos pacientes con DRA se notaron más en varones. Las escasas biopsias mostraron daño tubular y fibrosis intersticial. Una reciente revisión los eventos adversos notificados al sistema

de reporte de eventos de la FDA (FAERS) que contiene datos desde el 2011 hasta el 2014 para vemurafenib (28), cuantificó 132 casos de DRA secundarios a vemurafenib. La edad promedio de los afectados fue 65 años para hombres y 59 años para mujeres. Los casos se reportaron en todas las partes del mundo, siendo los siguientes países con la mayoría de los casos: Francia, Estados Unidos y Alemania. También se reportaron 14 casos de desórdenes electrolíticos. La patología reportada en algunas biopsias de riñón son sugestivas de daño túbulo intersticial con un componente de daño agudo crónico. También se han reportado desordenes electrolíticos como hipokalemia, hiponatremia e hipofosfatemia asociados al uso de vemurafenib.

Respecto a los casos de pancreatitis, en febrero del 2015 el ministerio de salud de Canadá ha publicado una alerta de seguridad respecto al uso de Vemurafenib (29). En base al reporte de 18 casos de pancreatitis, reportados en ensayos clínicos en desarrollo, de los cuales, siete casos fueron de inicio súbito. La evaluación concluyó que existía evidencia de una asociación entre vemurafenib y la ocurrencia de pancreatitis. Esta asociación puede deberse en parte al hecho de que el medicamento puede estimular la proliferación de células que conducen a la pancreatitis por obstrucción. Consecuentemente, el ministerio de salud de Canadá ha actualizado la información de prescripción de vemurafenib incluyendo el riesgo de pancreatitis.

Después de considerar los riesgos de efectos adversos severos con el uso de vemurafenib, los probables costos asociados con el manejo de los mismos y la ausencia de evidencia directa, el balance riesgo beneficio resulta ser claramente de mayor riesgo, mayores inconvenientes para el paciente y probablemente mayores costos frente a un modesto beneficio no observado directamente en los pacientes de interés de esta evaluación. Después del uso de nivolumab, tal como lo recomiendan algunas GPC, está disponible el uso de dacarbazina, que se viene usando por más de cuatro décadas y con un perfil de toxicidad conocido y manejable.



VI. CONCLUSIONES

- Es posible redefinir los tipos de melanomas en función a la presencia de ciertas mutaciones, las cuales conducen a la activación de proteínas señalizadores mutantes que inducen la formación de tumores. Las mutaciones en el gen BRAF están presentes en el 40–70% de los melanomas, conduciendo a una activación de la proliferación celular incontrolada.
- En EsSalud está disponible el medicamento nivolumab para el tratamiento de primera línea de los pacientes con melanoma metastásico tengan o no la mutación BRAF V600. Frente a esta aprobación los clínicos plantearon la condición clínica de pacientes con melanoma metastásico positivos a la mutación BRAF V600, que progresan a pesar del tratamiento con nivolumab. Esta evaluación se centró en la búsqueda de toda la evidencia respecto a la eficacia de vemurafenib en pacientes que progresaron con nivolumab. Sin embargo, no se ha identificado evidencia respecto a la eficacia de vemurafenib en pacientes con melanoma maligno metastásico irresecable con la mutación BRAF V600 y que progresaron al uso de nivolumab.
- El estudio BRIM 3 comparó los efectos del tratamiento de vemurafenib con los de dacarbazina en pacientes sin tratamiento sistémico previo. En este estudio se observó que, comparado con dacarbazina, el tratamiento con vemurafenib incrementó la mediana de la SG en aproximadamente 3.3 meses (HR no censurado 0.76; IC 95% 0.63-0.93).
- Sin embargo, el modesto beneficio sugerido por el estudio BRIM3 no puede ser extendido a la población de interés de esta evaluación, dado que ésta evaluación de tecnología sanitaria busca saber cuál es el beneficio que puede agregar vemurafenib a pacientes que ya fueron expuestos a un nivolumab, el cual ha mostrado incrementar la sobrevida en una magnitud no observada con otras alternativas terapéuticas.
- Además, los tratamientos previos en un paciente con una condición de mal pronóstico influyen en su capacidad de respuesta al tratamiento subsiguiente. Así, la progresión de la enfermedad, la condición general del paciente y la expectativa de vida posterior, pueden ser factores modificadores de la respuesta de un segundo tratamiento. Actualmente, se desconoce si el efecto de vemurafenib es independiente del uso de tratamientos previos.
- Adicionalmente, existen problemas importantes en el perfil de toxicidad de vemurafenib. Además de haber observado que cerca de la cuarta parte de los pacientes tratados con vemurafenib sufrieron de carcinoma escamocelular o queratoacantoma, recientes reportes de series de casos advierten el riesgo de nefrotoxicidad, con disminución de la filtración glomerular con requerimiento de



diálisis algunas veces, y desordenes hidroelectrolíticos; así como casos de pancreatitis con el uso de vemurafenib.

