



**IECS**

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD  
CLINICA Y SANITARIA

---

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Vemurafenib en combinación con  
cobimetinib en melanoma avanzado***

**Vemurafenib in combination with cobimetinib for  
advanced melanoma**

Esta es una Actualización del  
Informe de Respuesta Rápida N°  
554. Junio de 2017

Informe de Respuesta Rápida N°581

---

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) / [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

Agosto de 2017

*El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.*

## **Autores**

Dr. Gonzalez Lucas

Dr. Martín Oubiña

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dr. Agustín Ciapponi

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

*Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.*

*Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.*

**Versiones:** esta evaluación ha estado disponible por un período de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias, realizados a través del siguiente link: [clic aquí](#). Habiendo finalizado dicho periodo, la misma ha sido reemplazada por esta versión definitiva, aunque se seguirán recibiendo comentarios en forma continua a través del mismo link.

### **Informe de Respuesta Rápida N° 581**

**Vemurafenib en combinación con cobimetinib en melanoma avanzado.**

**Fecha de realización:** Agosto de 2017

ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar) / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar)

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

**Dirección**

Dr. Andrés Pichon-Riviere  
Dr. Federico Augustovski

**Coordinación**

Dr. Sebastián García Martí  
Dra. Andrea Alcaraz

**Investigadores**

Dra. Verónica Alfie  
Dr. Ariel Bardach  
Dr. Agustín Ciapponi  
Lic. Daniel Comandé  
Dr. Lucas Gonzalez  
Dr. Roberto Klappenbach  
Dra. Natacha Larrea  
Dra. Cecilia Mengarelli  
Dra. Leisa Molinari  
Dr. Martín Oubiña  
Dra. Belén Rodriguez  
Dra. Anastasia Secco  
Lic. Mónica Soria  
Dra. Natalie Soto  
Dra. Elena Tapia López  
Lic. Sacha Virgilio

**Para Citar este informe:**

Gonzalez L, Oubiña M, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. ***Vemurafenib en combinación con cobimetinib en melanoma avanzado.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 581 Buenos Aires, Argentina. Agosto 2017. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

**VEMURAFENIB EN COMBINACIÓN CON COBIMETINIB EN MELANOMA AVANZADO****CONCLUSIONES**

Evidencia de moderada calidad muestra que el uso combinado de vemurafenib y cobimetinib como primera línea de tratamiento en pacientes con melanoma irreseccable o metastático con mutación BRAF V600 está asociado a una mayor sobrevida global, libre de progresión y tasa de respuesta objetiva en comparación con vemurafenib como monoterapia.

No se encontraron estudios que compararan esta combinación con otras opciones terapéuticas actualmente consideradas como primera línea tales como ipilimumab o anticuerpos anti-PD1, aunque evidencia proveniente de comparaciones indirectas sugiere que no existirían diferencias en la sobrevida global frente a los anticuerpos nivolumab, pembrolizumab, o la combinación de dabrafenib/trametinib.

Las guías de práctica clínica de las principales sociedades de oncología consideran la combinación dentro de las opciones de tratamiento en la población mencionada, prefiriéndose su utilización como primera línea en caso de necesitarse una rápida respuesta clínica en base a la sintomatología y/o el volumen tumoral de la enfermedad. Asimismo, la mayoría de los agentes financiadores públicos y privados de países de altos ingresos contemplan el uso de ambas drogas de manera conjunta en pacientes con melanoma avanzado, en algunos casos sólo luego de alcanzar un acuerdo en el precio de venta.

**VEMURAFENIB IN COMBINATION WITH COBIMETINIB FOR ADVANCED MELANOMA****CONCLUSIONS**

Moderate quality evidence shows that first line combination therapy with vemurafenib plus cobimetinib in patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600 mutation is associated with longer overall survival and disease-free progression as well as a better objective response when compared with vemurafenib as monotherapy.

No studies were found comparing this combination with other currently used first-line therapeutic options such as ipilimumab or anti-PD1 antibodies, although evidence from indirect comparisons suggests that there would be no differences in overall survival when compared with antibodies such as nivolumab, pembrolizumab or combined dabrafenib/trametinib.

The clinical practice guidelines of the main oncology societies consider the combination among the treatment alternatives for the mentioned population; its use is preferred as first line therapy if a rapid clinical response is needed based on the disease symptoms and/or tumor burden. Furthermore, most public and private health sponsors of high-income countries consider using both drugs in combination for patients with advanced melanoma; in some cases only after reaching a retail price agreement.

## 1. CONTEXTO CLÍNICO

El melanoma es un tumor maligno que surge de células melanocíticas y principalmente involucra la piel.<sup>1</sup> En Argentina, cada año se diagnostican aproximadamente 1.400 nuevos casos y mueren 550 personas.<sup>2,3</sup> La mayoría de los casos (90%) se diagnostican en estadios tempranos siendo la escisión quirúrgica el tratamiento de elección. La tasa de supervivencia a diez años para estos tumores es de 85%.<sup>4</sup> Sin embargo, un grupo de pacientes es diagnosticado en estadios avanzados, y aproximadamente un tercio de los pacientes con enfermedad ganglionar recaerán con metástasis a distancia durante el control evolutivo. El pronóstico de los pacientes con melanoma no resecable o metastásico es pobre, con una tasa de supervivencia a 5 años menor al 25% y del 10%, respectivamente.<sup>5,6</sup>

Aproximadamente el 40-60% de los melanomas presentan una mutación en el gen BRAF que conduce a la activación constitutiva de la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK, de las siglas en inglés Mitogen-Activated Protein Kinases).<sup>6</sup> Las proteínas quinasas del gen BRAF activan las proteínas MEK1 y MEK2, lo que conduce a un aumento del crecimiento, proliferación celular y resistencia al mecanismo de apoptosis. En estos pacientes se pueden utilizar inhibidores específicos de las tirosinas quinasas asociadas a los genes BRAF (vemurafenib/dabrafenib) y/o MEK (cobimetinib/trametinib). Otras opciones terapéuticas disponibles para estos pacientes son los anticuerpos dirigidos contra el receptor de muerte celular programada 1 (PD-1, su sigla del inglés de *programmed cell death 1*) como pembrolizumab, o el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4, *Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) como el ipilimumab.<sup>4,7,8</sup>

Se postula que el bloqueo dual de la vía MAPK con vemurafenib en combinación con cobimetinib podría aumentar la supervivencia global, libre de progresión y tener una menor tasa de eventos adversos comparado con otras opciones de tratamiento en el manejo de pacientes con melanoma avanzado.

## 2. TECNOLOGÍA

El vemurafenib es un fármaco inhibidor de la proteína BRAF, mientras que el cobimetinib es un inhibidor reversible y selectivo de las MEK 1 y 2. Ambos bloquean la vía MAPK inhibiendo de este modo la proliferación celular. La dosis de inicio recomendada de vemurafenib es 960 mg (cuatro comprimidos) cada 12 horas durante 28 días, asociado a 60 mg (tres comprimidos) de cobimetinib por día durante tres semanas, seguido de 7 días de descanso. El tratamiento debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de toxicidad inaceptable.

El cobimetinib en combinación con vemurafenib, o este último como monoterapia, se encuentran autorizados para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico, o no

resecable, que presenten las mutaciones V600 en el gen BRAF por la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (Certificados N°: 56.887 y 58.061).<sup>9-14</sup>

### 3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de vemurafenib en combinación con cobimetinib en melanoma avanzado.

### 4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (Melanoma[Mesh] OR Melanom\*[tiab]) AND (MEK inhibitor I[Supplementary Concept] OR MEK inhibitor[tiab] OR cobimetinib[Supplementary Concept] OR cobimetinib[tiab] OR Cotellic[tiab]) AND( BRAF kinase inhibitor[tiab] OR "vemurafenib" [Supplementary Concept] OR vemurafenib[tiab] OR Zelboraf[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

### 5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron un ECAs, dos meta-análisis de comparaciones indirectas, cuatro GPC, una ETS y 13 documentos referentes a políticas de cobertura de distintos países.