- Después de considerar los riesgos de efectos adversos severos con el uso de vemurafenib, los probables costos asociados con el manejo de los mismos y la ausencia de evidencia directa, el balance riesgo beneficio resulta ser claramente de mayor riesgo, mayores inconvenientes para el paciente y probablemente mayores costos frente a un modesto beneficio no observado directamente en los pacientes de interés de esta evaluación.
- En EsSalud está disponible la dacarbazina, la cual puede ser considerada después del uso de nivolumab. La dacarbazina se viene usando por más de cuatro décadas y con un perfil de toxicidad conocido y manejable.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, no aprueba el uso de vemurafenib para el tratamiento de pacientes con MA (irresecable o metastásico) con mutación BRAF V600 después de progresar con nivolumab.



VII. RECOMENDACIONES

Actualmente, el Petitorio Farmacológico de EsSalud incluye dacarbazina, producto farmacéutico que algunas GPC recomiendan para el tratamiento de pacientes con melanoma maligno avanzado con mutación del BRAF/V600E que progresaron al uso de nivolumab.

Los médicos especialistas, de conocer mejores alternativas a las existentes en el mercado peruano para este tipo patología, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. J Natl Cancer Inst 2015; 107: djv048.
2. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 2010 Jan;46(2), 270-283.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016; 66:7.
4. Kang S, Barnhill RL, Mihm MC Jr, et al. Melanoma risk in individuals with clinically atypical nevi. Arch Dermatol 1994; 130:999.
5. Gutierrez, C., E. Alarcon, R. Valle, and G. Calderón. Epidemiología del melanoma maligno en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú, 2000–2004 [Malignant melanoma epidemiology, National Institute of Neoplastic Diseases, Peru, 2000–2004]. Folia Dermatol Peru 2007. 18 (1):23–27.
6. Ramos W. Informe de situación del cáncer a nivel nacional. Informe No 60-2012-GT ENT-DVE-DSVSP/DGE. Lima: Dirección General de Epidemiología, Minsa; 2012.
7. Coras N, Morales D, Yabar A, Beltran B. Prognosis of melanoma in Peru: An analysis of 410 cases. Resumen presentado en el 2013 ASCO Annual Meeting. Disponible en: <http://meetinglibrary.asco.org/content/114741-132>.
8. Saiag P, Bosquet L, Guillot B, et al. Management of adult patients with cutaneous melanoma without distant metastasis. 2005 update of the French Standards, Options and Recommendations guidelines. Summary report. Eur J Dermatol 2007 Jul;17(4), 325-331.
9. Hauschild A, Rosien F, Lischner S. Surgical standards in the primary care of melanoma patients. Onkologie 2003 Jun;26(3), 218-222.
10. Lin AY, Wang PF, Li H, Kolker JA. Multicohort model for prevalence estimation of advanced malignant melanoma in the USA: an increasing public health concern. Melanoma Res. 2012; 22:454-459.
11. Davies H, Bignell G, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002; 417: 949–954.



12. FDA. Vemurafenib. Disponible en <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm268301.htm>
13. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5: v126-32.
14. National Institute for Care and Health Excellence NICE. Melanoma: assessment and management. NICE guideline. Published: 29 July 2015. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources>
15. National Institute for Care and Health Excellence NICE "Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma". Technology appraisal guidance. Published: 12 December 2012 nice.org.uk/guidance/ta269.
16. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011 Jun 30;364(26):2507-16.
17. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med. 2012 Feb 23;366(8):707-14.
18. 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. Lancet Oncol. 2014 Mar;15(3):323-32.
19. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria n° 065 —SDEPF Y OTS-DETS IETSI-2016. Eficacia y seguridad de nivolumab en el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico). Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_065_SDEPFYOTS_DETS.pdf.
20. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):320-30.
21. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009; 27: 6199–6206.



22. Carlos G, Anforth R, Clements A, Menzies AM, Carlino MS, Chou S, Fernandez-Peñas P. Cutaneous Toxic Effects of BRAF Inhibitors Alone and in Combination with MEK Inhibitors for Metastatic Melanoma. JAMA Dermatol. 2015 Oct;151(10):1103-9.
23. Sinha R, Larkin J, Gore M, Fearfield L. Cutaneous toxicities associated with vemurafenib therapy in 107 patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma, including recognition and management of rare presentations. Br J Dermatol. 2015 Oct;173(4):1024-31.
24. Wanchoo R, Jhaveri KD, Deray G, Launay-Vacher V. Renal effects of BRAF inhibitors: a systematic review by the Cancer and the Kidney International Network. Clin Kidney J. 2016 Apr;9(2):245-51.
25. Uthuruague C, Thellier S, Ribes D et al. Vemurafenib significantly decreases glomerular filtration rate. J Eur Acad Dermatol Venerol 2014; 28: 978–979.
26. Launay-Vacher V, Zimmer-Rapuch S, Poulalhon N et al. Acute renal failure associated with the new BRAF inhibitor vemurafenib: a case series of 8 patients. Cancer 2014; 120: 2158–2163.
27. Teuma C, Muzet CP, Pelletier S et al. New insights in renal toxicity of BRAF inhibitor vemurafenib in patients with metastatic melanoma [abstract]. Cancer and Kidney International Network (CKIN), Annual Meeting, Brussels, Belgium, 2015.
28. US Food and Drug Administration. Tefinlar. Highlights of prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/202806s000lbl.pdf.
29. Health Canada. Summary Safety Review - ZELBORAF (vemurafenib) – Pancreatitis. February 2015. Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/vemurafenib-eng.php>