Ascierto y col. publicaron en 2016 un ECA (estudio denominado coBRIM/NCT01689519) cuyo objetivo fue evaluar la eficacia del uso combinado de vemurafenib más cobimetinib para el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado.<sup>15</sup> Los pacientes fueron aleatorizados a recibir vemurafenib más cobimetinib o vemurafenib más placebo. El estudio incluyó 495 sujetos con un puntaje entre cero y uno en la escala del Estado Funcional del Grupo Cooperativo de Oncología de Estados Unidos (ECOG, del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*)(ver anexo 1), sin tratamiento previo y que presentaban la mutación BRAF V600. Luego de una

mediana de seguimiento de 14,2 meses, la sobrevida global (SG - ver anexo 2) fue de 22,3 meses en el grupo aleatorizado a recibir cobimetinib y vemurafenib vs. 17,4 meses en el grupo vemurafenib más placebo (HR 0,70; IC 95%: 0,55- 0,90;  $p<0,01$ ). La sobrevida libre de progresión (SLP; 12,3 vs. 7,2 meses; HR: 0,58; IC 95%: 0,46 – 0,72;  $p<0,01$ ) al igual que la tasa de respuesta objetiva (TRO; 70% vs. 50%;  $p<0,01$ ) también fue mayor en el grupo de tratamiento combinado. El perfil de seguridad para vemurafenib y cobimetinib fue tolerable. No se observaron efectos adversos nuevos al tratamiento con vemurafenib.

Daud y cols. publicaron en 2017 un meta-análisis indirecto con el objetivo de comparar la eficacia de la combinación de dabrafenib/trametinib versus vemurafenib/cobimetinib como primera línea de tratamiento en pacientes con melanoma metastásico.<sup>16</sup> Para la comparación se utilizaron los resultados de dos ECAs ( $n=1199$ ). Las características clínicas de los pacientes enrolados en los dos ECAs estaban bien equilibradas en todos los brazos de tratamiento de ambos estudios, a excepción de un enrolamiento superior de pacientes con niveles de LDH elevada (factor asociado a una menor sobrevida) en el estudio que evaluó el uso de vemurafenib/cobimetinib. No se encontraron diferencias en la SG (HR: 0,94; IC 95%: 0,68 – 1,30), la SLP (HR: 1,05; IC 95%: 0,79 – 1,40) o en la TRO (RR: 0,90; IC 95%: 0,74 – 1,10) entre ambas combinaciones. La incidencia de cualquier evento adverso (EA) relacionado con el tratamiento (RR: 0,92; IC 95%: 0,87 - 0,97), o aquellos clasificados como severos (RR: 0,71; IC 95%: 0,60 - 0,85) o la necesidad de interrumpir el tratamiento o modificar la dosis (RR: 0,77; IC 95%: 0,60 - 0,99) fueron levemente menores con el uso combinado de dabrafenib/trametinib en comparación con vemurafenib/cobimetinib.

Devji y cols publicaron en 2017 los resultados de un meta-análisis de comparaciones indirectas con el objetivo de cotejar la eficacia de las diferentes opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de melanoma avanzado con mutaciones en el gen BRAF.<sup>5</sup> Un total de 15 ECA con 6.662 pacientes fueron evaluados. Al evaluar la SG del uso combinado de inhibidores de BRAF/MEK no existieron diferencias al compararlos con el tratamiento con anti-PD1 (HR: 1,02; IC 95%: 0,72 - 1,45), pero fue superior al uso de quimioterapia (HR: 2,08; IC 95%: 1,59 - 2,71), ipilimumab (HR: 1,76; IC 95%: 1,29 - 2,40), o el uso de inhibidores de BRAF (HR: 0,69; IC 95%: 0,59 - 0,82) o MEK (HR: 2,81; IC95%: 1,80 - 4,37) de manera individual. El meta-análisis también mostró una ventaja significativa de la combinación BRAF/MEK versus todas las otras estrategias de tratamiento al evaluar la SLP o la TRO.

### **Guías de práctica clínica**

Las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del melanoma publicadas por la Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del Cáncer de los Estados Unidos (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) y la ESMO mencionan la terapia

combinada con los inhibidores BRAF/MEK (vemurafenib/cobimetinib o dabrafenib/trametinib) dentro de las opciones de tratamiento de primera o segunda línea para pacientes con metástasis o que cumplan criterios de irsecabilidad y posean la mutación V600 en el gen BRAF.<sup>7,17,18</sup> Su elección por sobre otras alternativas (pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab) es recomendada en aquellos casos que requieran una rápida respuesta clínica.

En 2016, se publicó el Consenso Interdisciplinario Europeo de Melanoma, en el que participaron el Foro Europeo de Dermatología, la Asociación Europea de Dermatología Oncológica y la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer.<sup>1</sup> En el mismo recomienda la búsqueda de mutaciones específicas (BRAF, NRAS y C-KIT) como pre-requisito para la selección del tratamiento en pacientes con melanoma avanzado. Cuando los inhibidores de BRAF son seleccionados como tratamiento, recomienda la administración conjunta con inhibidores de MEK. Sin embargo, no se expide acerca de si deberían ser utilizados como primera o segunda línea, o cual es la mejor secuencia del tratamiento dirigido e inmunoterapia.

En 2015 se publicó una GPC de la Sociedad Española de Oncología (SEOM).<sup>19</sup> En la misma se considera como tratamiento de primera línea la combinación de inhibidores BRAF/MEK, la cual es más efectiva que la monoterapia con un único inhibidor BRAF.

### ***Evaluaciones de tecnologías sanitarias***

Un informe de ETS publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) concluye que la asociación de cobimetinib y vemurafenib es superior a la monoterapia con vemurafenib en términos de TRO, SLP y SG en pacientes con melanoma y mutación V600 de BRAF.<sup>6</sup> Recomienda utilizar el tratamiento combinado una vez calculado el costo/eficacia incremental en relación al vemurafenib. Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y la tolerabilidad de trametinib-dabrafenib y cobimetinib-vemurafenib la elección entre ambas se basará en criterios de eficiencia y en el perfil de seguridad. Los pacientes con mutación de BRAF y una enfermedad muy sintomática deberían ser tratados inicialmente con terapia dirigida combinando inhibidor de BRAF y MEK frente a inmunoterapia por la mayor rapidez de la respuesta.

### ***Políticas de cobertura***

En Argentina, el uso de cobimetinib en pacientes adultos con diagnóstico de melanoma avanzado no se encuentra incorporado al Programa Médico Obligatorio, ni contemplado por el Sistema Único de Reintegro (SUR).<sup>20,21</sup> Mientras que si contempla el reintegro de vemurafenib en pacientes con melanoma avanzado, que presenten la mutación BRAF con una supervivencia mayor a los cuatro meses y ausencia de metástasis encefálicas sintomáticas.

Los financiadores de salud privados (Aetna, Cigna) de los Estados Unidos consideran médicamente necesario el uso combinado vemurafenib y cobimetinib en pacientes con

melanoma metastásico o irresecable y que presenten la mutación BRAF.<sup>22,23</sup> También es contemplado el uso combinado por los sistemas de salud pública de Australia, Alemania, y Francia solo como primera línea de tratamiento.<sup>24-26</sup>

En el Reino Unido, el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) no contempla el uso combinado de vemurafenib con cobimetinib dentro de las opciones de tratamiento.<sup>27</sup> Tampoco se encuentra incluido en el listado de drogas oncológicas del Servicio Nacional de Salud de Inglaterra (NHS, su sigla del inglés *National Health Service*).<sup>28</sup> En Canadá la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) solo recomienda su cobertura si el costo del cobimetinib combinado con vemurafenib es llevado a un valor donde resulta una opción costo-efectiva aceptable.<sup>29,30</sup> Su uso como monoterapia debería ser contemplado en pacientes sin tratamiento previo y sin metastasis encefálicas, o en caso de tenerlas deben encontrarse asintomaticos o con estabilidad de los síntomas.

### **Costos**

En Argentina, el precio de venta al público de un envase conteniendo 56 comprimidos de vemurafenib 240 mg ascendería a ARS 73.144 (pesos argentinos/julio 2017) y de 63 comprimidos de cobimetinib 20 mg a ARS 133.756, equivalentes a aproximadamente 4.235 USD (dólares estadounidenses marzo/2017) y USD 7.745 respectivamente.<sup>31-33</sup> El costo mensual de tratamiento ascendería a ARS 426.332 equivalentes a USD 24.715. Estos valores son estimados considerando el precio de venta al público, sin embargo, el costo final de compra puede variar sustancialmente como resultado de acuerdos de comercialización/negociaciones entre los financiadores y la empresa farmacéutica o los intermediarios.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2016;63:201-217.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [http://globocan.iarc.fr/old/summary\\_table\\_pop.html.asp?selection=5032&title=Argentina&sex=0&type=0&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute](http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_pop.html.asp?selection=5032&title=Argentina&sex=0&type=0&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute). Accessed March 27, 2017.
3. Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Estadísticas Vitales. Información básica. Serie 5 Número 59 Año 2015. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina; 2016: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/12/Serie5Numero59.pdf>. Accessed March 25, 2017.
4. National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma. Version 1.2017. United State; 2017: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma_blocks.pdf). Accessed March 28, 2017.
5. Devji T, Levine O, Neupane B, Beyene J, Xie F. Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced BRAF-Mutated Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA oncology*. 2017;3(3):366-373.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de cobimetinib (Cotellic®) en melanoma irreseccable o metastásico con mutación V600 de BRAF España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-cobimetinib-Cotellic-melanoma.pdf> Accessed August 21, 2017.
7. Dummer R, Keilholz U. (on behalf of the ESMO Guidelines Committee). European Society for Medical Oncology. eUpdate – Cutaneous Melanoma Algorithms. 2016: <http://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma/Cutaneous-Melanoma/eUpdate-Algorithms>. Accessed March 27, 2017.
8. Sosman J. UpToDate. Overview of the management of advanced cutaneous melanoma. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Accessed May 26, 2016.
9. U.S. Food and Drug Administration. New Drug Application (NDA): 206192. COTELLIC® (cobimetinib) tablets, for oral use United State; 2016: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/206192s001lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/206192s001lbl.pdf) Accessed August 21, 2017.
10. U.S. Food and Drug Administration. New Drug Application (NDA): 202429. ZELBORAF® (vemurafenib) tablet for oral use. United State; 2017: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/202429s012lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202429s012lbl.pdf). Accessed August 21, 2017.
11. European Medicines Agency (EMA). Cotellic/cobimetinib. EMEA/H/C/003960. United Kingdom; 2015: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003960/human\\_med\\_001925.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003960/human_med_001925.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
12. European Medicines Agency (EMA). Zelboraf/vemurafenib. EMEA/H/C/002409. United Kingdom; 2012: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002409/human\\_med\\_001544.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002409/human_med_001544.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Accessed August 21, 2017.
13. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Cotellic/Cobimetinib. Disposición 3529/17 (certificado N° 58.061). Argentina; 2017:

- [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Abril\\_2017/Dispo\\_3529-17.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Abril_2017/Dispo_3529-17.pdf). Accessed August 21, 2017.
14. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Zelboraf/Vemurafenib. Disposición 7143/12 (certificado N° 56.887). Argentina; 2012: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/diciembre\\_2012/Dispo\\_7143-12.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2012/Dispo_7143-12.pdf) Accessed August 21, 2017.
  15. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(9):1248-1260.
  16. Daud A, Gill J, Kamra S, Chen L, Ahuja A. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *Journal of hematology & oncology*. 2017;10(1):3.
  17. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26 Suppl 5:v126-132.
  18. National Comprehensive Cancer Network, Inc. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma Version 1.2017. 2016: [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/melanoma.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf). Accessed July 29, 2017.
  19. Berrocal A, Arance A, Espinosa E, et al. SEOM guidelines for the management of Malignant Melanoma 2015. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2015;17(12):1030-1035.
  20. Ministerio de Salud. Superintendencia de Servicios de Salud. Programa Médico Obligatorio (P.M.O.) Resolución 201/2002 y Anexos. Argentina; 2002: [http://www.sssalud.gov.ar/pmo/res\\_201.php](http://www.sssalud.gov.ar/pmo/res_201.php). Accessed July 29, 2017.
  21. Ministerio de Salud. Superintendencia de Servicios de Salud: Resolución 400/2016 Argentina; 2016: <https://www.boletinoficial.gob.ar/pdf/pdfAnexoPrimera/5194935A04.pdf/20161028/0>. Accessed July 29, 2017.
  22. Aetna, Inc. Specialty Pharmacy Clinical Policy Bulletins Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan: Antineoplastics. 2017: <http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2017/ANEOP/L/Antineoplastics.html> Accessed July 29, 2017.
  23. Cigna, Inc. Drug and Biologic Coverage Policy: Oncology Medications. Coverage Policy Number:1403. 2017: [https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph\\_1403\\_coveragepositioncriteria\\_oncology.pdf](https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_1403_coveragepositioncriteria_oncology.pdf). Accessed July 29, 2017.
  24. der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V – Cobimetinib Germany; 2016: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/205/>. Accessed August 21, 2017.
  25. Haute Autorité de Santé (HAS). Transparency Committee Opinion: COTELLIC (cobimetinib), anti-MEK, protein kinase inhibitor. France; 2017: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/cotelllic\\_summary\\_ct14929.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/cotelllic_summary_ct14929.pdf) Accessed July 29, 2017.
  26. Department of Health. Pharmaceutical Benefits Scheme. COBIMETINIB. Code 11074W. Australian Government; 2017: <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/11074W-11075X> Accessed August 21, 2017.
  27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma. Technology appraisal guidance [TA414]. United Kingdom; 2016: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta414>. Accessed 2017 02 13.

28. National Health Service (NHS). National Cancer Drugs Fund list - version 1.37. England; 2017: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/08/cdf-list-1.37.pdf> Accessed August 21, 2017.
29. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Provincial Funding Summary: Cobimetinib (Cotellic) for Metastatic Melanoma. Canada; 2016: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_provfund\\_cobimetinib\\_cotellic\\_metmela.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_provfund_cobimetinib_cotellic_metmela.pdf) Accessed August 21, 2017.
30. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. pan-Canadian Oncology Drug Review (pCORD). Final Recommendation: Cobimetinib (Cotellic) for Metastatic Melanoma. Canada; 2016: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_cobimetinib\\_cotellic\\_metmela\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_cobimetinib_cotellic_metmela_fn_rec.pdf) Accessed August 21, 2017.
31. Alfabeta SACIFyS. Precios de Medicamentos. MEKINIST/trametinib: 2 mg comp.x 30. Argentina; 2017: <http://www.alfabeta.net/precio/mekinist.html>. Accessed August 04, 2017.
32. Alfabeta SACIFyS. Precios de Medicamentos. TAFINLAR/dabrafenib: 75 mg cáps.duras x 28. Argentina; 2017: <http://www.alfabeta.net/precio/tafinlar.html>. Accessed August 04, 2017.
33. Banco Central de la República Argentina. Cotizaciones por fecha. Argentina; 2017: [http://www.bcra.gov.ar/PublicacionesEstadisticas/Cotizaciones\\_por\\_fecha\\_2.asp](http://www.bcra.gov.ar/PublicacionesEstadisticas/Cotizaciones_por_fecha_2.asp) Accessed August 04, 2017.

**ANEXO 1: GLOSARIO ONCOLÓGICO**

Sobrevida global (SG): tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que el paciente fallece.

Sobrevida libre de progresión (SLP)\*: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor o muerte del paciente.

Tiempo hasta la progresión (THP)\*: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor.

Sobrevida libre de enfermedad (SLE)#: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la hasta la recurrencia del tumor local/distancia, aparición de un segundo tumor de la misma localización/otra o muerte por cualquier causa.

Respuesta completa (RC)\*: desaparición de todas las lesiones.

Respuesta parcial (RP)\*: reducción  $\geq$  al 30% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones.

Progresión de enfermedad(PE)\*: Aumento  $\geq$  al 20% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones o aparición de nuevas lesiones.

Enfermedad estable(EE)\*: No cumple criterios de respuesta parcial ni de progresión.

Tasa de respuesta objetiva (TRO)\*: proporción de pacientes con RC + RP.

\* Variables subrogantes utilizadas en estadios avanzados o metastásicos.

# Variable subrogante utilizada en estadios tempranos.